

**Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży
w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem
nosa i (lub) zapaleniem spojówek,
wywołanych rodziną alergenów
będących homologami alergenu brzozy**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez ALK-Abello A/S.

Zamawiający

ALK-Abello A/S
ul. Aleja Pokoju 1
31-548 Kraków

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Klasyfikacja.....	14
2.1.2 Etiologia i patogenezę	16
2.1.3 Rozpoznawanie.....	18
2.1.4 Obraz kliniczny.....	21
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	24
2.1.6 Epidemiologia	25
2.1.7 Obciążenie chorobą	41
2.1.8 Aktualne postępowanie medyczne	54
2.1.8.1 Immunoterapia alergenowa (AIT).....	58
2.1.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	65
2.1.9.1 Podsumowanie.....	81
2.1.10 Wybór populacji docelowej	82
3 Interwencja	84
3.1 Charakterystyka interwencji.....	84
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	86
3.1.2 Przeciwwskazania.....	86
3.1.3 Przedawkowanie	87
3.1.4 Działania niepożądane	87
3.2 Status refundacyjny w Polsce	89
3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet	89
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet.....	90
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	92
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	92
4 Komparatory	94
4.1 Refundowane technologie medyczne	94
4.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów	94
4.3 Charakterystyka komparatorów	96
4.3.1 Purethal®.....	96
4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora	98
4.3.1.2 Przeciwwskazania.....	99

4.3.1.3	Przedawkowanie	99
4.3.1.4	Działania niepożądane	99
4.3.2	Staloral 300®	103
4.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora	105
4.3.2.2	Przeciwwskazania	105
4.3.2.3	Przedawkowanie	105
4.3.2.4	Działania niepożądane	105
4.3.3	Allergovit®	107
4.3.3.1	Status rejestracyjny komparatora	110
4.3.3.2	Przeciwwskazania	111
4.3.3.3	Przedawkowanie	111
4.3.3.4	Działania niepożądane	111
5	Efekty zdrowotne	115
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	117
6	Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19	118
7	Podsumowanie	120
8	Aneks	122
8.1	Refundowane technologie medyczne	122
	Spis rysunków	128
	Spis tabel	130
	Bibliografia	132

Wykaz skrótów i akronimów

AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
ANN	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
AR/C	alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
FEV ₁	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GKSw	glikokortykosteroidy wziewne
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	immunoglobuliny E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
LTRA	leki przeciwleukotrienowe (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OAS	zespół alergii jamy ustnej (ang. <i>oral allergy syndrome</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCIT	immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
sIgE	swoiste immunoglobuliny E
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
SQ-Bet	jednostka produktu Itulazax®
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy¹ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Rodzina alergenów będących homologami alergenu brzozy, w skład której oprócz brzozy (*Betula verrucosa*) wchodzi olcha/olsza (*Alnus glutinosa*), grab (*Carpinus betulus*), leszczyna (*Corylus avellana*), dąb (*Quercus alba*) i buk (*Fagus sylvatica*), stanowi główną przyczynę zimowych i wiosennych pyłkowiec w Polsce:

- niskie stężenia pyłku leszczyny i olchy obserwowane są już w styczniu, osiągając maksymalne stężenia na przełomie lutego i marca;
- pylenie brzozy zaczyna się gwałtownie w kwietniu i trwa do pierwszych dni maja;
- dąb, buk i grab najbardziej pyłą w drugiej połowie kwietnia i na początku maja.

Czas występowania sezonowego nieżytu nosa zależy od warunków klimatycznych i miejsca zamieszkania pacjenta. Przy ładnej pogodzie pyłek brzozy może uczulać przez 4-5 tygodni, natomiast przy zlej - krócej, lecz silniej. Pyłek brzozy w czasie sezonu pylenia (od pierwszego dnia) osiąga bardzo wysokie stężenia w powietrzu atmosferycznym, a stopień nasilenia objawów chorobowych zależy od stopnia ekspozycji. Należy pamiętać, że lotne pyłki przemierzają z wiatrem bardzo duże odległości, nawet do 200 km (Rapiejko 2012, Szczeklik 2024, WSSE 2023).

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012a). Alergiczny nieżyt nosa wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z alergicznym zapaleniem spojówek, astmą alergiczną i egzemą.

Alergiczne zapalenie spojówek (AC, ang. *allergic conjunctivitis*) jest skutkiem reakcji nadwrażliwości alergicznej typu I na alergeny powietrzno pochodne. Omawiana reakcja alergiczna, pomimo że zwykle nie zaburza funkcjonowania narządu wzroku, za sprawą swojej uciążliwości przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych, zwłaszcza dzieci i młodzieży, których najczęściej dotyczy. Często współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z ANN i astmą. Alergiczne zapalenie spojówek stanowi ~98% przypadków chorób alergicznym oczu (Szczeklik 2024, Villegas 2020).

Objawy kliniczne u osób uczulonych na alergeny pyłku brzozy pojawiają się nagle, bez stopniowo rozwijających się objawów wstępnych, zauważalnych w przypadku uczulenia na inne alergeny. Jest to spowodowane gwałtownym początkiem pylenia brzozy i wystąpieniem bardzo wysokich wartości stężenia pyłku w pierwszych dniach sezonu pylenia. Dominują objawy typowe dla okresowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek, m.in. wodnista wydzielina z nosa, świąd nosa, kichanie, upośledzenie drożności nosa, łzawienie, zaczerwienie i pieczenie spojówek (Rapiejko 2012). W dniach o bardzo wysokim stężeniu pyłku brzozy w atmosferze, szczególnie u osób z objawami niedrożności nosa, występują objawy astmy pyłkowej - duszność, napadowy kaszel, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej (wielokrotnie wzrasta liczba przyjęć do szpitali w stanach znacznej niewydolności oddechowej) (Rapiejko 2012). U osób uczulonych lekko lub umiarkowanie objawy ograniczają się zazwyczaj do alergicznego nieżytu nosa czy zapalenia spojówek, natomiast u silnie nadwrażliwych mogą pojawiać się napady astmy, a także obrzęk ust lub pokrzywka na skórze.

Bardzo istotną cechą rodziny alergenów będących homologami alergenu brzozy są **pyłkowo-pokarmowe reakcje krzyżowe**, bowiem będąc pod wpływem działania jednego alergenu chorzy zdecydowanie silniej reagują na inny alergen, zwłaszcza zbliżony pod względem budowy chemicznej. Zatem chorzy pierwotnie uczuleni na pyłek drzew wtórnie rozwijają alergię pokarmową, w następstwie czego rozwija się **zespół alergii jamy ustnej** (ang. *oral allergy syndrome*, OAS) - u chorych pojawiają się charakterystyczne zmiany w postaci pokrzywki kontaktowej, obrzęku w obrębie jamy ustnej i rąk, pieczenia, mrowienia języka, uczucia bólu i przeszkody w gardle, chrypki, duszności, łzawienia i zapalenia spojówek.

Alergeny pyłku brzozy są w Europie i Polsce, po alergenach pyłku traw, najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i atopowej astmy pyłkowej (Rapiejko 2012). W badaniu *Global Asthma and Allergy European Network* (GA²LEN) wykazano, że uczulenie na pyłek brzozy występuje u średnio 24,2% Europejczyków (27,7% Polaków), przy czym alergię istotnie klinicznie występują u 19,6% Europejczyków (19,6% Polaków). Uczulenia na pyłek olchy i leszczyny występowały z częstością odpowiednio 21,2% i 22,8% w Europie (w Polsce 22,8% i 22,3%), przy czym alergię istotnie klinicznie to odpowiednio 16,2% i 17,1% (w Polsce 13,6% i 13,3%) (Burbach 2009).

Na całkowite **obciążenie chorobą** w przypadku dzieci z AR/C wpływ mają:

- choroby współistniejące:
 - oko: zapalenie spojówek;
 - górne drogi oddechowe: przerost migdałka gardłowego, dysfunkcje trąbki słuchowej, zapalenie krtani, polipy nosa, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem lub bez, zapalenie gardła, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych;
 - dolne drogi oddechowe: astma, zapalenie oskrzeli, świszczący oddech, infekcje dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc);
 - skóra: atopowe zapalenie skóry/egzema, pokrzywka/wysypka skórna;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: eozynofilowe zapalenie przelyku, alergię pokarmową, refluks żołądkowo-przelykowy, zespół pyłkowo-pokarmowy;

- układ kostny: wady zgryzu;
- ośrodkowy układ nerwowy: zaburzenia aktywności i uwagi, niepokój, depresja, ból głowy, ból ucha/twarzy, zaburzenia snu;
- zwiększone ryzyko infekcji (np. zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego);
- zwiększone ryzyko hospitalizacji (np. z powodu zaostrzenia astmy);
- zaburzenia snu (np. nocne przebudzenia, zaburzenia oddychania podczas snu);
- negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne (np. depresja, niepokój);
- zaburzenia rozwoju i zachowania (np. autyzm, ADHD);
- zaburzenia funkcji poznawczych i uczenia się (np. słaba koncentracja);
- częstsza nieobecność w szkole i zmniejszona produktywność (np. gorsze wyniki egzaminów);
- ograniczenie codziennych aktywności (np. sportowych, społecznych) (Hamelmann 2024a).

Wymienione powyżej parametry istotnie wpływają na jakość życia dzieci, jak również ich opiekunów i całej rodziny. Nie należy również zapominać o istotnych kosztach społecznych choroby, wynikających z obniżonej produktywności dzieci i ich opiekunów.

Celem leczenia AR/C jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację choroby, skuteczność i skutki uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie niefarmakologiczne (tj. unikanie alergenów, co często jest niewykonalne), leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

W AR/C wielu pacjentów polega na farmakoterapii, na przykład doustnymi lub miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami donosowymi, miejscowymi kromoglikanami lub antagonistami receptora leukotrienowego. Jednak te terapie nie zmieniają naturalnej historii choroby i mogą również wywoływać działania niepożądane. Dodatkowo, pomimo przyjmowania leków, znaczna liczba pacjentów nadal doświadcza objawów, które pogarszają ich jakość życia (EAACI 2018).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na AR/C jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Immunoterapia alergenowa (AIT) polegająca na **podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT)** podaniu alergenu (alergenów) może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy, ale także przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, które mogą utrzymywać się przez lata po odstawieniu leczenia. Immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (EAACI 2018). Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę choroby oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na

zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na AR/C, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę (Pawliczak 2023).

Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórna lub podjęzykową) mechanizmy AIT są podobne i wiążą się z działaniem przeciwzapalnym poprzez modyfikację funkcji limfocytów Th2, regulatorowych T (Treg), oraz B (Breg), komórek dendrytycznych, komórek ILC (i innych), komórek nabłonkowych i makrofagów biorących udział w patogenezie zapalenia alergicznego (Szczeklik 2024).

Wśród zalet SLIT w wytycznych europejskich wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do wad SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w gabinecie lekarskim; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane (EAACI 2018). W związku z wyżej wymienionymi wadami i zaletami SLIT i SCIT, SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020).

Lek Itulazax® zawiera wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), w związku z czym powinien przejmować głównie rynek preparatów zawierających 100% wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), jednak zgodnie z danymi literaturowymi (Kleine-Tebbe 2020, Denton 2025) wyciąg alergenowy pyłku brzozy jest równie skuteczny w populacji pacjentów uczulonych wyłącznie na pyłek brzozy oraz u pacjentów uczulonych na pyłek innych drzew należących do grupy homologicznej brzozy, co odzwierciedla treść wskazania rejestracyjnego (ChPL Itulazax). W związku z tym, preparat Itulazax® może przejmować również rynek leków zawierających w swoim składzie mieszanki alergenów pyłku drzew, takich jak brzoza (*Betula verrucosa*), olcha (*Alnus glutinosa*), grab (*Carpinus betulus*), leszczyna (*Corylus avellana*), dąb (*Quercus alba*) i buk (*Fagus sylvatica*).

W Polsce spośród wyciągów alergenowych pyłku drzew u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat refundowany jest jedynie preparat Purethal® (brzoza 100% oraz mieszanka alergenów brzozy, olchy i leszczyny) w postaci SCIT (Obwieszczenie MZ). Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT, zwłaszcza w postaci preparatu SCIT, wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego produktem Staloral 300® (100% brzoza - kod 615) i Allergovit® (brzoza 100% lub mieszanka brzoza 35%, olcha 30% i leszczyna 35%) (Indeks Leków MP), stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Itulazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłek brzozy preparatów SLIT), rozpocznie

terapię refundowanym preparatem Itulazax®. W związku z powyższym, **komparator główny** w niniejszej analizie stanowi preparat **Purethal® Brzoza** i **Purethal® Drzewa** (ze względu na dostępność w ramach wykazu leków refundowanych), natomiast komparatory dodatkowe – preparaty **Staloral 300® Brzoza**, **Allergovit® Brzoza** i **Allergovit® Drzewa** dostępne w ramach rynku prywatnego. Wskazane w Indeksie Leków Medycyny Praktycznej leki Catalet D i Perosall D, zawierające mieszanki alergenów olchy, brzozy i leszczyny pospolitej, zgodnie z portalem GdziePoLek nie są dostępne w żadnej aptece w kraju, w związku z czym nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Itulazax® (standaryzowany wyciąg alergenowy 12 SQ-Bet) u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w porównaniu do preparatów Purethal® Brzoza, Purethal® Drzewa, Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa. Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji i komparatorów, w których oceniono predefiniowane na podstawie wytycznych (AOTMiT 2016, WAO 2007, EMA 2009, EAACI 2014, EMA 2015) istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w analizowanej jednostce chorobowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (<i>Betula verrucosa</i>), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	Komparatory główne (refundowane): • Purethal® Brzoza, alergoid pyłku brzozy, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań. • Purethal® Drzewa, alergoid pyłku brzozy, olchy i leszczyny, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań. Komparatory dodatkowe (nierefundowane): • Staloral 300® Brzoza, wyciąg alergenowy pyłku brzozy w stężeniu 10 IR/ml i 300 IR/ml, roztwór do stosowania podjęzykowego. • Allergovit® Brzoza, alergoid pyłku brzozy w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań. • Allergovit® Drzewa, alergoidy pyłku brzozy, olchy i leszczyny w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań.

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergiczných w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, • odsetek dni ciężkich/z dobrym samopoczuciem/bez objawów, • odsetek pacjentów bez objawów/bez użycia leków objawowych; • odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, • zużycie leków dorażnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, • jakość życia, • satysfakcja/zadowolenie z leczenia; • stężenie przeciwciał IgE, IgG₄, czynników blokujących IgE, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.). Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przełyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy¹ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;

¹ Grupa homologiczna brzozy: *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rodzina alergenów będących homologami alergenu brzozy, w skład której oprócz brzozy (*Betula verrucosa*) wchodzi olcha/olsza (*Alnus glutinosa*), grab (*Carpinus betulus*), leszczyna (*Corylus avellana*), dąb (*Quercus alba*) i buk (*Fagus sylvatica*), stanowi główną przyczynę zimowych i wiosennych pyłkownic w Polsce:

- niskie stężenia pyłku leszczyny i olchy obserwowane są już w styczniu, osiągając maksymalne stężenia na przełomie lutego i marca;
- pylenie brzozy zaczyna się gwałtownie w kwietniu i trwa do pierwszych dni maja;
- dąb, buk i grab najbardziej pyłą w drugiej połowie kwietnia i na początku maja.

Alergeny pyłku brzozy są w Europie i Polsce, po alergenach pyłku traw, najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i atopowej astmy pyłkowej. Czas występowania sezonowego nieżytu nosa zależy od warunków klimatycznych i miejsca zamieszkania pacjenta, np. w Polsce pylenie brzozy przypada na drugą połowę kwietnia i pierwsze dni maja, w Moskwie kilka tygodni później niż w Warszawie, a w Neapolu już pod koniec stycznia, a nawet pod koniec grudnia. Przy ładnej pogodzie pyłki brzozy mogą uczulać przez 4-5 tygodni, natomiast przy zlej - krócej, lecz silniej. Pyłek brzozy w czasie sezonu pylenia (od pierwszego dnia) osiąga bardzo wysokie stężenia w powietrzu atmosferycznym (w pobliżu kwitnącego drzewa stężenie pyłku może przekraczać 16,2 mln ziaren w 1 m³ powietrza, podczas gdy poziom, przy którym pojawiają się objawy alergii na pyłek brzozy u ponad 95% uczulonych w Polsce to około 80 ziaren w 1 m³ powietrza), a stopień nasilenia objawów chorobowych zależy od stopnia ekspozycji. Należy pamiętać, że lotne pyłki przemierzają z wiatrem bardzo duże odległości, nawet do 200 km (Rapiejko 2012, Szczeklik 2024, WSSE 2023).

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/AR, ang. *allergic rhinitis*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012a). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w polskiej populacji pediatrycznej wynosi około 20% (Willak-Janc 2013). Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz u dzieci i młodzieży, ale choroba może rozpocząć się w każdym wieku (Szczeklik 2024). Z wiekiem zachorowalność na AR zmniejsza się (Rutkowski 2008). W przebiegu procesu zapalnego pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów, trwających co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej 2 kolejne dni: wyciek z nosa (przedni lub tylny), świąd nosa, napadowe kichanie i zatkanie nosa. Symptomy te mogą ustępować samoistnie lub pod wpływem leczenia (Emeryk 2012a, Szczeklik 2024). Wraz z ANN bardzo często występują inne choroby alergiczne, w tym alergiczne zapalenie spojówek, astma i egzema (Szczeklik 2024). Alergiczny nieżyt nosa spowodowany przez pyłki roślin jest inaczej nazywany katarem siennym lub pyłkownicą. Ten typ alergicznego nieżytu nosa określa się też jako sezonowy,

ponieważ powtarza się zazwyczaj co roku w określonych miesiącach odpowiadających sezonowi kwitnienia rośliny, na którą chory jest uczulony (MP AR 2022).

Alergiczne zapalenie spojówek (AC, ang. *allergic conjunctivitis*) jest skutkiem reakcji nadwrażliwości alergicznej typu I na alergeny powietrznopochodne. Charakterystyczne objawy AC to świąd, przekrwienie i obrzęk spojówek, łzawienie, obrzęk powiek, czasami zmiany skórne wokół oczu. Omawiana reakcja alergiczna, pomimo że zwykle nie zaburza funkcjonowania narządu wzroku, za sprawą swojej uciążliwości przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych, zwłaszcza dzieci i młodzieży, których najczęściej dotyczy. Często współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z ANN i astmą. Alergiczne zapalenie spojówek stanowi ~98% przypadków chorób alergicznych oczu (Szczeklik 2024, Villegas 2020).

2.1.1 Klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa można podzielić ze względu na czas trwania objawów, nasilenie objawów, alergeny wywołujące objawy oraz postać.

Ze względu na alergeny wywołujące objawy AR dzieli się na:

- sezonowy - wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny - wywołany przez alergeny całoroczne (Szczeklik 2024).

Dotychczasowy podział ze względu na alergeny wywołujące objawy AR zastąpiono podziałem wg kryterium częstości występowania objawów lub ze względu na ich nasilenie. Rodzaje alergicznego nieżytu nosa wg klasyfikacji ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2024, Fornal 2015, Schuler 2019).

Alergiczny nieżyt nosa	Opis
Podział ze względu na czas trwania objawów	
okresowy AR	trwający mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie
przewlekły AR	trwający więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie
Podział ze względu na nasilenie objawów	
łagodny AR	nie jest spełnione żadne z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy
umiarkowany lub ciężki AR	spełnione jedno lub więcej z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienia wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy (niektórzy wyróżniają postać ciężką, jeśli spełnione są wszystkie wymienione kryteria)

W celu rozróżnienia pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR, opracowano zmodyfikowaną klasyfikację ARIA, m-ARIA (Valero 2007, Valero 2010). AR zgodnie z klasyfikacją m-ARIA dzieli się na:

- łagodny (analogicznie jak w podstawowej klasyfikacji ARIA),
- umiarkowany (spełnione jedno do trzech kryteriów, patrz powyższa tabela),

- ciężki (spełnione cztery kryteria; patrz powyższa tabela).

Podział AR ze względu na postać:

- uogólniony - z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub swoistymi IgE (sIgE) w surowicy;
- miejscowy (tzw. entopia; u 20-40% chorych) - z ujemnymi wynikami punktowych testów skórnych i sIgE w surowicy, ale dodatniej próbie prowokacyjnej z alergenem i obecnością sIgE w wydzielinie z nosa.

Wyróżnia się następujące obrazy kliniczne **alergicznego zapalenia spojówek**:

- ostre (ang. *acute allergic conjunctivitis*, AAC) - reakcja nadwrażliwości spojówki po ekspozycji na alergen w dużym stężeniu (np. sierść zwierząt, pyłki roślin, lek lub konserwant); objawy utrzymują się zwykle 24-48 h;
- okresowe (ang. *intermittent conjunctivitis*, IAC), zwane uprzednio sezonowym - reakcja nadwrażliwości spojówki występująca sezonowo u osób uczulonych na pyłki roślin (np. traw, drzew lub chwastów);
- przetrwałe (ang. *perennial allergic conjunctivitis*, PAC), zwane uprzednio całorocznym - przewlekła reakcja nadwrażliwości spojówki występująca przez cały rok u osób uczulonych na alergeny całoroczne (np. roztocze, pleśnie, zwierzęta domowe);
- zawodowe (ang. *occupational allergic conjunctivitis*, OAC) - przebieg kliniczny jak PAC, objawy występują i ulegają zaostrzeniu po ekspozycji na alergen w miejscu pracy chorego (Szczeklik 2024).

Według *Ocular Allergy Group of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) zaburzenia nadwrażliwości powierzchni oka można podzielić na dwa rodzaje (Villegas 2020, Fauquert 2016, Leonardi 2012) - patrz Tab. 3:

- alergiczna nadwrażliwość oczu - powodowana zarówno poprzez mechanizmy IgE-zależne jak i IgE-niezależne;
- niealergiczna nadwrażliwość oczu.

Tab. 3. Klasyfikacja zaburzeń nadwrażliwości powierzchni oka (Villegas 2020).

Alergiczna nadwrażliwość oczu		Niealergiczna nadwrażliwość oczu
Mechanizmy IgE-zależne	Mechanizmy IgE-niezależne	Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (ang. <i>giant papillary conjunctivitis</i> , GPC)
Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>seasonal allergic conjunctivitis</i> , SAC)	Kontaktowe zapalenie powiek i spojówek (ang. <i>contact blepharoconjunctivitis</i> , CBC)	Zapalenie spojówek w wyniku podrażnienia (ang. <i>irritative conjunctivitis</i>)
Całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>perennial allergic conjunctivitis</i> , PAC)	Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>vernal keratoconjunctivitis</i> , VKC)	Zapalenie powiek w wyniku podrażnienia (ang. <i>irritative blepharitis</i>)
Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek	Atopowe zapalenie rogówki i spojówek (ang. <i>atopic keratoconjunctivitis</i> , AKC)	Inne/ postacie graniczne

Alergiczna nadwrażliwość oczu		Niealergiczna nadwrażliwość oczu
Atopowe zapalenie rogówki i spojówek		

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka rozwoju AR są dodatni wywiad rodzinny w kierunku AR oraz osobniczy w kierunku innych chorób atopowych - zwłaszcza alergii pokarmowej w dzieciństwie (Szczeklik 2024).

Do czynników etiologicznych alergicznego nieżytu nosa należą (Szczeklik 2024):

- alergeny wziewne:
 - pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) - trawy użytkowe, rośliny uprawne i drzewa;
 - roztocze - najważniejsze są alergeny roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) oraz roztoczy magazynowych (np. *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*); roztocze kurzu domowego żywią się złuszczonej naskórkiem i są szczególnie liczne w materacach, pościeli, dywanach i tapicerce mebli; chorzy mają objawy całoroczne z zaostrzeniem w szczytowym okresie występowania roztoczy (wrzesień-październik i kwiecień-maj); objawy nasilają się podczas odkurzania, po kontakcie z zakurzonymi przedmiotami i ubraniami;
 - naskórek i wydzieliny (ślina, mocz) zwierząt (sierść jest tylko nośnikiem tych alergenów);
 - pleśnie i grzyby drożdżopodobne;
 - inne (np. karaluchy i figowiec benjamina, tj. fiskus);
- alergeny pokarmowe: rzadko i raczej nie w postaci izolowanej;
- alergeny zawodowe:
 - lateks;
 - związki o dużej masie cząsteczkowej - lateks, białka roślinne i zwierzęce, enzymy w środkach czystości i używane w przemyśle farmaceutycznym, które powodują zwykle reakcje IgE-zależne;
 - związki o małej masie cząsteczkowej - m.in. diizocyjaniany, bezwodniki kwasów, metale (np. nikiel, chrom, sole platyny), barwniki.

W Polsce więcej chorych uczulonych jest na roztocze kurzu domowego niż na pyłki. Ekspozycja na alergeny może wywołać objawy nieżytu nosa (Brzoźnowski 2009).

Objawy alergicznego nieżytu nosa występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do

kilkudziesięciu minut pojawia się wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd, a nieco później upośledzenie drożności nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej, trwająca zwykle 2-4 godz.). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się w błonie śluzowej nosa, m. in. eozynofików, mastocytów i limfocytów (tzw. późna faza reakcji alergicznej - występuje po 6-12 h, trwa nawet do ok. 48 godz.). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych wydzielających mediatory zapalne, cytokiny i chemoatraktanty dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalenia oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa (Szczeklik 2024).

Alergiczne zapalenie spojówek jest klasyczną reakcją nadwrażliwości alergicznej typu I na różne alergeny, najczęściej pyłki traw, drzew i chwastów oraz sierść zwierząt i roztocze. W następstwie tej reakcji dochodzi również do zaburzenia funkcji filmu łzowego, stąd zespół suchego oka występuje w 50% przypadków alergii ocznych (Szczeklik 2024).

Zanieczyszczenia powietrza, takie jak ozon, dwutlenek siarki i azotu, pył zawieszony, dym papierosowy, ultradrobne cząstki powstające do spalania biomasy i paliw w kuchenkach, spaliny samochodowe (zwłaszcza emitowane przez silniki Diesla), mogą nasilać objawy AR, ale nie są jego bezpośrednią przyczyną (Szczeklik 2024). Składniki zanieczyszczeń powietrza mogą wpływać na właściwości uczulające ziaren pyłku - stwierdzono, że brzozy rosnące na terenach miejskich w pobliżu ruchliwych ulic wydzielają więcej alergenów niż drzewa rosnące z dala od ruchu samochodowego. Z drugiej strony ozon, tlenki azotu i inne składniki zanieczyszczeń przemysłowych mogą uszkadzać nabłonek dróg oddechowych, ułatwiając wnikanie alergenów. Alergeny pyłku brzozy, z uwagi na bardzo częste uczulenie na alergeny pyłku brzozy w Europie Centralnej i Północnej, są najczęstszą przyczyną schorzeń alergicznych dróg oddechowych występujących wiosną (Rapiejko 2012).

Zmiany chorobowe związane z zespołem alergii jamy ustnej (ang. *oral allergy syndrome*, OAS) w typowych przypadkach powstają u osób obciążonych atopią, szczególnie jeśli występuje ona u obojga rodziców. Inne choroby alergiczne współistnieją rzadko, jednak w dzieciństwie część chorych z OAS przechodzi atopowe zapalenie skóry, zazwyczaj krótkotrwałe i o niewielkim nasileniu. W kilka lub kilkanaście lat później występuje alergiczny nieżyt nosa, w Polsce prawie zawsze związany z pyleniem brzozy. Po jakimś czasie pojawiają się objawy OAS. Odsetek chorych, u których rozwija się OAS, jest różny (w poszczególnych ośrodkach 20-80% chorych z pyłkowicą). W powstawaniu zespołu alergii jamy ustnej pewną rolę odgrywa alergia subkliniczna ("niema"). W przypadku alergii wziewnej (na pyłki drzew, rzadziej traw) jej rola jest niewielka. Znacznie większe znaczenie ma natomiast w przypadku alergii pokarmowej. U pacjentów z OAS nietolerujących wielu owoców i/lub warzyw nieraz stwierdza się dodatnie wyniki prób punktowych lub RAST z innymi alergenami pochodzenia roślinnego, które osoby te aktualnie dobrze znoszą. Prawdopodobnie niekiedy subkliniczna alergia ma znaczenie rokownicze i zapowiada nietolerancję nowych owoców lub warzyw. Kiedy indziej jednak są to tzw. bliźny immunologiczne, będące pozostałością alergii klinicznie jawnej, która już minęła. Należy pamiętać, że pyłek wszystkich wymienionych roślin początkowo daje odczyny krzyżowe z alergenami ciepłochwiejnymi owoców i warzyw, a dopiero po jakimś czasie z alergenami termostabilnymi (Rapiejko 2012).

2.1.3 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania AR jest wywiad oraz dodatni wynik punktowych testów skórnych lub oznaczenia sIgE (Szczeklik 2024).

Rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa można ustalić gdy spełnione są następujące kryteria: 1) zidentyfikowano alergen (wywiad, badania alergologiczne), 2) ustalono związek przyczynowy między narażeniem na dany alergen, a wystąpieniem objawów choroby (wywiad, obserwacja), 3) potwierdzono udział mechanizmów immunologicznych (najczęściej IgE-zależnych) w patogenezie choroby. Podstawą rozpoznania jest dobrze wykonany wywiad i szczegółowe badania pomocnicze (Emeryk 2012b).

Bardzo ważny jest wywiad rodzinny w kierunku występowania chorób alergicznych u najbliższych członków rodziny. Należy szczegółowo określić początek obecnej choroby, jej przebieg, charakter dolegliwości i związek ze schorzeniami towarzyszącymi. Wywiad powinien zawierać pytania dotyczące nasilenia, czasu trwania czy sezonowości objawów. Należy również ustalić czas pojawienia się objawów, wpływ objawów chorobowych na naukę lub pracę, sposób spędzania wolnego czasu i uprawiane hobby (jakość życia pacjenta) oraz czy atopia występowała wcześniej u pacjenta lub u rodziny. Ważna jest również ocena odpowiedzi na stosowane dotychczas leczenie farmakologiczne i/lub immunoterapię swoistą, biorąc pod uwagę skuteczność i działania niepożądane leczenia (Emeryk 2012b).

Należy również pamiętać, że katar trwający powyżej 2 tygodni może mieć podłoże alergiczne. W procesie rozpoznawania alergicznego nieżytu nosa ważna jest powtarzalność objawów w określonych sytuacjach po kontakcie z możliwym alergenem (Emeryk 2012b).

Do badań pomocniczych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi - czułość i swoistość ~80%; ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, a dodatni nie oznacza objawowego AR (u 30-50% osób wyniki testów skórnych są dodatnie, mimo że nie występują u nich objawy alergii);
 - stężenie swoistej IgE (sIgE) w surowicy (nie wykonuj jako badania przesiewowego) - czułość 67-96%, swoistość 80-100%; w razie rozbieżności między objawami klinicznymi a wynikami testów skórnych i oznaczeń sIgE w surowicy oraz w celu odróżnienia pierwotnego uczulenia od reakcji krzyżowej (np. przed planowaną swoistą immunoterapią alergenową) lub w celu oceny ryzyka ciężkiej anafilaksji rozważ oznaczenie sIgE przeciwko komponentom alergenowym naturalnym i rekombinowanym (diagnostyka molekularna); nie zaleca się oznaczania IgE całkowitych w surowicy jako badania przesiewowego przy podejrzeniu AR, ze względu na zbyt małą czułość i swoistość;
 - swoista donosowa próba prowokacyjna - rozważ w razie sprzecznych wyników punktowych testów skórnych i sIgE, podejrzenia miejscowego ANN, różnicowania dominującego alergenu w polialergii lub bezobjawowej alergizacji z klinicznie istotnym AR;

- rinoskopia przednia i endoskopia nosa:
 - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą lub śluzową wydzieliną (gęstą w przewlekłym AR), błona śluzowa biała lub sinawa, może być przekrwiona, niekiedy polipy, nie jest rutynowym badaniem w diagnostyce AR;
- badania dodatkowe (mają znaczenie pomocnicze oraz w diagnostyce różnicowej):
 - badanie cytologiczne wymazu z nosa - zwiększony odsetek eozynofili $\geq 2\%$ (zwykle w okresie zaostrzenia), mastocytów lub bazofilów, komórek kubkowych $>50\%$; wyniki nie są swoiste dla AR i są podobne w nieżycie niealergicznym;
 - badania drożności nosa - przednia aktywna rynomanometria w celu oceny oporów w jamie nosowej, rymetria akustyczna (ocena m.in. pól przekroju w jamach nosa), szczytowy wdechowy przepływ nosowy;
 - TK (tomografia komputerowa) nosa i zatok przynosowych - wskazana w diagnostyce współistniejącego zapalenia zatok przynosowych;
 - spirometria podstawowa - w kierunku współistnienia astmy, konieczna u wszystkich chorych z AR (Szczeklik 2024).

Konieczne jest również przeprowadzenie rozpoznania różnicowego pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, a innymi nieżytami nosa:

- nieżyt nosa o innej etiologii:
 - infekcyjny - wirusowy, bakteryjny lub grzybiczy;
 - starczy - zwykle >65 . rż., wodnisty wyciek z nosa w wyniku zaburzenia mechanizmów regulacji wegetatywnej oraz zmian naczyniowych i zaniku podporowych tkanek strukturalnych nosa;
 - pokarmowy - wodnisty wyciek z nosa w mechanizmie odruchowym na pokarmy, barwniki, środki konserwujące i napoje alkoholowe;
 - hormonalny - może występować w czasie cyklu miesięczkowego, w okresie pokwitania, podczas ciąży (najbardziej nasilony w III trymestrze) i u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz w niedoczynności tarczycy lub akromegalii;
 - zawodowy;
 - polekowy - obrzęk błony śluzowej nosa wywołany głównie przez leki sympatykomimetyczne stosowane miejscowo (przy stosowaniu przewlekłym wywołują wtórne ograniczenie drożności nosa - obrzęk i niekiedy nieodwracalny przerost błony śluzowej), rzadziej przez kwas acetylosalicylowy (ASA) i inne NSLPZ, inhibitory konwertazy angiotensyny, B-blokery stosowane miejscowo (krople do oczu) lub doustnie, leki przeciwdepresyjne, rezerpinę, metyldopę, antagonistów receptora α -adrenergicznego, chlorpromazynę, inhibitory fosfodiesterazy typu 5;
 - idiopatyczny (dawniej nazywany naczynioruchowym) - wywołany rozszerzeniem naczyń i obrzękiem błony śluzowej w odpowiedzi na czynniki

chemiczne lub fizyczne (np. suche i zimne powietrze albo stężone środki chemiczne), prawdopodobnie wskutek pobudzenia włókien nerwów czuciowych i nerwów błędnych, zazwyczaj bez świądu nosa i kichania;

- zanikowy - postępujący zanik błony śluzowej i kostnego rusztowania nosa z poszerzeniem przewodów nosowych, wypełnionych strupami, prowadzi do ograniczenia drożności nosa i suchości błony śluzowej, upośledzenia węchu i stałego uczucia przykrego smaku w ustach, zwykle u osób w podeszłym wieku, niekiedy postać jatrogena - nadmierna utrata błony śluzowej nosa w wyniku operacji, m.in. małżowin nosowych;
- eozynofilowy - może przebiegać z nadwrażliwością na NSLPZ lub bez niej (niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią [NARES]); charakteryzuje się obecnością eozynofili (zwykle >20%), niekiedy też mastocytów w błonie śluzowej nosa i całorocznymi objawami, bez cech atopii;
- związany z donosowym zażywaniem kokainy, która może spowodować wyciek wodnistej wydzieliny, upośledzenie węchu i perforację przegrody nosowej.
- inne choroby: polipy nosa i zatok przynosowych, zapalenie zatok przynosowych, skrzywienie przegrody nosa, przerost małżowin nosowych dolnych lub środkowych, przerost migdałka (zwykle gardłowego), ciało obce w nosie, nowotwory nosa, zaburzenia struktury lub czynności rzęsek, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, wady czynnościowe nosa (np. zapadanie się tzw. zastawki nosa przy oddychaniu), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, sarkoidoza, mukowiscydoza (Szczeklik 2024).

W poniższej tabeli przedstawiono sposób różnicowania przeziębienia i alergicznego nieżytu nosa.

Tab. 4. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2024).

Cecha	Przeziębienie	Alergiczny nieżyt nosa
zatkanie nosa	często, zwykle znaczne	często, zmienne
kichanie	zwykle	często
świąd nosa	nigdy	zwykle
ból nosa	zwykle	nigdy
świąd oczu	rzadko	często
kaszel	często	dość często
gorączka	rzadko	nigdy
uogólniony ból	nieznaczny	nigdy
zmęczenie, osłabienie	nieznaczne	niekiedy, nieznaczne
ból gardła	często	nigdy
świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

Istotną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa, w tym lokalnego alergicznego nieżytu nosa odgrywa donosowa próba prowokacyjna z alergenem. Donosowa próba prowokacyjna definiowana jest jako „metoda stosowania do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg

oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz w celu prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych”. Donosowa próba prowokacyjna jest pomocna w rozpoznawaniu lokalnej reakcji alergicznej, stosowana w przypadku rozbieżności pomiędzy wywiadem, a wynikami standardowych badań diagnostycznych lub alergii wieloważnej (potwierdzenie najistotniejszego klinicznie alergenu) w celu rozstrzygnięcia między lokalnym alergicznym, a niealergicznym nieżytem nosa (Rapiejko 2019, Samoliński 2018).

U wszystkich chorych na alergiczny nieżyt nosa należy wykonać badanie w kierunku astmy (Szczeklik 2024).

Alergiczne zapalenie spojówek rozpoznaje się na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, badania pomocnicze z wyjątkiem testów skórnych zwykle są zbędne. W przypadku alergicznej choroby skóry (np. atopowego zapalenia skóry), a także u pacjentów przyjmujących leki wpływające na odczyn skórny w testach skórnych, wskazane jest oznaczenie swoistych IgE we krwi. Jeśli wyniki wymienionych badań są niejednoznaczne, zaleca się poszukiwanie eozynofiliów w wymazach/zeskrobinach spojówkowych. Wykrycie choćby jednego eozynofila przemawia za mechanizmem nadwrażliwości alergicznej. Wykonanie dospojówkowych prób prowokacyjnych (dostępne głównie w ramach badań klinicznych) jest najlepszą metodą ustalenia głównego alergenu. U chorych z ujemnymi wynikami testów skórnych i bez swoistych IgE w surowicy dodatni wynik takiej próby pozwala stwierdzić miejscowe wytwarzanie IgE (tzn. entopię), opisywane u ~30% chorych na PAC. Ponadto, należy przeprowadzić rozpoznanie różnicowe:

- inne choroby powierzchni oka z nadwrażliwości alergicznej lub niealergicznej (p. niżej),
- zapalenie spojówek wywołane zakażeniem wirusowym, bakteryjnym lub chlamydowym,
- zespół suchego oka,
- trądzik różowaty,
- pemfigoid oczny,
- zapalenie brzegów powiek,
- zmiany łojotokowe skóry twarzy i powiek,
- zakażenie gruczołów Mejboma nużeńcem (demodekoza) (Szczeklik 2024).

2.1.4 Obraz kliniczny

Główne objawy podmiotowe AR zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to:

- wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym AR);
- kichanie, często napadowe;
- zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym AR) - jej żółtawe zabarwienie wiąże się z obecnością eozynofiliów i nie wskazuje na zakażenie bakteryjne;

- przewlekły kaszel (w wyniku spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła);
- świąd nosa, często także spojówek, 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.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje sezonowy AR, natomiast zatkanie nosa - przewlekły AR. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i wczesnych godzinach porannych. W ocenie nasilenia objawów można wykorzystać skalę VAS (0-10) - wartości ≥ 5 wskazują na AR stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Cechą sezonową AR jest okresowy charakter (szybkie pojawianie się po kontakcie z alergenami, np. podczas spaceru w wietrzny, słoneczny dzień, ustępowanie po deszczu lub końcu sezonu pylenia), chorobie często towarzyszy zapalenie spojówek (Szczeklik 2024).

Objawy przedmiotowe AR:

- zaczerwienienie nosa, obecność wodnistej lub śluzowej wydzieliny w nosie, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła;
- przeczasy na koniuszku nosa w wyniku ciągłego wycierania, pocieranie ku górze koniuszka nosa („salut alergiczny”), ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami („cienie alergiczne”) i pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) - objawy te występują głównie u dzieci (Szczeklik 2024).

Wśród objawów alergicznego zapalenia spojówek wyróżnia się:

- świąd spojówek - objaw patognomoniczny, tj. jego nieobecność wyklucza alergiczny mechanizm zapalenia spojówek,
- przekrwienie i obrzęk spojówek (w 85% przypadków),
- łzawienie,
- obrzęk powiek,
- często w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym alergiczny nieżyt nosa, astma lub inne choroby alergiczne,
- czasami zmiany skórne wokół oczu - tzw. wyprysk powietrznopochodny, przypominający wyprysk kontaktowy, ale szybko ustępujący po przerwaniu kontaktu z powietrznopochodnym alergenem (pyłki, sierść kota).

Objawy AC są na ogół obustronne, chociaż po jednej stronie mogą być bardziej nasilone (Szczeklik 2024).

Objawy kliniczne u osób uczulonych na alergeny pyłku brzozy pojawiają się nagle, bez stopniowo rozwijających się objawów wstępnych, zauważalnych w przypadku uczulenia na inne alergeny. Jest to spowodowane gwałtownym początkiem pylenia brzozy i wystąpieniem bardzo wysokich wartości stężenia pyłku w pierwszych dniach sezonu pylenia. Dominują objawy typowe dla okresowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek: wodnista wydzielina, świąd nosa, kichanie, upośledzenie drożności nosa, łzawienie, zaczerwienienie i pieczenie spojówek (Rapiejko 2012). W dniach o bardzo wysokim stężeniu

pyłku brzozy w atmosferze, szczególnie u osób z objawami niedrożności nosa, występują objawy astmy pyłkowej - duszność, napadowy kaszel, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej (wielokrotnie wzrasta liczba przyjęć do szpitali w stanach znacznej niewydolności oddechowej). Stężenie wywołujące objawy u ponad 95% uczulonych w Polsce to około 80 ziaren pyłku brzozy w 1 m³ powietrza (Rapiejko 2012). U osób uczulonych lekko lub umiarkowanie objawy ograniczają się zazwyczaj do alergicznego nieżytu nosa czy zapalenia spojówek. U silnie nadwrażliwych mogą pojawiać się napady astmy, a także obrzęk ust lub pokrzywka na skórze. Zdarza się też, że uczulenie na pyłek brzozy przejawia się wyłącznie dodatnim wynikiem próby punktowej i/lub RAST.

Bardzo istotną cechą rodziny alergenów będących homologami alergenu brzozy są pyłkowo-pokarmowe reakcje krzyżowe, bowiem będąc pod wpływem działania jednego alergenu chorzy zdecydowanie silniej reagują na inny alergen, zwłaszcza zbliżony pod względem budowy chemicznej. Zatem chorzy pierwotnie uczuleni na pyłki drzew wtórnie rozwijają alergię pokarmową, w następstwie czego rozwija się zespół alergii jamy ustnej (ang. *oral allergy syndrome*, OAS) - u chorych pojawiają się charakterystyczne zmiany w postaci pokrzywki kontaktowej, obrzęku w obrębie jamy ustnej i rąk, pieczenia, mrowienia języka, uczucia bólu i przeszkody w gardle, chrypki, duszności, łzawienia i zapalenia spojówek. Opisane objawy mogą występować pojedynczo, a więc nietypowo np. tylko zapalenie spojówek bądź jedynie świąd jamy ustnej i palców, gdzie nastąpił bezpośredni kontakt z alergenem, bez innych objawów przedmiotowych. Nieraz powstaje także niezależny od pyłkowicy krótkotrwały nieżyt nosa (np. podczas obierania pomarańczy). Wstrząs anafilaktyczny lub napad astmy zdarzają się niezwykle rzadko. Stosunkowo częściej występuje duszność wywołana obrzękiem krtani (obrzęk Quinckego). Osoby uczulone na alergeny pyłków drzew mogą być narażone na nietolerancję niektórych owoców, warzyw czy orzechów. Reakcje krzyżowe najczęściej występują na jabłka, gruszki, czereśnie, wiśnie, śliwki, brzoskwinie, kiwi, morele, melony, arbuzy, pomarańcze, banany, orzechy laskowe, orzechy arachidowe, marchew, seler, kolendrę, anyż, soję, pszenicę i wiele innych (wśród pacjentów uczulonych na alergeny pyłku brzozy, objawy OAS występowały najczęściej po zjedzeniu jabłka, rzadziej marchwi i selera). Jedni pacjenci źle znoszą tylko pojedyncze owoce i warzywa, ale inni - kilkanaście, a wyjątkowo - nawet kilkadziesiąt. Bardzo rzadkie jest uczulenie na pokarmy pochodzenia zwierzęcego (np. mięso kury). Z uwagi na wrażliwość cieplną alergenów odpowiedzialnych za reakcje miejscowe na błonie śluzowej jamy ustnej, objawy występują najczęściej po spożyciu świeżych owoców i warzyw, natomiast zwykle nie występują po spożyciu produktów przetworzonych termicznie (pieczone owoce, kompoty, ciasta i przetwory owocowe, pasteryzowane soki). Największa ilość alergenów zlokalizowana jest w pobliżu skórki owoców, obrane zaś wywołują słabiej nasilone objawy. Istnieją też różnice pomiędzy różnymi odmianami tego samego gatunku owoców. Chorzy na OAS powinni przed skosztowaniem nowego owocu lub warzywa trzymać go przez pewien czas w rękach. Jeżeli w ciągu 20-30 minut nie wystąpią żadne objawy, powinni mały kawałek wziąć do ust i przez kilkanaście minut go nie połykać. Niewystąpienie żadnych dolegliwości wskazuje, że dany owoc (lub warzywo) jest dobrze tolerowany. Taka profilaktyka daje nadspodziewanie dobre wyniki i powoduje, że u niektórych pacjentów latami nie występują żadne objawy. Większość uczulonych na pyłek brzozy ma także dodatnie odczyny natychmiastowe na inne alergeny wziewne. Astmatycy uczuleni na pyłek brzozy mogą mieć zwiększoną reaktywność oskrzeli, jeśli są ekspozowani np. na pyłek olszy, leszczyny czy traw (Rapiejko 2012, WSSE 2023).

Pyłek brzozy jest w Polsce tym alergenem wziewnym, który najczęściej indukuje OAS. Do innych należą przede wszystkim pyłki olchy i leszczyny. Oba często dają odczyny krzyżowe między sobą i z pyłkiem brzozy. Wykazano, że w grupie osób jednocześnie nadwrażliwych na pyłki tych trzech drzew 95% jest uczulonych przez brzozę, a tylko 5% przez pozostałe dwa drzewa. W Polsce OAS indukują także pyłki dębu i buku. U osób pierwotnie uczulonych na pyłki brzozy i bylicy szczególnie często występuje uczulenie na seler. Mówi się wówczas o zespole brzozowo-byliczo-selerowym. Niekiedy w zespole tym pyłek bylicy bywa zastępowany przez pyłek babki. Jednak zespół brzozowo-babkowo-selerowy zdarza się ogromnie rzadko. W razie współistnienia alergii na pyłki brzozy i bylicy pewnego dodatkowego znaczenia nabiera również alergia na pyłki traw. U uczulonych jednocześnie na pyłki drzew, bylicy i traw OAS występuje częściej niż u nadwrażliwych tylko na pyłki drzew lub na pyłki drzew i bylicy. Natomiast alergia wyłącznie na pyłki traw praktycznie nigdy nie indukuje OAS. Rolę zwiększania częstości OAS przez dodatkowe uczulenie na pyłki bylicy i traw ilustrują następujące dane. W jednym z ośrodków w grupie 63 nadwrażliwych na pyłki brzozy, bylicy i traw przeciwciała IgE skierowane przeciwko antygenom jabłka stwierdzono aż u 53% badanych, natomiast wśród 293 osób z nieżytem nosa nadwrażliwych na pyłki pozostałych roślin taki odsetek wynosił zaledwie 0,6 (Rapiejko 2012). Chorym z OAS szkodzą także kremy zawierające produkty roślinne, na przykład owoc mango lub rumianek. W takich przypadkach w miejscu nałożenia kosmetyku powstaje obrzęk utrzymujący się bardzo długo, natomiast stężenie całkowite IgE bywa tylko umiarkowanie zwiększone. Z kolei, wyniki RAST i prób punktowych są dodatnie z dużą liczbą alergenów, nieraz także z takimi, które są klinicznie dobrze znoszone. Nawroty dolegliwości zależą od spostrzegawczości i ostrożności chorego. U osób unikających źle znoszonych owoców i warzyw okresy bezobjawowe mogą trwać latami.

2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE jest wykrywana za pomocą testów skórnych lub *in vitro*. Pojawienie się objawów alergicznego nieżytu nosa zwykle poprzedza obecność tych przeciwciał. U 60-95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Alergicznemu nieżytowi nosa może również towarzyszyć wyprysk atopowy i objawy alergii pokarmowej. AR często współwystępuje z astmą oskrzelową (u 10-40% chorych), suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, zapaleniem zatok obocznych nosa, polipami nosa oraz zapaleniem ucha środkowego. AR może również powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz oraz oddychanie przez otwarte usta (Szczeklik 2024, Fornal 2015, Rutkowski 2008).

Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko zapalenia zatok. Chorzy na okresowy AR w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie AR pogarsza jej przebieg (Szczeklik 2024).

Alergiczny nieżyt nosa (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy. Współwystępowanie nieżytu nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają badania epidemiologiczne, wskazujące na mniejszy odsetek pacjentów z astmą bez kataru niż chorych nieżytem nosa i astmą. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednocześnie występowanie astmy

może mieć wpływ na przebieg alergicznego nieżytu nosa (i odwrotnie), jak również wpływać na leczenie i uzyskanie pełnej kontroli obu chorób (Szczeklik 2024, Fornal 2015). **Nieleczony alergiczny nieżyt nosa może powodować zaostrzenie astmy** (Samoliński 2009).

Właściwe leczenie farmakologiczne łagodzi objawy i poprawia jakość życia chorych, ale nie modyfikuje naturalnego przebiegu AR. Właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa stanowi leczenie przyczynowe i zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne oraz sprzyja utrzymywaniu się długotrwałej remisji po jej zakończeniu. U większości chorych z czasem pojawia się uczulenie na nowe alergeny, u części chorych objawy mogą ulec samoistnej remisji (częściej w alergii na pyłki roślin) (Szczeklik 2024).

Alergiczne zapalenie spojówek ma zwykle łagodny przebieg i z tego powodu często, szczególnie u dzieci, nie jest rozpoznawane. W okresach zaostrzeń jest traktowane jako infekcyjne albo okresowe zapalenie spojówek. AC nasila się po kontakcie z alergenem, ale częściej skutek narażenia na nieswoiste czynniki drażniące (np. zimne i suche powietrze, wiatr, dym, opary formaldehydu, chloru, farb, rozpuszczalników itp.), a także po długotrwałej pracy przy komputerze. Rokowanie w AC jest dobre - AC chociaż uciążliwe, nie powoduje poważniejszych powikłań, a objawy zwykle zmniejszają się samoistnie wraz z wiekiem (Szczeklik 2024).

2.1.6 Epidemiologia

W ostatnich kilku dekadach choroby alergiczne stały się problemem społecznym. Wynika to ze znacznego wzrostu zachorowalności na schorzenia alergiczne, w tym także na alergiczny nieżyt nosa (ANN), który dotyka na świecie 10-25% populacji ogólnej (Rutkowski 2008), w tym 10-40% dzieci (Willak-Janc 2013, Willak-Janc 2024). Zgodnie z danymi producenta leku ponad 10 milionów dzieci na świecie ma niekontrolowane objawy alergii ze strony układu oddechowego, a pyłek brzozy jest ich częstą przyczyną (ALK 2024).

Alergiczny nieżyt nosa jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie. Osoby z alergicznym nieżytem nosa stanowią 30-60% wszystkich przypadków nieżytu nosa. Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach, a częstość jej występowania zwiększa się (Rutkowski 2008). Epidemiologia alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek jest zróżnicowana pod względem geograficznym. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich, w młodszych grupach wiekowych (dzieci i młodzież, ale może wystąpić w każdym wieku) oraz u mężczyzn (Szczeklik 2024). Na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień uprzemysłowienia i związane z tym zanieczyszczenie powietrza (Kuthan 2014, Majkowska-Wojciechowska 2016).

Dane dotyczące częstości występowania AR są zróżnicowane, ze względu na fakt, że część z nich opiera się na wynikach badań lekarskich, podczas których stwierdzane są objawy, a pozostałe opierają się na zgłaszanych przez pacjenta typowych objawach z przeszłości (bez oceny podczas wizyty lekarskiej) (Kuthan 2014).

Chorobowość i zachorowalność na świecie

W pierwszej fazie międzynarodowego badania ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), przeprowadzonego w latach 1992-1995, na podstawie danych

257 800 dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z 91 ośrodków w 38 krajach oraz 463 801 dzieci w wieku 13-14 lat pochodzących ze 155 ośrodków w 56 krajach, częstość występowania ARC oszacowano na 0,8%-14,9% u dzieci w wieku 6-7 lat i 1,4%-39,7% u młodzieży w wieku 13-14 lat w zależności od ośrodka. Najniższą częstość występowania ARC stwierdzono w ośrodkach z Europy Wschodniej oraz Azji Południowej i Środkowej, natomiast najwyższą - w ośrodkach z Pacyfiku, Ameryki Południowej oraz pojedynczych ośrodkach w Kanadzie, Portugalii i Polsce (Strachan 1997). W ramach badania zidentyfikowano znaczne różnice pomiędzy polskimi ośrodkami zarówno u dzieci w wieku 6-7 lat, jak i młodzieży w wieku 13-14 lat - patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).

Ośrodek	N	Objawy AR kiedykolwiek	Objawy AR w ostatnim roku	Świąd oczu	Ograniczenie aktywności	Katar sienny
Dzieci w wieku 6-7 lat						
Kraków 1995	2264	29,0%	25,0%	10,2%	22,7%	15,6%
Poznań	2710	13,0%	11,3%	4,6%	13,8%	4,9%
Młodzież w wieku 13-14 lat						
Kraków 1993	3750	28,8%	20,1%	10,3%	16,1%	17,9%
Kraków 1995	2786	26,2%	21,2%	11,8%	15,4%	19,8%
Poznań	3631	19,0%	13,7%	6,4%	11,6%	12,0%

AR - alergiczny nieżyt nosa.

W drugiej fazie badania ISAAC udział wzięły dzieci w wieku 9-11 lat z 30 ośrodków z 22 krajów. Częstość występowania ARC oszacowano na 1,5%-24,5% (Aït-Khaled 2009).

W trzeciej fazie badania ISAAC, przeprowadzonego w latach 2000-2003 u ok. 1,2 mln dzieci w 233 ośrodkach w 98 krajach, na podstawie danych niemal 400 tys. dzieci w wieku 6-7 lat i niemal 800 tys. dzieci w wieku 13-14 lat oszacowano, że ARC występuje u 8,5% dzieci w wieku 6-7 lat i u 14,6% dzieci w wieku 13-14 lat, przy czym zidentyfikowano znaczną zmienność wyników nie tylko pomiędzy regionami i krajami, ale również pomiędzy ośrodkami w danym kraju i mieście. Pomimo powszechnej opinii, zgodnie z którą częstość występowania ARC jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, w badaniu ISAAC wykazano, że rozpowszechnienie wymienionych chorób może być bardzo wysokie również w niezamożnych regionach, gdzie warunki społeczno-ekonomiczne są słabe. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania alergicznego nieżytu nosa z współwystępującym alergicznym zapaleniem spojówek w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat i u młodzieży w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).

Tab. 6. Częstość występowania ARC w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat i młodzieży w wieku 13-14 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013).

Region	Płeć	ARC, %	
		6-7 lat	13-14 lat
Afryka	Mężczyźni	7,5	15,7
	Kobiety	8,0	20,2
Azja i Pacyfik	Mężczyźni	12,2	12,5
	Kobiety	8,9	15,0
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	Mężczyźni	5,4	13,1
	Kobiety	4,9	13,0
Subkontynent Indyjski	Mężczyźni	4,5	11,7
	Kobiety	3,8	9,7
Ameryka Łacińska	Mężczyźni	13,1	13,9
	Kobiety	12,4	20,6
Ameryka Północna	Mężczyźni	8,8	13,8
	Kobiety	6,8	19,6
Europa Północna i Wschodnia	Mężczyźni	6,0	7,7
	Kobiety	5,0	10,6
Oceania	Mężczyźni	12,5	14,7
	Kobiety	10,8	19,2
Europa Zachodnia	Mężczyźni	8,3	12,4
	Kobiety	6,5	16,7
Mężczyźni łącznie		9,1	12,7
Kobiety łącznie		7,8	16,5
Łącznie		8,5	14,6

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek; * w tym 358 pacjentów z nieznaną płcią.

W Europie Północnej i Wschodniej częstość występowania ARC stwierdzono u 3,0% dzieci w wieku 6-7 lat, natomiast AR, AC i astmy - u 1,3% dzieci w wieku 6-7 lat. Odpowiednie odsetki u młodzieży w wieku 13-14 lat wyniosły 5,6% i 2,1%.

Tab. 7. Częstość występowania ARC oraz astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

Płeć	ARC, %		ARC + astma, %	
	6-7 lat	13-14 lat	6-7 lat	13-14 lat
Afryka	3,7	9,6	1,5	3,4
Azja i Pacyfik	6,2	9,3	2,0	2,3
Region Wschodniego Morza Śródziemnego	3,0	8,6	1,2	2,2
Subkontynent Indyjski	2,4	7,5	1,1	1,6
Ameryka Łacińska	5,8	9,7	3,7	4,3
Ameryka Północna	2,8	9,1	2,5	4,7
Europa Północna i Wschodnia	3,0	5,6	1,3	2,1
Oceania	4,1	9,1	3,5	4,1
Europa Zachodnia	3,6	8,5	1,9	3,7

ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

W trzeciej fazie badania ISAAC rozpowszechnienie ARC było wyraźnie niższe w krajach o niskich dochodach oraz porównywalne w krajach o średnich i wysokich dochodach. Odsetki w ośrodku w Poznaniu były niższe w porównaniu do ośrodka z Krakowa, ale obserwowane różnice nie były aż tak duże, jak w badaniu ISAAC fazy I.

Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).

Region	Objawy w obrębie nosa (AR)	Objawy w obrębie nosa i oczu	Katar sienny	ARC	Ciężki ARC
Kraje w zależności od poziomu dochodów					
Kraje o niskich dochodach	14,7%	5,2%	13,7%	4,6%	0,3%
Kraje o średnich dochodach	23,4%	10,0%	13,4%	9,3%	0,9%
Kraje o wysokich dochodach	21,9%	9,9%	12,2%	9,4%	0,5%
Kraje o nieznanym dochodach	15,7%	5,2%	5,2%	5,0%	0,7%
Polska					
Kraków 2001	28,3%	15,1%	21,1%	14,5%	1,6%
Poznań 2002	25,4%	11,8%	19,5%	11,1%	1,4%

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

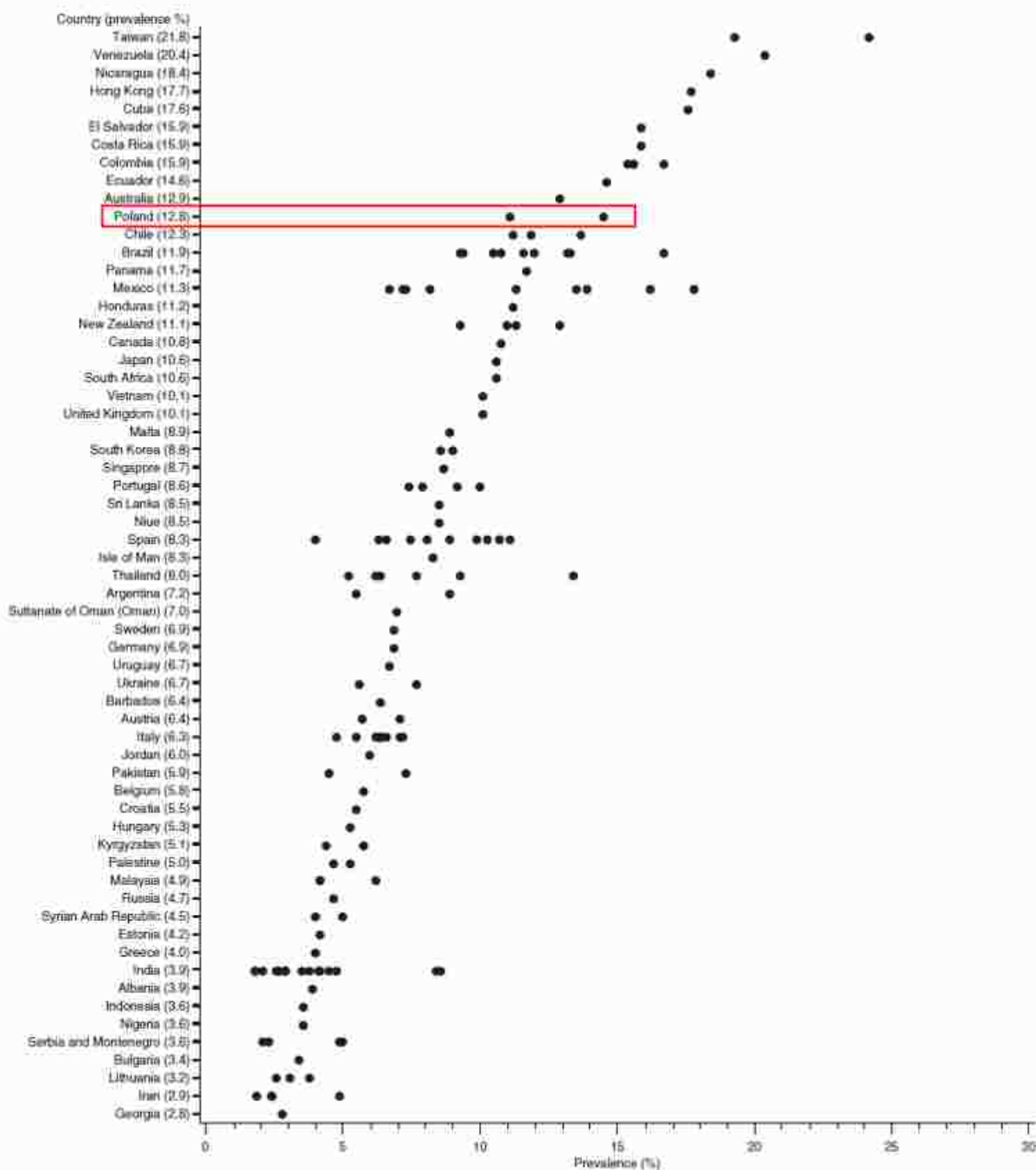
Tab. 9. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u młodzieży w wieku 13-14 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).

Region	Objawy w obrębie nosa (AR)	Objawy w obrębie nosa i oczu	Katar sienny	ARC	Ciężki ARC
Kraje w zależności od poziomu dochodów					
Kraje o niskich dochodach	28,2%	15,1%	24,0%	13,6%	1,0%
Kraje o średnich dochodach	31,6%	16,2%	18,3%	14,6%	1,1%
Kraje o wysokich dochodach	34,2%	16,0%	22,4%	15,2%	0,7%
Kraje o nieznanym dochodach	25,1%	13,4%	10,3%	13,3%	1,2%
Polska					
Kraków 2001	41,1%	33,1%	29,9%	19,3%	2,2%
Poznań 2002	39,6%	32,8%	32,6%	18,4%	1,9%

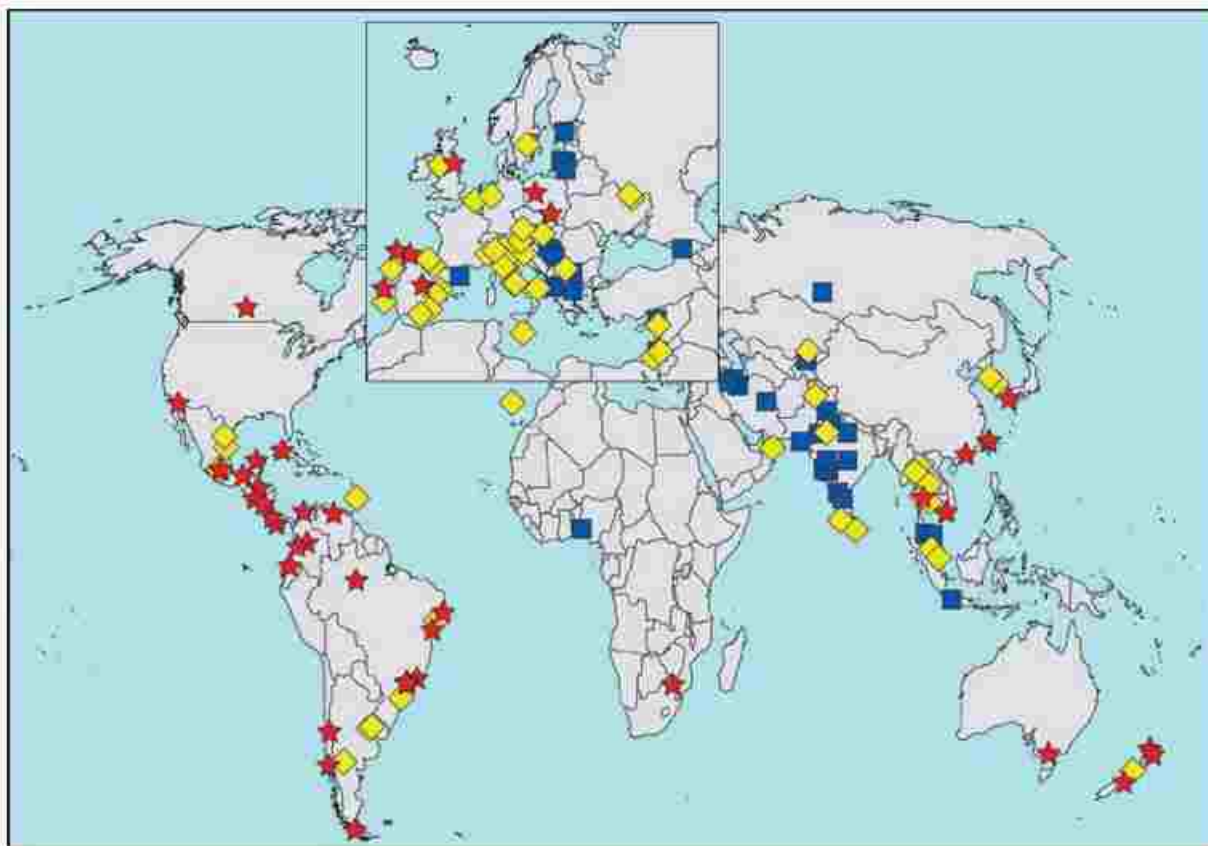
AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Na wykresach i mapach poniżej przedstawiono częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat (12,8%) i młodzieży w wieku 13-14 lat (18,9%) w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

Rys. 1. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).

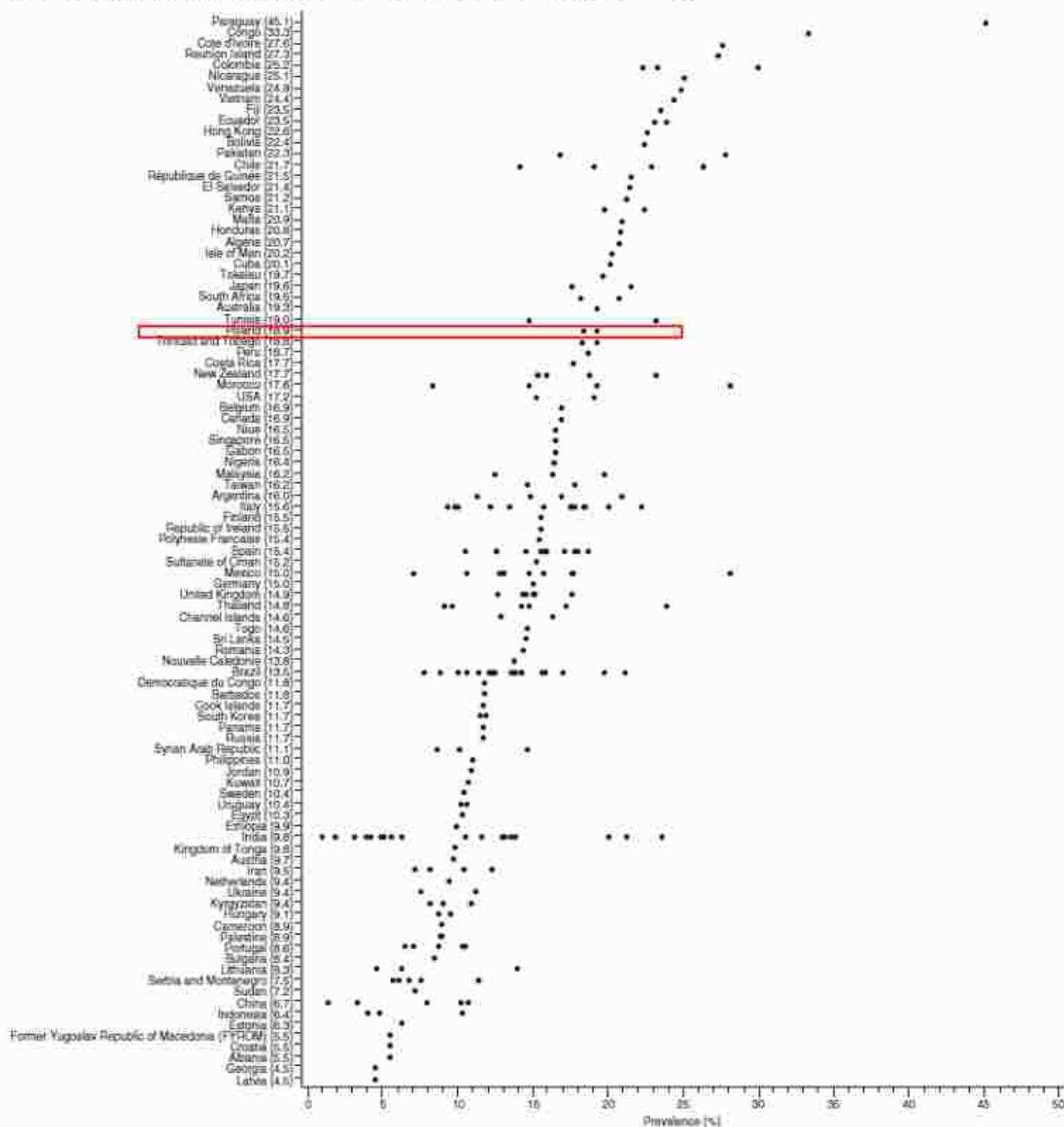


Rys. 2. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).

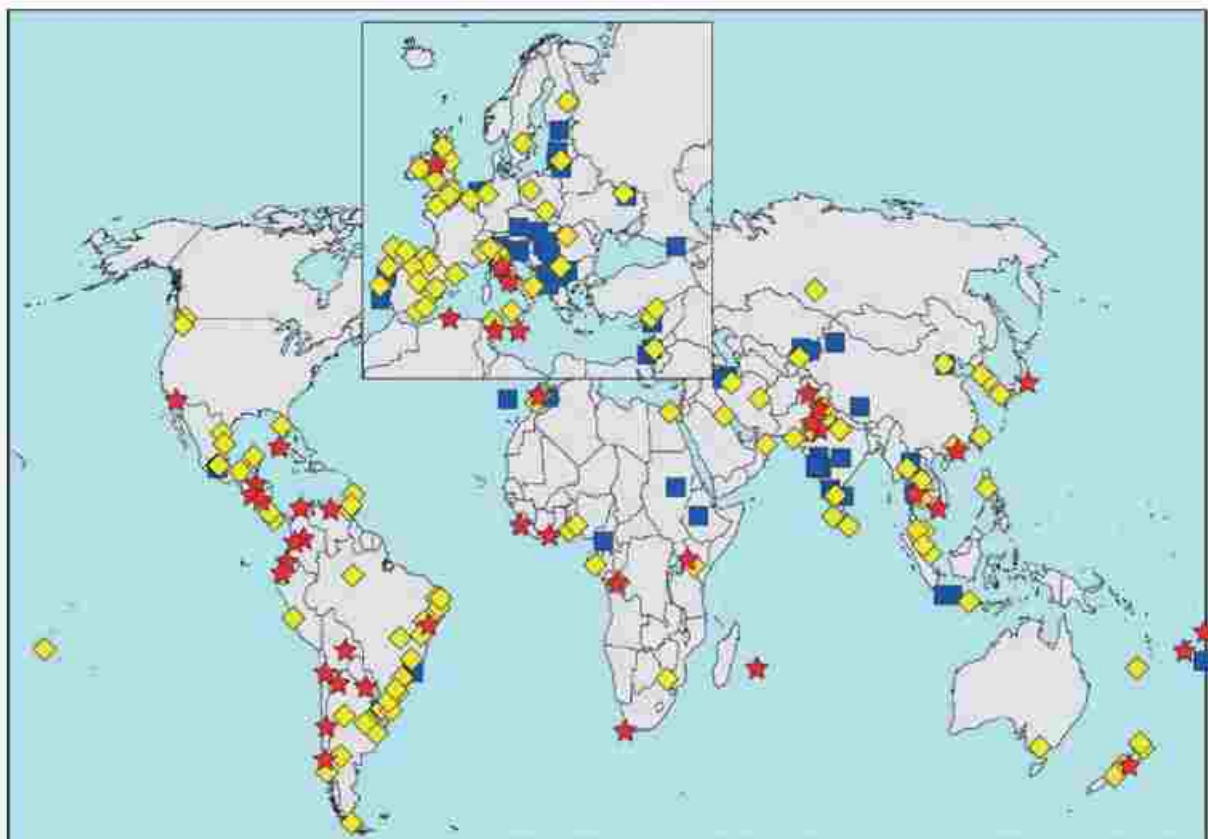


Niebieski kwadrat - <5%, żółty romb - od $\geq 5\%$ do <10%, czerwona gwiazda - $\geq 10\%$.

Rys. 3. Częstość występowania ARC u młodzieży w wieku 13-14 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).



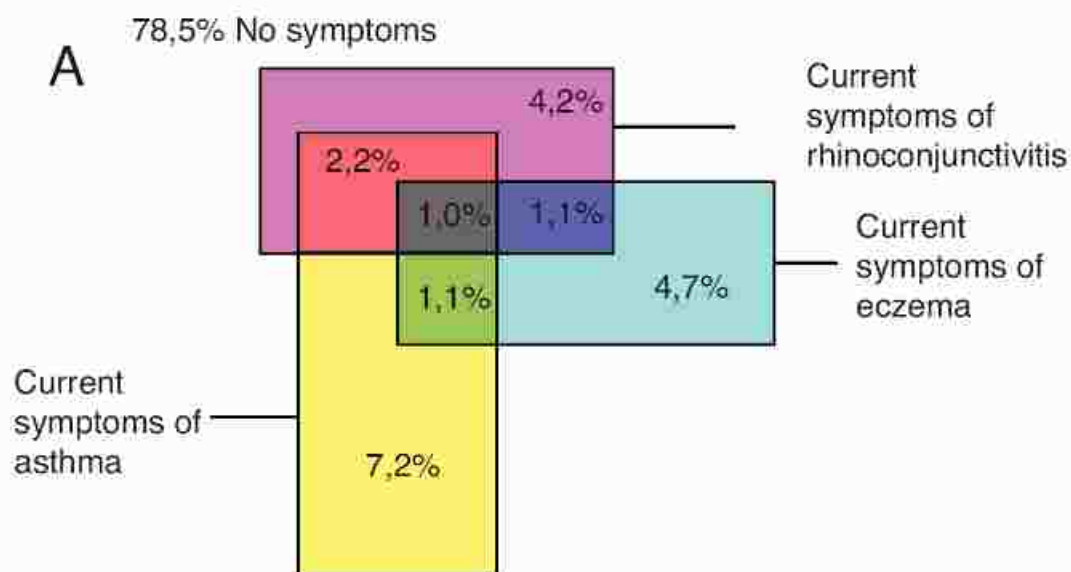
Rys. 4. Częstość występowania ARC u młodzieży w wieku 13-14 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Ait-Khaled 2009).



Niebieski kwadrat - <10%, żółty romb - od $\geq 10\%$ do <20%, czerwona gwiazda - $\geq 20\%$.

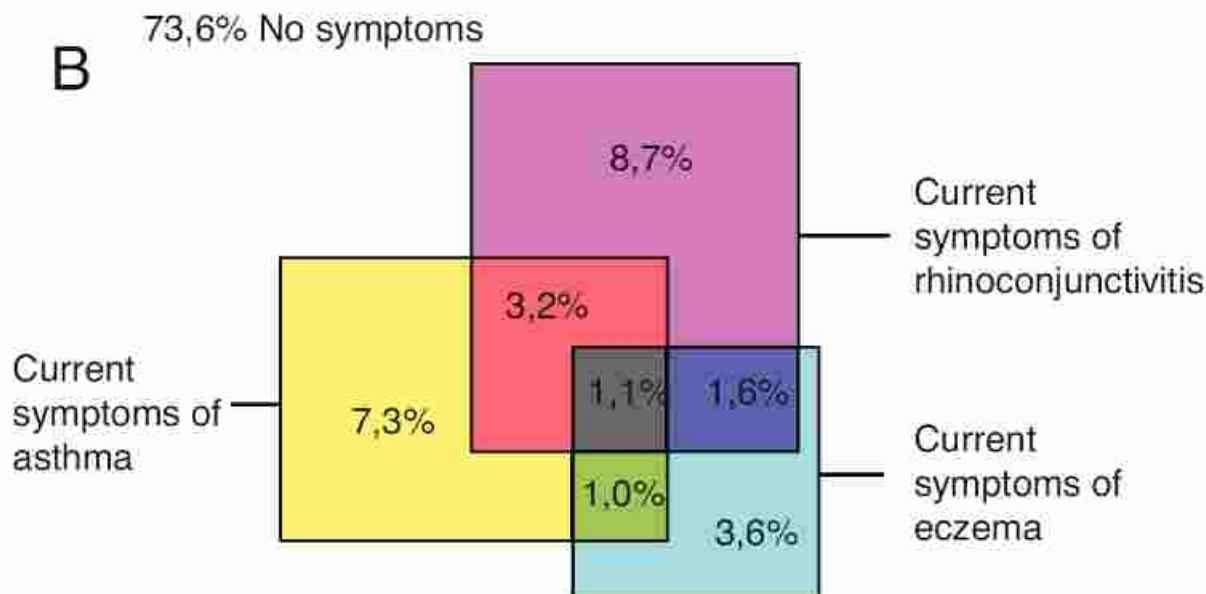
Zgodnie z wynikami badania ISAAC fazy 3 u 2,2% dzieci w wieku 6-7 lat obserwowane jest współwystępowanie ARC z astmą, a u 1 % dzieci stwierdzono współwystępowanie AR, AC, astmy i egzem - patrz rysunek poniżej (Mallol 2013).

Rys. 5. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).



Zgodnie z wynikami badania ISAAC fazy 3 u 3,2% dzieci w wieku 13-14 lat obserwowane jest współwystępowanie ARC z astmą, a u 1,1 % dzieci stwierdzono współwystępowanie AR, AC, astmy i egzemy - patrz rysunek poniżej (Mallol 2013).

Rys. 6. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u młodzieży w wieku 13-14 lat w badaniu ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).



W fazie I badania *Global Asthma Network* (GAN) oceniono częstość występowania objawów ARC, astmy i egzemy w latach 2015-2020 za pomocą takich samych kwestionariuszy, co w fazie I (1992-1995) i fazie III (2000-2003) badania ISAAC. W badaniu uczestniczyło 101 777 dzieci w wieku 6-7 lat z 44 ośrodków w 16 krajach i 157 784 młodzieży w wieku 13-14 lat z 63 ośrodków w 25 krajach. Aktualna częstość występowania objawów ARC wynosiła 7,7% u dzieci w wieku 6-7 lat i 13,3% u dzieci w wieku 13-14 lat (García-Marcos 2022).

Tab. 10. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat w ramach badania GAN fazy 1 (García-Marcos 2022).

Region	ARC obecnie	Katar sienny kiedykolwiek	Ciężki ARC
Dzieci w wieku 6-7 lat			
Kraje o wysokich dochodach	10,2%	15,2%	6,9%
Kraje o wyższych średnich dochodach	8,8%	11,0%	7,7%
Kraje o niższych średnich i niskich dochodach	3,9%	8,0%	6,8%
Łącznie	7,7%	11,1%	7,6%
Młodzież w wieku 13-14 lat			
Kraje o wysokich dochodach	15,5%	15,2%	6,9%
Kraje o wyższych średnich dochodach	14,2%	11,0%	7,7%
Kraje o niższych średnich i niskich dochodach	9,8%	8,0%	6,8%
Łącznie	13,3%	11,1%	7,6%

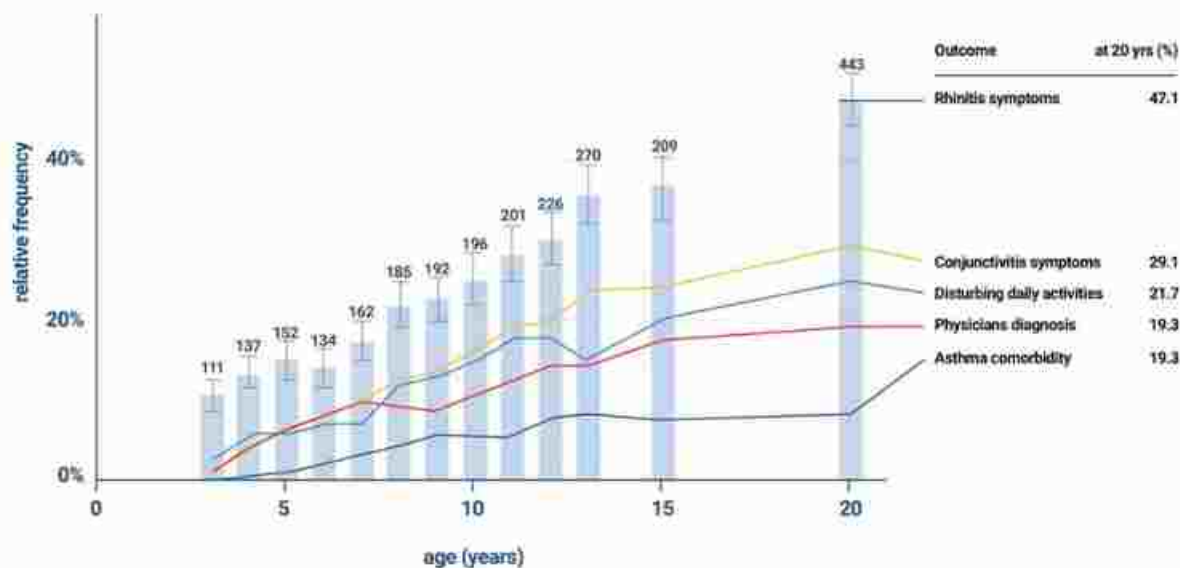
ARC - alergiczny nieżyt nosa + zapalenie spojówek.

Badanie ISAAC-3 wykazało wzrost rozpowszechnienia ARC u dzieci w porównaniu do wyników badania ISAAC-1, które przeprowadzono co najmniej 5 lat wcześniej (zakres: 5-10 lat, średnio 7 lat) (Asher 2006). Z kolei, zgodnie z wynikami badania GAN fazy I (2015-2020), które przeprowadzono 15,4 lat po badaniu ISAAC-3 (2000-2003) na podstawie takich samych kwestionariuszy, jak w ISAAC-3, w oparciu o dane dla 45 434 dzieci w wieku 6-7 lat i 74 361 dzieci w wieku 13-14 lat pochodzących z 27 ośrodków w 14 krajach wykazano, że częstość występowania ARC nieznacznie zmalała w ciągu ostatnich 15 lat (dzieci w wieku 6-7 lat: -0,44% [95% CI: -1,29%; +0,42%] na 10 lat; młodzież w wieku 13-14 lat: -1,32% [95% CI: -2,93%; 0,30%] na 10 lat). Z powodu wysokiego zróżnicowania wyników zarówno pomiędzy krajami, jak i w obrębie jednego kraju, trudno wyciągnąć ogólne wnioski, niemniej wydaje się, że rozpowszechnienie ARC nie ulega dalszemu wzrostowi tak, jak to obserwowano w poprzednich latach (Strachan 2022).

Wyniki przeglądu systematycznego, którego celem było oszacowanie częstości występowania zdiagnozowanego AR u dzieci do 18 roku życia, na podstawie badań przekrojowych i kohortowych, opublikowanych w języku angielskim w latach 2012-2022 (przeprowadzonych w USA i Europie) wskazują, że zdiagnozowany AR występuje u ok. 10,5% dzieci, aktualnie występujący AR zgłoszony przez pacjenta - u ok. 18% dzieci, a AR w wywiadzie oraz zgłoszony przez pacjenta - u blisko 20% dzieci. Z kolei te same odsetki odnoszące się do częstości występowania ARC w populacji dzieci wynoszą odpowiednio 8%, 13% i 28% (Licari 2023).

W badaniu przeprowadzonym wśród 1 314 noworodków w 5 niemieckich miastach wykazano, że częstość występowania AR i chorób współistniejących (m.in. AC) rośnie wraz z wiekiem - patrz rysunek poniżej. Zaobserwowano, że w przypadku dzieci między 3 a 12 rokiem życia liczba zachorowań zwiększa się o ok. 2% rocznie (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).

Rys. 7. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).



Dotychczas opublikowano niewiele danych odnoszących się do epidemiologii AC na świecie - badacze przeważnie skupiają się na rozpowszechnieniu alergicznego nieżytu nosa i

zapalenia spojówek łącznie. Alergiczne zapalenie spojówek (AC) występuje u 15-45% populacji ogólnej, z czego 6% ma zmiany alergiczne tylko w narządzie wzroku. AC często współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżytem nosa (ANN) – u 95% chorych na okresowy ANN i u 60% chorych na przewlekły ANN. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle po okresie pokwitania u dziewczynek, a przed pokwitaniem u chłopców, potem zachorowalność zmniejsza się wraz z wiekiem (Szczeklik 2024). AC występuje z częstością 6-30% populacji ogólnej, natomiast AC±AR występuje u maksymalnie 30% populacji dziecięcej (Leonardi 2015). Z kolei przegląd Miyazaki 2020 wskazuje na 17,5-39,9% częstość występowania AC u dzieci w wieku 5-19 lat. W badaniu Majkowska-Wojciechowska 2007 zapalenie spojówek zdiagnozowano u 12% dzieci z terenów miejskich i 0% dzieci z terenów wiejskich.

W badaniu *Global Asthma and Allergy European Network* (GA²LEN) na podstawie wyników testów skórnych przeprowadzonych w 17 ośrodkach w 14 krajach europejskich (N=3034, mediana wieku 33 lata) wykazano, że uczulenie na pyłek brzozy występuje u średnio 24,2% Europejczyków (od 6,8% w Portugalii do 57,4% w Danii, w tym u 27,7% Polaków), przy czym alergie istotne klinicznie występują u 19,6% Europejczyków (od 4,4% w Portugalii do 49,1% w Danii, w tym u 19,6% Polaków). Uczulenia na pyłek olchy i leszczyny występowały z częstością odpowiednio 21,2% i 22,8% w Europie (w Polsce 22,8% i 22,3%), przy czym alergie istotne klinicznie to odpowiednio 16,2% i 17,1% (w Polsce 13,6% i 13,3%) – patrz tabela poniżej (Burbach 2009).

Tab. 11. Częstość występowania alergii na pyłek brzozy, olchy i leszczyny w Europie na podstawie testów skórnych (Burbach 2009).

Kraj	Brzoza			Olcha			Leszczyna		
	SSR	CRR	% CCR	SSR	CRR	% CCR	SSR	CRR	% CCR
Europa	24,2	19,6	81,0	21,2	16,2	76,4	22,8	17,1	75,0
Austria	19,4	9,5	49,0	21,8	12,4	56,9	22,7	13,3	58,6
Belgia	17,6	13,9	79,0	16,1	14,3	88,8	16,6	13,5	81,3
Dania	57,4	49,1	85,5	47,0	36,2	77,0	49,4	37,8	76,5
Niemcy	37,6	34,1	90,7	34,8	31,7	91,1	35,9	32,4	90,3
Grecja*	9,8	5,1	52,0	8,4	6,5	77,4	10,3	6,5	63,1
Finlandia	34,0	30,0	88,2	26,3	24,6	93,5	24,7	22,9	92,7
Francja	8,4	4,0	47,6	10,4	4,8	46,2	11,9	7,4	62,2
Węgry	20,1	16,2	80,6	16,0	12,3	76,9	20,2	15,9	78,7
Włochy	9,4	7,7	81,9	3,1	2,3	74,2	9,3	7,2	77,4
Holandia	26,9	26,5	98,5	24,5	24,2	98,8	24,8	24,4	98,4
Polska	27,7	19,6	70,8	22,8	13,6	59,6	22,3	13,3	59,6
Portugalia	6,8	4,4	64,7	6,8	4,4	64,7	7,4	3,9	52,7
Szwajcaria*	50,3	43,4	86,3	44,1	22,8	51,7	51,7	24,8	48,0
Wielka Brytania*	19,0	11,9	62,6	16,7	11,1	66,5	15,9	10,3	64,8

SSR - standaryzowany wskaźnik uczuleń; CCR - klinicznie istotny wskaźnik uczuleń; % CRR - odsetek klinicznie istotnych uczuleń w stosunku do wszystkich uczuleń wykazanych na podstawie testów skórnych; * dla Szwajcarii, Grecji i Wielkiej Brytanii podano surowe wskaźniki uczuleń ze względu na ryzyko błędu związane z wiekiem lub płcią.

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Aż 40% tj. około 15 mln Polaków doświadcza alergii wziewnych, z których u ponad 9 mln występuje alergiczny nieżyt nosa (AR). Najczęstszą przyczynę objawów sezonowego alergicznego nieżytu nosa w Polsce stanowi alergia wobec pyłku roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa może dotyczyć nawet 29% dzieci w wieku szkolnym (GUS 2025, Kotulska 2022).

W Polsce na alergiczny nieżyt nosa choruje 28% populacji ogólnej. U 60%-90% chorych z przewlekłym ANN diagnozowane jest również alergiczne zapalenie spojówek (Szczeklik 2024, Emeryk 2019b), natomiast w 50-60% przypadkach - astma oskrzelowa (Willak-Janc 2013).

W Polsce na alergię cierpi ponad 20% populacji dziecięcej. Przyjmuje się, że u około 20% dzieci występują objawy ANN (Willak-Janc 2013). Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych (w Polsce u 13% 6-7-latków) przewlekłych chorób u dzieci, która wpływa na funkcje poznawcze, sen, wyniki w nauce, wydajność w szkole, zachowanie dziecka i jakość życia. Ostatnio przedstawione dane szacują występowanie nieżytów nosa w połączeniu z zapaleniem spojówek w Europie na aż 48,9% w grupie dzieci 6-7-letnich i 58,3% u dzieci 13-14-letnich (Góra 2020). Z kolei, na podstawie danych Śląskiego Oddziału NFZ w Katowicach w województwie śląskim od 2010 (20 076) do 2017 roku (27 685) wśród dzieci pomiędzy 5. a 14. rokiem życia zachorowalność na naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa wzrastała, a od 2018 roku - malała i w 2019 roku wynosiła 25 002 (Góra 2020).

Badanie ECAP

Pierwsze próby przeprowadzenia w Polsce badań epidemiologicznych dotyczących występowania chorób alergicznych nadzorowanych przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne datuje się na połowę lat 90. Gwałtowne zmiany cywilizacyjne i wzrost liczby osób chorujących na alergię w społeczeństwie polskim doprowadził do zakrojonego na szeroką skalę badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykorzystującego systemu ISAAC (*the International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) i ECRHS II (*the European Community Respiratory Health Survey II*) (Samoliński 2014).

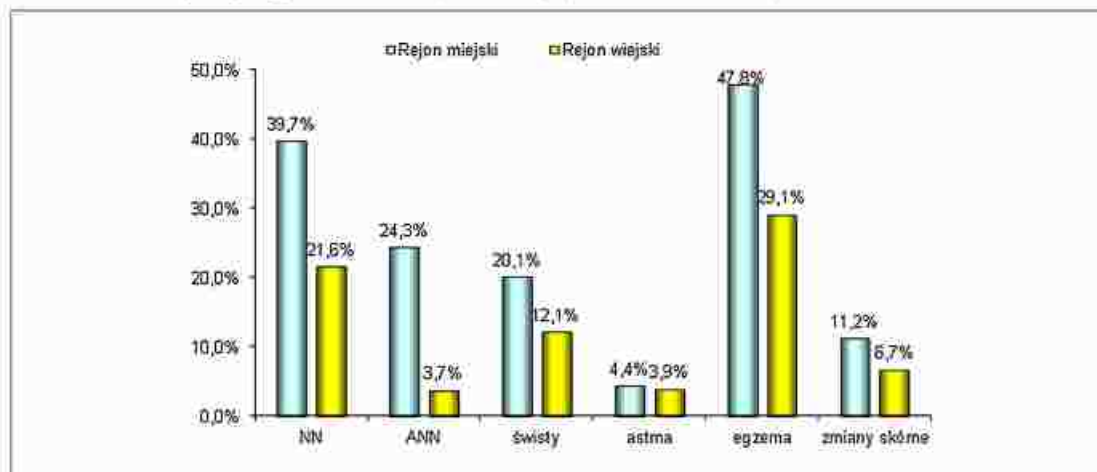
W badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 22 073 osób, w części zasadniczej 20 454. Spośród 20 454 zebranych ankiet 18 617 przeszło ostateczną weryfikację jakości. Pacjentów w części zasadniczej podzielono na trzy grupy: dzieci w wieku 6-7 lat, które stanowiły 24,2% (4 510) ogółu badanych; dzieci w wieku 13-14 lat, które stanowiły 25,4% (4 721) oraz młodzi dorośli w wieku 20-44 (50,4%, 9 386). 25,7% (4 783) osób uczestniczących w badaniu ankietowym zbadano w części ambulatoryjnej (Samoliński 2014).

W badaniu ankietowym, w zależności od regionu i płci cechy alergii deklarowało do 40% respondentów, stany zapalne błony śluzowej nosa przekraczały 35% populacji niektórych większych miast, a **alergiczny nieżyt nosa występował z częstością ponad 22% na terenie regionów miejskich i znacznie rzadziej na terenach wiejskich.** W badaniu

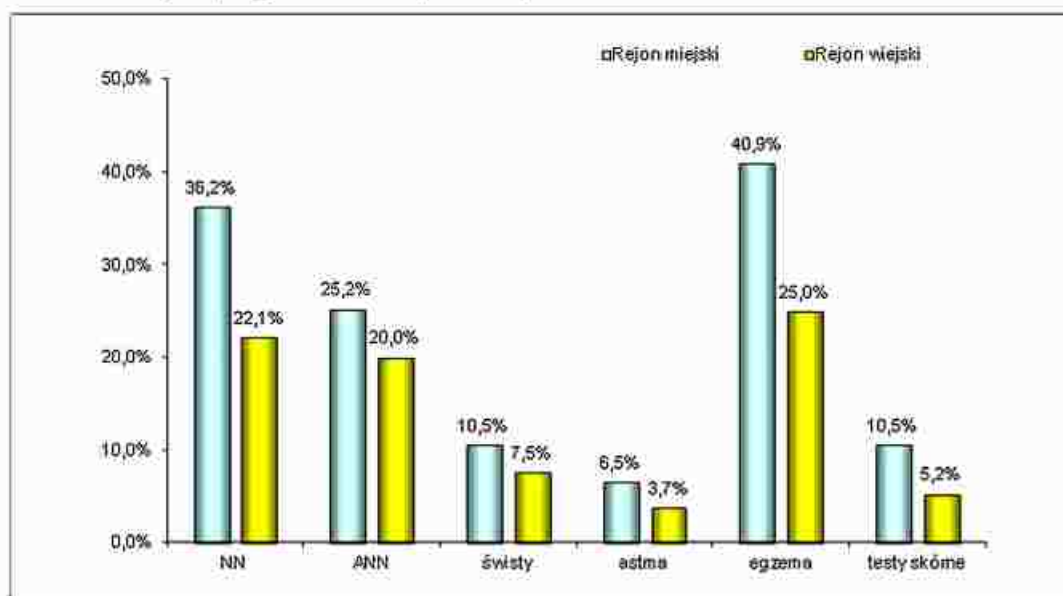
ambulatoryjnym, ponad 40% badanych miało dodatnie testy na występujące powszechnie alergeny, a u prawie 50% rozpoznano jedną lub więcej cech alergii (Samoliński 2014).

Alergiczny nieżyt nosa zgodnie z danymi kwestionariuszowymi występował u 24,3% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu miejskiego i 3,7% dzieci w wieku 6-7 lat pochodzących z rejonu wiejskiego, natomiast u młodzieży w wieku 13-14 lat - u odpowiednio 25,2% i 20,0% - patrz rysunki poniżej (Samoliński 2014).

Rys. 8. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510) (Samoliński 2014).



Rys. 9. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 13-14 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4721).



Objawy alergii dróg oddechowych występują przez większą część roku, a odsetek chorych leczonych aktywnie (przez więcej niż 4 tygodnie) wynosi ponad 50% uczulonych. Wyraźne zaostrzenia dolegliwości zgłaszane są przez chorych głównie w okresie letnim, co nie znajduje potwierdzenia w testach skórnych. Wyniki oceny bąbla poalergenowego u osób

silnie uczulonych (powyżej 5 mm), jak również słabo dodatnie reakcje (od 3 mm) w zestawieniu z nasileniem dolegliwości po kontakcie z analizowanymi alergenami wskazują, że to alergeny całoroczne mają znaczenie priorytetowe w chorobowości. Objawy nadwrażliwości na brzozę, leszczynę i olchę występowały u odpowiednio 8,1%, 4,7% i 4,6% pacjentów, mimo pozytywnych wyników testów skórnych u odpowiednio 14,9%, 11,6% i 11,1% pacjentów z rozpoznaniem choroby alergicznej (N=4 783) (Samoliński 2014).

Wyniki badania ECAP pod kątem częstości występowania nieżytów nosa omówiono również w pracy opublikowanej w 2009 roku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dzieci w wieku 6-7 lat była równa 23,7%, natomiast u młodzieży w wieku 13-14 lat - 24,6%. W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 24,4% dzieci w wieku 6-7 lat i 30,9% młodzieży w wieku 13-14 lat (Samoliński 2009).

W badaniu ECAP w przypadku sezonowego ANN częstość występowania choroby w grupie dzieci w wieku 6-7 lat mieściła się w przedziale od 6,1% do 20,8%, natomiast w grupie dzieci w wieku 13-14 - od 7,6% do 31,1% - patrz tabela poniżej. Okazało się, że okresowy ANN występuje tak samo często jak przewlekły ANN, a uczulenie na alergeny pyłkowe dotyka chorych na ANN w podobnym stopniu co uczulenie na alergeny całoroczne (Emeryk 2012a).

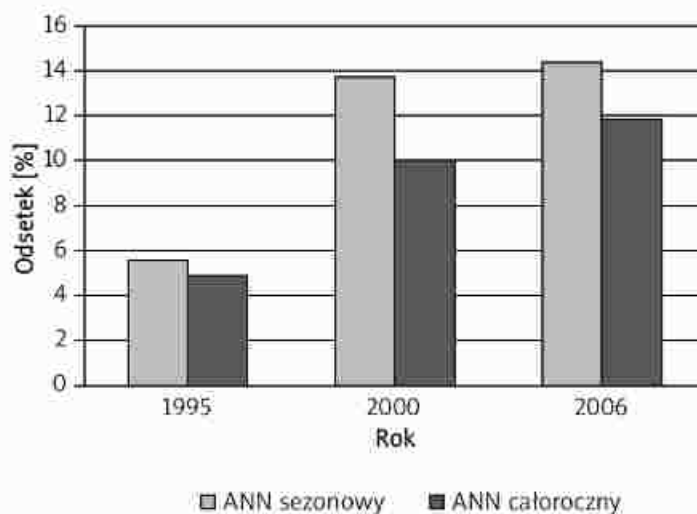
Tab. 12. Częstość występowania sezonowego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012a).

Miasto	Dzieci w wieku 6-7 lat	Dzieci w wieku 13-14 lat
Warszawa	20,8%	31,1%
Kraków	9,2%	12,2%
Wrocław	6,1%	7,6%
Poznań	17,0%	29,0%
Gdańsk	15,3%	22,8%
Białystok	10,7%	15,5%

Inne badania epidemiologiczne

Na rycinie poniżej przedstawiono wyniki badań nad częstością występowania ANN u dzieci w wieku szkolnym (8-14 lat) przeprowadzonych w Lublinie w latach 1995-2006 opartych na zmodyfikowanym kwestionariuszu ankiety ECRHS. Analizowano tylko przypadki, w których chorobę potwierdzono diagnozą postawioną przez lekarza, a więc są to odsetki niższe niż w badaniu ISAAC. 1995 roku na sezonowy ANN chorowało 5,5% dzieci, po 5 latach odsetek ten wzrósł do 13,6, a po dalszych 6 latach chorobę stwierdzano u 14,2% badanej grupy. Dane te wskazują, że w badanej grupie osób częstość występowania ANN po 2000 roku już się istotnie nie zwiększyła.

Rys. 10. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012a).



Wieloośrodkowe badanie PMSEAD (*Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases*) przeprowadzono w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w populacji 16 238 osób w wieku 3-80 lat, w tym 3268 dzieci w średnim wieku 9,4 lat. Chorobowość w przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa w grupie dzieci oszacowano na 8,6%, w tym 9,8% w grupie chłopców i 7,4% w grupie dziewcząt (Liebhart 2014).

W Polsce i w Europie najczęstszą przyczynę uczuleń i sezonowego nieżytu nosa stanowi alergia na pyłki roślin, szczególnie wyraźna w populacjach mieszkańców dużych miast. Dorastanie w zanieczyszczonym środowisku miejskim lokuje wiele dzieci w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia alergii już we wczesnym dzieciństwie. Według ogólnopolskich badań ECAP, alergeny pyłku traw to klinicznie najistotniejsza grupa aeroalergenów w Polsce (Majkowska-Wojciechowska 2016).

Badania prowadzone w grupie dzieci gimnazjalnych w wieku 12-16 lat wskazały na wysoką częstość uczuleń na alergeny pyłku roślin, z czego alergie na pyłek brzozy stwierdzono u 21% dzieci pochodzących z miasta i 2,5% dzieci pochodzących ze wsi (województwo łódzkie) (Majkowska-Wojciechowska 2007). Różnice częstości uczuleń często dotyczą nawet różnych regionów pojedynczego miasta - badania częstości uczuleń oceniane u dzieci w wieku 7-15 lat, były istotnie wyższe w dzielnicy Łódź-Śródmieście w porównaniu do oddalonej od centrum dzielnicy Łódź-Górna i wyniosły odpowiednio 19% wobec 8% dla ekstraktów pyłku traw, 16% wobec 5% dla chwastów, 12% wobec 4% dla pyłku drzew (Majkowska-Wojciechowska 2016).

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wg ICD-10 wynosiła w latach 2021-2024 od 108,2 tys. do 144,9 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5-17 lat - od 49,2 tys. do 78,3 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu (AWA Grazax 2025).

Tab. 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (głównym lub współistniejącym) wg ICD-10 (AWA Grazax 2025).

Wiek	2021	2022	2023	2024
0-4 lat	461	1 888	4 579	7 753
5-17 lat	49 232	62 317	70 973	78 278
≥18 lat	58 533	58 014	58 582	58 845
Łącznie	108 226	122 219	134 134	144 876

Według danych Centrum e-Zdrowia w 2024 roku produkt leczniczy Purethal®, zawieszina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml, mieszanki alergoidów pyłku roślin, GTIN: 5909990975419, w grupie pacjentów w wieku 5-17 lat został zrefundowany u 27 177 osób z odpłatnością ryczałtową, bezpłatnie - u 54 osób, natomiast pełnopłatnie - u 992 osób. Łącznie preparat Purethal® Mieszanki został zastosowany u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że liczby te dotyczą różnych mieszanek blisko 40 alergoidów pyłków roślin. Ponadto, Purethal jest refundowany w szerszym wskazaniu, niż wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax, tj.: immunoterapia swoista (leczenie odczulające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym (AWA Grazax 2025).

W odróżnieniu od większości uczuleń pokarmowych, nietolerancja owoców i warzyw obserwowana u chorych uczulonych na pyłek drzew z OAS jest charakterystyczna dla dorosłych (Rapiejko 2012) i rzadko występuje u dzieci - w badaniu TT-06 przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergią na pyłki brzozy OAS występowało u ok. 13% pacjentów (Gappa 2025).

Szacunki ekspertów dotyczące liczby chorych odczulanych w Polsce

Wg szacunków prof. Marka Jutela: „Szacuje się, że w Polsce odczuła się 150-200 tys. osób, tymczasem wskazania do tej metody leczenia ma z pewnością najmniej kilkakrotnie więcej chorych. Według wytycznych EAACI i PTA immunoterapia jest wskazana u pacjentów, u których nie mamy dobrego efektu leczenia za pomocą farmaceutyków działających objawowo, czyli tradycyjnych tabletek, inhalatorów, kropli itd. Wówczas niewątpliwie należy dodatkowo zalecić immunoterapię, o ile nie ma przeciwwskazań do tego leczenia” - (wywiad dla Menadżer Zdrowia 30.01.2020 r.; „Polacy zbyt rzadko się odczulają”).

Wg szacunków prof. Karina Jahnz-Różyk: „Szacuje się, że obecnie w trakcie odczulania w Polsce mamy ok. 130 tys. pacjentów. Liczba ta dotyczy jednak wszystkich alergenów. Według szacunków alergologów, odczulaniem może być objętych nawet 20 proc. ze wspomnianych 130 tys. pacjentów (wywiad dla MP 01.07.2019 r. „Zerwana umowa między lekarzem a pacjentem”).

Mając na uwadze powyższe szacunkowe dane liczbę chorych odczulanych w Polsce można oszacować w zakresie od 130 do 200 tys. chorych.²

Zgodnie z nowszymi oszacowaniami prof. dr hab. n. med. Jahnz-Różyk (oszacowania własne i na podstawie sprawozdań konsultantów wojewódzkich, dokonane głównie na podstawie danych sprzedażowych; należy podkreślić, że część pacjentów jest odczulana w prywatnych ośrodkach i nie jest sprawozdawana do NFZ) odczulanych jest ok. 30 000 pacjentów iniekcyjnie na alergię wziewną (łącznie dorosłych i dzieci; potwierdza to również dr n. med. Krupa-Borek), natomiast 27 200 stosuje terapie podjęzykowe (61% sezonowe, 39% całoroczne). Przed pandemią COVID-19 liczbę odczulanych szacowano na 145 000. Ok 40% pacjentów kwalifikowanych do SCIT przechodzi pozytywną kwalifikację i rozpoczyna leczenie (AOTMiT KOS).

Aż 40 proc. Polaków doświadcza alergii wziewnych, z czego połowę wszystkich alergików stanowią uczuleni na kurz domowy. W sumie na alergię cierpi około 12 mln obywateli naszego kraju, z których 8 mln ma alergiczny nieżyt nosa, a ponad 4 mln astmę (Stelmach 2023, Nittner-Marszalska 2020).

2.1.7 Obciążenie chorobą

Alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek w sposób istotny wpływają na życie społeczne chorych, ich zdolność do nauki oraz wydajność w pracy. Schorzenia te przyczyniają się do występowania szeregu obciążeń z perspektywy pacjenta, m.in. poprzez zakłócanie snu, wywoływanie drażliwości i zmęczenia, obniżenie wydajności w szkole/pracy, szczególnie w okresach szczytowego pylenia w przypadku objawów sezonowych (Brzoznowski 2009, Rutkowski 2008, Goniotakis 2023).

Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób u dzieci, która wpływa na funkcje poznawcze, sen, wyniki w nauce, wydajność w szkole, zachowanie dziecka i jakość życia (Mallol 2013, Góra 2020).

Zgodnie z wynikami badania *Pediatric Allergies in America*, w którym udział wzięło 500 dzieci w wieku 7,9 lat (4-17), obciążenie AR u dzieci jest znacznie niedoszacowane, a satysfakcja dzieci i rodziców ze stosowanego leczenia jest zazwyczaj przeszacowywana przez lekarzy. W badaniu wykazano, że AR ma bardzo niekorzystny wpływ na zdrowie fizyczne i emocjonalne, jakość snu oraz codzienne życie dzieci. Rodzice dzieci z AR częściej opisywali u swoich dzieci problemy ze zdrowiem fizycznym, psychicznym i emocjonalnym oraz problemy społeczne w porównaniu z rodzicami dzieci zdrowych. Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy dziećmi z AR i dziećmi zdrowymi pod względem absenteizmu (nieobecność w szkole lub innym ośrodku opieki dziennej), przy czym wykazano, że w ciągu ostatnich 12 miesięcy ok. 2/3 dzieci opuściło szkołę z powodu alergii lub innych problemów zdrowotnych w obu grupach. Wykazano natomiast znaczące różnice pomiędzy grupami dzieci z AR i zdrowych pod względem prezenteizmu (obniżone wyniki w szkole) - aż 40% rodziców dzieci z AR zgłosiło, że stan ich dzieci wpływa negatywnie na wyniki w szkole ($p < 0,001$). W przypadku codziennych aktywności, 28% rodziców dzieci z AR zgłosiło, że ich dzieci unikają niektórych codziennych aktywności w związku z AR

² W okresie COVID-19 problem stanowiła stabilność i ciągłość dostaw i liczba osób odczulanych zmniejszyła się z 16-200 tysięcy do 80-90 tysięcy (Jakubiak 2023).

($p < 0,0001$), 21% rodziców uznało, że stan zdrowia ich dzieci wpływa na ograniczenie rodzaju pracy lub aktywności, które mogą wykonywać (vs 11% rodziców dzieci zdrowych, $p < 0,001$), 23% rodziców zauważa trudności w wykonywaniu prac przez dzieci i ich kończeniu, co przekłada się na 22% redukcję ilości czasu poświęcanego na codzienne aktywności. Rodzice wskazali na 30% redukcję wydajności w szkole i w domu ich dzieci, kiedy objawy AR są najgorsze (Meltzer 2009).

Pomimo, że farmakoterapia stanowi opcję u wielu chorych, wciąż pozostaje grupa pacjentów niezadowolonych z leczenia (zgłaszany brak skuteczności; Meltzer 2009). Innymi czynnikami wpływającymi na negatywne podejście do farmakoterapii jest krótki czas działania oraz działania niepożądane (Meltzer 2009, Garbutt 2014). Wyniki badania Zicari 2013 wskazują, że niezadowolenie z leczenia farmakologicznego rośnie wraz z nasileniem choroby (chorzy z umiarkowanym lub ciężkim AR vs chorzy z łagodnym AR: 32,4% vs 15,8%).

U dzieci alergii górnych dróg oddechowych, w tym AR, niosą za sobą duże obciążenie chorobowe i ekonomiczne oraz mają znaczący negatywny wpływ na wiele aspektów codziennego życia dziecka (Hamelmann 2024a). W polskim badaniu u dzieci z AR w wieku 6-17 lat ($N=208$) odnotowano spadek ogólnej jakości życia (Sikorska-Szaflik 2020). Objawy AR mogą prowadzić do ciągłych wyzwań fizycznych, społecznych i emocjonalnych (Bosnic-Anticevich 2020). Bez odpowiedniego i terminowego leczenia, obciążenie chorobą może wpływać na przyszłe samopoczucie dziecka (Hamelmann 2024a).

Na całkowite obciążenie chorobą w przypadku dzieci z AR wpływ mają:

- choroby współistniejące:
 - oko: zapalenie spojówek;
 - górne drogi oddechowe: przerost migdałka gardłowego, dysfunkcje trąbki słuchowej, zapalenie krtani, polipy nosa, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem lub bez, zapalenie gardła, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych;
 - dolne drogi oddechowe: astma, zapalenie oskrzeli, świszczący oddech, infekcje dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc);
 - skóra: atopowe zapalenie skóry/egzema, pokrzywka/wysypka skórna;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: eozynofilowe zapalenie przelyku, alergie pokarmowe, refluks żołądkowo-przelykowy, zespół pytkowo-pokarmowy;
 - układ kostny: wady zgryzu;
 - ośrodkowy układ nerwowy: zaburzenia aktywności i uwagi, niepokój, depresja, ból głowy, ból ucha/twarzy, zaburzenia snu;
- zwiększone ryzyko infekcji (np. zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego);
- zwiększone ryzyko hospitalizacji (np. z powodu zaostrzenia astmy);
- zaburzenia snu (np. nocne przebudzenia, zaburzenia oddychania podczas snu);
- negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne (np. depresja, niepokój);

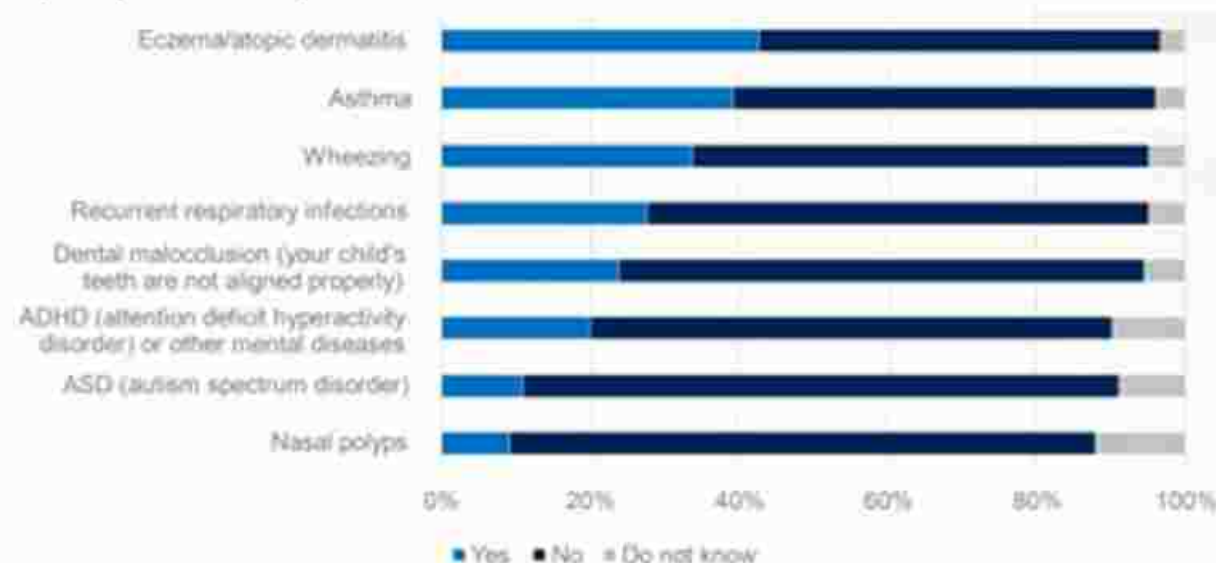
- zaburzenia rozwoju i zachowania (np. autyzm, ADHD);
- zaburzenia funkcji poznawczych i uczenia się (np. słaba koncentracja);
- częstsza nieobecność w szkole i zmniejszona produktywność (np. gorsze wyniki egzaminów);
- ograniczenie codziennych aktywności (np. sportowych, społecznych) (Hamelmann 2024a).

Choroby współistniejące

Dzieci z AR są narażone na ryzyko wystąpienia różnych chorób współistniejących, co zwiększa obciążenie chorobą. U dzieci z AR częste choroby współistniejące obejmują astmę (do 50%) i atopowe zapalenie skóry (do 40%) (Izquierdo-Dominguez 2017, Fritzsche 2023). Co więcej, u dzieci z AR współwystępująca astma jest bardziej nasiloną i słabiej kontrolowaną (de Groot 2012, Deliu 2014). Badanie przekrojowe przeprowadzone w wybranych szkołach podstawowych na Węgrzech wykazało istotny statystycznie związek między rozpoznaniem astmy, alergii pokarmowej i egzem, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia AR (w dowolnym momencie) (Sultész 2020).

Na poniższym rysunku przedstawiono częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).

Rys. 11. Częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).



Wykazano również, że u młodzieży z alergicznym nieżytem nosa zapadalność na astmę jest 3-krotnie większa niż u młodzieży bez AR (39% vs 13%). Dodatkowo, odsetek dzieci i młodzieży, u których występują objawy astmy alergicznej jest 4-krotnie większy w przypadku osób z alergicznym nieżytem nosa (Meltzer 2009).

Ograniczenie codziennych aktywności

Często objawy AR ze strony nosa i oczu, w tym objawy spowodowane alergią na pyłek drzew, mogą zakłócać wiele aspektów typowego codziennego życia dziecka. Badania przeprowadzone na dzieciach i młodzieży wykazały, że AR wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) (Bosnic-Anticevich 2020,

Silva 2009). Dzieci z AR angażują się w zajęcia na świeżym powietrzu, zabawy z przyjaciółmi lub w zorganizowane zajęcia sportowe około 3-5 razy rzadziej niż dzieci bez AR (Meltzer 2009). Co więcej, dzieci z alergią wykazują niższe preferencje do uczestniczenia w różnych aktywnościach (społecznych, fizycznych, opartych na umiejętnościach itp.) niż ich rówieśnicy, którzy nie mają alergii (Engel-Yeger 2010). Obecność chorób współistniejących, w szczególności chorób atopowych, takich jak egzema i/lub astma, może również powodować ograniczenia aktywności i izolację społeczną u dzieci (Chamlin 2004, van Gent 2008).

Wykazano, że u ponad 80% pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AR występują zaburzenia związane z codziennymi aktywnościami (Bousquet 2006). W poniższej tabeli przedstawiono wpływ AR na codzienne czynności na podstawie ankiety *Patient Voice Allergy Survey*, przeprowadzonej wśród 3 562 pacjentów rekrutowanych z europejskich organizacji pacjentów z AR (wiek 16 lat i więcej).

Tab. 14. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)

	Częściowy wpływ	Ciągły wpływ
Aktywności na zewnątrz	34%	24%
Praca	36%	13%
Sen	29%	12%
Szkoła	25%	9%
Spotkania z przyjaciółmi	23%	15%
Odwiedzanie przyjaciół w domach	25%	8%
Wybór sportu/ćwiczeń	25%	13%
Wybór wakacji	17%	11%
Aktywności wewnątrz	25%	7%
Podróżowanie transportem publicznym	19%	6%
Czas wakacji	15%	10%

Wpływ na sen

Zidentyfikowano specyficzny związek między AR i/lub astmą a zaburzeniami snu (Sherrey 2022) i istnieje coraz więcej dowodów na związek między brakiem snu a obniżoną HRQoL u dzieci (Taylor 2023). Jednakże, pomimo regularnego leczenia, dzieci z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego AR doświadczają więcej zaburzeń snu niż dzieci niealergiczne, w szczególności nocnych zaburzeń oddychania i senności w ciągu dnia (Loekmanwidjaja 2018). Dodatkowo, źle kontrolowana astma wiąże się ze zwiększoną częstością występowania problemów ze snem u małych dzieci, dotykając 51,9% dzieci w porównaniu do odpowiednio 24,8% i 12,2% dzieci z dobrze kontrolowaną astmą i bez astmy (Meltzer 2017). Zatkany nos może wpływać na wzrost kości twarzy u dzieci (Stenner 2014) i jest częstą przyczyną oddychania przez usta, które może powodować chrapanie u dzieci z alergią (Meltzer 2009). Oddychanie przez usta u dzieci może również prowadzić do wad zgryzu, które, jak wykazano, mają związek z AR (Luzzi 2013, Lin 2021). Co więcej, AR jest

powszechne u dzieci z zaburzeniami oddychania podczas snu i obturacyjnym bezdechem sennym (Cao 2018).

Wpływ na wyniki w szkole

Wyniki w szkole i osiągnięcia akademickie są ważne dla określenia przyszłego statusu społeczno-ekonomicznego danej osoby (Blais 2018). W każdym roku szkolnym końcowe egzaminy często odbywają się w miesiącach szczytu sezonu pylenia, a zatem wpływ AR na wyniki uczniów ma szczególne znaczenie. Pogorszenie wyników w szkole spowodowane AR mogą mieć wpływ na relacje z rówieśnikami i przyszłe ścieżki zatrudnienia (Roger 2016).

Objawy AR mogą skutkować opuszczaniem dni szkolnych z powodu złego samopoczucia i/lub zmniejszoną produktywnością/wydajnością w szkole (Bosnic-Anticevich 2020, Meltzer 2009, Canonica 2007). Badanie epidemiologiczne Alergológica-2005, w którym wzięło udział 418 osób w wieku ≤ 14 lat, zaprojektowane przez Hiszpańskie Towarzystwo Alergii i Immunologii Klinicznej, wykazało, że uczniowie opuścili 8 dni szkolnych w okresie 1 roku z powodu nieżytu nosa/zapalenia spojówek. W niektórych przypadkach rodzice byli zmuszeni do wzięcia wolnego w pracy z powodu opuszczonych przez ich dzieci dni szkolnych - średnio 4 dni rocznie (Navarro 2009). Niedawno w Kanadzie, Danii i Wielkiej Brytanii przeprowadzono ankietę wśród opiekunów dzieci w wieku 5-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego całorocznym AR w celu oceny wpływu współistniejącej astmy. Badanie wykazało, że znacznie więcej dzieci z astmą współistniejącą doświadczyło ograniczeń w nauce niż dzieci z samą astmą oskrzelową (zgłoszone przez opiekunów odpowiednio 32% [n=116/356] w porównaniu do 22% [n=116/521]; p=0,001) oraz że astma współistniejąca spowodowała znacznie więcej opuszczonych godzin szkolnych niż sama astma oskrzelowa (odpowiednio 7,2 w porównaniu do 4,6 godzin/miesiąc; p=0,001) (Vahlkvist 2025).

Innym ważnym aspektem, który może przyczyniać się do pogorszenia wyników w szkole jest negatywny wpływ objawów AR na sen, powodując zmęczenie w ciągu dnia, a następnie wpływając na koncentrację i funkcjonowanie poznawcze (Meltzer 2009, Jáuregui 2009). Co więcej, dzieci z alergiami oddechowymi mają trudności z nauką, a trudności są większe przy słabej kontroli objawów (Bosnic-Anticevich 2020, Meltzer 2009, Walker 2007), przy czym należy pamiętać, że leki łagodzące objawy mogą mieć negatywny wpływ na uczenie się (Walker 2007) i dlatego ważne jest, aby odpowiednio dobrać rodzaj leczenia u dzieci z AR w wieku szkolnym.

U dzieci z niekontrolowanym AR, problemy z nauką mogą wystąpić w godzinach lekcyjnych w wyniku bezpośredniej ingerencji albo pośrednio w wyniku utraty snu nocnego (Izquierdo-Dominguez 2013).

Zwiększone ryzyko infekcji dróg oddechowych i hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy

Dzieci z AR oskrzelową mogą cierpieć na infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego i infekcje wirusowe (Fritzsche 2023). Dowody wskazują, że dzieci atopowe są bardziej podatne na wirusowe infekcje dróg oddechowych niż dzieci nieatopowe, a podatność ta jest najwyższa u dzieci w wieku 2-5 lat (Stamataki 2023).

AR i astma często współistnieją u dzieci (Feng 2012, Lindqvist 2024, Pakkasela 2020), a dzieci z obiema chorobami mają większe prawdopodobieństwo hospitalizacji niż dzieci z

astmą bez AR (Sazonov Kocevar 2005). Ekspozycja na pyłki jest czynnikiem ryzyka przyjęcia do szpitala pacjenta z ostrą astmą (Murray 2006).

Wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne oraz zaburzenia rozwoju i zachowania

AR może mieć negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i emocjonalne dzieci - depresję i lęk odnotowano u 24% dzieci w wieku 1-7 lat (N=546) z AR i u 36% dzieci z AR i innymi chorobami alergicznymi (Nanda 2016). Wielochorobowość jest również związana z gorszym zdrowiem emocjonalnym w porównaniu z dziećmi bez chorób alergicznych, jak wykazano w duńskim badaniu dzieci w wieku 3, 6, 11 i 15 lat (n=9,215) (Hammer-Helmich 2016a). Odrębne badanie wykazało, że u dzieci w wieku 6-15 lat (n=1,111), AR była związana z 2,14 dniami złego stanu zdrowia emocjonalnego w poprzednim miesiącu w porównaniu do 0,67 dni u dzieci bez AR (Bosnic-Anticevich 2020). Co więcej, w polskim badaniu badającym jakość życia u dzieci z AR (w wieku 6-17 lat; n=208) zaobserwowano spadek wyniku w domenie emocjonalnej (kwestionariusza KINDL-R) u starszych i młodszych dzieci (Sikorska-Szaflik 2020).

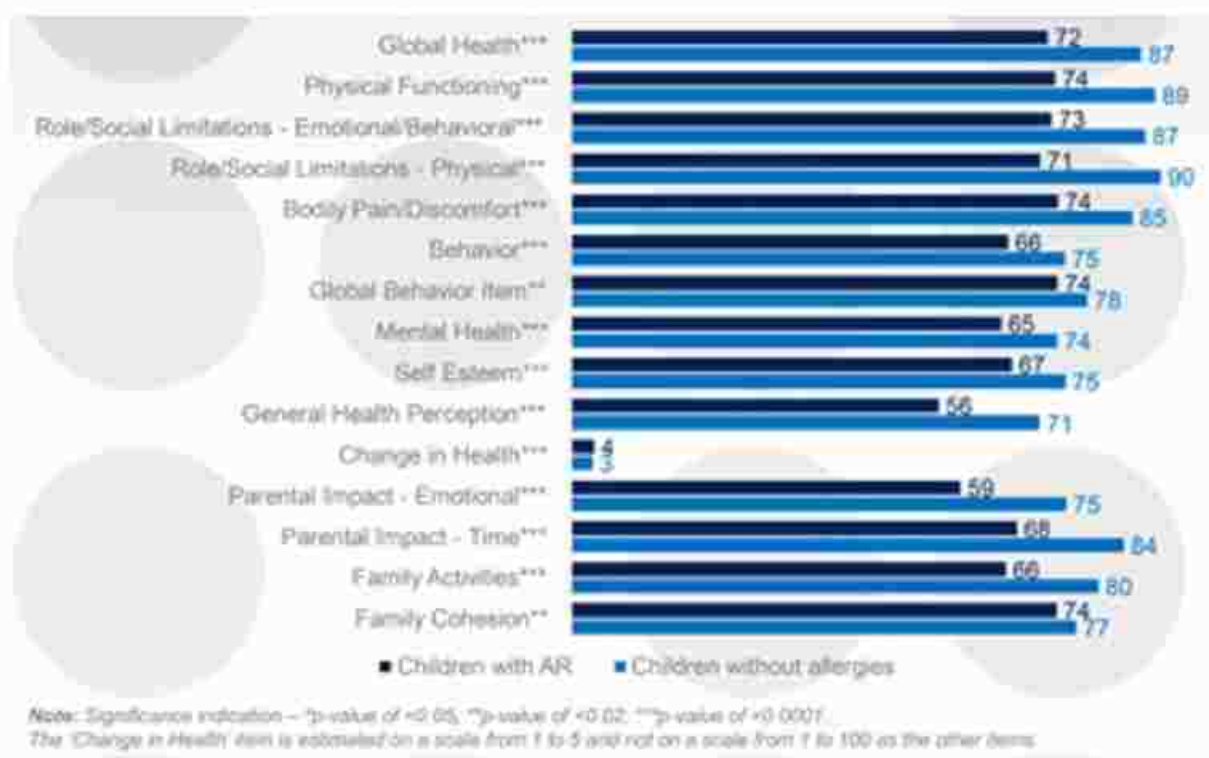
Istnieją dowody sugerujące wyższy poziom nadpobudliwości i problemów z zachowaniem u dzieci z chorobami alergicznymi w porównaniu z dziećmi niealergicznymi (Hammer-Helmich 2016a). Dodatkowo, ryzyko rozwoju zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i prawdopodobnie zaburzeń ze spektrum autyzmu jest zwiększone u osób, u których w dzieciństwie zdiagnozowano chorobę atopową. Sugeruje się, że mechanizmy genetyczne i zapalne odgrywają rolę w rozwoju zaburzeń zachowania u dzieci z alergią oddechową (Nemet 2022).

Dzieci z AR są zazwyczaj nieśmiałe, przygnębione, niespokojne lub przestraszone. W amerykańskim badaniu wykazano, że zatkały nos jest najbardziej dokuczliwym objawem dla dzieci z AR (Izquierdo-Domínguez 2013).

Obniżona jakość życia

Wyniki kwestionariusza *Child Health Questionnaire - Parent Form 50* (CHQ-PF50, wyniki mieszczą się w zakresie 0-100), przeprowadzonego od stycznia do marca 2023 r. wśród 626 opiekunów dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR i 723 opiekunów dzieci bez alergii w Wielkiej Brytanii i Kanadzie (średnia wieku dzieci to 11 lat, 89% dzieci było uczulonych na roztocze kurzu domowego, 79% dzieci uczulonych na pyłki) wskazują, że tylko 14% opiekunów dzieci z AR postrzega zdrowie swoich dzieci jako doskonałe w porównaniu z 41% opiekunów dzieci bez alergii. Wyniki całkowite kwestionariusza ($p<0,02$) oraz w podziale na zdrowie fizyczne (41 vs 51) i psychospołeczne (43 vs 49) były istotnie statystycznie niższe u dzieci z AR vs dzieci bez alergii. Wyniki w grupie dzieci z AR są istotnie niższe w przypadku współwystępowania astmy (11 na 15 pozycji; $p<0,02$).

Rys. 12. Wyniki kwestionariusza CHQ u dzieci z AR i bez alergii (Romano 2023)



Młodzież

Autorzy przeglądu literaturowego Blaiss 2018 wskazują, że potrzeby populacji młodzieży (w przeglądzie chorzy w wieku 10-19 lat) w sposób istotny różnią się od potrzeb osób dorosłych i młodszych dzieci, dlatego ważne jest wskazanie, jak alergiczny nieżyt nosa (z lub bez alergicznego zapalenia spojówek) wpływa na ich życie. Wyniki przeglądu Blaiss 2018 sugerują, że objawy ARC występujące w analizowanej populacji chorych mogą różnić się od objawów występujących u młodszych chorych i dorosłych. Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek mają znaczący wpływ na jakość życia młodzieży, zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, oraz mogą ograniczać codzienne funkcjonowanie chorych. ARC u młodzieży może również powodować trudności w zasypianiu, budzenie się w nocy, chrapanie i ogólne pogorszenie snu (Blaiss 2018). Zaburzenia snu prowadzą do nadmiernego zmęczenia w czasie dnia (Rutkowski 2008) oraz w przypadku młodzieży ograniczenia zdolności do nauki. Istotny jest również negatywny wpływ alergicznego nieżyty nosa na frekwencję na zajęciach, a także wyniki i osiągnięcia związane z nauczaniem. Autorzy przeglądu wskazują, że osiągnięcia szkolne są szczególnie istotne w okresie dojrzewania, ponieważ mogą mieć wpływ na przyszły status społeczno-ekonomiczny ucznia i styl życia. Na podstawie wyników z przeglądu Blaiss 2018 można wnioskować o większym obciążeniu chorobą młodszej populacji chorych w porównaniu do dorosłych pacjentów. Autorzy przeglądu wskazują również, że biorąc pod uwagę obciążenie chorobą, w szczególności wpływ na nauczanie, skuteczne leczenie objawów alergicznego nieżyty nosa ± alergicznego zapalenia spojówek u młodzieży może być szczególnie istotne (Blaiss 2018).

Obciążenie opiekunów dzieci chorych

W badaniu Romano 2024 w okresie od stycznia do marca 2023 r. ankietę dotyczącą obciążenia opiekunów wypełniło łącznie 877 opiekunów dzieci z całorocznym AR i 855 opiekunów dzieci bez alergii. Ponadto, 41% dzieci miało współistniejącą astmę.

Opiekunowie dzieci z AR doświadczają zarówno stresu, jak i obaw związanych z AR ich dziecka. 58% opiekunów wyraziło obawy dotyczące wpływu AR na różne aspekty przyszłego życia ich dziecka, takie jak edukacja, życie zawodowe oraz życie społeczne/rodzinne. 3 na 4 opiekunów zgłosiło również, że AR ich dziecka ogranicza rodzaj aktywności, które mogą wykonywać wspólnie jako rodzina.

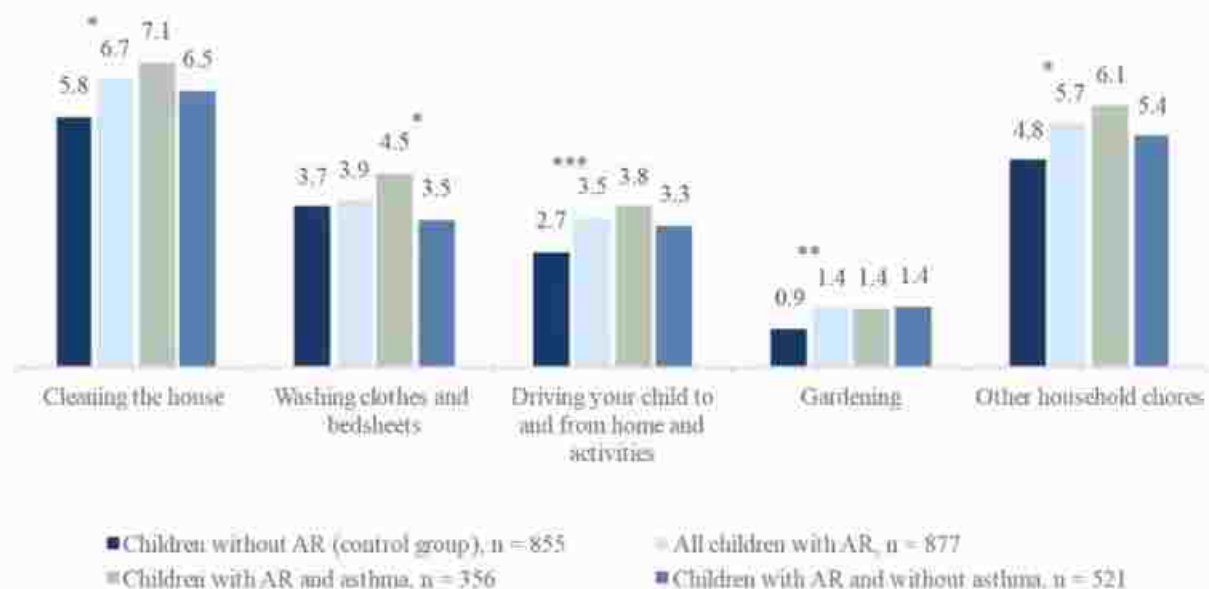
Opiekunowie dzieci z AR nie tylko doświadczają stresu i niepokoju, ale także stają przed praktycznymi wyzwaniami w życiu codziennym. W poprzednim roku 33% opiekunów musiało wziąć wolne w pracy z powodu AR swojego dziecka na średnio 6,8 dni, przy czym opiekunowie dzieci z AR i astmą częściej brali wolne w pracy w porównaniu z opiekunami dzieci z samym AR (46% vs 24%) i mieli wyższą średnią liczbę dni wolnych od pracy (7,1 vs 6,6, $p=0,704$).

Tab. 15. Dni wolne od pracy wśród opiekunów dziecka z AR (Romano 2024).

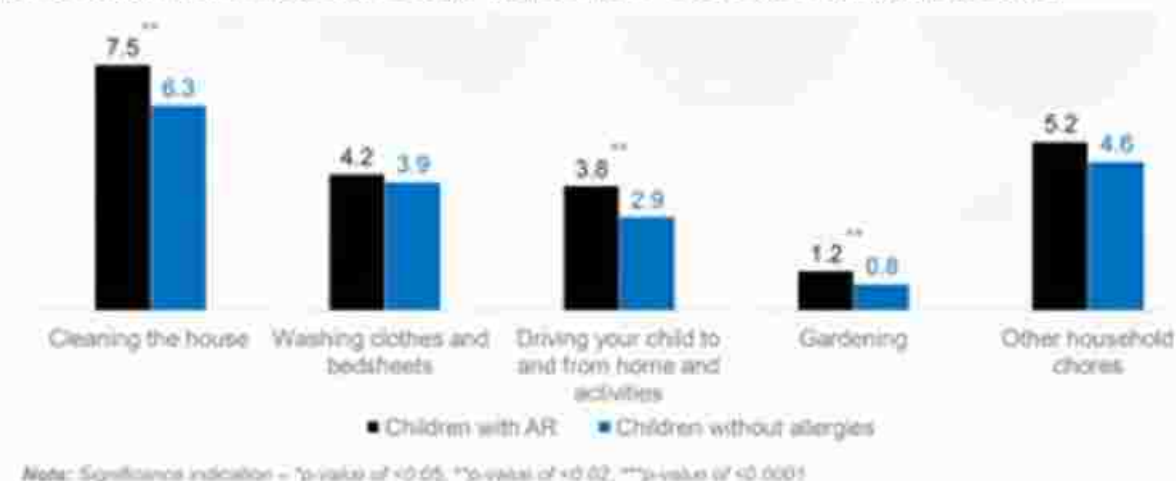
	Wszyscy (N=877)	AR+astma (N=356)	AR bez astmy (N=521)	Astma vs bez astmy, p
Liczba opiekunów, którzy wzięli wolne w pracy z powodu AR dziecka w ciągu ostatniego roku, n (%)				
Tak	290 (33)	164 (46)	126 (24)	<0,001
Nie	543 (62)	168 (47)	375 (72)	<0,001
Nie wiem	44 (5)	24 (7)	20 (4)	<0,001
Liczba dni wolnych od pracy w ciągu ostatniego roku z powodu AR dziecka, średnia				
Liczba dni	6,8	7,1	6,6	ns

Co więcej, opiekunowie dzieci z AR poświęcali tygodniowo więcej czasu na prace domowe, takie jak sprzątanie domu (6,7 godziny vs 5,8 godziny, $p<0,03$), w porównaniu z opiekunami dziecka bez alergii. Opiekunowie dziecka z AR i współistniejącą astmą poświęcali więcej czasu na wszystkie prace domowe z wyjątkiem ogrodnictwa w porównaniu z opiekunami dziecka z AR i bez współistniejącej astmy - patrz rysunek poniżej.

Rys. 13. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2024).

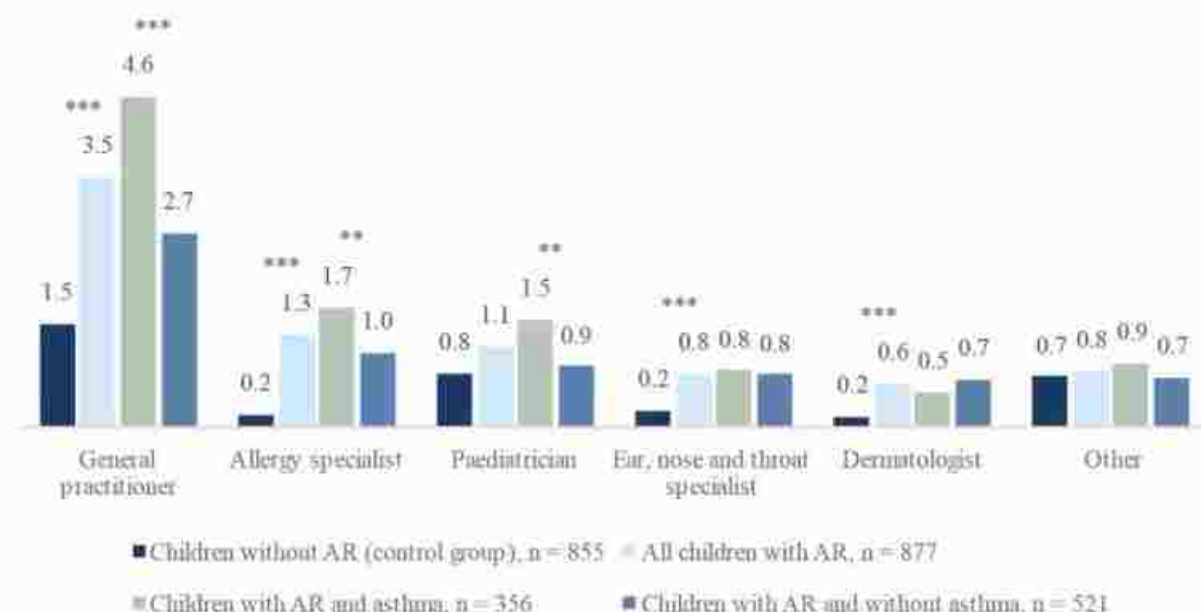


Rys. 14. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR ± astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2023).

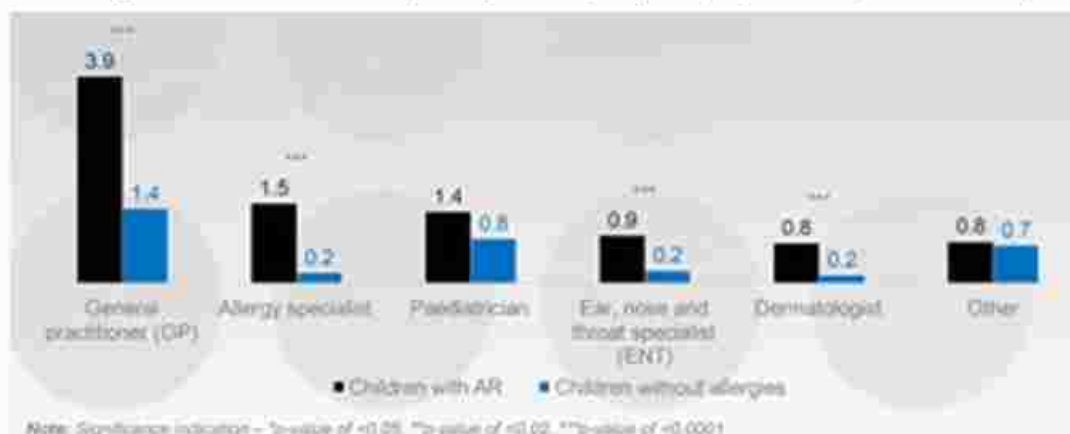


Opiekunowie dzieci z AR szukali opieki medycznej dla dziecka częściej niż opiekunowie dzieci bez alergii. Było to istotne statystycznie w przypadku wizyt u lekarzy rodzinnych, alergologów, laryngologów oraz dermatologów ($p < 0,001$) - trend ten występował również w przypadku pediatrów ($p = 0,223$). Wyniki te są w dużej mierze wynikają z uwzględnienia dzieci z towarzyszącą astmą, które szukały opieki medycznej u lekarza ogólnego, alergologa lub pediatry znacznie częściej niż dzieci z AR bez astmy ($p < 0,005$).

Rys. 15. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2024).



Rys. 16. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2023).



Wyniki przedstawione w posterach Romano 2023 i Romano 2024 pokazują, że AR ± astma w znacznym stopniu obciążają nie tylko dzieci, ale również ich opiekunów oraz całą rodzinę.

Obciążenie ekonomiczne

Podobnie jak inne choroby, AR powoduje określone koszty bezpośrednie, pośrednie i ukryte. Do kosztów bezpośrednich zalicza się wszystkie wydatki związane z diagnostyką, leczeniem, opieką ambulatoryjną i szpitalną. Koszty pośrednie to wszystkie straty finansowe wynikające z nieobecności w pracy lub zmniejszonej wydajności w pracy. W krajach Unii Europejskiej bezpośrednie koszty związane z leczeniem AR sięgały 1,3 (1,0-1,5) miliarda euro, a koszty pośrednie 1,7 (1,5-2,0) miliarda euro, jednocześnie wskazując, że choroba ta stanowi bardzo poważny problem ekonomiczny wszystkich państw, w których powszechnie występuje. Pochodna wydatków związanych ze schorzeniami współistniejącymi to koszty ukryte (Rutkowski 2008). Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, a także liczbę hospitalizacji o połowę z powodu astmy

i utrudnienia leczenia. W konsekwencji zwiększa również koszty leczenia tej choroby (Brzoznowski 2009).

Wpływ AR na produktywność i jakość życia - nie wspominając o kosztach leczenia objawów - jest dobrze znany i wskazuje, że obciążenie ekonomiczne związane z AR jest znaczne. Istnieje natomiast niewiele kompleksowych analiz szacujących całkowity koszt AR u dzieci, a jeszcze mniej jest analiz kosztów AR u dzieci z AR wywołanym przez pyłek drzew.

W Europie obciążenie ekonomiczne związane z AR jest znaczne. W badaniu TOTALL (TOTAL costs of ALLergic rhinitis) przeprowadzonym w Szwecji całkowity koszt AR oszacowano na 1,3 mld EUR rocznie, tj. 961 EUR na osobę z AR rocznie w oparciu o wskaźnik chorobowości wynoszący 24% (Cardell 2016). W hiszpańskim badaniu FERIN całkowity koszt AR oszacowano na 2326,70 EUR (SD=3013,93 EUR) na pacjenta rocznie (Colás 2017). Większość kosztów AR wynika z utraty produktywności (koszty pośrednie) i dlatego są one w dużej mierze niewidoczne. Koszty pośrednie stanowią 76-79% kosztów całkowitych, przy czym proporcje te są niezwykle podobne w trzech krajach europejskich, tj. Szwecji, Hiszpanii i Holandii) (Cardell 2016, Colás 2017, Avdeeva 2020). Koszt AR wzrasta wraz ze wzrostem nasilenia AR - 3,8 razy wyższy w przypadku umiarkowanego/ciężkiego przewlekłego AR niż w przypadku łagodnego AR w badaniu szwedzkim i 1,4-1,9 razy wyższy w badaniu hiszpańskim (Cardell 2016, Colás 2017).

Spośród ograniczonych dowodów dotyczących dzieci, w badaniu przeprowadzonym w USA roczny koszt AR/C oszacowano na 2,3 mld USD u dzieci w wieku ≤12 lat (dane z 1996 r.) (Ray 1999). Obecność AR (i innych chorób atopowych) znacznie zwiększa wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, co z kolei przekłada się na koszty. W duńskim badaniu obejmującym cztery kohorty zebrano dane dotyczące 9 720 dzieci w wieku 3, 6, 11 lub 15 lat. Badanie wykazało, że roczne zużycie zasobów i koszty były zwiększone u dzieci z obecnymi objawami AR, astmy i egzemy w porównaniu z dziećmi bez choroby atopowej. Astma wiązała się z większym zużyciem zasobów niż nieżyt nosa i egzema, ale największy wpływ na zużycie zasobów i koszty zaobserwowano u dzieci z dwoma lub więcej chorobami atopowymi (Hammer-Helmich 2016b). Dzieci z AR mogą doświadczać różnych chorób współistniejących, a wielochorobowość z innymi chorobami alergicznymi (np. astmą) jest szczególnie częstym zjawiskiem.

Tab. 16. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty u dzieci z nieżytem nosa, astmą i egzemą w porównaniu z dziećmi bez tych schorzeń (Hammer-Helmich 2016b).

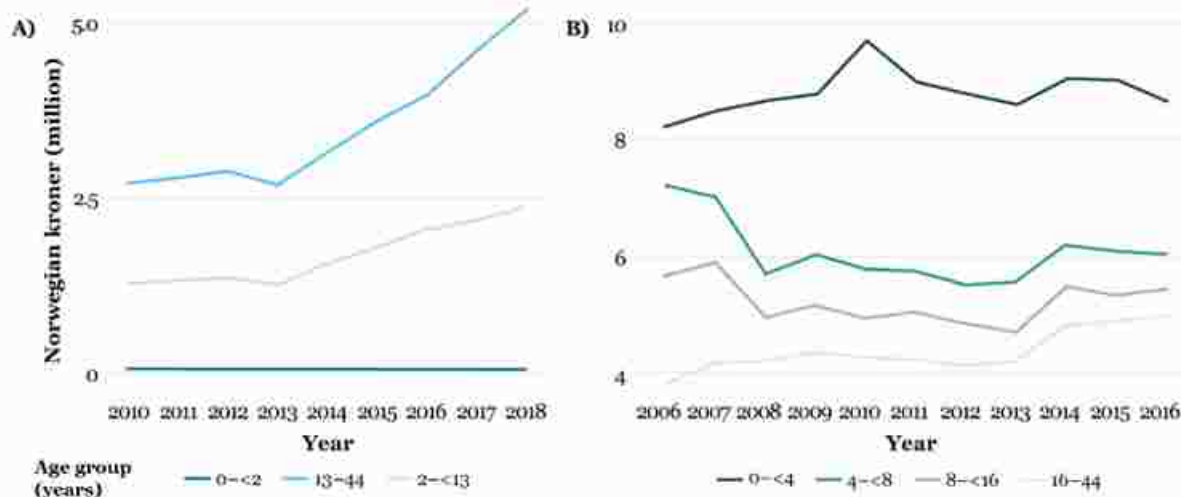
	Dodatkowe zużycie zasobów u dzieci atopowych vs dzieci nieatopowe, średnia różnica na rok (95% CI)		Koszt (EUR), średnia różnica na rok (95% CI)
	Wizyty u lekarza	Leki	
AR	1,21 (0,74; 1,67)	1,13 (0,65; 1,62)	77 (-142, 297)
Astma	2,53 (2,08; 2,98)	1,69 (1,36; 2,01)	586 (240, 932)
Egzema	1,77 (1,29; 2,26)	1,33 (0,97; 1,70)	459 (48, 871)
1 choroba vs 0	1,60 (1,28; 1,93)	1,03 (0,76; 1,30)	188 (46, 329)
≥2 choroby vs 0	3,20 (2,48; 3,92)	2,40 (1,83; 2,96)	897 (237, 1,555)

Amerykańskie badanie na podstawie danych od pacjentów w wieku 0-65 lat wykazało, że alergia na pyłek drzew była związana z większym prawdopodobieństwem stosowania leków

przeciwalergicznym niż w przypadku alergii na pyłek traw lub chwastów na wszystkich poziomach ekspozycji na pyłki (od umiarkowanego do bardzo wysokiego). Ponadto, wizyty u lekarza z powodu AR były bardziej prawdopodobne w przypadku ekspozycji na bardzo wysokie poziomy pyłku drzew niż traw lub chwastów. Zarówno przyjmowanie leków, jak i wizyty lekarskie mają wpływ na koszty opieki zdrowotnej (Saha 2021).

W norweskim badaniu oszacowano zmiany rocznych kosztów AR i astmy w czasie u 3 mln osób w wieku 0-44 lat w latach 2010-2018. W przypadku dzieci z AR w wieku 2 do <13 lat, od 2013 r. nastąpił gwałtowny wzrost średnich rocznych wydatków na leki. Średni koszt konsultacji z lekarzem rodzinnym był wyższy w przypadku dzieci z chorobami atopowymi (AR, astma i egzema) w porównaniu z dorosłymi; koszt był najwyższy w przypadku dzieci w wieku od 0 do <4 lat, co wskazuje, że młodsze dzieci mają więcej kontaktów z lekarzem rodzinnym niż inne grupy wiekowe (Parr 2022).

Rys. 17. Zmiany średnich rocznych wydatków na leki na AR według grup wiekowych (A) oraz średnich rocznych kosztów wizyt u lekarza rodzinnego w związku z AR, astmą i egzemą w podziale na grupy wiekowe (B) w latach 2010-2018 w Norwegii (Parr 2022).



Jak opisano wcześniej, AR jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Dowody z francuskiego badania pokazują, że leczenie współistniejącej AR i AA wiąże się z większymi kosztami w porównaniu z samym AR. Mediana rocznego kosztu na pacjenta dla kohorty AR wynosiła 124,79-198,88 EUR (w zależności od ciężkości) w porównaniu z 270,97-394,14 EUR dla kohorty AR i AA (w zależności od poziomu kontroli astmy). Koszt leczenia farmakologicznego był większy w kohorcie pacjentów ze współistniejącymi AR i AA (42-55% wydatków) niż w kohorcie pacjentów z samym AR (20-29% wydatków) (Belhassen 2017).

Koreańskie badanie wykazało, że dzieci z astmą oskrzelową odbywają więcej wizyt ambulatoryjnych, więcej wizyt na oddziałach ratunkowych i więcej hospitalizacji niż dzieci bez astmy oskrzelowej. Koszty były wyższe u dzieci z AR i współistniejącą astmą ze względu na wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (wizyty w szpitalu i na oddziale ratunkowym), wdrożenie bardziej kosztownego leczenia oraz leczenie w placówkach opieki zdrowotnej wyższego szczebla (Kang 2008).

Koszty związane z AR/C nie odnoszą się wyłącznie do dziecka, ale także do opiekunów dzieci, którzy sami mogą doświadczać zmniejszonej produktywności w pracy (Gómez 2022)

lub muszą wziąć wolne w pracy, gdy dziecko opuszcza szkołę z powodu objawów AR/C. Wyniki przedstawionych badań dostarczają dowodów na to, że AR/C u dzieci jest bardzo kosztowną chorobą dla opieki zdrowotnej i społeczeństwa, przy czym obciążenie ekonomiczne jest zwiększone w przypadku współwystępowania AR/C i astmy.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o realizacji recept na wyciągi alergenów w Polsce w latach 2014-2019. W 2019 roku recepty na leki refundowane z grupy V01AA (wyciągi alergenów) – zrealizowało 11,3 tys. pacjentów (1,2 tys. mniej niż w 2014 roku). W 2019 roku pacjenci zrealizowali recepty na blisko 20 tys. opakowań. Wartość refundacji wyniosła w 2019 roku 51 mln zł (18 mln zł więcej niż w 2014 roku), a wartości dopłat pacjentów - 7 mln zł (6 mln zł mniej niż w 2014 roku). Należy zauważyć, że wg danych z Dokumentów Realizacji Recept, które obejmują również dane o receptach na leki ze 100% odpłatnością pacjenta, w 2019 roku zrealizowano recepty na 260 tys. opakowań leków z grupy V01AA – wyciągi z alergenów, o wartości 79,9 mln zł (łącznie wartość refundacji i dopłat pacjentów). Oznacza to, że pomimo faktu, iż refundacją objętych było 8% opakowań leków z grupy V01AA, to wartość refundacji stanowiła 64% łącznej wartości leków (NFZ 2020).

Tab. 17. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
2014	pyłki traw	7,06	11,45	18,83	9,97
	roztocze kurzu domowego	2,72	3,60	5,48	3,47
	pozostałe	3,93	5,91	9,02	0,20
	Łącznie	12,50	20,96	33,33	13,64
2015	pyłki traw	6,99	11,47	21,80	7,14
	roztocze kurzu domowego	2,40	3,95	6,02	2,27
	pozostałe	4,09	6,07	9,26	0,19
	Łącznie	12,42	21,49	37,07	9,60
2016	pyłki traw	8,20	14,42	34,31	3,61
	roztocze kurzu domowego	3,43	5,42	13,19	2,37
	pozostałe	0,58	0,60	0,91	0,02
	Łącznie	11,44	20,44	48,40	6,01
2017	pyłki traw	8,21	14,06	33,62	3,78
	roztocze kurzu domowego	3,84	7,14	18,05	0,23
	pozostałe	0,08	0,10	0,15	0,00
	Łącznie	11,59	21,30	51,81	4,01
2018	pyłki traw	8,29	14,18	34,14	4,02
	roztocze kurzu domowego	3,99	7,18	17,85	0,23
	pozostałe	0,02	0,02	0,03	0,00

Rok	Alergen	Liczba pacjentów łącznie (tys.)	Liczba opakowań łącznie (tys.)	Wartość refundacji (mln zł)	Wartość dopłat pacjentów (mln zł)
	Łącznie	11,76	21,38	52,03	4,25
2019	pyłki traw	8,37	14,21	34,13	3,83
	roztocze kurzu domowego	3,40	5,58	16,86	3,58
	pozostałe	0,01	0,01	0,03	0,01
	Łącznie	11,31	19,81	51,01	7,42

Zgodnie z danymi NFZ bazy SWIAD w 2020 roku u 63 801 pacjentów sprawozdano procedurę 99.129: Odczulanie – inne w warunkach AOS, która dotyczy w większości pacjentów odczulanych na alergeny wziewne. W 2021 r. procedurę tę sprawozdano u 55 101 pacjentów, z czego 99% miało miejsce w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOTMiT KOS).

2.1.8 Aktualne postępowanie medyczne

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

Leczenie niefarmakologiczne to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wypłukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2024).

Wyeliminowanie ekspozycji na alergeny pyłków roślin jest często niemożliwe z powodu ich szerokiego rozpowszechnienia. Stężenie pyłków w powietrzu atmosferycznym w Polsce jest regularnie monitorowane, a informacje na ten temat są podawane w środkach masowego przekazu, w tym na stronach internetowych (np. www.alergen.info.pl). Nasilenie ekspozycji na alergeny można w pewnym stopniu zmniejszyć poprzez spacerowanie po deszczu, nieotwieranie okien w ciągu dnia czy podczas jazdy autem, stosowanie filtrów pyłków w autach i w klimatyzacji, rozważenie noszenia okularów i maski ochronnej, rezygnację z noszenia soczewek kontaktowych i suszenia prania na zewnątrz podczas sezonu pylenia, mycie twarzy i włosów oraz zmianę ubrań po przyjeździe do domu oraz odpowiedni wybór miejsca urlopu (np. nad morzem) (Szczeklik 2024).

Metody te stosowane osobno zmniejszają liczbę pyłków, ale nie zawsze wpływają na nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy (Szczeklik 2024).

Alergiczny nieżyt nosa

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów alergicznego nieżytu nosa stosuje się: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe (H_1 -blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoista immunoterapia alergenowa (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2024).

Wybór farmakoterapii w alergicznym nieżycie nosa zależy od (ARIA 2020):

- preferencji i wieku pacjenta,
- objawów, ich nasilenia oraz innych chorób,
- skuteczności i bezpieczeństwa leczenia,
- szybkości działania danego leczenia,
- obecnego leczenia,
- wcześniejszych odpowiedzi na leczenie,
- wpływu na sen i produktywność.

Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy donosowe (dipropionian beklametazonu, budezonid, furoinian i proponian flutykazonu, furoinian mometazonu) są najskuteczniejszymi lekami w alergicznym nieżycie nosa. Działają na wszystkie stadia IgE-zależnej reakcji w AR. Korzystanie wpływa również na wszystkie objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i węch, oraz zmniejszają nasilenie objawów skuteczniej niż inne leki stosowane w AR. GKS poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa. Początek działania donosowych GKS występuje po 2-8 h od podania leku, a maksymalny efekt uzyskuje się do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i krwawienie z błony śluzowej nosa (Szczeklik 2024, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

GKS podawane doustnie stosuje się w wyjątkowych sytuacjach. Stosowanie przez kilka dni może być korzystne u chorych na AR o szczególnie ciężkim przebiegu, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub niedrożność nosa uniemożliwia leczenie miejscowe (Szczeklik 2024).

Leki przeciwhistaminowe (H_1 -blokery)

H_1 -blokery to leki przeciwhistaminowe, które blokują receptor H_1 typu I. Leki przeciwhistaminowe I generacji są nieselektywne. Poza receptorem H_1 blokują również receptory cholinergiczne, serotoninergergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Leki przeciwhistaminowe II generacji działają wybiórczo agonistycznie w stosunku do receptora H_1 , uniemożliwiając łączenie się IgE z tym receptorem na komórce tucznej. Uniemożliwia to uwolnienie się z komórki tucznej histaminy - głównego mediatora natychmiastowej reakcji alergicznej (Śliwińska-Kowalska 2016).

Najskuteczniejsze jest stosowanie leków przeciwhistaminowych profilaktyczne, przed narażeniem na alergen, działają na objawy zależne od histaminy (wodnista wydzielina,

świąd, kichanie, towarzyszące objawy ze strony spojówek czy skóry). Leki doustne są podobnie skuteczne jak podawane donosowo (Szczeklik 2024).

Leki przeciwhistaminowe doustne (p.o.) w monoterapii są mniej skuteczne niż GKS donosowe w opanowywaniu objawów ze strony nosa, ale ze względu na systemowe działanie są przydatne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony skóry lub innych narządów. Preferuje się leki lepiej tolerowane, niesedatywne (tj. niewywołujące senności), nieupośledzające koncentracji, niezwiększające apetytu, niekardiotoksyczne oraz w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami. Dołączenie doustnego leku przeciwhistaminowego do GKS donosowego nie jest skuteczniejsze niż stosowanie samego GKS (Szczeklik 2024).

Leki przeciwhistaminowe donosowe (azelastyna, olopatadyna) działają tylko w obrębie nosa i są zalecane w okresowym, łagodnym ANN, jako leczenie doraźne lub przewlekłe. Skuteczniej niż GKS donosowe opanowują towarzyszące objawy ze strony oczu i działają szybciej. U chorych z bardziej nasilonymi objawami można zastosować łącznie z GKS donosowym. Dostępne są również preparaty donosowe złożone z GKS i leku przeciwhistaminowego (Szczeklik 2024).

Ponadto dostępne są leki przeciwhistaminowe podawane do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna (Szczeklik 2024).

Leki przeciwleukotrienowe

Leki przeciwleukotrienowe (montelukast) to leki przeciwzapalne, blokujące receptory leukotrienowe na powierzchni komórki lub blokujące syntezę leukotrienów i wpływające głównie na poprawę drożności nosa (Brzoźnowski 2009). Można je stosować w okresowym ANN, zwłaszcza z towarzyszącą astmą, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe (zwłaszcza w ANN całorocznym; Szczeklik 2024).

Kromoglikan sodowy

Kromony to leki stabilizujące komórki tuczne, które zaleca się w ostatniej kolejności po GKS donosowych oraz lekach przeciwhistaminowych, ze względu na mniejszą skuteczność. Stosowane są głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków stosowanych w terapii AR. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa (Brzoźnowski 2009, Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W Polsce dostępny jest kromoglikan sodowy w postaci aerozolu do nosa i kropeł do oczu (u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; Szczeklik 2024).

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej według zaleceń stosowane są doraźnie w razie silnej blokady nosa, ze względu na brak działania przeciwzapalnego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Krótkotrwale stosowanie poniżej 3-5 dni preparatów z tej grupy podawanych donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetrazyolina, tymazolina) może być korzystne dzięki szybkiemu zmniejszeniu niedrożności nosa. Ich stosowanie ogranicza duże ryzyko wystąpienia polekowego nieżytu nosa. Nie powinny być stosowane przewlekłe ani nie są lekami pierwszego wyboru w rozpoczynaniu terapii ANN (Szczeklik 2024).

Preparaty podawane doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna) również szybko zmniejszają niedrożność nosa, ale powinny być stosowane tylko doraźnie. Nie zaleca się ich stosowania u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, przerost gruczołu krokowego, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych β -blokerami i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Dostępne są preparaty złożone zawierające lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa i lek przeciwhistaminowy (Szczeklik 2024).

Leki przeciwocholinergiczne stosowane miejscowo (donosowo)

Należą do leków przeciwocholinergicznych stosowanych miejscowo bromek ipratropium wpływa wyłącznie na zmniejszenie ilości wydzieliny i jest korzystny w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa. W Polsce dostępny jest jako preparat złożony z ksylometazoliną (stosowanie maks. przez 5-7 dni; Szczeklik 2024).

Omalizumab (Xolair)

Przeciwciało przeciwko IgE, skuteczny w leczeniu AR; w Polsce nie jest stosowany w tym wskazaniu (Szczeklik 2024).

Swoista immunoterapia alergenowa (odczulanie):

Swoista immunoterapia alergenowa to najskuteczniejsza, przyczynowa metoda leczenia AR spowodowanego uczuleniem na roztocze kurzu domowego lub pyłki roślin, rzadziej pleśni i alergeny zwierząt.

Leczenie operacyjne

W przypadku opornego na leczenie farmakologiczne przerostu małżowiny nosowej dolnej, skrzywienia przegrody nosowej upośledzającej drożność nosa czy powikłań AR niekiedy konieczne jest leczenie operacyjne.

Alergiczne zapalenie spojówek

Leczenie w ostrej fazie alergicznego zapalenia spojówek obejmuje:

- leczenie niefarmakologiczne:
 - przerwanie kontaktu z alergenem (jeśli jest możliwe),
 - zimne okłady na powieki,
 - przemywanie i nawilżanie worka spojówkowego chłodnymi preparatami sztucznych łez bez konserwantów lub 0,9% roztworem NaCl;
- leczenie farmakologiczne:
 - leki przeciwhistaminowe miejscowo (emedastyna, epinastyna, azelastyna, ketotifen, olopatadyna; 4 ostatnie leki wykazują dodatkowo działanie przeciwzapalne) - działają szybko i skutecznie łagodzą świąd i łzawienie;
 - leki przeciwhistaminowe z α -mimetykiem miejscowo - stosuje się doraźnie maks. co 6 h, nie dłużej niż przez 2-4 dni, ponieważ dłuższe ich stosowanie prowadzi do wtórnego przekrwienia spojówek i zespołu suchego oka;
 - glikokortykosteroidy (GKS) miejscowo do oczu - mają zastosowanie jedynie w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek o ciężkim przebiegu; stosuje się wyłącznie słabe GKS (np. hydrokortyzon) i jak najkrócej;

- o leki przeciwhistaminowe p.o. stanowią skuteczne uzupełnienie leków miejscowych, szczególnie przy współistnieniu alergicznego nieżyty nosa (Szczeklik 2024).

Leczenie przewlekłe alergicznego zapalenia spojówek obejmuje:

- leczenie niefarmakologiczne:
 - o unikanie ekspozycji na alergen;
 - o przemywanie i nawilżanie worka spojówkowego chłodnymi preparatami sztucznych łez bez konserwantów lub 0,9% roztworem NaCl;
- leczenie farmakologiczne zalecane w okresach zaostrzeń:
 - o leki przeciwhistaminowe miejscowo (jw.);
 - o leki przeciwhistaminowe p.o. - przy długotrwałym stosowaniu mogą wywoływać lub nasilać zespół suchego oka (z wyjątkiem bilastyny i feksofenadyny), stąd w takich sytuacjach należy rozważyć intensywniejsze stosowanie sztucznych łez;
 - o leki stabilizujące błonę mastocytów stosowane miejscowo - kromoglikan sodowy (tylko w stężeniu 4%), ketotifen, lodoksamid, olopatadyna;
 - o GKS donosowe - ich zastosowanie przy współistnieniu przewlekłego ANN poprawia znacznie objawy alergicznego zapalenia spojówek. W odróżnieniu od GKS doocznych GKS donosowe można stosować długotrwale. Preparaty donosowe zawierające 2 leki: azelastynę i flutykazon albo olopatadynę i mometazon są skuteczne w opanowywaniu objawów alergicznego nieżyty nosa i spojówek.
 - o swoista immunoterapia alergenowa: stosowana u chorych z alergicznym sezonowym nieżytem nosa i spojówek jest bardziej skuteczna w opanowaniu objawów ocznych niż nosowych (Szczeklik 2024).

Zespół alergii jamy ustnej (OAS)

W przypadkach błędów dietetycznych należy przyjąć lek przeciwhistaminowy lub jednorazowo glikokortykosteroid, zwykle prednizon w dawce 30 mg. Adrenalinę powinni zawsze nosić przy sobie tylko bardzo nieliczni chorzy reagujący wstrząsem anafilaktycznym na orzechy, głównie arachidowe. Opublikowano pojedyncze doniesienia o wpływie swoistego odczulania pyłkiem brzozy na nasilenie objawów OAS: w dwóch opisano zmniejszenie się objawów alergii pokarmowej, w trzecim - ich zaostrzenie. Obecnie skuteczność tej metody leczenia należy uznać za niewyjaśnioną (Rapiejko 2012).

2.1.8.1 Immunoterapia alergenowa (AIT)

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista. Immunoterapia alergenowa (syn. odczulanie) polega na wielokrotnym podawaniu szczepionki alergenowej. Postępowanie to powoduje złagodzenie lub ustąpienie objawów związanych z naturalną ekspozycją na alergen(y), które są przyczyną choroby. Celem immunoterapii swoistej (SIT,

ang. *specific immunotherapy*) jest wywołanie tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki, a także zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2024). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Immunoterapię na alergeny całoroczne można rozpocząć w dowolnym momencie, natomiast w przypadku alergenów sezonowych 4-24 tygodni przed sezonem ekspozycji. Czas trwania immunoterapii zamyka się w granicach 3-5 lat³ (Gocki 2018).

Immunoterapię alergenową (AIT) stosuje się u chorych z objawowym, zależnym od IgE uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne, jeśli objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez dotychczasowe leczenie farmakologiczne, a korzyść wynikająca z zastosowania AIT przewyższa ryzyko (Kowalski 2018).

AIT długotrwale zmienia przebieg naturalny alergii, stosowana u dzieci i dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy alergicznej, poprawia jakość życia, pozwala na zmniejszenie dawek, a nawet odstawienie leków objawowych (Szczeklik 2024).

Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej, została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej (ARIA 2019 PL).

Immunoterapia alergenowa powinna być prowadzona przez doświadczonego lekarza specjalistę alergologa ze względu na możliwość wystąpienia w czasie terapii reakcji niepożądanych (Gocki 2018).

Na bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej wpływają (Emeryk 2019a):

- prawidłowa kwalifikacja do AIT na podstawie pełnej diagnostyki alergologicznej i uwzględnienia wskazań i przeciwwskazań (patrz poniżej),
- choroby, w których stosuje się AIT, m. in. alergiczny nieżyt nosa,
- choroby towarzyszące (w szczególności astma),
- stopień uczulenia na alergen lub alergeny zastosowane w AIT,
- przebyta reakcja anafilaktyczna,
- przyjmowanie leków,
- rodzaj zastosowanego alergenu,
- prawidłowa wydolność układu oddechowego w momencie zastosowania preparatu,
- sposób aplikacji alergenu (SCIT vs SLIT, w SLIT: krople vs tabletki),

³ Zaleca się aby immunoterapia, zarówno SLIT jak i SCIT prowadzona była co najmniej 3 lata. Po ocenie efektywności terapii można ją zakończyć w przypadku bardzo dobrych efektów, lub kontynuować do 5 lat, kiedy efekty są dobre, ale nie uzyskano zadowalającej tolerancji alergenu (Gocki 2018).

- rodzaj stosowanego preparatu,
- faza AIT (okres wstępny lub podtrzymujący).

Bezpieczeństwo AIT u chorych z alergicznym nieżytem nosa jest najprawdopodobniej największe (Emeryk 2019a).

Wskazania i przeciwwskazania

Procedura kwalifikacyjna opiera się na analizie wskazań i przeciwwskazań do immunoterapii na podstawie czterech kryteriów (kolejnych kroków): ocena istnienia warunków bezwzględnych, ocena prawdopodobieństwa skuteczności AIT, ocena możliwości profilaktycznych oraz uwzględnienie przeciwwskazań (Kowalski 2018).

Kryteria bezwzględne kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia za pomocą AIT to:

- rozpoznanie choroby alergicznej, dla której stwierdzono skuteczność immunoterapii,
- stwierdzenie związku objawów choroby alergicznej z konkretnymi alergenami w przeprowadzonym wywiadzie,
- uczulenie/alergia z potwierdzeniem zależnego od IgE mechanizmu reakcji (Rogała 2018, Kowalski 2018).

Immunoterapia jest wskazana u pacjentów z rozpoznaniem alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej alergicznej lub sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia spojówek współistniejącego z nieżytem nosa itp. (Kowalski 2018).

Jednak immunoterapia nie jest leczeniem pierwszego wyboru w chorobach alergicznych. Powinna być poprzedzona edukacją chorego i redukcją narażenia na alergeny oraz uwzględniać skuteczność dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Ponadto, przy decyzji o immunoterapii należy również wziąć pod uwagę rodzaj uczulających alergenów, dotychczasowy przebieg danej choroby, wiek pacjenta oraz gotowość do współpracy oraz przeciwwskazania do AIT (Kowalski 2018).

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia (ARIA 2019 PL). Podejmowanie decyzji dotyczących stosowania AIT u osób ze współistniejącymi chorobami powinno opierać się na dogłębnej analizie ryzyka i korzyści z zaplanowanego leczenia przeprowadzonej przez doświadczonego alergologa (Kowal 2018).

Wśród klinicznych przeciwwskazań wyróżnia się głównie choroby lub niektóre leki, które mogą zagrażać zdrowiu w momencie podania szczepionki alergenowej. Przeciwwskazania do immunoterapii dzieli się na bezwzględne, które wykluczają zastosowanie immunoterapii u pacjenta i względne, które wykluczają AIT do momentu spełnienia określonych warunków (Kowalski 2018, Gawlik 2018). Przeciwwskazania do AIT przedstawiono w poniższej tabeli. Przeciwwskazania względne powinno się rozważać indywidualnie z uwzględnieniem oceny korzyści i ryzyka AIT (Szczeklik 2024).

Tab. 18. Przeciwwskazania do AIT (Szczeklik 2024).

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
- wiek <2 lat - astma niekontrolowana - choroby autoimmunizacyjne wielonarządowe lub niekontrolowana łuszczyca - nowotwory złośliwe (przeciwwskazanie względne w alergii na jady owadów błonkoskrzydłych)	- wiek 2-5 lat - astma częściowo kontrolowana - jednonarządowe choroby autoimmunizacyjne w okresie remisji (np. cukrzyca typu I, choroba Hashimoto) - zaburzenia psychiczne - nawracające zakażenia - niedobory odporności - leczenie immunosupresyjne

Przeciwwskazaniami do AIT nie jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ECAI, ang. *angiotensin convertase enzyme inhibitors*), ciąża przy kontynuacji AIT oraz wiek poniżej 5 lat u dzieci (Gawlik 2018).

Drogi podania immunoterapii

Ze względu na sposób podania szczepionki alergenowej możemy wyróżnić (Gocki 2018, Szczeklik 2024):

- immunoterapię alergenową podskórną (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*; ma postać roztworu),
- immunoterapię alergenową podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*; ma postać kropli lub tabletek rozpuszczających się pod językiem).

Schemat leczenia w immunoterapii podskórnej i podjęzykowej składa się z fazy leczenia początkowego oraz fazy leczenia podtrzymującego. **Faza leczenia początkowego** polega na stopniowym zwiększaniu dawki podawanego alergenu aż do osiągnięcia maksymalnej dobrze tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej zalecanej przez producenta preparatu. **Faza leczenia podtrzymującego** polega na systematycznym podawaniu w równych odstępach czasowych osiągniętej maksymalnej dawki z fazy początkowej (Gocki 2018).

SCIT oraz SLIT różnią się pod kątem faz leczenia wstępnego i podtrzymującego, momentu rozpoczęcia terapii oraz leczenia przed ekspozycją i w czasie ekspozycji na alergeny (Gocki 2018).

Mechanizm działania

Immunoterapia alergenowa uruchamia sekwencyjnie wiele mechanizmów immunologicznych prowadzących do poprawy klinicznej, m. in. szybkiego odczulenia się na alergen, indukcji długotrwałej swoistej tolerancji immunologicznej czy supresji alergicznej odpowiedzi zapalnej. W przypadku alergicznego nieżytu nosa immunoterapia alergenowa aktywuje komórki tuczne i eozynofile zależne od przeciwciał klasy IgE. Przeciwciała te mogą być ustrojowe oraz produkowane *de novo* przez limfocyty B w nabłonku dróg oddechowych. Aktywacja komórek zależna od przeciwciał IgE wykrywana jest zazwyczaj przed upływem 60 minut od momentu prowokacji alergenem. W ciągu kilku sekund zachodzi usieciowienie alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych, a następnie w ciągu kilku minut do uwolnienia mediatorów zapalnych. Syntetyzowane są również mediatory *de novo*, zwiększa się przepuszczalność naczyń

krwionośnych oraz dochodzi do powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W procesie nadwrażliwości typu I biorą udział: komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th₂, komórki ILC2, komórki dendrytyczne i komórki nabłonka dróg oddechowych. Zarówno SCIT jak i SLIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenowo swoistych przeciwciał zaburzających zmiany stężeń w czasie naturalnej ekspozycji (Jutel 2018). **Bez względu na rodzaj stosowanego alergenu oraz drogę podawania szczepionki (podskórnej lub podjęzykowej) mechanizmy AIT są podobne (Szczeklik 2024).**

W mechanizmach tolerancji immunologicznej wywoływanych podczas SLIT ważną rolę odgrywa miejsce aplikacji alergenu, tj. błona śluzowa jamy ustnej, która uważana jest za tak zwaną immunologicznie uprzywilejowaną. Błona śluzowa jest „wrotami” układu pokarmowego, gdzie liczne antygeny środowiskowe kontaktują się z układem immunologicznym. Dzięki silnym mechanizmom tolerogennym błony śluzowej jamy ustnej reakcje zapalne występują rzadko (Jutel 2014).

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

SLIT jest zbliżona do immunoterapii podskórnej (SCIT) pod kątem uruchamianych mechanizmów immunologicznych, ale **jest mniej inwazyjna i dużo bezpieczniejsza** przez co może być stosowana również u dzieci. Dużą rolę w uzyskaniu systemowej tolerancji podczas SLIT pełnią komórki dendrytyczne. Krytyczne znaczenie dla aktywowania funkcji tolerogennych komórek dendrytycznych, a co za tym idzie skuteczności SLIT ma czas kontaktu alergenu z komórkami prezentującymi antygen w nabłonku jamy ustnej, dawka i częstotliwość kontaktu alergenu, mikrośrodowisko błony śluzowej jamy ustnej, działanie adiuwantów zwiększających zdolności tolerogenne i zwiększające odpowiedź typu Th₁ (Jutel 2014).

SLIT jest zalecana w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz astmy przez międzynarodowe panele specjalistów, w tym grupę ARIA. Wskazania do SLIT mieszczą się w ogólnych wskazaniach dla immunoterapii alergenowej (AIT). Szczególne wskazania dla SLIT zależą od rodzaju reakcji nadwrażliwości i objawów choroby, ale również wieku chorego i stanu klinicznego w chwili rozpoczęcia leczenia. SLIT jest bardzo dobrą alternatywą w przypadku braku akceptacji immunoterapii iniekcyjnej przez pacjenta lub rodzinę (Jutel 2014, Jutel 2016).

Należy podkreślić, iż Itulazax® jest pierwszym lekiem z grupy SLIT dostępnym w formie liofilizatu. Większość dostępnych danych dotyczących efektywności klinicznej z grupy leków SLIT, dostępnych w postaci tabletek pochodzi z badań o wysokiej wiarygodności.

Skuteczność SLIT

SLIT charakteryzuje się **wysoką skutecznością**. Szczególnie istotny jest **długotrwały efekt kliniczny utrzymujący się po zaprzestaniu leczenia** (Jutel 2014).

Badania wykazują również, iż **zastosowanie immunoterapii pełni funkcję prewencyjną poprzez zmniejszanie ryzyka rozwoju astmy**. Badanie retrospektywne, obejmujące grupę ponad 118 tysięcy pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, wykazało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia astmy u pacjentów poddawanych AIT w porównaniu do pacjentów nieleczonych za pomocą immunoterapii (Schmitt 2015).

Bezpieczeństwo SLIT

Immunoterapia podjęzykowa uznawana jest za **metodę bezpieczną**. Opublikowane prace, metaanalizy i przeglądy systematyczne wskazują na duże bezpieczeństwo stosowania SLIT, a także dobrą tolerancję stosowanych preparatów alergenowych. Ponadto, nie stwierdzono zgonu wywołanego immunoterapią podjęzykową (Jutel 2014).

Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019 PL).

W przebiegu immunoterapii alergenowej mogą wystąpić dwa rodzaje działań niepożądanych: miejscowe oraz ogólnoustrojowe (systemowe) (Bartkowiak-Emeryk 2019).

Podczas immunoterapii alergenowej podjęzykowej najczęściej stwierdzanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi są: świąd, pieczenie, obrzęk okolicy podjęzykowej i/lub języka, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, nudności i biegunka. Miejscowe działania niepożądane występują bardzo często i dotyczą 40-70% wszystkich przypadków zastosowania SLIT. Pojawiają się głównie w pierwszych 30 minutach od podania preparatu. **Ich przebieg kliniczny jest zazwyczaj łagodny i krótkotrwały** (Bartkowiak-Emeryk 2019).

W niektórych krajach poza Europą zaleceniu zastosowania SLIT towarzyszy ostrzeżenie o możliwych ciężkich reakcjach alergicznych, a autoiniekcje adrenaliny są zalecane rutynowo (ARIA 2019 PL).

Chory leczony SLIT powinien otrzymać odpowiednią instrukcję (najlepiej pisemną) dotyczącą postępowania przy pojawieniu się niepożądanych działań miejscowych lub ciężkich niepożądanych działań systemowych, w tym warunków nieplanowanego przerwania (zakończenia) terapii (Emeryk 2019a).

Standaryzacja

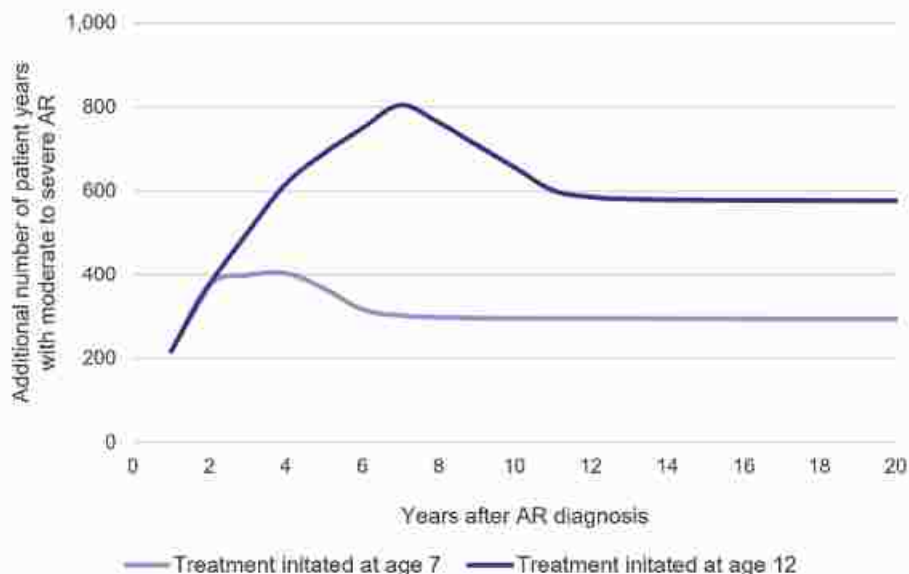
SLIT jest skuteczną alternatywą leczenia pod warunkiem zastosowania dobrej jakości szczepionki zawierającej wysoką dawkę alergenu przez okres co najmniej 3 lat (Jutel 2014).

Produkty lecznicze do immunoterapii alergenowej stosowane u pacjentów z nadwrażliwością na alergeny pyłku brzozy powstają z naturalnych surowców w postaci wyciągów alergenów. W procesie wytwarzania szczepionek alergenowych stosuje się też inne źródła materiałów wyjściowych oraz odmienne procesy dalszego przetwarzania. W związku z tym szczepionki wytwarzane przez producentów mogą się różnić. Standaryzacja wyciągów alergenowych ma na celu zapewnienie stałego składu preparatom stosowanych do celów diagnostycznych i terapeutycznych, co z kolei umożliwia uzyskanie pewności, że stosujemy określone ilości alergenu głównego i produkt wywoła przewidywany skutek biologiczny (Henmar 2016).

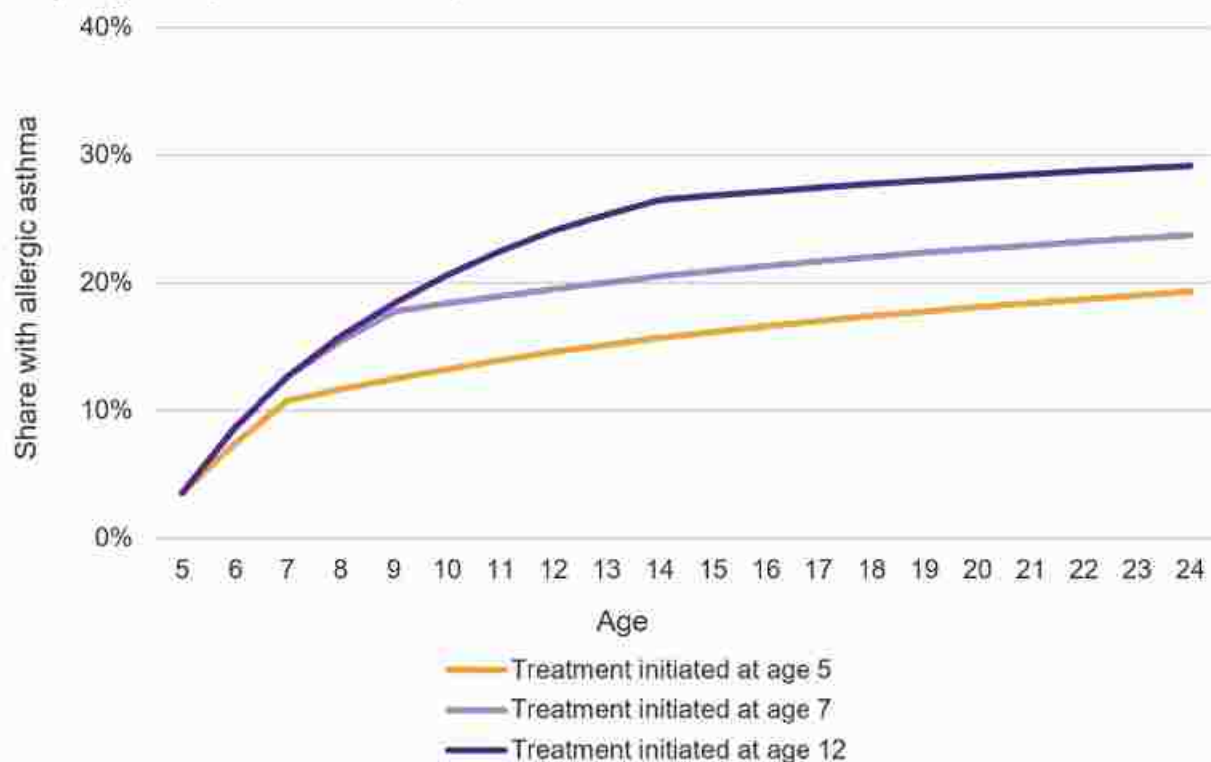
Wczesne podanie AIT u dzieci

Zgodnie z modelem BEAT (*Benefits of Early Allergen Immunotherapy Initiation*) wczesne podanie AIT dzieciom z sezonowym AR spowodowało redukcję częstości występowania AR o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu, redukcję ryzyka rozwoju astmy oraz zmniejszenie kosztów leczenia w horyzoncie 20 lat - patrz tabele i rysunki poniżej (Hamelmann 2024b).

Rys. 18. Liczba dodatkowych pacjentolat z umiarkowanym do ciężkiego AR u dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 7 i 12 lat w porównaniu do dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 5 lat (Hamelmann 2024b).



Rys. 19. Odsetek dzieci z AR, u których rozwinęła się astma w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT (Hamelmann 2024b).



Tab. 19. Liczba przypadków astmy i koszty na pacjenta w ciągu 20 lat w kohorcie 1000 dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT - model BEAT (Hamelmann 2024b).

Parametr	Wiek dziecka, w którym rozpoczęto AIT		
	5 lat	7 lat	12 lat
Liczba przypadków astmy	193 (118-319)	237 (155-356)	292 (199-404)
Pacjentolata z astmą	2 973 (1 856-4 861)	3 802 (2 646-6 102)	4 594 (3 293-6 926)
Koszty, EUR/pacjent	20 429 (19 116-21 776)	21 050 (19 904-22 182)	22 379 (21 273-23 487)

2.1.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

25 lipca 2025 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego,
- stronę internetową bazy PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Korzystano również z wyszukiwarek internetowych (<https://www.google.com/>).

Ograniczono się do najnowszych (opublikowanych w 2018 r. i później) wytycznych polskich, światowych i europejskich (pominięto wytyczne z pojedynczych krajów lub tylko kilku krajów) oraz amerykańskich (towarzystw obejmujących całe USA, nie pojedyncze stany).

W przypadku polskich opracowań opublikowanych w 2018 r. lub w latach późniejszych odnaleziono publikację dotyczącą zintegrowanej opieki nad pacjentem (ang. *integrated care for patients*, ICPs) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa na podstawie najnowszych wytycznych ARIA z 2019 r. – „ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska” (ARIA 2019 PL), którą opisano w niniejszym rozdziale (patrz Tab. 20). Została ona opublikowana na stronie kwartalnika Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology). Ponadto na stronie tej odnaleziono również publikacje na temat immunoterapii alergenowej, które, w związku z ich publikacją przez jednego lub dwóch autorów, nie można zakwalifikować jako wytycznych krajowych (Kowal 2018, Gocki 2018, Kowalski 2018, Gawlik 2018) – publikacje te opisano w rozdz. 2.1.8.1. W przypadku astmy odnaleziono standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) z 2023 r. (STAN3T 2023 - publikacja Pawliczak 2023) oraz ich uzupełnienie o algorytmy postępowania (publikacja Majak 2023). Ponadto, w niniejszym rozdziale przedstawiono stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT Polska 2024).

Pominięto wytyczne nakierowane na opiekę nad chorymi w dobie pandemii SARS-CoV-2 jako sytuację szczególną. Należy jednak zauważyć, że zgodnie ze Stanowiskiem grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (aktualizacja 1.06.2020), nie ma żadnych danych wskazujących na możliwe niekorzystne związki AIT z podatnością na COVID-19 lub przebiegiem choroby (Kowalski 2020). Stanowisko to opisano w rozdz. 6.

Spośród zagranicznych wytycznych odnaleziono i opisano w poniższej tabeli:

- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) – 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy (Bosquet 2019 - w bibliografii pod ARIA 2019);
- światowe wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) - Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence (Bosquet 2020 - w bibliografii pod ARIA 2020);
- ścieżki terapeutyczne połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI) z 2021 r. – ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy (Bosquet 2021);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2020 r. - *Allergen Immunotherapy in Children User's Guide* (EAACI 2020);
- europejskie wytyczne *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2018 r. - *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis* (EAACI 2018);
- europejskie wytyczne *the European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases* (EUFOREA) z 2021 r. - *Allergic Rhinitis in Childhood and the new EUFOREA algorithm* (EUFOREA 2021);
- światowe wytyczne *ICAR-Allergic Rhinitis 2023* (ICAR 2023) - *International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023*;
- *the Joint Task Force on Practice Parameters* (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (*the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) i *the American College of Asthma, Allergy, and Immunology* (ACAAI)) z 2020 r. – *Rhinitis 2020: A practice parameter update* (Dykewicz 2020);
- wytyczne amerykańskiego towarzystwa *the National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) 2020 – 2020 FOCUSED UPDATES TO THE Asthma Management Guidelines. A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group, w tym AT-A-GLANCE GUIDE i CLINICIAN'S GUIDE (NAEPP 2020);
- wytyczne amerykańskiego towarzystwa *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation* 2024 (Gurgel 2024).

Opis wytycznych zebrano w poniższej tabeli, a podsumowanie w kolejnym rozdziale.

Tab. 20. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN ± zapalenia spojówek ± astmy alergicznej*.

Organizacja, rok	Rekomendacje
Alergiczny nieżyt nosa ± alergiczne zapalenie spojówek ± astma	
ARIA 2019 PL	<i>Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa w Polsce na podstawie wytycznych Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) z 2019 r.:</i> Immunoterapia alergenowa (AIT) 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 AIT. Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). Zgodnie z zaleceniami immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. W zaleceniach ARIA 2019 opiekę zintegrowaną zaproponowano zarówno dla SCIT, jak i SLIT. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii (patrz Rys. 20). Jednak w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. EAACI zwraca uwagę, że AIT może być zastosowana u pacjentów z łagodniejszymi postaciami ANN, gdy chcemy osiągnąć efekt profilaktyki wtórnej rozwoju nowych uczuleń i progresji w kierunku astmy atopowej. Immunoterapia alergenowa powinna być zlecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia. Immunoterapia alergenowa w wielu krajach jest metodą kosztowną i powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 21. W niektórych przypadkach AIT 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. 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. Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą. Immunoterapia alergenowa umożliwia kontrolę ANN oraz zapalenia spojówek i astmy jednocześnie. Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. Najnowsze badania dostarczyły dowodów na to, że AIT może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci z nieżytem nosa. Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie. Podsumowując, immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię.

Organizacja, rok	Rekomendacje
ARIA 2019	<i>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące AIT:</i> Immunoterapia alergenowa (AIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy. Decyzja o przepisaniu pacjentowi AIT powinna być zindywidualizowana i oparta na istotności alergenów, utrzymywaniu się objawów pomimo odpowiednich leków zgodnie z wytycznymi oraz dostępności dobrej jakości i skutecznych ekstraktów. Ekstrakty alergenów nie mogą być uważane za leki generyczne. Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji – patrz Rys. 21. Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT. Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu. Przestrzeganie planu AIT ma decydujące znaczenia dla jej skuteczności. Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, a jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. U dzieci AIT należy rozpocząć u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim AR, niekontrolowanym pomimo stosowania odpowiedniej farmakoterapii. Należy wziąć pod uwagę, że AIT u dzieci z AR może zapobiegać wystąpieniu astmy. Immunoterapia może być jeszcze bardziej korzystna u pacjentów z wielochorobowością. U młodzieży i dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa lub astmą o umiarkowanym nasileniu, u których pomimo odpowiedniej farmakoterapii i przestrzegania zaleceń nadal występują zaostrzenia, które wydają się być związane z ekspozycją na alergen, z wyjątkiem niektórych szczególnych przypadków. MACVIA (ang. <i>fighting chronic diseases for active and healthy ageing</i>) opracowała prosty algorytm postępowania stopniowego w ANN – patrz Rys. 20 (chorzy wcześniej leczeni). Algorytm dla astmy nie jest jeszcze dostępny. Niekontrolowana astma jest przeciwwskazaniem do AIT. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu AIT u starszych pacjentów, lekarze muszą mieć mocne przesłanki co do roli określonych alergenów w ANN lub astmie u tych pacjentów oraz wziąć pod uwagę niealergiczne choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo AIT. Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i obserwacji pacjentów. Wnioski: AIT jest skuteczną metodą leczenia chorób alergicznych wywołanych alergenami wziewnymi. Jej stosowanie powinno być jednak ograniczone do starannie wyselekcjonowanych pacjentów, którzy nie reagują na odpowiednią farmakoterapię zgodnie z wytycznymi i dla których dostępna jest skuteczna i opłacalna AIT.
ARIA 2020	<i>Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące leczenia AR na podstawie GRADE i dowodów RWE:</i> Algorytm oparty na wizualnej skali analogowej (VAS) został opracowany przez grupę ekspertów ARIA w celu doboru farmakoterapii dla chorych na ANN oraz intensyfikacji lub deintensyfikacji leczenia (patrz Rys. 20). Algorytm ARIA dotyczący alergicznego nieżytu nosa został zrewidowany przez grupę ekspertów i zaproponowano klasyfikację leczenia alergicznego nieżytu nosa, w której rozważenie skierowania do specjalisty i AIT odpowiadają grupie T5. Pozostałe grupy: T1 - niepowodujące senności leki przeciwhistaminowe H1 (podawane doustnie, donosowo i do oka), antagoniści receptora leukotrienowego lub kromony (podawane donosowo i do oka); T2 - donosowy glikokortykosteroid; T3 - donosowy glikokortykosteroid z azelastyną; T4

Organizacja, rok	Rekomendacje
	- krótki kurs terapii kortykosteroidem doustnym i leczenie uzupełniające. Wytyczne ARIA-GRADE nowej generacji stanowią zalecenia udoskonalone w oparciu o badania RWE i badania typu <i>chamber</i> - potwierdzają one większość zaleceń GRADE dotyczących alergicznego nieżytu nosa oraz klasyfikację leczenia alergicznego nieżytu nosa zaproponowaną przez ARIA, a algorytm zaproponowany na Rys. 20 jest już poparty tymi danymi. Algorytm ARIA nowej generacji - stwierdzono, że ogólny algorytm ARIA jest odpowiedni i nie ma potrzeby wprowadzania zmian; potwierdzono podejście <i>step-up</i> i <i>step-down</i> zaproponowane przez ekspertów ARIA w oparciu o algorytm ARIA, jednak różne kroki wymagają dalszej walidacji z RWE.
ARIA-EAACI 2021	Wytyczne <i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)</i> i <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)</i> dotyczące AIT: AIT jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i/lub astmy przy użyciu SLIT lub SCIT. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Skuteczność i bezpieczeństwo niektórych produktów wykazano w odpowiednich badaniach klinicznych z udziałem dorosłych i dzieci. Ekstrapolacja na nieprzebadane produkty, alergeny lub populację inną niż oceniana w badaniu nie jest właściwa i niezgodna z aktualnymi wytycznymi, ponieważ w AIT nie ma efektu klasy. W chorobach alergicznych stratyfikacja pacjentów jest wymagana w celu: - zaproponowania odpowiedniej farmakoterapii, - zidentyfikowania najbardziej odpowiednich kandydatów do AIT, - zmniejszenia ilości czasu i zasobów potrzebnych do dopasowania odpowiedniego pacjenta do optymalnego programu zarządzania opieką, - optymalizacji kosztów, ponieważ drogie interwencje terapeutyczne nie są konieczne lub odpowiednie dla wszystkich pacjentów. Immunoterapia powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji - patrz Rys. 21. Nie ma obecnie dostępnych zatwierdzonych biomarkerów, które mogłyby przewidzieć sukces AIT. Narzędzia mHealth są obiecujące w przypadku stratyfikacji i oceny pacjentów. Algorytmy stosowania AIT u chorych z ANN przedstawiono na Rys. 22. AIT w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii. Immunoterapia nie jest wskazana w leczeniu ostrych zaostrzeń, a pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku nagłego pogorszenia astmy. Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. U dzieci AIT jest skuteczna, ma długoterminowe korzystne skutki nawet po zaprzestaniu AIT i może opóźnić lub zapobiec wystąpieniu astmy. AIT można rozpocząć u dzieci z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa, który nie jest kontrolowany za pomocą odpowiedniego leczenia objawowego.

Organizacja, rok	Rekomendacje
EAACI 2020	Wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)</i> dotyczące AIT u dzieci: AIT można rozważyć u dzieci, jeśli wszystkie poniższe kryteria zostały spełnione: • objawy silnie sugerujące ANN, z zapaleniem spojówek lub bez; • istnieją dowody na uczulenie IgE (dodatni wynik testu skórniego i/lub swoiste IgE w surowicy) na jedno lub więcej istotnych klinicznie alergenów; • występują umiarkowane do ciężkich objawy, które utrudniają wykonywanie zwykłych codziennych czynności lub sen pomimo regularnej i odpowiedniej farmakoterapii i/lub strategii unikania ekspozycji na alergeny; • AIT można także rozważyć w przypadku mniej ciężkiego AR, gdzie: pacjent chce skorzystać z jej długoterminowego wpływu na AR i potencjału zapobiegania astmie (dowody tylko w przypadku alergii na pyłki traw); • należy stosować tylko standaryzowane produkty AIT o udowodnionej skuteczności klinicznej. Przeciwwskazania bezwzględne do AIT: ciężka astma, aktywny nowotwór, aktywna niekontrolowana ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna, ciąża. Przeciwwskazania względne do AIT: częściowo kontrolowana astma, pierwotne lub wtórne niedobory odporności, ciężka reakcja ogólnoustrojowa na AIT w wywiadzie. Dzieci i młodzież z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym przez pyłki traw/brzozy, niewystarczająco kontrolowanym pomimo odpowiedniej farmakoterapii, odnoszą korzyści z leczenia AIT z trwałym zmniejszeniem nasilenia objawów AR i zużycia leków. Dodatkowo, istnieje zmniejszone ryzyko rozwoju astmy do dwóch lat po zakończeniu SCIT lub SLIT (dowody o jakości umiarkowanej do wysokiej). Niektóre dane sugerują, że korzyści dotyczące prewencji rozwoju astmy i redukcji zużycia leków mogą utrzymywać się dłużej niż 2 lata po zakończeniu AIT. W przypadku uczulenia na alergeny sezonowe zalecane są: ciągła SCIT (korzyść krótkoterminowa*, stopień B), przedsezonowa oraz przedsezonowa + sezonowa SCIT (korzyść krótkoterminowa, stopień B), modyfikowane i niemodyfikowane wyciągi alergenowe SCIT (korzyść krótkoterminowa - stopień B), przedsezonowa + sezonowa lub ciągła SLIT (korzyść krótkoterminowa (stopień A), tabletki SLIT na pyłki (korzyść krótkoterminowa - stopień A), wodne roztwory SLIT na pyłki (stopień A u dzieci), . * w czasie terapii. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - zgodne badania poziomu I; B - zgodne badania poziomu II lub III lub ekstrapolacje z badań poziomu I. <u>Poziom dowodów:</u> I - przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kontrolowane; II - dwie grupy, badania nierandomizowane (np. kohortowe, kliniczno-kontrolne); III - jedna grupa, nierandomizowane (np. przed i po, przed testem i po teście).
EAACI 2018	Wytyczne <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)</i> dotyczące leczenia ARC:

Organizacja, rok	Rekomendacje
	- AIT u dzieci należy rozważyć w przypadku objawów silnie sugerujących alergiczny nieżyt nosa z zapaleniem spojówek lub bez; z udowodnionym uczuleniem IgE na 1 lub więcej istotnych klinicznie alergenów; z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo stosowania leczenia objawowego i/lub unikania alergenów. - AIT u dzieci można również rozważyć w mniej nasilonym ANN, gdy pacjent chce skorzystać z jej długoterminowego wpływu na nieżyt nosa i możliwości zapobiegania astmie za pomocą AIT na pyłki traw. - Potrzebne są bardziej wystandaryzowane produkty z udokumentowanymi dowodami skuteczności w badaniach klinicznych. - Standaryzowane produkty AIT, których skuteczność została potwierdzona w dokumentacji klinicznej, powinny być stosowane, gdy są dostępne. - Przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów dla danego produktu w odniesieniu do skuteczności. - Głównymi przeciwwskazaniami są: ciężka lub niekontrolowana astma; czynne, ogólnoustrojowe zaburzenia autoimmunologiczne; aktywny nowotwór złośliwy. Wymagana jest uważna ocena korzyści i ryzyka w przypadku ciężkich reakcji, leczenia beta-adrenolitykiem, ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej, innych zaburzeń autoimmunologicznych, ciężkiej choroby psychicznej, słabego przestrzegania zaleceń i niedoboru odporności w wywiadzie. Przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu AIT należy rozważyć indywidualne warunki pacjenta, a charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) należy przejrzeć pod kątem konkretnych przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów. - W przypadku każdego zalecenia przed rozpoczęciem leczenia określonym produktem zaleca się indywidualną ocenę dowodów na skuteczność produktu, biorąc pod uwagę niejednorodność wyników metaanalizy: - o Ciągłe leczenie SCIT w przypadku sezonowego ANN jest zalecane w celu krótkoterminowej korzyści u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ANN (stopień B dla dzieci i młodzieży, poziom dowodów I). - o Przedsezonowe oraz przedsezonowe + sezonowe leczenie SCIT jest zalecane w celu krótkoterminowej korzyści u pacjentów sezonowym ANN (stopień B dla dzieci i młodzieży, poziom dowodów I). - o Przedsezonowe/sezonowe leczenie SLIT jest zalecane w celu krótkoterminowej korzyści u pacjentów z sezonowym ANN (stopień A dla dzieci i młodzieży, poziom dowodów I). - o Ciągłe leczenie SLIT można zalecić w celu krótkoterminowej korzyści u pacjentów z sezonowym ANN (stopień A dla dzieci i młodzieży, poziom dowodów I). - o Wodne roztwory SLIT mogą być rekomendowane w przypadku sezonowego ANN w celu uzyskania krótkotrwałej korzyści (stopień A dla dzieci i młodzieży, poziom dowodów I). - Wraz z AIT rekomendowane jest wstrzyknięcie przeciwciał IgE w celu redukcji skutków ubocznych (stopień A u dzieci). - Rekombinowane AIT może być zalecane u pacjentów na pyłek brzozy (stopień B dla dzieci i młodzieży). - Pacjentom z wieloma uczuleniami, którzy są polialergiczni na alergeny homologiczne pokrewne taksonomicznie, można zalecić otrzymywanie pojedynczego alergenu lub mieszaniny alergenów homologicznych z tej rodziny biologicznej, która obejmuje wszystkie główne alergeny (stopień A). - Pacjentom z polialergią na alergeny niehomologiczne można zalecić rozpoczęcie AIT albo od alergenu odpowiedzialnego za

Organizacja, rok	Rekomendacje
	większość objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, albo oddzielne leczenie dwoma klinicznie najważniejszymi alergenami (stopień C). - Można zalecić, aby pacjenci stosujący SLIT byli kontrolowani co 3 miesiące, aby zmaksymalizować przestrzeganie zaleceń (stopień B). - Aby osiągnąć długotrwałą skuteczność, zaleca się stosowanie terapii przez minimum 3 lata (stopień A). - Zalecana jest premedykacja lekiem przeciwhistaminowym, ponieważ zmniejsza to częstość i nasilenie miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji skórnych, ale nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji (stopień A). - Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu SCIT (stopień C). - Zaleca się, aby SCIT był podawany przez kompetentny personel, przeszkolony w rozpoznawaniu objawów wczesnych reakcji ogólnoustrojowych lub anafilaksji, z natychmiastowym dostępem do sprzętu resuscytacyjnego i lekarza przeszkolonego w postępowaniu w przypadku anafilaksji (stopień C). - Zaleca się, aby pacjenci odczekali w klinice co najmniej 30 minut po początkowej dawce SLIT, a personel i sprzęt byli dostępni w celu opanowania każdej ciężkiej miejscowej lub ogólnoustrojowej reakcji lub anafilaksji (stopień C). - Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT byli informowani o sposobach rozpoznawania i postępowania w przypadku działań niepożądanych, szczególnie ciężkich (stopień D). Podsumowując, AIT należy rozważyć, jeśli wszystkie następujące kryteria są spełnione: - Umiarkowane do ciężkich objawy alergicznego nieżytu nosa +/- zapalenie spojówek po ekspozycji na klinicznie istotny alergen(y). - Potwierdzenie klinicznie istotnego(ych) uczulenia IgE. - Niewystarczająca kontrola objawów pomimo leków przeciwhistaminowych i/lub miejscowych kortykosteroidów oraz środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalnych skutków ubocznych leków. W wytycznych przedstawiono również porównanie SCIT vs SLIT. Wśród zalet SLIT wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do przeciwwskazań dla SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - zgodne badania poziomu I; B - zgodne badania poziomu II lub III lub ekstrapolacje z badań poziomu I;

Organizacja, rok	Rekomendacje
	C - badania poziomu IV lub ekstrapolacje z badań poziomu II lub III; D - dowody na poziomie V lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. <u>Poziom dowodów:</u> I - przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kontrolowane; II - dwie grupy, badania nierandomizowane (np. kohortowe, kliniczno-kontrolne); III - jedna grupa, nierandomizowane (np. przed i po, przed testem i po teście); IV - badania opisowe obejmujące analizę wyników (projekt z pojedynczym obiektem, seria przypadków); V - opisy przypadków i opinie ekspertów obejmujące literaturę opisową, przeglądy i oświadczenia konsensusu. <u>Sila rekomendacji:</u> Mocna/silna - dowody z badań o niskim ryzyku błędu systematycznego („jest zalecane”). Umiarkowana - dowody z badań o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego („może być zalecane”). Słaba - dowody z badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego („może być zalecane pod pewnymi warunkami”). Negatywna - „nie jest zalecane”.
EUFOREA 2021	Zarówno u dzieci jak i dorosłych wykazano, że immunoterapia alergenowa (SLIT lub SCIT) prowadzi do redukcji objawów oraz zmniejszenia konieczności stosowania leków nie tylko w okresie terapii, ale także przez co najmniej 2 lata po jej zakończeniu. Długoterminowe badania dotyczące stosowania SCIT i SLIT u dzieci wskazują na możliwość występowania reakcji w miejscu aplikacji alergenu, szczególnie w pierwszych tygodniach od wdrożenia terapii. Bardzo rzadko mogą występować poważne objawy ogólnoustrojowe. W przypadku SLIT, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podania można zredukować poprzez podanie tabletki pomiędzy wewnętrzną stroną wargi i zęby, gdzie występuje więcej komórek dendrytycznych. Z tego powodu SLIT może zostać uznana za terapię bezpieczną już od 5 roku życia. U dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym występuje zwiększone ryzyko astmy wywołanej alergenem, dlatego zalecane jest rozważenie immunoterapii alergenowej najpóźniej do 2 lat od wystąpienia objawów alergii.
ICAR 2023	<i>International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 - międzynarodowy konsensus ekspertów dotyczący leczenia AR:</i> Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu z brakiem terapii. Opcja zamiast SLIT. SCIT jest odpowiednią metodą leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej ulgi w wyniku leczenia objawowego lub którzy preferują tę terapię jako podstawową opcję leczenia, wymagają przedłużonych tygodni leczenia w ciągu roku i/lub chcą rozpocząć leczenie w celu uzyskania korzyści SCIT w odniesieniu do potencjalnej modyfikacji przebiegu choroby. Silna rekomendacja dla SLIT u pacjentów niezdolnych uzyskać właściwą ulgę na leczeniu farmakoterapią. Zalecane stosowanie preparatu SLIT w postaci tabletek lub roztworu wodnego u pacjentów (dorosłych i dzieci) z sezonowym i/lub całorocznym ANN, którzy chcą zmniejszyć objawy i stosowanie leków, a także ewentualnie zmniejszyć skłonność do rozwoju astmy lub nowych uczuleń na alergeny.

Organizacja, rok	Rekomendacje
	Silna rekomendacja dla SLIT w postaci tabletek w opornym ANN. Tabletki SLIT zalecane są pacjentom z ciężkim lub opornym na leczenie ANN. Opcje leczenia AR są podobne u dzieci i dorosłych. AIT (SLIT i SCIT) można stosować u dzieci w przypadku uporczywych objawów AR. AIT stosowane u dzieci może zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy. U dzieci, które mogą być niezdolne do tolerowania powtarzających się zastrzyków i które mogą nie być w stanie zgłosić wczesnych objawów reakcji alergicznej, można rozważyć SLIT ze względu na łatwość podawania i lepszy profil bezpieczeństwa.
Dykewicz 2020	<i>The Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) – połączone wytyczne towarzystw amerykańskich (the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) i the American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI)) dotyczące diagnostyki i leczenia nieżytu nosa za pomocą AIT:</i> Zalecenie 34 (CBS - oświadczenie oparte na konsensusie): Sugeruje się, aby AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) oferować poprzez wspólne podejmowanie decyzji z pacjentami z umiarkowanym/ciężkim ANN, (1) u których unikanie alergenów i/lub farmakoterapia nie pozwalają na kontrolę choroby, lub (2) którzy wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. ze względu na chęć uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) którzy chcą potencjalnej korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub zmniejszaniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana). Zalecenie 35 (CBS - oświadczenie oparte na konsensusie): Sugeruje się rozważenie AIT (podanie podskórne lub tabletki podjęzykowe) u pacjentów z kontrolowaną łagodną/umiarkowaną astmą ze współistniejącym ANN (siła zalecenia warunkowa, pewność dowodów umiarkowana) Inne: Podstawą obecnego leczenia miejscowego alergicznego nieżytu nosa jest unikanie alergenu i farmakoterapia. Jednak ostatnie dobrze kontrolowane badania sugerują, że jeśli można dokładnie zidentyfikować konkretny alergen wyzwalający, rozsądną opcją może być SCIT lub SLIT. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić skuteczność lub bezpieczeństwo SCIT w wybranych subpopulacjach, takich jak osoby starsze, kobiety w ciąży, mniejszości rasowe i etniczne, mieszkańcy śródmieść, mieszkańcy wsi, pacjenci z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi oraz osoby z ciężką astmą. Jednak eksperci są zgodni co do tego, że nie ma bezwzględnej dolnej lub górnej granicy wieku dla rozpoczęcia AIT, że AIT można kontynuować, ale generalnie nie należy jej rozpoczynać w czasie ciąży, oraz że SCIT można rozważyć u pacjentek z niedoborem odporności i chorobami autoimmunologicznymi. Gdy istnieją wskazania kliniczne, decyzja o rozpoczęciu AIT zależy od wielu czynników, w tym między innymi od preferencji/akceptacji pacjenta, przestrzegania zaleceń lekarskich, wymagań dotyczących leków, odpowiedzi na unikanie alergenów oraz działań niepożądanych leków. Należy ocenić ryzyko i korzyści związane z podawaniem AIT pacjentom, którzy jednocześnie przyjmują leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub cierpią na poważne choroby współistniejące. Podczas przyjmowania AIT pacjentów należy oceniać co najmniej co 12 miesięcy. Podczas gdy wielu pacjentów doświadcza trwałej klinicznej remisji choroby alergicznej po odstawieniu AIT, u innych może dojść do nawrotu choroby. Decyzję o

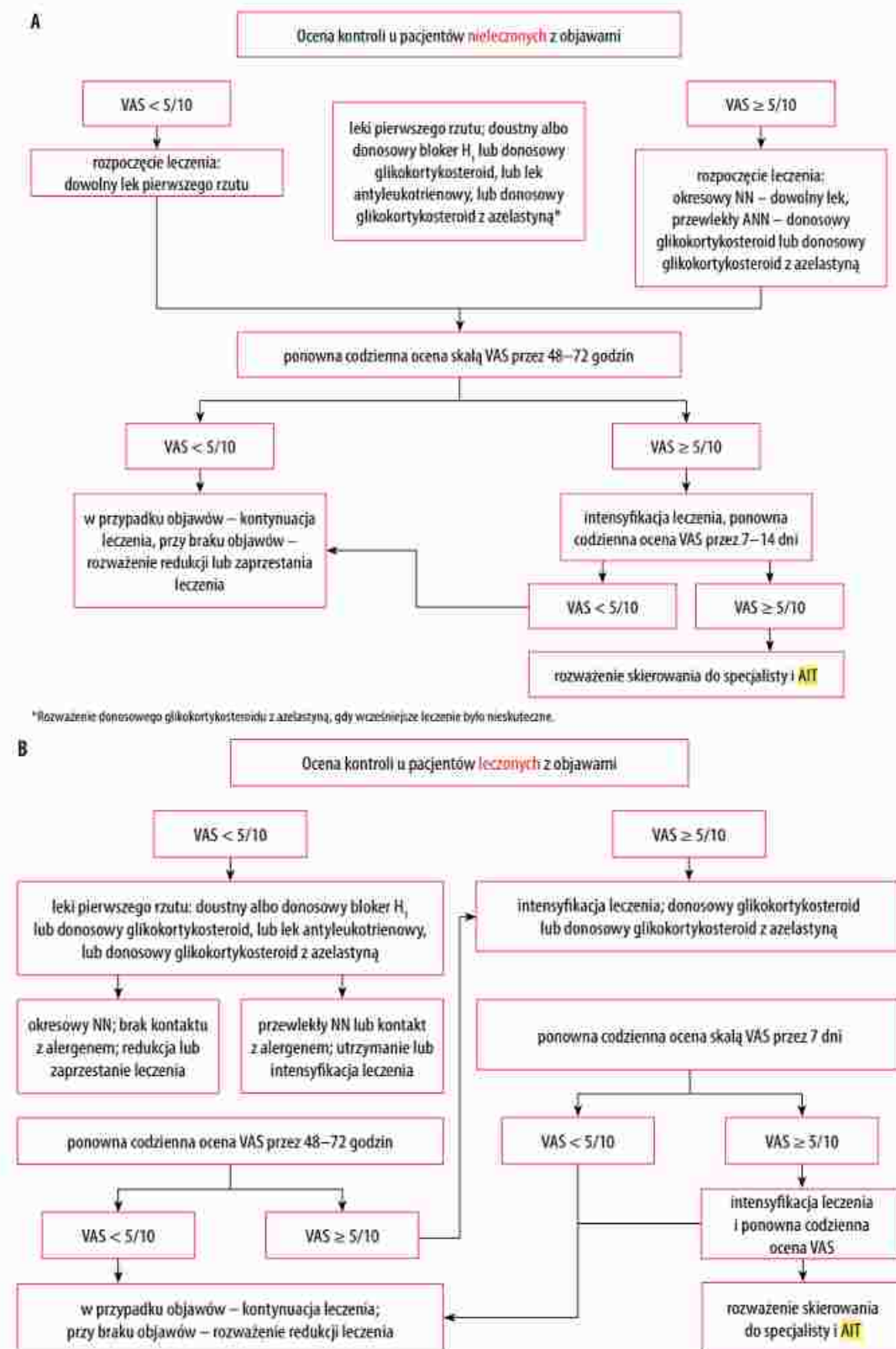
Organizacja, rok	Rekomendacje
	kontynuacji skutecznej AIT należy z reguły podjąć po początkowym okresie 3-5 lat leczenia. Na tym etapie decyzja o kontynuacji lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana w przypadku indywidualnego pacjenta na podstawie ciężkości choroby, korzyści uzyskanych z leczenia oraz wygody leczenia. Podsumowując, SCIT i tabletki SLIT są skuteczne w leczeniu AR i mogą pomóc w zapobieganiu i/lub leczeniu astmy alergicznej. Wskazania kliniczne do AIT w przypadku AR i astmy są podobne u dorosłych i dzieci. Badania dzieci otrzymujących AIT wykazały znaczną poprawę kontroli objawów astmy i AR, zmniejszenie reaktywności dróg oddechowych oraz zmniejszenie kosztów aptecznych, ambulatoryjnych i całkowitych kosztów opieki zdrowotnej.
KK-PTA-PTMR 2024	<i>Zalecenia Konsultantów Krajowych w dziedzinie alergologii i medycyny rodzinnej oraz przewodniczących towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Sekcji Rekomendacji i Wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej) dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w Polsce:</i> Dołączenie swoistej immunoterapii alergenowej (SIT) do leczenia objawowego u chorych możliwe jest w przypadku astmy stopnia 2 (tylko uczuleni na roztocze kurzu domowego ze współistniejącym ANN i $FEV_1 > 70\%$) lub 3.
STAN3T - Pawliczak 2023, Majak 2023	<i>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T) dotyczące rozpoznawania i leczenia astmy w Polsce:</i> 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. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. 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. Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne. Ewentualna kwalifikacja do odczulania wymieniana jest w ramach prewencji w opiece koordynowanej w POZ. U dzieci w wieku 6-11 lat, oprócz farmakoterapii, kluczową rolę w leczeniu astmy odgrywa edukacja dziecka i jego opiekunów, eliminacja czynników zaostrzających przebieg oraz immunoterapia alergenowa.
NAEPP 2020	Osoby z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, które również mają astmę, mogą odnieść korzyść ze stosowania SLIT, a jeśli tak, to korzyść ta najprawdopodobniej przybierze formę ograniczenia stosowania leków doraźnych i/lub długoterminowych leków objawowych. Dla osób z astmą, które odnoszą korzyści z zastosowania SLIT (w przypadku współistniejącego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek), panel ekspertów oferuje następujące sugestie: - Klinicysta powinien podać pierwszą dawkę SLIT w gabinecie, a chory z astmą powinien odczekać w gabinecie co najmniej 30 minut po otrzymaniu dawki. Jeśli nie wystąpią żadne problemy, chory może kontynuować dawkowanie SLIT w domu. Chorzy otrzymujący SLIT powinni otrzymać receptę na epinefrynę do wstrzykiwań i otrzymać informacje na temat podawania tego leku.
AAO-HNSF 2024	<i>Wytyczne American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation z 2024 r. dotyczące immunoterapii w alergiach wziewnych:</i> AIT należy oferować pacjentom z AR ± astmą w przypadku niewystarczającej kontroli objawów za pomocą leków i/lub unikania

Organizacja, rok	Rekomendacje
	ekspozycji na alergeny, z wyjątkiem pacjentów w ciąży, z niekontrolowaną astmą lub brakiem tolerancji na epinefrynę. Decyzja o rozpoczęciu AIT może być również negatywna u pacjentów stosujących jednocześnie beta-blokery lub u pacjentów z anafilaksją, ogólnoustrojową immunosupresją lub eozynofilowym zapaleniem przełyku (tylko SLIT) w wywiadzie. Lekarze powinni edukować pacjentów w zakresie różnic między SCIT i SLIT (w postaci wodnej i tabletek), w tym różnic pod względem ryzyka, korzyści, wygody i kosztów. Lekarze powinni informować pacjentów o potencjalnych korzyściach płynących z immunoterapii alergenowej w zakresie (1) zapobiegania nowym uczuleniom na alergeny, (2) zmniejszania ryzyka rozwoju astmy alergicznej oraz (3) zmiany naturalnej historii choroby z ciągłymi korzyściami po zaprzestaniu terapii. Lekarze przepisujący immunoterapię alergenową powinni ograniczyć leczenie tylko do klinicznie istotnych alergenów, które korelują z historią pacjenta i są potwierdzone badaniami. Lekarze mogą leczyć pacjentów z polisensytyzacją ograniczoną liczbą alergenów. Lekarze stosujący immunoterapię alergenową powinni kontynuować zwiększanie dawki lub leczenie podtrzymujące, gdy u pacjentów wystąpią miejscowe reakcje na immunoterapię alergenową. Lekarz przeprowadzający alergiczne testy skórne lub stosujący immunoterapię alergenową musi być w stanie zdiagnozować i leczyć anafilaksję. Lekarze powinni unikać powtarzania testów alergicznych jako oceny skuteczności trwającej immunoterapii alergenowej, chyba że nastąpiła zmiana w narażeniu środowiskowym lub utrata kontroli nad objawami. W przypadku pacjentów, którzy doświadczają kontroli objawów za pomocą immunoterapii alergenowej, lekarze powinni prowadzić leczenie przez okres co najmniej 3 lat, przy czym czas trwania leczenia powinien być uzależniony od reakcji pacjenta na leczenie. W informacji dla pacjentów towarzystwo podaje, że SCIT charakteryzuje się wyższym ryzykiem wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do SLIT (u pacjentów leczonych SLIT występują głównie łagodne reakcje miejscowe, natomiast rzadko reakcje systemowe). Z drugiej strony, pacjentom przekazano, że SCIT działa lepiej niż SLIT.
AIT Polska 2024	• Leczenie alergii opiera się na a) eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen, b) leczeniu farmakologicznym lub biologicznym oraz c) immunoterapii alergenowej. • Główną zaletą unikania ekspozycji na alergen jest eliminacja narażenia na czynnik odpowiedzialny za objawy choroby, ale najistotniejszym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości całkowitego wyeliminowania narażenia. • Główną zaletą farmakoterapii oraz leczenia biologicznego jest wysoka skuteczność przy znikomych skutkach ubocznych, ale ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia. • Główną zaletą immunoterapii alergenowej jest skuteczność, tj. zmniejszenie nasilenia objawów, jak i redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia, oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub całkowite wyleczenie po pełnym programie immunoterapii. • Unikalną właściwością immunoterapii jest jej działanie profilaktyczne, polegające na zahamowaniu poszerzania się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowaniu astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. • Immunoterapia jest jedyną metodą zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka (np. alfa-tryptazemia). • Podstawową rolę w kwalifikacji do AIT odgrywa pełne badanie lekarskie. • W procesie dokumentowania uczulenia na alergen odpowiedzialny za objawy alergii kluczowe są testy z ekstraktem

Organizacja, rok	Rekomendacje
	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. • Dzięki testom molekularnym można ocenić 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. • 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 pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i odciążenie systemu opieki zdrowotnej. • W przyszłości możliwe będzie wykorzystanie technologii cyfrowej w spersonalizowanym leczeniu pacjentów AIT. • 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 multipleksowej. • Rekomendowane jest 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. • Rekomendowane jest 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. • Rekomendowane jest uelastycznienie wymogów dostępu do szczepionek - 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. • Rekomendowane jest tworzenie warunków ekonomicznych zachęcających do pozostania w ramach systemu refundacyjnego oraz składania wniosków refundacyjnych dla nowych produktów.

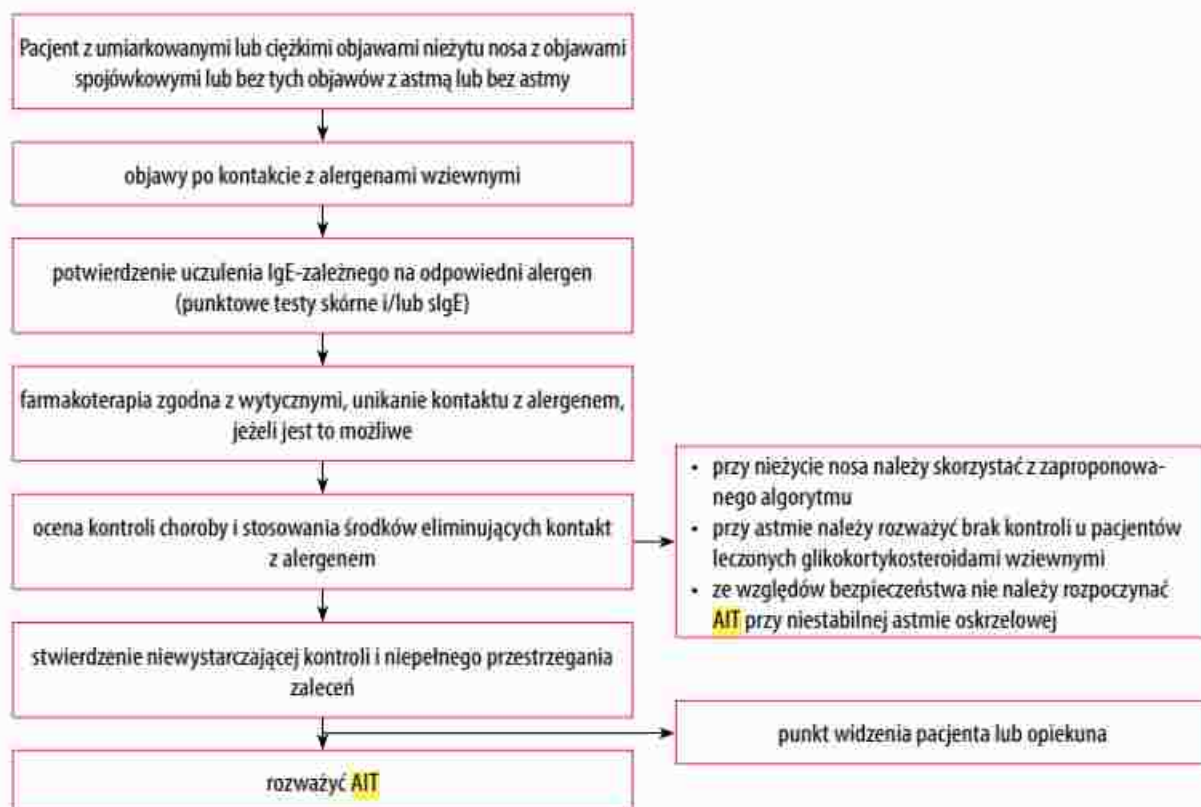
AHR - nadreaktywność dróg oddechowych (ang. *airway hyperreactivity*); AIT - immunoterapia alergenowa; AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa ze współtowarzyszącym zapaleniem spojówek; CBS - oświadczenie oparte na konsensusie (ang. *consensus based statement*); GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; SCIT - immunoterapia podskórna; SLIT - immunoterapia podjęzykowa; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); * i leczenia alternatywnego, jeśli dotyczy.

Rys. 20. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2020)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2020, ARIA 2019), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).

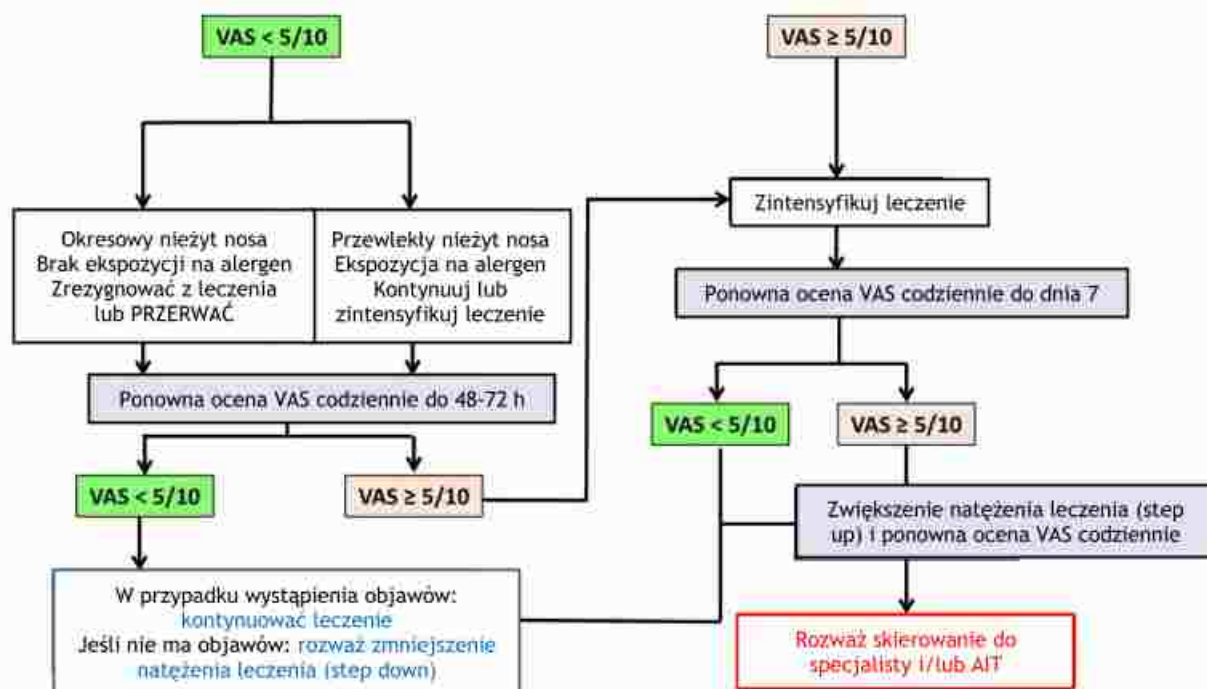


Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie do spojówkowe.

Rys. 21. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021).



Rys. 22. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).



2.1.9.1 Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiele wytycznych dotyczących stosowania AIT w AR/C ± astmie, przy czym tylko 1 publikacja dotyczyła wyłącznie dzieci (EAACI 2020), w szczególności nie odnaleziono rekomendacji dla dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Niemniej, w większości wytycznych uwzględniono odrębne rekomendacje dla dzieci, natomiast w pozostałych założono, że rekomendacje ogólne, dla których nie wskazano wieku pacjentów, dotyczą również dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.

Celem leczenia AR jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Tam, gdzie to możliwe, można zalecić unikanie alergenów, przy czym skuteczne unikanie alergenów kurzu domowego jest często niewykonalne. Wielu pacjentów polega na farmakoterapii, na przykład doustnymi lub miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami donosowymi, miejscowymi kromoglikanami lub antagonistami receptora leukotrienowego. Jednak te terapie nie zmieniają naturalnej historii ANN i mogą również wywoływać działania niepożądane. Dodatkowo, pomimo przyjmowania leków, znaczna liczba pacjentów nadal doświadcza objawów, które pogarszają ich jakość życia. Immunoterapia alergenowa (AIT) polegająca na podskórnym (SCIT) lub podjęzykowym (SLIT) podaniu alergenu (alergenów) może nie tylko odczulić pacjenta, a tym samym złagodzić objawy, ale także przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, które mogą utrzymywać się przez lata po odstawieniu leczenia. Immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (EAACI 2018).

Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową (dobrze kontrolowaną) - zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. 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 (Pawliczak 2023).

Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywoływanych przez alergeny wziewne (ARIA 2019 PL, ARIA 2019). Jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy (ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021).

W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii (ARIA 2020, ARIA-EAACI 2021). Z kolei w wytycznych polskich stwierdzono, że immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię (ARIA 2019 PL). Zgodnie z wytycznymi europejskimi EAACI AIT należy rozważyć w ANN w przypadku umiarkowanych do ciężkich objawów ANN, u chorych z potwierdzonym klinicznie istotnym uczuleniem IgE oraz z niewystarczającą kontrolą objawów pomimo leków przeciwhistaminowych i/lub miejscowych kortykosteroidów oraz unikania alergenów i/lub niedopuszczalnych skutków ubocznych leków (EAACI 2018). Z kolei zgodnie z wytycznymi amerykańskimi AIT (SCIT lub SLIT) zalecane jest u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN, u których unikanie alergenów i/lub farmakoterapia nie pozwalają na kontrolę

choroby, lub którzy wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. ze względu na chęć uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii), i/lub którzy chcą potencjalnej korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub zmniejszaniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (Dykewicz 2020). Podsumowując, w wytycznych leczenia ANN i astmy alergicznej wywołanych przez kurz domowy można stosować SLIT i SCIT (jedynie w niektórych wytycznych zalecane jest stosowanie jednego z nich), stanowiące metodę leczenia przyczynowego. Poniżej przytoczono najważniejsze zalety i wady SCIT i SLIT.

Wśród zalet SLIT wymieniono m.in. brak zastrzyków i możliwość przyjęcia preparatu od drugiej dawki w domu. Z kolei do wad SLIT należą: konieczność obserwacji w klinice po podaniu pierwszej dawki; rzadko występujące umiarkowane do ciężkich reakcje ogólnoustrojowe (<1:500 szans w ciągu 3 lat); większość chorych doświadcza niewielkich, miejscowych działań niepożądanych, zwykle samoograniczających się; trzeba pamiętać o codziennym przyjmowaniu dawek w domu. Do przeciwwskazań dla SCIT należą: konieczność zastrzyków (zwykle co miesiąc w przypadku fazy podtrzymującej dawkę, więcej w przypadku fazy zwiększania dawki); po każdym wstrzyknięciu należy być obserwowanym przez co najmniej 30 minut w klinice; występujące umiarkowane do ciężkich ogólnoustrojowe reakcje alergiczne: szansa 1:2000 na wstrzyknięcie, mniej w przypadku alergoidów; częste, niewielkie, miejscowe działania niepożądane (EAACI 2018 - wytyczne europejskie). Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo SLIT są znacznie lepiej udokumentowane w wyższej jakości badaniach klinicznych niż SCIT (EAACI 2018).

W związku z powyższym SLIT wydaje się technologią o lepiej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie oraz lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta w wieku 5-17 lat, z uwagi na brak konieczności wstrzyknięć, częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych.

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej z 28 października 2024 r. rekomendowane jest **rozszerzenie istniejących wskazań refundacyjnych dla preparatów SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczuwającego dla wszystkich grup wiekowych, przy czym szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia. Niezbędne jest 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. Rekomendowane jest uelastycznienie wymogów dostępu do szczepionek - 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. Rekomendowane jest tworzenie warunków ekonomicznych zachęcających do pozostania w ramach systemu refundacyjnego oraz składania wniosków refundacyjnych dla nowych produktów (AIT Polska 2024).**

2.1.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek z towarzyszącą astmą oskrzelową lub bez, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało

postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E).

Populacja wnioskowana różni się od populacji, w której zarejestrowany jest produkt leczniczy Itulazax® (ChPL Itulazax). Populacja wnioskowana jest ograniczona w stosunku do zarejestrowanego wskazania do pacjentów w wieku od 5 do 17 lat, tj. nie uwzględnia wskazania rejestracyjnego dotyczącego dorosłych chorych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w osobnym dokumencie - patrz Analiza wpływu na budżet (BIA Itulazax).

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (ALK Abello A/S) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy¹ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Decyzja wydana przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) o dopuszczeniu standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet została wydana w dniu 18 grudnia 2019 roku.

Szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Itulazax).

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (<i>Betula verrucosa</i>), zawierający 12 SQ-Bet* w liofilizacie podjęzykowym; biały lub prawie biały, wytłoczony liofilizat podjęzykowy; blister aluminium/aluminium w tekturowym pudełku; każdy blister zawiera 10 liofilizatów podjęzykowych. Produkt Itulazax® jest dostępny w następujących opakowaniach: • 30 szt., kod EAN: 05909991420772; • 90 szt., kod EAN: 05909991420789.
Kod ATC i nazwa grupy	Wyciągi alergenowe, pyłki drzew; kod ATC: V01AA05
Substancja czynna	<i>Betula verrucosa</i>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy ITULAZAX jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy ¹ . ITULAZAX jest wskazany u pacjentów, których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Dawkowanie	Zalecana dawka to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-Bet) na

	dobę. Zaleca się, aby leczenie produktem Itulazax® rozpocząć przed sezonem pylenia drzew i kontynuować przez cały okres ich pylenia. Efekt kliniczny podczas sezonu pylenia drzew (grupy homologicznej brzozy) wykazano, gdy leczenie rozpoczyna się co najmniej 16 tygodni przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia drzew (rodzina homologów brzozy) i kontynuuje przez cały ten sezon. Brak danych klinicznych dotyczących rozpoczęcia leczenia w trakcie sezonu pylenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Brak danych dotyczących skuteczności w przypadku długotrwałego leczenia. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem Itulazax® nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.
Sposób podawania	Leczenie produktem Itulazax® powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych. Pierwszą dawkę liofilizatu podjęzykowego należy przyjąć pod nadzorem medycznym. Pacjent powinien być obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych. Produkt Itulazax® jest liofilizatem podjęzykowym. Liofilizat podjęzykowy należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać polykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów. Jeśli leczenie produktem Itulazax® zostanie przerwane na okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się, aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Itulazax® jest wyciągiem alergenowym przeznaczonym do immunoterapii alergenowej alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych pyłkami drzew (grupa homologów alergenu brzozy). Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na wielokrotnym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Jednakże, w licznych badaniach wykazano, że odpowiedź immunologiczna na immunoterapię alergenową związana jest indukcją swoistych przeciwciał IgG4. IgG4, swoiste dla alergenu, współzawodniczą z IgE o miejsce wiązania z alergenami, a tym samym zmniejszają aktywację komórek odpornościowych. Zmniejszenie wiązania IgE z alergenem brzozy potwierdzono u osób leczonych produktem ITULAZAX, czemu towarzyszyła indukcja leczenia wywołana układową odpowiedzią IgG4 swoistą dla brzozy. Przed rozpoczęciem leczenia obserwowano rozległą reaktywność krzyżową IgE w stosunku do drzew homologicznych z brzozą, co wskazuje na alergiczną reakcję uczuleniową na drzewa z tej grupy. Po zastosowaniu produktu ITULAZAX obserwowano porównywalny poziom reaktywności krzyżowej IgG4 wobec drzew homologicznych z brzozą. Zwiększenie stężeń IgG4 obserwuje się po około 1 miesiącu leczenia i utrzymuje się ono

	przez cały okres leczenia. Leczenie za pomocą produktu ITULAZAX powoduje również zwiększenie w surowicy stężenia IgG4 swoistych dla jabłek (Mal d 1).
--	--

** SQ-Bet jest jednostką produktu Itulazax®. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego. Bet jest skrótem od ang. *betula* - co oznacza brzozę. Zgodnie z rozdziałem 2.7.26 Farmakopei Europejskiej (Ph.Eur.), zawartość indywidualnego alergenu Bet v 1 określono na średnio 194 mikrogramy na tabletkę podjęzykową. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do immunoterapii alergenowej zależy także od innych czynników, np. procesu wytwarzania, formulacji produktu leczniczego, jego składu i sposobu podawania.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 grudnia 2023 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25677.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ITULAZAX jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy ¹ . ITULAZAX jest wskazany u pacjentów, których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Itulazax® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci, u których na początku leczenia FEV₁ wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym).
- Pacjenci, u których w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy.
- Pacjenci z niekontrolowaną astmą w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.
- Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną (nieodpowiadającą na leczenie), defektami immunologicznymi, niedoborami odporności lub immunosupresją.
- Pacjenci z nowotworami złośliwymi, wpływającymi na przebieg choroby zasadniczej.

- Pacjenci z ostrymi ciężkimi stanami zapalnymi jamy ustnej lub ranami jamy ustnej.

3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy otrzymywali dawki do 24 SQ-Bet. Brak dostępnych danych dotyczących narażenia młodzieży na dawki większe niż zalecana dawka dobową 12 SQ-Bet.

W przypadku zażywania dawek dobowych większych niż zalecane, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ryzyko ciężkich reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych. W przypadku ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, ciężkiego pogorszenia astmy, ciężkiego obrzęku jamy ustnej i gardła, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego lub uczucia pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie należy leczyć odpowiednim leczeniem objawowym.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu leczniczego Itulazax® należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni leczenia i ustąpić w ciągu kilku miesięcy (w większości przypadków w ciągu jednego lub dwóch tygodni). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 10 minut po każdym zażyciu produktu leczniczego Itulazax® oraz ich ustąpienia w ciągu godziny. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu leczniczego Itulazax®, zgłoszone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych u dorosłych pacjentów oraz w okresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 23. Działania niepożądane zarejestrowane podczas stosowania preparatu Itulazax® u dorosłych (ChPL Itulazax).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Zespół alergii jamy ustnej
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Śwιάd uszu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	Objawy alergicznego zapalenia spojówek*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Kaszel, suchość w jamie ustnej, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, parestezje w obrębie gardła, nieżyt nosa
	Niezbyt często	Obrzęk krtani, uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Obrzęk ust, świąd jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, świąd języka
	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, zaburzenia połykania, refluks żołądkowo-przetykowy, ból lub uczucie pieczenia języka (glossodynia), niedoczulica w obrębie jamy ustnej, obrzęk warg, świąd warg, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka
	Niezbyt często	Zapalenie języka, powstawanie pęcherzy na wargach, owrzodzenie jamy ustnej, podrażnienie przetyku
	Nieznana	Eozynofilowe zapalenie przetyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, odczucie ciała obcego

* Objawy alergicznego zapalenia spojówek zazwyczaj obejmują przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, obrzęk/opuchliznę oka, obrzęk powiek, świąd oka, nasilone łzawienie i przekrwienie oka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunoterapia alergiczna produktem leczniczym Itulazax® polega na wielokrotnym podawaniu naturalnego alergenu, na który pacjent jest uczulony. Na początku leczenia należy poinformować pacjentów o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić oraz o sposobach radzenia sobie z nimi, aby dostosować oczekiwania do leczenia i zoptymalizować ich zgodność.

Miejscowe reakcje alergiczne występują w obrębie górnych dróg oddechowych lub układu pokarmowego. Świąd po podaniu podjęzykowym odnotowano u 38% pacjentów, podrażnienie gardła u 29% pacjentów, a świąd u języka u 13% pacjentów.

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, są znanym ryzykiem u pacjentów otrzymujących immunoterapię alergiczną i są uważane za efekt klasy leków.

Po spożyciu niektórych surowych warzyw, owoców lub orzechów mogą wystąpić objawy zespołu alergii jamy ustnej. Leczenie produktem leczniczym Itulazax® może nasilić objawy istniejącego zespołu alergii jamy ustnej. Odnotowano kilka nowych zdarzeń, związanych z

zespołem alergii jamy ustnej. Objawy występują zazwyczaj podczas rozpoczynania leczenia i mogą ustąpić podczas kontynuacji leczenia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Itulazax® u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opiera się na danych pochodzących z wieloośrodkowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych produktem leczniczym Itulazax® był podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała u dzieci z podobną częstością jak u osób dorosłych.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano wyprysk, ból głowy, obrzęk jamy ustnej, świąd nosa, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w obrębie gardła i jamy ustnej, obrzęk gardła, wysypkę, alergiczny nieżyt nosa i uczucie dyskomfortu w obrębie języka.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) zgłaszano reakcje anafilaktyczne, katar, ból w obrębie przełyku, nadmierne wydzielanie śliny i uczucie ucisku w gardle.

Brak danych dotyczących leczenia produktem leczniczym Itulazax® u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) nie jest refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet

Wnioskowane warunki objęcia refundacją standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Itulazax®, liofilizat doustny, 30 szt. kod EAN: 05909991420772 - XXXXXXXXXX
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej o proponowanej nazwie „Alergeny pyłków drzew - produkty do stosowania doustnego”.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę

	homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla standaryzowanego wyciągu 12 SQ-Bet

Produkt leczniczy Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym, nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [...]” (Ustawa refundacyjna).

Spośród leków dostępnych w ramach wykazu leków refundowanych o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do leku Itulazax® zidentyfikowano preparat Purethal® (pojedyncze alergoidy pyłków roślin oraz mieszanki alergoidów pyłków roślin), który dostępny jest w ramach grupy limitowej 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego. Leki Itulazax® i Purethal® różnią się natomiast drogą podania i postacią farmaceutyczną - odpowiednio liofilizat podjęzykowy i zawiesina do wstrzykiwań podskórnych. Należy zauważyć, że do tej pory dla leków z różną drogą podania i postacią farmaceutyczną tworzone były odrębne grupy limitowe, nawet w przypadku braku wykazania istotnego wpływu na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, czego najbliższym przykładem może być grupa limitowa 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego (preparaty Acarizax® i Actair® - tabletki podjęzykowe, Staloral 300® - krople podjęzykowe) oraz grupa limitowa 214.1, Alergeny kurzu domowego (preparat Novo-Helisen Depot® - zawiesina do wstrzykiwań podskórnych), gdzie w raportach nie wykazano przewag klinicznych i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP). Ponadto, w zleceniu nr 233/2024 (AOTMiT BIP) była identyczna sytuacja, tj. porównanie preparatów SLIT i SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłek traw u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, nie wykazano przewag klinicznych, przeprowadzono minimalizację kosztów i Agencja uznała wnioskowanie o refundację preparatu Grazax® w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej za zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji (AWA Grazax 2025), co znalazło odzwierciedlenie w najnowszym Obwieszczeniu MZ w postaci nowej grupy limitowej 214.8. Co więcej, efekt kliniczny produktu leczniczego Itulazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym, podczas gdy preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal® (patrz AKL Itulazax). **Mając na uwadze powyższe, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Itulazax® w ramach nowej grupy limitowej (proponowana nazwa: „Alergeny pyłków drzew - produkty do stosowania doustnego”) w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna 2011).

Wnioskowana cena zbytu netto dla preparatu Itulazax® wynosi [REDAKTOWANE] (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).

Produkt leczniczy Itulazax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r. (233,30 PLN) i wynosi [REDAKTOWANE]. W związku z powyższym koszt miesięcznej

terapii produktem leczniczym Itulazax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Itulazax®, standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet (30 liofilizatów doustnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Wnioskowana cena produktu leczniczego Itulazax®.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych						30%	

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; *** marża detaliczna; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Preparat Itulazax®, podobnie jak inne preparaty zawierające wyciągi alergenowe/alergoidy będące homologami alergenu brzozy, nie były wcześniej oceniane przez AOTMiT.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 25.07.2025 r.):

- Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>;

- Szwecja - <http://www.sbu.se/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/>.

Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku Itulazax® u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, co jest spowodowane niedawną rejestracją leku w tej populacji chorych.

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet (Itulazax®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego AR/C wywołanego przez pyłek brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.	W toku.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ i Indekssem Leków MP obecnie ze środków publicznych w Polsce spośród wyciągów alergenowych należących do rodziny alergenów będących homologami alergenu brzozy w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z AR/C finansowany jest jedynie preparat **Purethal®** (pojedyncze alergoidy pyłku brzozy oraz mieszanka alergoidów pyłku brzozy, olchy i leszczyny), zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań - wskazanie refundacyjne preparatu **Purethal®** dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji, tj. immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym (ChPL **Purethal**). Lek **Purethal®** dostępny jest w ramach katalogu D1, w związku z czym dla dzieci jest bezpłatny.

W leczeniu objawowym AR/C u dzieci refundowane są: glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe (kromony nie są refundowane) – wykaz wszystkich tych preparatów wraz z poziomem finansowania przedstawiono w aneksie 8.1.

4.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Opcje leczenia w przypadku AR/C wywołanych przez pyłki drzew u dzieci obejmują: leczenie nefarmakologiczne (polegające na minimalizacji stopnia ekspozycji na alergeny), leczenie farmakologiczne objawowe oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024).

Leczenie nefarmakologiczne, będące pierwszym krokiem zmierzającym do opanowania objawów, to przede wszystkim unikanie ekspozycji na alergeny (przy czym skuteczne unikanie alergenów pyłku roślin jest często niemożliwe z powodu ich rozpowszechnienia), a w przypadku alergicznego nieżytu nosa również płukanie nosa lub rozpylanie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które ma na celu wyplukanie alergenów, oczyszczenie nosa i łagodzenie objawów nieżytu nosa (Szczeklik 2024). U pacjentów uczulonych na pyłki drzew nie udokumentowano wystarczającego uzasadnienia stosowania fizycznych lub chemicznych metod ograniczających ekspozycję na te alergeny, pojedynczo lub w skojarzeniu, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego postępowania (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). W związku z powyższym, leczenie nefarmakologiczne nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji, analogicznie

jak to miało miejsce w pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT wnioskach dla leków Acarizax® i Grazax® (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP).

W leczeniu farmakologicznym w celu zmniejszania objawów AR/C stosuje się: glikokortykosteroidy (donosowe, doustne), leki przeciwhistaminowe (doustne, donosowe, do worka spojówkowego), leki przeciwleukotrienowe (głównie montelukast), kromony (donosowo i do worka spojówkowego), leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa (donosowe, doustne), leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo, omalizumab i swoistą immunoterapię alergenową (Szczeklik 2024). Leczenie objawowe stosowane jest równolegle z immunoterpią swoistą, w związku z czym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Leczenie operacyjne stosowane jest w szczególnych przypadkach ANN i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opisanymi w rozdz. 2.1.9, w ramach AIT można stosować różne preparaty SLIT i SCIT, stanowiące metodę leczenia przyczynowego. W związku z tym, preparaty SCIT i inne preparaty SLIT, jako alternatywna forma immunoterapii alergenowej, stanowią naturalny komparator dla analizowanej interwencji.

Lek Itulazax® zawiera wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), w związku z czym powinien przejmować głównie rynek preparatów zawierających 100% wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), jednak zgodnie z danymi literaturowymi (Kleine-Tebbe 2020, Denton 2025) wyciąg alergenowy pyłku brzozy jest równie skuteczny w populacji pacjentów uczulonych wyłącznie na pyłek brzozy oraz u pacjentów uczulonych na pyłek innych drzew należących do grupy homologicznej brzozy, co odzwierciedla treść wskazania rejestracyjnego (ChPL Itulazax). W związku z tym, preparat Itulazax® może przejmować również rynek leków zawierających w swoim składzie mieszanki alergenów pyłku drzew, takich jak brzoza (*Betula verrucosa*), olcha (*Alnus glutinosa*), grab (*Carpinus betulus*), leszczyna (*Corylus avellana*), dąb (*Quercus alba*) i/lub buk (*Fagus sylvatica*).

W Polsce spośród wyciągów alergenowych pyłku drzew u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat refundowany jest jedynie preparat Purethal® (brzoza 100% oraz mieszanka alergenów brzozy, olchy i leszczyny) w postaci SCIT (Obwieszczenie MZ). Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT, zwłaszcza w postaci preparatu SCIT, wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego produktem Staloral 300® (100% brzoza - kod 615) i Allergovit® (brzoza 100% lub mieszanka brzoza 35%, olcha 30% i leszczyna 35%) (Indeks Leków MP), stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Itulazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałoby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłek brzozy preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Itulazax®. W związku z powyższym, komparator główny w niniejszej analizie stanowi preparat Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa (ze względu na dostępność w ramach wykazu leków refundowanych), natomiast komparatory dodatkowe - preparaty Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa dostępne w ramach rynku prywatnego. Wskazane w Indeksie Leków Medycyny Praktycznej leki Catalet D i Perosall D, zawierające mieszanki alergenów olchy, brzozy i leszczyny pospolitej, zgodnie z portalem GdziePoLek nie są dostępne w żadnej aptece w kraju, w związku z czym nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie.

4.3 Charakterystyka komparatorów

4.3.1 Purethal®

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące alergoidu pyłku brzozy (*Betula verrucosa*) - Purethal® Brzoza oraz mieszanek alergoidów pyłków roślin, w tym drzew - Purethal® Drzewa. Dane dotyczące alternatywnej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Purethal Brzoza i ChPL Purethal Mieszanki).

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Purethal®.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Purethal®, pojedyncze alergoidy pyłków roślin 20 000 AUM/ml, zawiesina do wstrzykiwań: 1 fiol. 3 ml + 8 strzykawk z igłą, kod EAN: 05909990975310. Purethal®, mieszanki alergoidów pyłków roślin, 20 000 AUM/ml, zawiesina do wstrzykiwań: 1 fiol. 3 ml + 8 strzykawk z igłą, kod EAN: 05909990975419.
Nazwa grupy i kod ATC	ekstrakty alergenowe pyłków drzew, kod ATC: V01AA05
Substancja czynna	alergoid pyłku brzozy (<i>Betula verrucosa</i>) mieszanki alergoidów pyłków roślin, w tym drzew
Wskazanie	Purethal® stosowany jest do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) 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 pyłek brzozy/pyłki roślin.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Purethal® można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok. Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml. Leczenie początkowe jest zakończone po osiągnięciu maksymalnej dawki. Dalsze postępowanie zależy od wyboru schematu leczenia tzn. czy będzie to immunoterapia skrócona, przedsezonowa czy całoroczna. <u>Immunoterapie skróconą</u> Purethal® Brzoza przeprowadza się wykonując 8 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych w ciągu 7 tygodni (jedna fiolka Purethal®) w dawkach kolejno: 0,05 ml, 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,5 ml, 0,5 ml. <u>Immunoterapie skróconą</u> Purethal® Drzewa przeprowadza się wykonując 6 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych w ciągu 5 tygodni w dawkach kolejno: 0,05 ml, 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml. <u>Leczenie początkowe</u> składa się z 9 wstrzyknięć w ciągu 11 tygodni, rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych (0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml) do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (lub mniejszej, indywidualnie ustalonej dla pacjenta). Następnie

podaje się 3 dawki 0,5 ml w odstępach 2-tygodniowych. Leczenie podtrzymujące powinno być rozpoczęte i kontynuowane produktem leczniczym Purethal® z nowej fiolki. Leczenie podtrzymujące całoroczne może być prowadzone po 11. tygodniu leczenia. Wstrzyknięcie dokonuje się w odstępach miesięcznych. Po rozpoczęciu nowej fiolki nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

Alternatywny schemat leczenia początkowego dla dorosłych pacjentów: U pacjentów dorosłych, leczenie początkowe produktem leczniczym Purethal® można przeprowadzić według przyspieszonego schematu (leczenie przyspieszone) tzn. 3 wstrzyknięcia w odstępach tygodniowych (0,1 ml, 0,3 ml, 0,5 ml produktu leczniczego), do osiągnięcia maksymalnej dawki. Po zakończeniu tego leczenia początkowego można kontynuować leczenie podtrzymujące. Podane powyżej zalecenia do stosowania należy uważać wyłącznie za wskazówkę i przykład leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Purethal®. Lekarz prowadzący może ustalić inne dawkowanie na podstawie oceny stopnia uczulenia pacjenta.

Każda decyzja o zwiększeniu dawki tego produktu leczniczego musi być oparta na ocenie reakcji po ostatniej podanej dawce. Przed każdym wstrzyknięciem należy przeprowadzić wywiad z pacjentem na temat tolerowania poprzedniego wstrzyknięcia. Można kontynuować leczenie zwiększoną dawką, jeżeli nie istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, nie wystąpiły działania niepożądane i nie nasiliła się reakcja alergiczna po podaniu ostatniej dawki.

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.

Dawkowanie w przypadku nie zachowania zalecanego odstępu czasu między kolejnymi iniekcjami

Jeżeli w trakcie leczenia początkowego zalecany tygodniowy odstęp zostanie przekroczony o:

- 2 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęły 3 tygodnie), nie należy zwiększać dawki, lecz powtórzyć ostatnią podaną dawkę,
- 3 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęły 4 tygodnie), należy zmniejszyć dawkę o 0,1 ml,
- 4 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 5 tygodni), należy zmniejszyć dawkę o 0,3 ml,
- więcej niż 4 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 5 tygodni) - leczenie należy rozpocząć od najmniejszych dawek.

Jeżeli w trakcie leczenia podtrzymującego przedsezonowego lub całorocznego preparatem Purethal® Brzoza zalecany 4 tygodniowy odstęp zostanie przekroczony o:

- 2 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 6 tygodni), leczenie może być kontynuowane,
- 3 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 7 tygodni), należy zmniejszyć dawkę do 0,4 ml, a następnie po tygodniu zwiększyć do dawki podtrzymującej,
- 4 - 5 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 8 - 9 tygodni), należy zmniejszyć dawkę do 0,2 lub 0,3

	ml, a następnie zwiększać kolejne dawki o 0,1 ml w odstępach tygodniowych aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, • więcej niż 6 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 10 tygodni) – leczenie należy rozpocząć od najmniejszych dawek. Jeżeli w trakcie leczenia podtrzymującego preparatem Purethal® Mieszanki zalecany 4 tygodniowy odstęp zostanie przekroczony o: • do 3 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 7 tygodni), powtórzyć ostatnią podaną dawkę, • 4 tygodnie (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 8 tygodni), należy zmniejszyć dawkę o 0,1 ml, • 5 do 6 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło 9 lub 10 tygodni), należy zmniejszyć dawkę odpowiednio o 0,2 lub 0,3 ml, • więcej niż 6 tygodni (od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 10 tygodni) - leczenie należy ze względów bezpieczeństwa rozpocząć od najmniejszych dawek. <u>Dostosowanie dawki do intensywności reakcji u pacjenta</u> Pojawienie się reakcji miejscowej lub układowej po wstrzyknięciu produktu Purethal® wymaga modyfikacji dawki. <u>Łagodna reakcja miejscowa:</u> • odczyn w miejscu wstrzyknięcia nie przekraczający średnicy 5 cm - należy kontynuować leczenie według schematu • odczyn miejscowy o średnicy między 5 cm - 12 cm - powtórzyć ostatnio wstrzykniętą dawkę, nie zwiększać dawki. Nasilona reakcja miejscowa, tj. obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy przekraczającej 12 cm - należy zmniejszyć dawkę o 0,1 - 0,3 ml. Reakcje uogólnione o różnym nasileniu (od łagodnych do intensywnych) - należy zmniejszyć dawkę o 0,1 - 0,3 ml. Nasilone reakcje uogólnione lub wstrząs anafilaktyczny - należy ponownie opracować schemat leczenia. Pełny i trwały skutek leczenia uzyskuje się po 3 - 5 latach stosowania produktu leczniczego Purethal®.
Droga podania	Podawać podskórnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania obejmuje następujące aspekty immunologiczne: - modulację funkcji limfocytów T (przesunięcie dominacji z Th2 na Th1), - tworzenie przeciwciał swoistych IgG, - obniżenie reaktywności komórek produkujących mediatory.

4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny leku Purethal®.

Tab. 28. Status rejestracyjny leku Purethal®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 31.12.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2014 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9754.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Purethal® stosowany jest do immunoterapii swoistej (leczenia odczuającego) 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 pyłek brzozy/pytki roślin.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

4.3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Purethal® nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- obniżona odporność (np. wskutek przyjmowania leków immunosupresyjnych);
- schorzenia autoimmunologiczne (np. choroba reumatyczna);
- ciężka astma oskrzelowa, szczególnie przy FEV₁ utrzymującym się stale na poziomie poniżej 70% wartości należnej lub astmy oskrzelowej glikokortykosteroidozależnej;
- niewydolność sercowo-naczyniowa, leczenie lekami B-adrenolitycznymi lub inhibitorami ACE (konwertazy angiotensyny);
- przeciwwskazania do stosowania adrenaliny (np. nadczynność tarczycy);
- poważne zaburzenia psychiczne, utrudniony kontakt z pacjentem lub nie stosowanie się do zaleceń lekarza;
- czynna gruźlica;
- choroba nowotworowa;
- dzieci w wieku poniżej 5 lat;
- ciąża, jeżeli leczenie zostało rozpoczęte przed zajściem w ciążę, może być kontynuowane w porozumieniu z lekarzem prowadzącym.

4.3.1.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilonych reakcji alergicznych, a nawet wstrząsu anafilaktycznego. Pojawienie się reakcji miejscowej lub układowej po wstrzyknięciu preparatu Purethal® wymaga modyfikacji dawki.

4.3.1.4 Działania niepożądane

Nawet prawidłowe stosowanie tego produktu leczniczego nie wyklucza wystąpienia działań niepożądanych.

Po wstrzyknięciu Purethal® pojedyncze alergoidy pyłków roślin oraz Purethal® mieszanki alergoidów pyłków roślin, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: świąd, obrzęk, przemijające ziarniaki (tylko Purethal® mieszanki), rumień i pokrzywka w miejscu podania. Ponadto, po ponownym podaniu mogą pojawić się specyficzne reakcje alergiczne, takie jak kichanie, kaszel, katar, podrażnienie gardła, zapalenie spojówek, świąd (tylko Purethal® mieszanki) i atopowe zapalenie skóry (tylko Purethal® mieszanki). Jednocześnie z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić reakcje ogólnoustrojowe, takie jak duszność, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy.

Zgłaszano spontanicznie działania niepożądane, których częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych. Zgłaszano: obrzęk naczynioruchowy, astmę, atopowe zapalenie skóry, gorączkę, przemijające (najczęściej) ziarniaki, nudności, ból brzucha, zaburzenie koncentracji i astenię.

Działania niepożądane mogą się pojawić wkrótce po wstrzyknięciu, więc pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut. Mogą również wystąpić opóźnione reakcje alergiczne nawet kilka godzin po wstrzyknięciu.

W przypadku zastosowania leczenia według skróconego schematu mogą wystąpić nasilone działania niepożądane. W przeprowadzonych badaniach klinicznych te działania niepożądane miały łagodny przebieg.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli została obliczona na podstawie dwóch badań klinicznych z udziałem 162 pacjentów leczonych produktem leczniczym Purethal® brzoza.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Brak apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia koncentracji, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Alergiczny nieżyt nosa i spojówek, podrażnienie oczu, świąd, łzawienie
	Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Świąd ucha, obrzęk
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, alergiczny nieżyt nosa, uczucie zatkanego nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, ból gardła, wyciek z nosa, kichanie, podrażnienie gardła.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd
	Często	Pokrzywka
	Niezbyt często	Rumień, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często	Ból kostno-mięśniowy, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Rumień w miejscu podania, reakcje nadwrażliwości w miejscu podania, świąd, obrzęk w miejscu podania, miejscowe reakcje, obrzęk
	Niezbyt często	Oslabienie, ból w klatce piersiowej, ból w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, bladość, nadwrażliwość na dotyk, zmęczenie

Po wstrzyknięciu, w rzadkich przypadkach może wystąpić reakcja anafilaktyczna lub wstrząs anafilaktyczny. Typowymi objawami ostrzegawczymi są uczucie piekącego bólu, świąd, uczucie gorąca na lub pod językiem, w gardle, na dłoniach i podeszwach stóp. Objawy te poprzedzają bezpośrednio wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z sinicą szarą, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, zwężeniem światła oskrzeli i utratą przytomności. Należy natychmiast podjąć odpowiednie leczenie zgodnie z obowiązującą procedurą lub jak opisano w poniższej tabeli.

Tab. 30. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).

Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Objawy	Leczenie
Nasilona reakcja miejscowa	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o średnicy przekraczającej 12 cm.	1. Założyć opaskę uciskową w pobliżu miejsca wstrzyknięcia. 2. Wstrzyknąć podskórnie 1 - 2 ml adrenalinę o stężeniu 0,1 mg/ml, wokół i poniżej miejsca wstrzyknięcia alergoidu. 3. Zastosować miejscowo krem zawierający steroid. 4. W razie potrzeby wdrożyć doustne leczenie przeciwhistaminowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją.
Reakcje układowe o różnym nasileniu (od łagodnych do nasilonych)	Świąd okolic oczu, nieżyt nosa, kichanie, uogólniona pokrzywka, obrzęk Quinckego, skrócenie oddechu, napad astmy oskrzelowej, obrzęk krtani.	1. Założyć opaskę uciskową w pobliżu miejsca wstrzyknięcia. 2. Założyć wenflon do żyły. 3. Podać dożylnie leki przeciwhistaminowe. 4. Podać dożylnie rozpuszczalne w wodzie glikokortykosteroidy (250 mg lub w razie potrzeby większą dawkę, aż do maksymalnej wynoszącej 2 g/dobę).

Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Objawy	Leczenie
		5. W przypadku stanu spastycznego oskrzeli podać leki B₂- adrenomimetyczne w postaci aerozolu i (lub) powoli wstrzykiwać dożylnie aminofilinę (250 - 500 mg). Monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi.
Ciężkie reakcje układowe, wstrząs anafilaktyczny	Objawy ostrzegawcze: Uczucie piekącego bólu, świąd, uczucie gorąca na lub pod językiem, w gardle, na dłoniach i podeszwach stóp; Objawy te poprzedzają bezpośrednio wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z sinicą szarą, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, obturacją oskrzeli oraz utratą przytomności	Należy zastosować postępowanie ratujące życie: 1. Należy niezwłocznie, ale powoli wstrzykiwać dożylnie 1 - 5 ml lub więcej roztworu adrenaliny o stężeniu 0,1 mg/ml (w 0,9% roztworze NaCl), lub jeżeli taki roztwór nie jest dostępny, 0,1 - 0,5 ml adrenaliny o stężeniu 1 mg/ml. W obu przypadkach dawka adrenaliny powinna wynosić 0,1 - 0,5 mg w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Pacjenta ułożyć w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami dolnymi i głową odwróconą na bok (celem zabezpieczenia przed zachłyśnięciem wymiocinami) i kontrolować częstość pracy serca. Ostrzeżenie: Możliwe wystąpienie arytmii serca. 2. Podać dożylnie leki przeciwhistaminowe. 3. Podać dożylnie dużą dawkę (250 - 1 000 mg) glikokortykosteroidów. 4. W przypadkach o przedłużającym się przebiegu należy uzupełniać płyny (500 ml roztworu infuzyjnego) ze wstępnym wstrzyknięciem dekstranu, osocza ludzkiego lub roztworu soli fizjologicznej z dodatkiem dopaminy (10 µg/kg mc./min) lub adrenaliny (5 µg/kg mc./min). Uwaga: u pacjentów leczonych lekami B-adrenolitycznymi odwrócić kolejność postępowania wg punktów 2 - 4. 5. W razie konieczności podawać co 10 - 15 minut po 0,3 - 0,5 ml adrenaliny o stężeniu 1 mg/ml podskórnie lub domięśniowo. 6. W razie potrzeby zastosować dodatkowe postępowanie resuscytacyjne: resuscytację krążeniowo-oddechową, tlen, sztuczną wentylację, masaż serca, bronchodylatatory, aminofilinę itp. Należy w sposób nieprzerwany monitorować tętno i ciśnienie tętnicze krwi!

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa między populacją dorosłych a dzieci. Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci, są takie same, jak u dorosłych. Badania wykazały, że swoista immunoterapia jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skuteczna u dzieci i młodzieży.

W przypadku leczenia dzieci dawki powinny być zawsze zmniejszone i dostosowane do wieku i masy ciała.

4.3.2 Staloral 300®

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego (pyłki roślin) - Staloral 300®. Dane dotyczące alternatywnej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Staloral).

Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Staloral®.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Staloral 300®, wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki roślin), stężenia 10 IR/ml i 300 IR/ml, roztwór do stosowania podjęzykowego. Produkt Staloral 300® Brzoza jest dostępny w zestawach zawierających: • 3 fiol. 10 ml + 3 pompki dozujące - zestaw do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909991061913; • 2 fiol. 10 ml + 2 pompki dozujące - zestaw do leczenia podtrzymującego, kod EAN: 05909991061920.
Nazwa grupy i kod ATC	alergeny, ekstrakty alergenów, kod ATC: V01AA
Substancja czynna	Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki roślin)
Wskazanie	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.
Dawkowanie	Swoista immunoterapia jest tym skuteczniejsza im w młodszym wieku jest rozpoczęta. Nie zaleca się stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Wielkość dawki nie zależy od wieku, lecz od stopnia indywidualnej reaktywności pacjenta. W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia. Leczenie dzieli się na dwa etapy: - leczenie podstawowe - ze stopniowym zwiększaniem dawki - leczenie podtrzymujące - za pomocą stałej dawki. Leczenie podstawowe ze zwiększaniem dawki Ten produkt leczniczy stosuje się codziennie, zwiększając każdego dnia dawkę, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej według schematu przedstawionego w Tab. 32. Leczenie podtrzymujące - dawka stała Maksymalna, dobrze tolerowana dawka powinna 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. Na ogół codzienne przyjmowanie tego produktu pozwala na lepsze przestrzeganie dawkowania niż przyjmowanie go 3 razy w tygodniu. Z tego względu zaleca się przyjmowanie codziennie. Czas trwania leczenia Na ogół leczenie odczułające stosuje się przez okres 3 do 5

	lat. W przypadku alergii sezonowej, immunoterapię swoistą można prowadzić przez kilka sezonów w kolejnych latach. Schemat leczenia należy poddać ponownej ocenie w przypadkach braku istotnej poprawy po roku leczenia (alergia całoroczna) lub po pierwszym sezonie pylenia (alergia sezonowa). Czasowe przerwanie leczenia W przypadku przerwania stosowania tego produktu leczniczego na krócej niż tydzień, zaleca się kontynuować leczenie stosując ostatnią dawkę. W przypadku przerwania leczenia na dłużej niż tydzień zaleca się kontynuować leczenie rozpoczynając od jednego naciśnięcia z ostatnio używanej fiolki, a następnie należy zwiększać dawkę zgodnie ze schematem dawkowania, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.
Sposób podania	Dawka produktu leczniczego Staloral 300® pobierana jest poprzez naciskanie tłoczka i podawana podjęzykowo oraz utrzymywana pod językiem przez dwie minuty przed połknięciem produktu. Zaleca się podawanie tego produktu leczniczego w ciągu dnia do pustych ust, bez jedzenia lub picia. Ten produkt leczniczy powinien być podawany dzieciom przez dorosłych. Przed każdorazowym podaniem produktu należy dokładnie sprawdzić informacje na fiolce (nazwisko pacjenta, skład, stężenie produktu, termin ważności). Po każdorazowym użyciu należy wyczyścić ustnik.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dokładny mechanizm działania alergenów podawanych podczas swoistej immunoterapii nie jest do końca poznany. Wykazano, że immunoterapia indukuje zmiany w odpowiedzi limfocytów T na podany alergen, podwyższa poziom swoistych przeciwciał IgG4 i (lub) IgG1, a czasem IgA oraz obniża poziom swoistych przeciwciał IgE. Wczesną i prawdopodobnie również późną odpowiedź immunologiczną stanowią zmiany aktywności limfocytów T. Ponadto, immunoterapia swoista wywołuje trwałą odpowiedź immunologiczną, poprzez mechanizm swoistej pamięci immunologicznej.

* IR (wskaźnik reaktywności): wyciąg alergenowy posiada aktywność równą 100 IR/ml, jeżeli w teście skórnym punktowym za pomocą igły do nakłuwania Stallerpoint powoduje powstanie rumienia o średnicy 7mm (średnia geometryczna) u 30 uczulonych na dany alergen osób. Dodatkowo wrażliwość badanych osób jest potwierdzana dodatnią reakcją na fosforan kodeiny 9% lub dichlorowodorek histaminy o stężeniu 10 mg/ml w teście skórnym punktowym.

Tab. 32. Leczenie podstawowe ze zwiększaniem dawki preparatu Staloral 300®.

Pierwszy tydzień: stężenie 10 IR/ml			Drugi tydzień: stężenie 300 IR/ml		
Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)
1	1	2	6	1	60
2	2	4	7	2	120
3	3	6	8	3	180

Pierwszy tydzień: stężenie 10 IR/ml			Drugi tydzień: stężenie 300 IR/ml		
Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)
4	4	8	9	4	240
5	5	10			

Powyższy schemat dawkowania należy uważać za wskazówkę i przykład leczenia. Leczenie można modyfikować w zależności od stanu pacjenta i jego reakcji na leczenie.

4.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny leku Staloral 300®.

Tab. 33. Status rejestracyjny leku Staloral 300®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 kwietnia 2004 r. Data przedłużenia pozwolenia: 09 sierpnia 2013 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10619
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

4.3.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych i niedobory odporności;
- choroby nowotworowe;
- niekontrolowana lub ciężka astma ($FEV_1 < 70\%$ wartości przewidywanej);
- zapalenia jamy ustnej, takie jak liszaj płaski jamy ustnej, wrzody jamy ustnej lub grzybica jamy ustnej.

4.3.2.3 Przedawkowanie

Stosowanie dawek większych niż zalecane może zwiększyć ryzyko wystąpienia i nasilenia działań niepożądanych.

4.3.2.4 Działania niepożądane

W trakcie leczenia pacjenci są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywołać reakcje występujące bezpośrednio po podaniu lub z opóźnieniem.

Tak jak w przypadku każdej immunoterapii mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, w tym ciężkie zaburzenia krtaniowo-gardłowe lub układowe reakcje alergiczne (tj. ostry początek choroby skóry, błon śluzowych lub obu, choroba układu oddechowego, przewlekłe objawy żołądkowo-jelitowe lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz (lub) objawy

powiązane). Należy poinformować pacjentów o powiązanych objawach oraz o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia oraz przerwania leczenia. Leczenie należy kontynuować wyłącznie na wyraźne zalecenie lekarza.

Tolerancja danej dawki przez pacjentów może się z czasem zmienić, w zależności od stanu zdrowia i otoczenia pacjenta.

Leczenie poprzedzone stosowaniem produktów przeciwalergicznymi (np. leków przeciwhistaminowych) może zmniejszyć częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych.

W razie wystąpienia działania niepożądanego, należy ponownie zweryfikować schemat leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA i sklasyfikowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz uszeregowano według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 34. Działania niepożądane produktu Staloral 300® według układów i narządów oraz częstości (ChPL Staloral).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Rzadko	objawy podobne do objawów choroby posurowiczej
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezje
	Rzadko	Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Świąd oka
	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Świąd ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Podrażnienie gardła, obrzęk gardła, pęcherze jamy ustno-gardłowej, nieżyt nosa, kaszel
	Niezbyt często	Astma, duszność, dysfonia, zapalenie części nosowej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Obrzęk warg, obrzęk języka, świąd jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej, parestezje jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustno-gardłowej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia gruczołów ślinowych, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka
	Niezbyt często	Ból jamy ustnej, zapalenie żołądka, skurcz przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, rumień
	Niezbyt często	Pokrzywka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Rzadko	Egzema
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Oslabienie, gorączka

W każdym przypadku, należy poinformować lekarza o wystąpieniu działania niepożądanego w trakcie przyjmowania Staloral 300®.

Dodatkowo po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano następujące spontaniczne działania niepożądane: suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, obrzęk jamy ustno-gardłowej, obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, zawroty głowy, wstrząs anafilaktyczny, eozynofilowe zapalenie przelyku.

4.3.3 Allergovit®

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące alergoidów pyłków roślin - Allergovit®. Dane dotyczące alternatywnej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Allergovit).

Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Allergovit®.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Allergovit®, alergoidy pyłków roślin, stężenie A - 1000 TU/ml i stężenie B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Produkt Allergovit® jest dostępny w zestawach zawierających: • 2 fiol. 3 ml (stężenie A i B) do leczenia początkowego + 10 igieł + 10 strzykawek, kod EAN: 05909990001316; • 1 fiol. 3 ml (stężenie B) do leczenia podtrzymującego + 10 igieł + 10 strzykawek, kod EAN: 05909990001323.
Nazwa grupy i kod ATC	wyciągi alergenowe, kod ATC: V01AA05
Substancja czynna	alergoidy pyłków roślin
Wskazanie	Allergovit® jest wskazany do 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.
Dawkowanie	Dawkowanie musi być indywidualnie dobrane; zalecenia dawkowania podane w schematach dawkowania mogą służyć tylko jako wytyczne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii. Indywidualny stopień wrażliwości pacjenta jest określany w oparciu o wnikliwy wywiad i diagnostykę (wynik reakcji

testowej).

Należy pamiętać o konieczności regularnego zwiększania dawki. Dawkę można zwiększyć tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatnio podanej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę.

Jako wzór postępowania może służyć następujący schemat:

- ciężka reakcja miejscowa: powtórzyć ostatnią dobrze tolerowaną dawkę lub zredukować ostatnią dawkę o 1 stopień,
- łagodna do umiarkowanej reakcja uogólniona: w przypadku łagodnej reakcji uogólnionej należy cofnąć się w schemacie dawkowania o 1 dawkę, w przypadku umiarkowanej reakcji uogólnionej należy cofnąć się o 2 dawki lub, w razie potrzeby, rozpocząć leczenie od stężenia A według schematu standardowego.
- ciężka reakcja uogólniona: ponownie rozpocząć terapię od najmniejszej dawki stężenia A według standardowego schematu zwiększania dawki.

Decyzja o kontynuacji leczenia musi być podjęta na podstawie przebiegu i ciężkości reakcji alergicznych.

Terapia produktem leczniczym Allergovit® obejmuje dwa etapy: leczenie początkowe oraz leczenie podtrzymujące.

Leczenie początkowe

Leczenie początkowe u dzieci powyżej 5. roku życia i u młodzieży uczulonych na pyłek drzew można prowadzić jedynie według standardowego schematu zwiększania dawki (7 iniekcji) - patrz Tab. 36.

Leczenie początkowe u dzieci i młodzieży może być rozpoczęte 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. W razie wydłużenia zaleconego odstępu pomiędzy dawkami leczenie należy kontynuować według schematu w Tab. 37.

Terapię przedsezonową rozpoczyna się co roku od najniższej dawki.

Dawka maksymalna wynosi 0,6 ml stężenia B i nie należy jej nigdy przekraczać. Indywidualna dawka maksymalna dla danego pacjenta może być mniejsza.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące można prowadzić całorocznie lub przedsezonowo w każdym kolejnym roku.

Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej (zwykle 0,6 ml stężenia B) podczas leczenia początkowego, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 - 8 tygodni.

Leczenie przedsezonowe rozpoczyna się co roku od najniższej dawki według stosowanego schematu dawkowania. Jest ono kontynuowane do 1 tygodnia przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia.

W terapii całorocznej niezbędna jest redukcja dawki w sezonie pylenia, ponieważ brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego u dzieci i młodzieży bez redukcji dawki. W trakcie sezonu pylenia osiągniętą dawkę maksymalną należy zredukować o dwie

	dawkę według odpowiedniego schematu dawkowania i podać w odstępie 2 tygodni, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami można stopniowo wydłużyć do 4 - 8 tygodni. Po sezonie pylenia należy stopniowo zwiększać zredukowaną dawkę zgodnie z odpowiednim schematem dawkowania w odstępach 2 tygodni aż do ponownego osiągnięcia dawki maksymalnej. Odstępy pomiędzy dawkami podtrzymującymi należy następnie stopniowo wydłużyć do 4 - 8 tygodni. Jeżeli odstęp pomiędzy dawkami podtrzymującymi zostanie wydłużony, należy kontynuować leczenie według schematu zawartego w Tab. 38.
Droga podania	Podawać podskórnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Immunoterapia alergenowa jest obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych IgE-zależnych. Alergoidy są preferencyjnie przyswajane i przetwarzane przez komórki skóry prezentujące antygen, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie prezentowane limfocytom T. Dokładny mechanizm działania immunoterapii alergenowej nie jest w pełni poznany. Istnieją jednak dowody wskazujące, że indukcja regulatorowych limfocytów T i (lub) czynnościowe przeorientowanie swoistych alergenowo pomocniczych limfocytów T ma szczególne znaczenie do osiągnięcia tolerancji klinicznej. W badaniach <i>in vitro</i> preparatów pyłku traw i brzozy wykazano odpowiednio aktywację limfocytów T. Następcze uwalnianie cytokin wykazano w badaniach <i>in vitro</i> z preparatami pyłku traw. W badaniach klinicznych u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek potwierdzono istotną odpowiedź przeciwciał IgG, szczególnie IgG₄, po podaniu produktu ALLERGOVIT Trawy przedsezonowo lub całorocznie. Alergoidy pyłku roślin, uzyskane poprzez modyfikację chemiczną odpowiednich alergenów, są pozbawione miejsc wiązania IgE lub zawierają je tylko w niewielkiej ilości. Z tego względu wykazują jedynie minimalną zdolność wiązania do receptorów IgE na powierzchni mastocytów i bazofili. Minimalna reaktywność z przeciwciałami IgE prowadzi do redukcji aktywacji mastocytów i bazofili, których mediatory, takie jak histamina, są odpowiedzialne za wyzwalanie reakcji alergicznej. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że alergoidy pyłku traw i brzozy wywołują zredukowaną aktywację bazofili w porównaniu do alergenów natywnych. Podsumowując, produkty ALLERGOVIT zawierające substancje czynne w postaci alergoidów pyłkowych, wywołują spodziewaną odpowiedź immunologiczną z aktywacją limfocytów T oraz indukcją przeciwciał klasy IgG podczas gdy IgE-zależne działania niepożądane są wyraźnie zredukowane.

Tab. 36. Standardowy schemat zwiększania dawki preparatu Allergovit® (7 iniekcji).

Stężenie	Dawkowanie, ml	Dawka alergenu, TU
A (etykieta jasnoniebieska w paski)	0,1	100

Stężenie	Dawkowanie, ml	Dawka alergenu, TU
	0,2	200
	0,4	400
	0,8	800
B (etykieta ciemnoniebieska)	0,15	1500
	0,3	3000
	0,6	6000

Tab. 37. Modyfikacja dawki w przypadku wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami podczas leczenia początkowego preparatem Allergovit®.

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
>2 tygodni	Redukcja o jedną dawkę w stosowanym schemacie dawkowania
> 4 tygodni	Rozpocząć leczenie początkowe od najniższej dawki z odpowiedniego schematu dawkowania

Tab. 38. Modyfikacja dawki w przypadku wydłużenia odstępu pomiędzy iniekcjami podczas leczenia podtrzymującego preparatem Allergovit®.

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
>8 tygodni	Redukcja o 1 dawkę według odpowiedniego schematu dawkowania. Następnie stopniowe zwiększanie do indywidualnej dawki maksymalnej według schematu w odstępie 7 - 14 dni.
> 9 tygodni	Rozpocząć zwiększanie dawki od najniższej według odpowiedniego schematu dawkowania

4.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny leku Allergovit®.

Tab. 39. Status rejestracyjny leku Allergovit®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 maja 1993 r. Data przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2013 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/0013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	ALLERGOVIT jest wskazany do 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.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak informacji

4.3.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Niekontrolowana astma, tj. FEV1 < 70% wartości należnej mimo odpowiedniej farmakoterapii.
- Nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (np. rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli).
- Choroby zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (np. nowotworowe, czynna gruźlica płuc).
- Istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia - przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny.
- Choroby układu immunologicznego (np. choroby automimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne, stwardnienie rozsiane, itd.).
- Ciężkie zaburzenia psychiczne.

4.3.3.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać reakcje alergiczne, które mogą prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego. Lekarze, pielęgniarki i personel medyczny prowadzący immunoterapię powinni mieć przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy oraz być przeszkoleni w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Leczenie należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi krajowymi zaleceniami.

4.3.3.4 Działania niepożądane

Nawet jeżeli dokładnie przestrzega się odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki, należy się liczyć z możliwością wystąpienia nasilonych objawów miejscowych w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, świąd, obrzęk) i/lub reakcji systemowych (np. duszność, uogólniony świąd, rumień). Niekiedy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji, nawet jeszcze przed rozwinięciem się reakcji miejscowej. Do typowych objawów reakcji anafilaktycznych należą swędzenie i uczucie gorąca na języku, pod nim i w gardle, duszność, świąd lub uczucie pieczenia na dłoniach i/lub podeszwach stóp, uogólniona pokrzywka, uogólniony świąd, spadek ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, złe samopoczucie.

Działania niepożądane mogą też wystąpić kilka godzin po wstrzyknięciu produktu ALLERGOVIT.

Działania niepożądane produktu ALLERGOVIT zawierającego alergeny pyłku drzew

Standardowy schemat zwiększania dawki

Tabela poniżej zawiera przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% w 3 badaniach klinicznych z wykorzystaniem standardowego schematu zwiększania dawki (7 iniekcji) u 304 dorosłych pacjentów, sklasyfikowanych według układów i narządów oraz częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA.

Tab. 40. Działania niepożądane produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% podawanego zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki (7 iniekcji) według układów i narządów oraz częstości (ChPL Allergovit).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Często	Zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiatryczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Świąd oczu
	Niezbyt często	Podrażnienie oczu, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kichanie, świszczący oddech
	Niezbyt często	Astma, kaszel, wzmożone wydzielanie z górnych dróg oddechowych, świąd nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Świąd jamy ustnej, zespół pieczenia jamy ustnej (glossodynia)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wyprysk, neurodermatitis, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, ocieplenie miejsca wstrzyknięcia, ziarniniak w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Dyskomfort, wyprysk w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, parestezje w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. W tych grupach wiekowych nie należy się spodziewać innych działań niepożądanych.

Schemat przyspieszonego zwiększania dawki

Działania niepożądane po podaniu produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% w badaniu klinicznym przy wykorzystaniu schematu przyspieszonego zwiększania dawki (4 iniekcje ze stężeń A i B) u 63 dorosłych pacjentów:

Tabela 10 zawiera przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% w badaniu klinicznym z wykorzystaniem schematu przyspieszonego zwiększania dawki (4 iniekcje ze stężeń A i B) u 63 dorosłych pacjentów, sklasyfikowanych według układów i narządów oraz częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA.

Tab. 41. Działania niepożądane produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% podawanego zgodnie ze schematem przyspieszonego zwiększania dawki (4 iniekcje, stężenia A+B) według układów i narządów oraz częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzmoczone wydzielanie śliny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Często	Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Ocieplenie miejsca wstrzyknięcia, parestezje w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zgodnie z wynikami porównawczego badania klinicznego objawy niepożądane mogą występować częściej podczas stosowania przyspieszonego schematu dawkowania (4 iniekcje) w porównaniu do schematu standardowego (7 iniekcji). Działania niepożądane podczas stosowania przyspieszonego schematu zwiększania dawki występują przeważnie do 30 minut po wstrzyknięciu. W omawianym badaniu obserwowano następujące objawy niepożądane: reakcje miejscowe, takie jak parestezje, łagodny ból, krwaki, niedoczulica, stwardnienie, wysypka, pokrzywka, dyskomfort i rumień; inne reakcje takie jak: ból kończyn, ból głowy oraz wzmoczone wydzielanie śliny, jak również systemowe reakcje alergiczne, takie jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i wyciek z nosa. Reakcje systemowe przebiegały łagodnie, ich ciężkość nie była większa niż podczas stosowania standardowego schematu zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dla schematu przyspieszonego zwiększania dawki.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Celem leczenia ANN jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego (EAACI 2018 - wytyczne EAACI). Zidentyfikowano trzy dokumenty organizacji międzynarodowych odnoszące się do punktów końcowych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – WAO 2007, EMA 2009 i EAACI 2014. Wszystkie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych efektów stosowania immunoterapii alergenowej. W leczeniu AR z/bez współtowarzyszącej astmy alergicznej, pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno nasilenie objawów, jak i zużycie leków przeciwalergicznym stosowanych w celu złagodzenia objawów. Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna, jak również zintegrować je w jednej skali. Zgodnie z wytycznymi EMA i WAO, w ocenie nasilenia objawów ANN można zastosować czterostopniową skalę: 0 = brak objawów, 1 = objawy o łagodnym nasileniu, 2 = objawy o umiarkowanym nasileniu, 3 = objawy o ciężkim nasileniu. Brak jest zwalidowanej skali opisującej zużycie leków przeciwalergicznym, choć zaleca się przypisanie różnych wag różnym grupom leków: leki przeciwhistaminowe - 1 punkt, donosowe GKS - 2 punkty, doustne GKS - 3 punkty. Ocena jakości życia czy bezpieczeństwa zalecane są do rozważenia jako drugorzędowe punkty końcowe.

W przypadku zapalenia spojówek, podobnie jak w przypadku AR, w badaniach oceniane są m.in. nasilenie objawów AC i zużycie leków przeciwalergicznym w AC.

W analizie uwzględniono również punkty końcowe charakterystyczne dla często występującego stanu towarzyszącego AR/C, tj. astmy. W przypadku astmy do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zgonów i zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Szczeklik 2024, GINA 2024). Wytyczne EMA 2015 zawierają następujące zalecenia odnośnie wyboru punktów końcowych na potrzeby oceny skuteczności nowych leków w leczeniu astmy: ocena funkcji płuc (oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów

spirometrycznych, tj. natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), szczytowego przepływu wydechowego (PEF), pojemności życiowej czy wskaźników przepływu wydechowego), ocena zaostrzeń astmy, ocena objawów astmy (z uwzględnieniem objawów występujących w ciągu dnia i w porze nocnej, zaleca się ocenę m.in. dni wolnych od objawów oraz liczby przebudzeń w nocy), stosowanie leków doraźnych (odzwierciedla stopień kontroli / braku kontroli astmy), ocena kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal, redukcja zużycia leków stosowanych przewlekłe, jakość życia. W przypadku immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą, zaleca się ocenę redukcji zużycia leków stosowanych przewlekłe, ocenę funkcji płuc, liczby zaostrzeń oraz ocenę kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skal.

Immunoterapia alergenowa wiąże się z możliwością wystąpienia różnych działań niepożądanych, należy więc ocenić bezpieczeństwo terapii.

Do oceny efektywności klinicznej leku Itulazax®, mając na uwadze powyższe, wybrano następujące punkty końcowe:

- nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie,
- odsetek dni ciężkich/z dobrym samopoczuciem/bez objawów,
- odsetek pacjentów bez objawów/bez użycia leków objawowych;
- odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy,
- zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie,
- jakość życia,
- satysfakcja/zadowolenie z leczenia;
- stężenie przeciwciał IgE, IgG₄, czynników blokujących IgE,
- parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.).

W ocenie bezpieczeństwa leku Itulazax® uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku),
- miejscowe zdarzenia niepożądane,
- zgony.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

6 Immunoterapia alergenowa w trakcie epidemii COVID-19

W związku z epidemią koronawirusa, Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) przedstawiło stanowisko grupy ekspertów w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Kowalski 2020).

Eksperci PTA wskazują na ograniczoną liczbę danych dotyczących związku COVID-19 z alergiami, jak również fakt, że tylko nieliczne organizacje alergologów opracowały aktualne wytyczne postępowania (Kowalski 2020).

U chorych z alergicznym nieżytem nosa w nabłonku dróg oddechowych stwierdza się odmienną odpowiedź immunologiczną na rinowirusy i paramyksowirusy. Jednakże, nie jest możliwe stwierdzenie czy alergiczny nieżyt nosa zwiększa prawdopodobieństwo infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 w porównaniu z populacją ogólną. Eksperci PTA wskazują, że prawdopodobieństwo infekcji u chorych z AR może być większe w przypadku nieoptymalnego leczenia lub też zaniechania leczenia co może prowadzić do nasilenia świądu oczu i nosa, kichania i wycieku z nosa, a w konsekwencji częstszego, zarówno odruchowego, jak i świadomego kontaktu rąk z oczami i nosem (Kowalski 2020).

Nie ma również danych wskazujących na możliwe niekorzystne związki AIT z podatnością lub przebiegiem choroby COVID-19 (Kowalski 2020).

Zgodnie ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii - prof. K. Jahn-Różyk, u pacjentów poddawanych swoistej immunoterapii alergenowej na alergeny wziewne [a więc również alergeny kurzu domowego] proponuje się zakończenie szczepień w przypadku trwania terapii powyżej 3 lat oraz odroczenie szczepień lub czasowe zaprzestanie i podjęcie ich ponownie w indywidualnie ustalonym terminie w przypadku terapii trwającej krócej niż 3 lata (Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19; Medycyna Praktyczna, 19.03.2020 r). Zgodnie z opinią ekspertów PTA (Kowalski 2020) kontynuacja AIT w ramach obowiązujących zasad (minimum 3 lata) ma bowiem ważne znaczenie dla utrzymania kontroli choroby i zapewnienia efektywności tej procedury. Powyższe stanowisko Konsultanta Krajowego jest zgodne z zaleceniami *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAI), wg których należy rozważyć zmianę schematu dawkowania lub zawieszenie leczenia (Shaker 2020).

Należy podkreślić, że zakończenie lub czasowe przerwanie leczenia nie jest konieczne w przypadku chorych stosujących immunoterapię podjęzykową (w tym produkt leczniczy Itulazax®), która zgodnie z opinią prof. K. Jahn-Różyk może być stosowana na obecnych zasadach.

Prezydent Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (prof. Marek Jutel) uważa, że obecna sytuacja (związana z epidemią) "pokazuje, że powinno się rozważyć wprowadzenie leków stosowanych do immunoterapii podjęzykowej na listy leków refundowanych. W przypadku epidemii chorzy byliby zabezpieczeni lekowo. Nie mieliby potrzeby regularnych wizyt lekarskich, nie narażaliby się na ryzyko infekcji w gabinecie,

a więc nie byłiby zmuszeni do przerywania terapii” (Jak prowadzić swoistą immunoterapię alergenową w czasie pandemii COVID-19?; Medycyna Praktyczna, 01.04.2020 r.).

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie preparatem Itulazax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczenia liczby wizyt lekarskich, które do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E), w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem głównym, tj. preparatem Purethal®.

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 42. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (<i>Betula verrucosa</i>), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	Komparatory główne (refundowane): - Purethal® Brzoza, alergoid pyłku brzozy, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań. - Purethal® Drzewa, alergoid pyłku brzozy, olchy i leszczyny, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań. Komparatory dodatkowe (nierefundowane): - Staloral 300® Brzoza, wyciąg alergenowy pyłku brzozy w stężeniu 10 IR/ml i 300 IR/ml, roztwór do stosowania podjęzykowego. - Allergovit® Brzoza, alergoid pyłku brzozy w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań. - Allergovit® Drzewa, alergoidy pyłku brzozy, olchy i leszczyny w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: - nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, - odsetek dni ciężkich/z dobrym samopoczuciem/bez objawów, - odsetek pacjentów bez objawów/bez użycia leków objawowych; - odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, - zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w

Kryterium	Charakterystyka
	astmie, • jakość życia, • satysfakcja/zadowolenie z leczenia; • stężenie przeciwciał IgE, IgG₄, czynników blokujących IgE, • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.). Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przetyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

8 Aneks

8.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR/C u dzieci w wieku 5-17 lat (Obwieszczenie MZ).*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odplatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Immunoterapia											
mieszanki alergoidów pyłku roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol. po 3 ml + 8 strz. z igłą	05909990975419	214.4	217,00	234,36	248,42	268,30	268,30	ryczałt	3,20
pojedyncze alergoidy pyłków roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol. po 3 ml + 8 strz. z igłą	05909990975310	214.4	217,00	234,36	248,42	268,30	268,30	ryczałt	3,20
Leczenie objawowe											
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 ampułek po 1 ml	05909990121625	81.1	50,00	54,00	57,24	68,41	68,41	50%	34,21
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2	21,50	23,22	24,61	32,08	32,08	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2	43,00	46,44	49,23	60,04	60,04	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2	231,80	250,34	265,37	285,78	285,78	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2	233,92	252,63	267,80	288,21	288,21	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2	46,78	50,52	53,56	64,37	64,37	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2	464,20	501,34	531,41	559,19	559,19	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2	92,90	100,33	106,35	121,16	121,16	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2	93,57	101,06	107,11	121,92	121,92	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone Zentiva, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991526382	81.2	11,50	12,42	13,17	17,97	16,09	ryczałt	5,08
Dexamethasonum	Dexamethasone Zentiva, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991526436	81.2	46,00	49,68	52,66	63,47	63,47	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2	15,60	16,85	17,86	22,66	16,09	ryczałt	8,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom. odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2	233,94	252,66	267,82	288,23	288,23	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2	46,79	50,53	53,57	64,38	64,37	ryczałt	5,13
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2	7,80	8,42	8,96	11,75	8,05	ryczałt	6,21
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2	93,58	101,07	107,13	121,94	121,94	ryczałt	10,24
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	50%	7,67
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2	10,00	10,80	11,45	15,68	15,33	50%	8,02
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	ryczałt	4,59
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4	8,90	9,61	10,18	13,13	9,09	ryczałt	7,24
Prednisolonum	Predasol, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991356699	82.4	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	ryczałt	4,01
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	ryczałt	4,27
Prednisolonum	Predasol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991356668	82.4	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	ryczałt	4,01
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5	8,60	9,29	9,85	10,60	1,05	ryczałt	9,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5	18,70	20,20	21,41	24,87	10,53	ryczałt	15,79
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5	25,00	27,00	28,62	34,36	21,07	ryczałt	15,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5	26,00	28,08	29,76	36,43	26,34	ryczałt	13,88
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5	11,30	12,20	12,94	14,89	5,27	ryczałt	11,54
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991529321	82.5	0,78	0,84	1,38	2,13	1,05	ryczałt	2,13
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 10 mg	20 szt.	05909991529390	82.5	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	ryczałt	5,09
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991529352	82.5	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	ryczałt	6,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozio m. odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991529345	82.5	19,50	21,06	22,32	28,99	26,34	ryczałt	7,98
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	20 szt.	05909991529338	82.5	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	ryczałt	4,63
Prednisonum	Medoxa, tabl., 10 mg	20 szt.	05903060627352	82.5	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	ryczałt	5,09
Prednisonum	Medoxa, tabl., 20 mg	20 szt.	05903060627383	82.5	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	ryczałt	6,80
Prednisonum	Medoxa, tabl., 25 mg	20 szt.	05903060627406	82.5	19,00	20,52	21,75	28,42	26,34	ryczałt	7,41
Prednisonum	Medoxa, tabl., 30 mg	20 szt.	05903060627420	82.5	22,50	24,30	25,76	33,07	31,60	ryczałt	7,87
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	100 szt.	05903060627345	82.5	19,49	21,05	22,31	28,98	26,34	ryczałt	7,97
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	20 szt.	05903060627338	82.5	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	ryczałt	4,63
Prednisonum	Medoxa, tabl., 50 mg	20 szt.	05903060627444	82.5	37,50	40,50	42,93	52,67	52,67	ryczałt	10,67
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0	21,80	23,54	24,96	31,09	25,90	50%	18,14
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0	10,90	11,77	12,47	16,20	12,95	50%	9,73
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	196.0	10,98	11,86	12,57	16,30	12,95	50%	9,83
Mometasoni fuoroas	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	196.0	11,60	12,53	13,28	17,46	15,11	50%	9,91
Mometasoni fuoroas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0	10,85	11,72	12,42	16,60	15,11	50%	9,05
Mometasoni fuoroas	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	196.0	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni fuoroas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	50%	7,56
Mometasoni fuoroas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0	19,10	20,63	21,87	28,60	28,60	50%	14,30
Bilastinum	Bellix, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991496630	207.1	8,05	8,69	9,23	13,24	13,24	30%	3,97
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1	6,00	6,48	7,02	9,86	9,00	30%	3,20
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1	9,28	10,02	10,63	14,64	13,51	30%	4,66
Cetirizini dihydrochloridum	Alarmed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1	10,00	10,80	11,45	15,46	13,51	30%	5,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom. odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,39
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1	17,95	19,39	20,55	27,07	27,01	30%	7,34
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1	6,57	7,10	7,64	10,48	9,00	30%	4,18
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1	9,99	10,79	11,44	15,45	13,51	30%	5,99
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	6,12
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	207.1	29,34	31,69	33,59	41,65	40,52	30%	13,29
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	207.1	8,93	9,64	10,23	14,24	13,51	30%	4,78
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	207.1	25,45	27,49	29,14	37,20	37,20	30%	11,16
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	207.1	10,10	10,91	11,57	15,58	13,51	30%	5,51
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	207.1	7,00	7,56	8,10	12,11	12,11	30%	3,63
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	207.1	14,38	15,53	16,46	22,98	22,98	30%	6,89
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	207.1	21,55	23,27	24,67	32,73	32,73	30%	9,82
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	207.1	8,50	9,18	9,73	13,74	13,51	30%	4,28
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	207.1	16,50	17,82	18,89	25,41	25,41	30%	7,62
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2.5 mg	30 szt.	05909990981359	207.1	6,53	7,05	7,59	9,83	6,75	30%	5,11
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	207.1	13,05	14,09	14,94	18,95	13,51	30%	9,49
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	207.1	17,00	18,36	19,46	25,98	25,98	30%	7,79
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	207.1	17,15	18,52	19,63	26,15	26,15	30%	7,85
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	207.1	17,90	19,33	20,49	27,01	27,01	30%	8,10
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	207.1	25,50	27,54	29,19	37,25	37,25	30%	11,18
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	207.1	25,70	27,76	29,42	37,48	37,48	30%	11,24
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	207.1	25,75	27,81	29,48	37,54	37,54	30%	11,26
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1	24,35	26,30	27,87	34,10	25,21	30%	14,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom. odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1	9,63	10,40	11,03	15,04	13,51	30%	5,58
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1	9,31	10,05	10,66	13,50	9,00	30%	7,20
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1	12,20	13,18	13,96	17,76	12,60	30%	8,94
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1	13,97	15,09	15,99	20,00	13,51	30%	10,54
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1	28,40	30,67	32,51	40,57	40,52	30%	12,21
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1	33,95	36,67	38,87	46,93	40,52	30%	18,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1	28,70	31,00	32,85	40,91	40,52	30%	12,55
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1	13,75	14,85	15,75	19,55	12,60	30%	9,66
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1	18,57	20,06	21,25	27,48	25,21	30%	8,85
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1	27,85	30,08	31,88	39,63	37,81	30%	11,84
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1	9,00	9,72	10,30	14,10	12,60	30%	5,28
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1	18,10	19,55	20,73	26,96	25,21	30%	9,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1	27,10	29,27	31,03	38,78	37,81	30%	12,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1	13,45	14,53	15,40	19,20	12,60	30%	9,34
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1	27,75	29,97	31,77	39,52	37,81	30%	11,74
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1	11,02	11,90	12,61	16,62	13,51	30%	7,16
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1	22,04	23,80	25,23	31,75	27,01	30%	12,84
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1	35,10	37,91	40,19	48,25	40,52	30%	19,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Pozom. odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1	11,20	12,10	12,82	16,83	13,51	30%	6,63
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1	22,14	23,91	25,35	31,87	27,01	30%	11,66
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1	33,30	35,96	38,12	46,18	40,52	30%	16,04
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1	11,50	12,42	13,17	17,18	13,51	30%	6,95
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	207.1	23,33	25,20	26,71	35,28	35,28	30%	10,58
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2	6,29	6,79	7,33	10,66	10,66	30%	2,88
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2	11,10	11,99	12,71	18,27	18,27	30%	4,93
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	207.2	7,68	8,29	8,83	11,44	8,44	30%	5,53
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2	10,90	11,77	12,47	18,03	18,03	30%	5,41
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909991457020	207.2	11,40	12,31	13,05	18,61	18,61	30%	5,58
Desloratadinum	Delortan, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 120 ml	05909990969364	207.2	8,62	9,31	9,87	13,78	13,50	30%	4,33
Desloratadinum	Deslodyna, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml (but.)	05909990964574	207.2	12,20	13,18	13,96	18,50	16,88	30%	6,01
Desloratadinum	Dynid, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	150 ml	05909990975921	207.2	10,78	11,64	12,34	16,88	16,88	30%	5,06
Desloratadinum	Hitaxa, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	207.2	14,00	15,12	16,03	20,57	16,88	30%	8,75
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2	16,58	17,91	18,98	24,54	22,51	30%	7,90
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05902020241713	207.2	15,16	16,37	17,36	22,92	22,51	30%	6,44
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2	16,86	18,21	19,30	24,86	22,51	30%	9,10
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2	8,60	9,29	9,85	13,76	13,50	30%	4,31
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2	11,00	11,88	12,59	16,61	14,07	30%	6,08

* część z wymienionych leków dostępna jest bezpłatnie w ramach listy D1 (dla osób do ukończenia 18. roku życia; w tym preparaty Purethal®).

Spis rysunków

Rys. 1. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	29
Rys. 2. Częstość występowania ARC u dzieci w wieku 6-7 lat na świecie na podstawie wyników 3 fazy badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	30
Rys. 3. Częstość występowania ARC u młodzieży w wieku 13-14 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	31
Rys. 4. Częstość występowania ARC u młodzieży w wieku 13-14 lat w Polsce na tle innych krajów na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009).	32
Rys. 5. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u dzieci w wieku 6-7 lat w badaniu ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).	32
Rys. 6. Współwystępowanie alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek z astmą i egzemą u młodzieży w wieku 13-14 lat w badaniu ISAAC fazy 3 (Mallol 2013).	33
Rys. 7. Częstość występowania objawów m.in. AR i AC w zależności od wieku (Gough 2015, Grabenhenrich 2015, EUFOREA 2021).	34
Rys. 8. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 6-7 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4510) (Samoliński 2014).	37
Rys. 9. Występowanie nieżytów nosa (NN), alergicznych nieżytów nosa (ANN), astmy, objawów świszczącego oddechu oraz egzemy i zmian skórnych u dzieci w wieku 13-14 lat wg danych kwestionariuszowych programu ECAP (n = 4721).	37
Rys. 10. Występowanie alergicznych nieżytów nosa (ANN) u dzieci w Lublinie w latach 1995-2006 (Emeryk 2012a).	39
Rys. 11. Częstość współwystępowania poszczególnych chorób z AR u dzieci z Kanady i Wielkiej Brytanii (Romano 2023).	43
Rys. 12. Wyniki kwestionariusza CHQ u dzieci z AR i bez alergii (Romano 2023)	47
Rys. 13. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2024).	49
Rys. 14. Średnia liczba godzin w ciągu minionego tygodnia poświęconych na prace domowe przez opiekunów dzieci z AR ± astma vs opiekunów dzieci zdrowych (Romano 2023)	49
Rys. 15. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2024).	50
Rys. 16. Roczna częstość poszukiwania pomocy medycznej przez opiekunów dzieci chorych na AR±astma vs opiekunów dzieci zdrowych u poszczególnych specjalistów (Romano 2023).	50
Rys. 17. Zmiany średnich rocznych wydatków na leki na AR według grup wiekowych (A) oraz średnich rocznych kosztów wizyt u lekarza rodzinnego w związku z AR, astmą i egzemą w podziale na grupy wiekowe (B) w latach 2010-2018 w Norwegii (Parr 2022).	52
Rys. 18. Liczba dodatkowych pacjentolat z umiarkowanym do ciężkiego AR u dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 7 i 12 lat w porównaniu do dzieci, u których AIT rozpoczęto w wieku 5 lat (Hamelmann 2024b).	64

Rys. 19. Odsetek dzieci z AR, u których rozwinęła się astma w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT (Hamelmann 2024b).	64
Rys. 20. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych (A; ARIA 2019 PL, ARIA 2020)/leczonych (B; ARIA 2019 PL, ARIA 2020, ARIA 2019), z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe).....	78
Rys. 21. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019 PL, ARIA 2019, ARIA-EAACI 2021).	79
Rys. 22. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-EAACI 2021).	79
Rys. 23. Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa u dzieci (EUFOREA 2021).	80

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA (Szczeklik 2024, Fornal 2015, Schuler 2019).	14
Tab. 3. Klasyfikacja zaburzeń nadwrażliwości powierzchni oka (Villegas 2020).	15
Tab. 4. Cechy różnicujące przeziębienie i alergiczny nieżyt nosa (Szczeklik 2024).	20
Tab. 5. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w Krakowie i Poznaniu u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat w ramach badania ISAAC fazy 1 (Strachan 1997).	26
Tab. 6. Częstość występowania ARC w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat i młodzieży w wieku 13-14 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Mallol 2013). ..	27
Tab. 7. Częstość występowania ARC oraz astmy w różnych regionach świata u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat na podstawie wyników fazy 3 badania ISAAC (Aït-Khaled 2009). ..	27
Tab. 8. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008). ..	28
Tab. 9. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u młodzieży w wieku 13-14 lat w ramach badania ISAAC fazy 3 (Aït-Khaled 2009, Björkstén 2008).	28
Tab. 10. Częstość występowania objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat w ramach badania GAN fazy 1 (García-Marcos 2022).	33
Tab. 11. Częstość występowania alergii na pyłek brzozy, olchy i leszczyny w Europie na podstawie testów skórnych (Burbach 2009).	35
Tab. 12. Częstość występowania sezonowego alergicznego nieżytu nosa w Polsce u dzieci na podstawie rozpoznania lekarskiego w badaniu ECAP (Emeryk 2012a).	38
Tab. 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (głównym lub współistniejącym) wg ICD-10 (AWA Grazax 2025).	40
Tab. 14. Wpływ AR na codzienne aktywności (Valovirta 2008)	44
Tab. 15. Dni wolne od pracy wśród opiekunów dziecka z AR (Romano 2024).	48
Tab. 16. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty u dzieci z nieżytem nosa, astmą i egzemą w porównaniu z dziećmi bez tych schorzeń (Hammer-Helmich 2016b).	51
Tab. 17. Liczba pacjentów, liczba opakowań oraz wartości refundacji i wartości dopłat pacjentów związanych z realizacją recept na refundowane w Polsce w latach 2014-2019 środki lecznicze z grupy ATC V01AA – wyciągi alergenów (NFZ 2020).	53
Tab. 18. Przeciwwskazania do AIT (Szczeklik 2024).	61
Tab. 19. Liczba przypadków astmy i koszty na pacjenta w ciągu 20 lat w kohorcie 1000 dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AR w zależności od wieku, w którym rozpoczęto AIT - model BEAT (Hamelmann 2024b).	65
Tab. 20. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej w leczeniu ANN ± zapalenia spojówek ± astmy alergicznej*.	67
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	84
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	86

Tab. 23. Działania niepożądane zarejestrowane podczas stosowania preparatu Itulazax® u dorosłych (ChPL Itulazax).....	87
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.....	89
Tab. 25. Wnioskowana cena produktu leczniczego Itulazax®.....	92
Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet (Itulazax®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.	93
Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Purethal®.....	96
Tab. 28. Status rejestracyjny leku Purethal®.....	99
Tab. 29. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).....	100
Tab. 30. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Purethal® (ChPL Purethal).....	101
Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Staloral®.....	103
Tab. 32. Leczenie podstawowe ze zwiększaniem dawki preparatu Staloral 300®.....	104
Tab. 33. Status rejestracyjny leku Staloral 300®.....	105
Tab. 34. Działania niepożądane produktu Staloral 300® według układów i narządów oraz częstości (ChPL Staloral).....	106
Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - Allergovit®.....	107
Tab. 36. Standardowy schemat zwiększania dawki preparatu Allergovit® (7 iniekcji).....	109
Tab. 37. Modyfikacja dawki w przypadku wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami podczas leczenia początkowego preparatem Allergovit®.....	110
Tab. 38. Modyfikacja dawki w przypadku wydłużenia odstępu pomiędzy iniekcjami podczas leczenia podtrzymującego preparatem Allergovit®.....	110
Tab. 39. Status rejestracyjny leku Allergovit®.....	110
Tab. 40. Działania niepożądane produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% podawanego zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki (7 iniekcji) według układów i narządów oraz częstości (ChPL Allergovit).....	112
Tab. 41. Działania niepożądane produktu ALLERGOVIT Brzoza 100% podawanego zgodnie ze schematem przyspieszonego zwiększania dawki (4 iniekcje, stężenia A+B) według układów i narządów oraz częstości.....	113
Tab. 42. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	120
Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu AR/C u dzieci w wieku 5-17 lat (Obwieszczenie MZ).*	122

Bibliografia

- AAO-HNSF 2024 Gurgel RK, Baroody FM, Damask CC, Mims JW, Ishman SL, Baker DP Jr, Contrera KJ, Farid FS, Fornadley JA, Gardner DD, Henry LR, Kim J, Levy JM, Reger CM, Ritz HJ, Stachler RJ, Valdez TA, Reyes J, Dhepyasuwan N. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Mar;170 Suppl 1(Suppl 1):S1-S42.
- AIT Polska 2024 Jahnz-Różyk K, Jutel M, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Kupczyk M, Mastalerz-Migas A, Nittner-Marszalska M, Wrona W. Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami - stan obecny i perspektywy.
- Ait-Khaled 2009 Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy.* 2009 Jan;64(1):123-48.
- AKL Itulazax Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- ALK 2024 Large Phase 3 clinical trial successfully meets primary endpoint, confirming the potential of ALK's tree tablet in children. <https://ir.alk.net/news-releases/news-release-details/large-phase-3-clinical-trial-successfully-meets-primary-0> [dostęp 28.07.2025 r.].
- AOTMIT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AOTMIT KOS Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka specjalistyczna nad pacjentem uczulonym na jady owadów błonkoskrzydłych oraz alergeny wziewne. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.420.4.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- ARIA 2019 Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al.; ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019 Nov;74(11):2087-2102.
- ARIA 2019 PL Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B, Lipiec A, Kuna P, Kupczyk M, Jutel M, Niedożytko M, Jassem E, Kowalski ML, Raciborski F, Bachert C, Hellings PJ, Pfaar O, Schunemann HJ, Wallace D, Bedbrook A, Czarlewski W, Bousquet J. ARIA 2019 - zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa - Polska. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2019;6(4): 111-126.
- ARIA 2020 Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):70-80.e3.
- ARIA-EAACI 2021 Bousquet J, Pfaar O, Agache I, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 9;11(4):e12014.
- Asher 2006 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
- Avdeeva 2020 Avdeeva KS, Reitsma S, Fokkens WJ. Direct and indirect costs of allergic and non-allergic rhinitis in the Netherlands. *Allergy.* 2020 Nov;75(11):2993-

	2996.
AWA Grazax 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Grazax (standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>) we wskazaniu: Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.18.2024 Data ukończenia: 19 marca 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/233/AWA/233_AW_A_OT.423.0.18.2024_Grazax_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 28.07.2025 r.].
Bartkowiak-Emeryk 2019	Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A. Działania niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2019;6(2):53-55.
Belhassen 2017	Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, de Pouvourville G, Ginoux M, Chartier A, Laforest L, Serup-Hansen N, Toussi M, Van Ganse E. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. <i>Allergy</i> . 2017 Jun;72(6):948-958.
BIA Itulazax	Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
Björkstén 2008	Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2008 Mar;19(2):110-24.
Blaiss 2018	Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2018 Jul;121(1):43-52.e3.
Bosnic-Anticevich 2020	Bosnic-Anticevich S, Smith P, Abramson M, Hespe CM, Johnson M, Stosic R, Price DB. Impact of allergic rhinitis on the day-to-day lives of children: insights from an Australian cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2020 Nov 24;10(11):e038870.
Brzoznowski 2009	Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżyty nosa. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> . 2009;3(3):173-180.
Burbach 2009	Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, Papadopoulos NG, Röhnelt C, Stingl G, Todo-Bom A, Von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Zuberbier T. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. <i>Allergy</i> . 2009 Oct;64(10):1507-1515.
Canonica 2007	Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. <i>Allergy</i> . 2007;62 Suppl 85:17-25.
Cao 2018	Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2018 Dec;97(51):e13783.
Cardell 2016	Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR, Hellgren J. TOTALL: high cost of allergic rhinitis-a national Swedish population-based questionnaire study. <i>NPJ Prim Care Respir Med</i> . 2016 Feb 4;26:15082.
Chamlin 2004	Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. <i>Pediatrics</i> . 2004

	Sep;114(3):607-11.
ChPL Allergovit	Allergovit® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Itulazax	Itulazax® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Purethal	Purethal® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Staloral	Staloral 300® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
Colás 2017	Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, Dávila I, Fernández-Parra B, Ibáñez MDP, Lluch-Bernal M, Matheu V, Rondón C, Sánchez MC, Valero A; Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. <i>Allergy</i> . 2017 Jun;72(6):959-966.
de Groot 2012	de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. <i>Thorax</i> . 2012 Jul;67(7):582-7.
Deliu 2014	Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. <i>Allergy</i> . 2014 Nov;69(11):1515-21.
Denton 2025	Denton E, Hew M, O'Hehir RE. A Silver (Birch) Bullet for Children With Tree Pollen Allergy: Single Allergen Immunotherapy With Birch Extract Protects Across the Birch Homologous Group Pollen Season. <i>Allergy</i> . 2025 Mar;80(3):647-650.
Dykewicz 2020	Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
EAACI 2014	Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mösges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. <i>Allergy</i> . 2014 Jul;69(7):854-67.
EAACI 2018	Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhami S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroti G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy</i> . 2018 Apr;73(4):765-798.
EAACI 2020	Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, Arzt-Gradwohl L, Barber D, Bazire R, Cavkaytar O, Comberiati P, Dramburg S, Durham SR, Eifan AO, Forchert L, Halken S, Kirtland M, Kucuksezer UC, Layhadi JA, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E, Riggioni C, Roberts G, Rodriguez del Río P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2020; 31(Suppl. 25): 1-101.
EMA 2009	European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 20 November 2008. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases-scientific

	guideline [dostęp: 28.07.2025 r.]
EMA 2015	European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-scientific-guideline [dostęp: 28.07.2025 r.]
Emeryk 2012a	Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk, Kowalska M. Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa. 2012;XXIX(1):1-5.
Emeryk 2012b	Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Kowalska M. Etiopatogeneza, symptomatologia i diagnostyka alergicznego nieżyty nosa. 2012;XXIX(1):6-12.
Emeryk 2019a	Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej i jego monitorowanie, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2019;6(2):49-52.
Emeryk 2019b	Emeryk A, Rapiejko P. Alergiczny nieżyt nosa. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018. Choroby alergiczne w POZ 2/2019.
Engel-Yeger 2010	Engel-Yeger B, Engel A, Kessel A. Differences in leisure activities between children with allergic rhinitis and healthy peers. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2010 Dec;74(12):1415-8.
EUFORIA 2021	Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, McDonald M, Sih T, Halken S, Ziegelmayer PU, Schmid-Grendelmeier P, Valovirta E, Pawankar R, Wahn U. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFORIA Algorithm. <i>Front Allergy.</i> 2021 Jul 14;2:706589.
Fauquert 2017	Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, Callebaut I, Allegri P, Santos N, Doan S, Perez Formigo D, Chiambaretta F, Delgado L, Leonardi A; Interest Group on Ocular Allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. <i>Allergy.</i> 2017 Jan;72(1):43-54.
Feng 2012	Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2012 May-Jun;26(3):187-90.
Fornal 2015	Fornal R, Kurzawa R, Błażowski Ł, Sak I. Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, <i>Alergia Astma Immunologia.</i> 2015;20(4):242-252.
Fritszching 2023	Fritszching B, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Contoli M. High baseline prevalence of atopic comorbidities and medication use in children treated with allergy immunotherapy in the REAL-world effectiveness in allergy immunotherapy (REACT) study. <i>Front Pediatr.</i> 2023 Mar 28;11:1136942.
Gappa 2025	Gappa M, Gagnon R, Horak F, Cichocka-Jarosz E, Dalgaard T, Hargreaves K, Mikler J, Emeryk A, Hansen KS, Pfaar O. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. <i>Allergy.</i> 2024 Nov 4.
Garbutt 2014	Garbutt JM, Sterkel R, Mullen KB, Conlon B, Leege E, Bloomberg G, Strunk RC. Using parental perceptions of childhood allergic rhinitis to inform primary care management. <i>Clin Pediatr (Phila).</i> 2014 Jul;53(8):758-63.
García-Marcos 2022	García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood P, Marks GB, Mortimer K, Martínez-Torres AE, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. <i>Eur Respir J.</i> 2022 Sep 15;60(3):2102866.
Gawlik 2018	Gawlik R. Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej – bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe. <i>Alergologia Polska-Polish</i>

	Journal of Allergology 2018;5(4):180-185.
GINA 2024	Global Initiative for Asthma 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [dostęp: 28.07.2025 r.]
Gocki 2018	Gocki J, Bartuzi Z. Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia. Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology. 2018;5(3):137-144.
Goniotakis 2023	Goniotakis I, Perikleous E, Fouzas S, Steiropoulos P, Paraskakis E. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. Children (Basel). 2023 Sep 19;10(9):1571.
Gough 2015	Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschoner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer CP, Forster J, Zepp F, Lee YA, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T; MAS study group. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Aug;26(5):431-7.
Gómez 2022	Gómez C, Barrena J, García-Paz V, Plaza AM, Crespo P, Bejarano JA, Rodríguez AB, Ferré L, Farrarons L, Viñas M, Torán-Barona C, Pereiro A, Justicia JL, Nevot S. Impact of house dust mite-driven asthma on children's school performance and activity. Eur J Pediatr. 2022 Apr;181(4):1567-1574.
Góra 2020	Góra D, Figura N, Gregor M. Epidemiologia chorób alergicznych wśród dzieci i młodzieży w województwie śląskim w latach 2010-2019. Nowa Pediatria 4/2020, s. 76-82.
Grabenhenrich 2015	Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschoner J, Hoffmann U, Bauer CP, Forster J, Schuster A, Schramm D, Nitsche O, Zepp F, Lee YA, Bergmann R, Bergmann K, Wahn U, Lau S. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. J Allergy Clin Immunol. 2015 Oct;136(4):932-40.e12.
GUS 2025	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2025 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2025-r-7,22.html [dostęp: 28.07.2025 r.]
Hamelmann 2024a	Hamelmann E, Csonka P, Roberts G, Vogelberg C, Cichocka-Jarosz E, Just J, Jeseňák M. High burden of respiratory allergy in children warrants early identification and treatment with allergen immunotherapy. Respir Med. 2024 Nov-Dec;234:107812.
Hamelmann 2024b	Hamelmann E, Hammerby E, Scharling KS, Pedersen M, Okkels A, Schmitt J. Quantifying the benefits of early sublingual allergen immunotherapy tablet initiation in children. Allergy. 2024 Apr;79(4):1018-1027.
Hammer-Helmich 2016a	Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, Thomsen SF, Tang Møllehave L, Glümer C. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. BMJ Open. 2016 Oct 14;6(10):e012637.
Hammer-Helmich 2016b	Hammer-Helmich L, Linneberg A, Thomsen SF, Tang L, Glümer C. Health service use among children with and without eczema, asthma, and hay fever. Clin Epidemiol. 2016 Sep 13;8:341-349.
Henmar 2016	Henmar H, Frisenette SM, Grosch K, Nielsen K, Smith G, Sønderkær S, Larsen JN. Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169(1):23-32.
ICAR 2023	Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. Int Forum Allergy Rhinol. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6.
Izquierdo-Domínguez 2013	Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Apr;13(2):142-

	51.
Izquierdo-Dominguez 2017	Izquierdo-Dominguez A, Jauregui I, Del Cuvillo A, Montoro J, Davila I, Sastre J, Bartra J, Ferrer M, Alobid I, Mullol J, Valero AL. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults. <i>Rhinology</i> . 2017 Dec 1;55(4):326-331.
Jakubiak 2023	Jakubiak L. Pacjent powinien mieć niezakłócony dostęp do immunoterapii alergenowej. W Polsce tak nie jest. <i>Rynek Zdrowia</i> . 2023. https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Pacjent-powinien-miec-niezaklocony-dostep-do-immunoterapii-alergenowej-W-Polsce-tak-nie-jest,243920,14.html [dostęp 28.07.2025 r.].
Jáuregui 2009	Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, Sastre J, Valero A. Allergic rhinitis and school performance. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2009;19 Suppl 1:32-9. PMID: 19476052.
Jutel 2014	Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński B, inni członkowie Sekcji IT PTA. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> . 2014;30-37.
Jutel 2016	Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński B, and other members of IT Section PTA. Sublingual immunotherapy (SLIT) - indications, mechanism, and efficacy. <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</i> . 2016;23(1):44-53.
Jutel 2018	Jutel M, Gajdanowicz P. Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> . 2018;5(4):175-179.
Kang 2008	Kang HY, Park CS, Bang HR, Sazonov V, Kim CJ. Effect of allergic rhinitis on the use and cost of health services by children with asthma. <i>Yonsei Med J</i> . 2008 Aug 30;49(4):521-9.
KK-PTA-PTMR 2024	Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024. https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/03/Astma%E2%80%93opieka_koordynowana%E2%80%933wytyczne_Konsultantow_Krajowych.pdf [dostęp 28.07.2025 r.].
Kleine-Tebbe 2020	Kleine-Tebbe J, Zuberbier T, Werfel T, Krüll M, Wagenmann M, Johansen N, Adler Würtzen P, Wolf H, Mücke V, Wüstenberg E, Biedermann T. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group? <i>Allergy</i> . 2020 Jun;75(6):1327-1336.
Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012	Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012, wyd. AKTIS.
Kotulska 2022	Kotulska M. Alergie wziewne - jak sobie radzić w okresie pylenia i jak korzystać z kalendarza pylenia? https://www.adamed.expert/pacjent/choroby-i-objawy/alergie/alergie-wziewne-jak-sobie-radzic-w-okresie-pylenia-i-jak-korzystac-z-kalendarza-pylen [dostęp: 28.07.2025 r.]
Kowal 2018	Kowal K. Strategia leczenia chorób współistniejących a decyzja o immunoterapii alergenowej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2018;5(3):157-162.
Kowalski 2018	Kowalski ML. Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> . 2018;5(3):12-132.
Kowalski 2020	Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J,

	Kulus M, Moniuszko M, Niedożytko M, Nittner-Marszalska M, Nowicki RJ, Rogala B, Chałubiński M. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. https://www.termedia.pl/Stowisko-grupy-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-w-sprawie-postepowania-u-chorych-na-astme-i-choroby-alergiczne-w-okresie-pandemii-SARS-CoV-2,123,40422,0,0.html [dostęp: 28.07.2025 r.].
Kuthan 2014	Kuthan R. Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżytu nosa. Lek w Polsce. 2014; 24, 07-08'14 (279), 6-13.
Leonardi 2012	Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy. 2012;67:1327-1337.
Liebhart 2014	Liebhart J, Dobek R, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. Adv Clin Exp Med. 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
Lin 2021	Lin SW, Jheng CH, Wang CL, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Risk of dental malocclusion in children with upper respiratory tract disorders: A case-control study of a nationwide, population-based health claim database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Apr;143:110663.
Lindqvist 2024	Lindqvist M, Leth-Møller KB, Linneberg A, Kull I, Bergström A, Georgellis A, Borres MP, Ekeboom A, van Hage M, Melén E, Westman M. Natural course of pollen-induced allergic rhinitis from childhood to adulthood: A 20-year follow up. Allergy. 2024 Apr;79(4):884-893.
Loekmanwidjaja 2018	Loekmanwidjaja J, Carneiro ACF, Nishinaka MLT, Munhoes DA, Benezoli G, Wandalsen GF, Solé D. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2018 Mar-Apr;84(2):178-184.
Luzzi 2013	Luzzi V, Ierardo G, Viscogliosi A, Fabbri M, Consoli G, Voza I, Vestri A, Polimeni A. Allergic rhinitis as a possible risk factor for malocclusion: a case-control study in children. Int J Paediatr Dent. 2013 Jul;23(4):274-8.
Majak 2023 (STAN3T 2023)	Majak P, et al. Algorytmy postępowania w diagnostyce i leczeniu astmy u dzieci, młodzieży i dorosłych - uzupełnienie do STAN3T. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2023;10(2):71-76.
Mallol 2013	Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 Mar-Apr;41(2):73-85.
Meltzer 2009	Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. J Allergy Clin Immunol. 2009 Sep;124(3 Suppl):S43-70.
Meltzer 2017	Meltzer LJ, Pugliese CE. Sleep in young children with asthma and their parents. J Child Health Care. 2017 Sep;21(3):301-311.
Miyazaki 2020	Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, Fukushima A, Uchio E, Ebihara N, Shoji J, Namba K, Shimizu Y. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. Allergol Int. 2020 Oct;69(4):487-495.
MP AR 2022	Świerczyńska-Krępa M, Wiercińska M. Alergiczny nieżyt nosa (katar sienny i całoroczny alergiczny nieżyt nosa): przyczyny, objawy i leczenie. https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/57586,alergiczny-niezyt-nosa [dostęp 28.07.2025 r.].
Murray 2006	Murray CS, Poletti G, Kebabdzė T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL,

	Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. <i>Thorax</i> . 2006 May;61(5):376-82.
NAEPP 2020	Cloutier M, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. <i>JAMA</i>. 2020 Dec 8;324(22):2301-2317. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC); Cloutier MM, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2020 Dec;146(6):1217-1270. National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: Clinician's Guide. December 2020, https://www.nhlbi.nih.gov/resources/clinician-guide-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines [dostęp 28.07.2025 r.]. National Heart, Lung and Blood Institute. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: At-a-Glance Guide. December 2020, https://www.nhlbi.nih.gov/resources/at-glance-2020-focused-updates-asthma-management-guidelines [dostęp 28.07.2025 r.].
Nanda 2016	Nanda MK, LeMasters GK, Levin L, Rothenberg ME, Assa'ad AH, Newman N, Bernstein D, Khurana-Hershey G, Lockey JE, Ryan PH. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. <i>Pediatrics</i> . 2016 Jan;137(1):e20151922.
Navarro 2009	Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, Fernández-Parre B, Ibáñez MD, Lluch-Bernal M, Matheu V, Montoro J, Rondón C, Sánchez MC, Valero A; Rhinconjunctivitis Committee of the SEAIC. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2009;19 Suppl 2:7-13.
Nemet 2022	Nemet S, Asher I, Yoles I, Baevsky T, Stoecker Z. Early childhood allergy linked with development of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2022 Jun;33(6):10.1111/pai.13819.
NFZ 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). NFZ o zdrowiu. Astma 2020. https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf [dostęp: 28.07.2025 r.].
Nittner-Marszalska 2020	Nittner-Marszalska M, Jutel M. Tylko 1,2 proc. z 12 mln alergików w Polsce jest poddawanych odczulaniu. Powodem jest brak refundacji leków. 2020, https://www.kierunekfarmacja.pl/artikul,79550,tylko-12-proc-z-12-mln-alergikow-w-polsce-jest-poddawanych-odczulaniu-powodem-jest-brak-refundacji-lekow.html [dostęp 28.07.2025 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku.
Pakkasela 2020	Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Sovijärvi A, Backman H, Lundbäck B, Rönmark E, Kankaanranta H, Lehtimäki L. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. <i>BMC Pulm Med</i> . 2020 Jan 10;20(1):9.
Parr 2022	Parr CL, Nystad W, Karlstad Ø, Øymar K, Langhammer A, Nafstad P, Wisløff T. Ten-year trends of national healthcare costs of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in 3 million Norwegians. <i>Allergy</i> . 2022 May;77(5):1614-1616.
Pawliczak 2023	Pawliczak R, et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego

(STAN3T 2023)	Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2023;10(1):1-14.
Pfaar 2022	Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, Eng PA, Fischer PJ, Gerstlauer M, Hamelmann E, Jakob T, Kleine-Tebbe J, Kopp MV, Lau S, Mülleneisen N, Müller C, Nemat K, Pfützner W, Saloga J, Strömer K, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Sturm GJ, Taube C, Szépfalusi Z, Vogelberg C, Wagenmann M, Wehrmann W, Werfel T, Wöhrl S, Worm M, Wedi B; Commenting participation and process support:: Kaul S, Mahler V, Schwalfenberg A. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). <i>Allergol Select.</i> 2022 Sep 6;6:167-232.
Rapiejko 2012	Rapiejko P, Rudzki E. Pylek brzozy. https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/alergeny/wziewne/58105,pylek-brzozy [dostęp 28.07.2025 r.].
Rapiejko 2019	Rapiejko P, Emeryk A. Lokalny alergiczny nieżyt nosa. <i>Alergoprofil</i> 2019, Vol. 15, Nr 3, 3-9.
Ray 1999	Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1999 Mar;103(3 Pt 1):401-7.
Rogała 2018	Rogała B. Immunoterapia alergenowa w uczuleniu wieloważnym. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.</i> 2018;5(3):133-136.
Roger 2016	Roger A, Arcalá Campillo E, Torres MC, Millan C, Jáuregui I, Mohedano E, Liñan S, Verdu P, Rubira N, Santaolalla M, González P, Orovitg A, Villarrubia E. Reduced work/academic performance and quality of life in patients with allergic rhinitis and impact of allergen immunotherapy. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2016 Aug 11;12:40.
Romano 2023	Romano M, Loftager ASL, Bengtsson SD, Bogelund M, Aagren M, Costa JM, Lavine E. Burden of allergic rhinitis in children from the UK and Canada: A cross-sectional study. <i>ERS</i> 2023.
Romano 2024	Romano M, Loftager ASL, Bengtsson SD, Bogelund M, Aagren M, Costa JM, Lavine E, Vahlkvist SV, Petersen TH. Caregiver burden and impact of having a child with perennial allergic rhinitis: A cross-sectional study in Canada, Denmark, and the UK. <i>ERS</i> 2024.
Rozporządzenie MZ	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. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej

RM	stawki godzinowej w 2025 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240001362/O/D20241362.pdf [dostęp: 28.07.2025 r.].
Rutkowski 2008	Rutkowski R, Koszytyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa- problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2008;76:348-352.
Saha 2021	Saha S, Vaidyanathan A, Lo F, Brown C, Hess JJ. Short term physician visits and medication prescriptions for allergic disease associated with seasonal tree, grass, and weed pollen exposure across the United States. <i>Environ Health</i> . 2021 Jul 21;20(1):85.
Samoliński 2009	Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Ślesik J, Trzpił L, Marszałkowska J, Jakubik N, Krzych E, Komorowski J, Lipiec A, Gotlib T, Samolińska-Zawisza U, Hałat Z. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. <i>Otolaryngologia Polska</i> . 2009;63(4):324-330.
Samoliński 2014	Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Falta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski AJ, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergy</i> . 2014;10-18.
Samoliński 2018	Samoliński B, Krzych-Falta E. Donosowa próba prowokacyjna z alergenem. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergy</i> . 2018;5 (4):92-196.
Sazonov Kocevar 2005	Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, Bisgaard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. <i>Allergy</i> . 2005 Mar;60(3):338-42.
Schmitt 2015	Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Dec;136(6):1511-1516.
Schuler 2019	Schuler Iv CF, Montejó JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. <i>Pediatr Clin North Am</i> . 2019 Oct;66(5):981-993.
Shaker 2020	Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, Rider N, Dutmer CM, Vander Leek TK, Kim H, Chan ES, Mack D, Ellis AK, Lang D, Lieberman J, Fleischer D, Golden DBK, Wallace D, Portnoy J, Mosnaim G, Greenhawt M. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020 May;8(5):1477-1488.e5.
Sherrey 2022	Sherrey J, Biggs S, Dorrian J, Martin J, Gold M, Kennedy D, Lushington K. Allergic disease, sleep problems, and psychological distress in children recruited from the general community. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2022 Sep;129(3):366-372.
Sikorska-Szaflik 2020	Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. Quality of life in allergic rhinitis - children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Mar 10;18(1):64.
Silva 2009	Silva CH, Silva TE, Morales NM, Fernandes KP, Pinto RM. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i> . 2009 Sep-Oct;75(5):642-9.
Stamataki 2023	Stamataki S, Georgountzou A, Papadopoulos NG, Taka S, Maggina P, Xepapadaki P, Prokopakis E. Atopic children are more susceptible to viral respiratory infection at the age of 2-5 years old. <i>Allergy Asthma Proc</i> . 2023 Jan 28;44(1):64-70.
Stelmach 2023	Stelmach M. Od lipca refundowana jest podjęzykowa immunoterapia na roztocze kurzu domowego. 2023, https://www.termedia.pl/pulmonologia/Od-lipca-refundowana-jest-

	podjęzykowa-immunoterapia-na-roztocze-kurzu-domowego,52215.html [dostęp 28.07.2025 r.]
Stenner 2014	Stenner M, Rudack C. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child. <i>GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.</i> 2014 Dec 1;13:Doc10.
Strachan 1997	Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 1997 Nov;8(4):161-76.
Strachan 2022	Strachan DP, Rutter CE, Asher MI, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, Ellwood P, García-Marcos L, Marks GB, Morales E, Mortimer K, Pearce N, Pérez-Fernández V, Robertson S, Silverwood RJ; Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: Global Asthma Network Phase I. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2022 Jan;33(1):e13656.
Sultész 2020	Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2020 Nov 11;16(1):98.
Szczeklik 2024	Interna Szczeklika 2024. Kraków. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, 2024.
Śliwińska-Kowalska 2016	Śliwińska-Kowalska M. Leczenie alergicznego i infekcyjnego nieżytu nosa i zatok przynosowych w świetle konsensusów międzynarodowych. <i>Otorinolaryngologia.</i> 2016;15(4):145-151.
Taylor 2023	Taylor RW, Haszard JJ, Jackson R, Morrison S, Beebe DW, Meredith-Jones KA, Elder DE, Galland BC. Effect of Sleep Changes on Health-Related Quality of Life in Healthy Children: A Secondary Analysis of the DREAM Crossover Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2023 Mar 1;6(3):e233005.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 28.07.2025 r.].
Vahlkvist 2025	Vahlkvist S, Lavine E, Petersen T, et al. Disease burden in children with moderate to severe perennial allergic rhinitis and concomitant asthma in Canada, Denmark, and the UK. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global, Volume 0, Issue 0,</i> 100528.
Valero 2007	Valero A, Ferrer M, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2007;120:359-65.
Valero 2010	Valero A, Ferrer M, Baró E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. <i>Allergy</i> 2010;65:1609-13.
Valovirta 2008	Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2008 Feb;8(1):1-9.
van Gent 2008	van Gent R, van Essen-Zandvliet EE, Klijn P, Brackel HJ, Kimpen JL, van Der Ent CK. Participation in daily life of children with asthma. <i>J Asthma.</i> 2008 Nov;45(9):807-13.
Villegas 2020	Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. <i>Turk J Ophthalmol.</i> 2021 Feb 25;51(1):45-54.

Walker 2007	Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2007 Aug;120(2):381-7.
WAO 2007	Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. <i>Allergy.</i> 2007 Mar;62(3):317-24.
Willak-Janc 2013	Willak-Janc E, Boznański A. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. <i>Pediatr Dypł</i> 2013;17(2):35-43.
Willak-Janc 2024	Willak-Janc E. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. https://forumpediatrici.pl/artukul/alergiczny-niezyt-nosa-u-dzieci [28.07.2025 r.].
WSSE 2023	Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Bydgoszczy. Alergia na pyłek brzozy. Stan na 19.04.2023 r. https://www.gov.pl/web/wsse-bydgoszcz/alergia-na-pylek-brzozy [dostęp 28.07.2025 r.].
Zicari 2013	Zicari AM, Indinnimeo L, De Castro G, Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Puccinelli P, Scolari M, Duse M; Pediatric SURF Study Group. A survey on features of allergic rhinitis in children. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2013 May;29(5):415-20. https://core.ac.uk/reader/53300036?utm_source=linkout [dostęp 28.07.2025 r.].