

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Leczenie sezonowego alergicznego nieżytu nosa według zaleceń zmodyfikowanych w 2017 r.

Seasonal allergic rhinitis – treatment according to 2017 updated guidelines

Streszczenie

Od czasu opublikowania ostatnich zaleceń przez Amerykańską Akademię Astmy, Alergii i Immunologii upłynęło kilka lat. W tym czasie pojawiły się nowe leki i badania kliniczne, a przede wszystkim pytania i wątpliwości lekarzy praktyków. Aby odpowiedzieć na te pytania i potrzeby, eksperci pod kierunkiem Marka S. Dykewicza opracowali przegląd systematyczny dotyczący stosowania donosowych glikokortykosteroidów w monoterapii, w połączeniu z doustnymi i donosowymi lekami przeciwhistaminowymi oraz porównania ich skuteczności z montelukastem sodu. Niniejszy artykuł stanowi omówienie pracy, która ukazała się w 2017 r. w „Annals of Allergy, Asthma & Immunology” (2017; 119: 489-511).

Słowa kluczowe

alergiczny nieżyt nosa, leczenie, skala objawów, steroidy donosowe, montelukast, azelastyna

Abstract

Since the last guidelines regarding allergic rhinitis treatment were published, several new areas of treatment and new drugs have been introduced and more new questions have arisen. Some of them were asked by clinicians and some by researchers. To address the questions properly, a GRADE approach and systematic review of clinical trials and observational studies were needed. Therefore, a group of experts led by Mark S. Dykewicz performed the aforementioned tasks and published new updated guidelines in “Annals of Allergy, Asthma, & Immunology” (2017; 119: 489-511). In this short review we have summarised their important findings, mostly related to allergic rhinitis treatment choice with a focus on montelukast nasal steroids used alone or in combination with intranasal or oral antihistamines. Some of the questions and findings were also put in the local Polish perspective.

Key words

allergic rhinitis, treatment, symptoms scale, nasal steroids, montelukast, azelastine

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich lat ukazało się kilka artykułów poświęconych standardom leczenia alergicznego nieżytu nosa (ANN) [1–17]. Mają one różną wartość dowodową. Autorzy posługują się też różnymi środkami przy tworzeniu rekomendacji. W niniejszym artykule omówiono rekomendacje dotyczące leczenia ANN wg *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) oraz *American College of Allergy, Asthma, and Immunology* (ACAAI) opublikowane w grudniu 2017 r. [18]. Rekomendacje te różnią się od innych, podobnych, gdyż zastosowano w nich standard oceny dowodów naukowych GRADE. Stanowią one także uzupełnienie istniejących zaleceń o odpowiedź na trzy bardzo ważne i często podnoszone przez lekarzy praktyków pytania.

Alergiczny nieżyt nosa – poważny problem kliniczny

Alergiczny nieżyt nosa jest obecnie jedną z najczęściej spotykanych chorób przewlekłych układu oddechowego. Jego wpływ na życie pacjentów jest ciągle niedoceniany [4, 12, 15, 18].

W Stanach Zjednoczonych na ANN choruje ok. 14% populacji, w Polsce częstość tej choroby wynosi wg różnych badań od kilku do nawet 27%, w zależności od wieku, miejsca zamieszkania i przyjętych kryteriów. Na podstawie różnych ocen wydaje się, że ANN jest niewłaściwie i często nieskutecznie diagnozowany i leczony, co znacząco obniża jakość życia pacjentów [4, 15, 18].

Leczenie

Od wielu lat ANN jest leczony według następującego schematu [4, 15, 18]:

- unikanie ekspozycji na alergen (jeśli to możliwe),
- farmakoterapia,
- immunoterapia swoista.

We współczesnym świecie unikanie ekspozycji na alergen bywa trudne, a często jest niemożliwe. Immunoterapia swoista wymaga poświęcenia stosunkowo dużo czasu na leczenie, jest kosztowna (w Polsce) oraz może nieść ze sobą ryzyko działań niepożądanych.

W farmakoterapii ANN wykorzystuje się stosunkowo dużą liczbę leków z różnych grup, które mogą być stosowane osobno lub w kombinacjach.

Aktualnie w leczeniu ANN stosuje się następujące grupy leków:

- leki przeciwhistaminowe doustne,
- leki przeciwhistaminowe donosowe,
- glikokortykosteroidy (GKS) donosowe,

- połączenie GKS donosowego z lekiem przeciwhistaminowym donosowym,
- alfa-mimetyki donosowe,
- alfa-mimetyki doustne,
- połączenia alfa-mimetyków doustnych z lekami przeciwhistaminowymi,
- leki antyleukotrienowe,
- leki antycholinergiczne,
- preparaty kromoglikanów i nedokromilu sodu,
- preparaty wody morskiej lub soli fizjologicznej, które są polską specyfiką terapii [4, 15, 18].

Nowe wyzwania

Ze względu na stosunkowo nieliczne badania kliniczne nad lekami i ich kombinacjami do niedawna nie było jasne, jakie znaczenie mają połączenia leków w terapii ANN. Autorzy wspomnianych zaleceń zastosowali metodologię GRADE, aby uzyskać odpowiedzi na kilka bez wątpienia ważnych pytań dotyczących leczenia ANN.

Ekspertzi zadali następujące pytania podstawowe [18]:

- Czy u pacjentów w wieku 12 lat i więcej połączenie donosowych GKS i doustnych leków przeciwhistaminowych jest bardziej korzystne niż stosowanie GKS w monoterapii? W tym przypadku chodzi o wstępne leczenie sezonowego ANN umiarkowanego i ciężkiego. To ważne pytanie, które zadaje sobie wielu lekarzy praktyków.
- Który z leków: GKS donosowy czy montelukast sodu, jest bardziej skuteczny w leczeniu sezonowego ANN umiarkowanego i ciężkiego u pacjentów wieku co najmniej 15 lat? W Polsce stosunkowo rzadko spotyka się z takie połączenie. Jeśli jest już stosowana terapia skojarzona, to raczej montelukastem i lekiem przeciwhistaminowym doustnym.
- Czy pacjenci w wieku co najmniej 12 lat odnotują korzyść kliniczną z jednoczesnego stosowania GKS donosowego i leku przeciwhistaminowego donosowego w porównaniu z leczeniem sezonowego ANN umiarkowanego i ciężkiego każdym z tych leków w monoterapii?

Aby odpowiedzieć na powyższe pytania, autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa aż do 2016 r., obejmujący zarówno badania z placebo, jak i prace obserwacyjne, opublikowane w języku angielskim, znajdujące się w podstawowych bazach naukowych. Uzyskane wyniki poddano analizie według kryteriów GRADE (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app>), które stały się podstawą do wyciągnięcia wniosków i stworzenia zaleceń [18].

Monoterapia glikokortykosteroidem donosowym czy kombinacja glikokortykosteroidu donosowego i doustnego leku przeciwhistaminowego?

Odpowiadając na pytanie pierwsze, autorzy zidentyfikowali zaledwie 8 badań, z których tylko 5 nadało się do dalszej analizy ze względu na sposób prezentacji danych i rodzaj uzyskanych wyników (definicja punktu końcowego). Na podstawie tych 5 badań sformułowali wniosek, że dodanie do donosowych GKS leków przeciwhistaminowych nie zwiększa znacząco skuteczności terapii sezonowego ANN umiarkowanego i ciężkiego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Jakość dowodu naukowego oceniono jako średnią. Siła zalecenia została przez ekspertów oceniona jako umiarkowana. Co ciekawe, autorzy podkreślają, że wielu pacjentów preferuje rozpoczynanie terapii ANN dwoma lekami, jednak z badań klinicznych nie wynika żadna dodatkowa korzyść, która wskazywałaby na celowość takiego postępowania [18]. W polskich warunkach nieżyt nosa ciężki bywa leczony wieloma lekami, dlatego też odpowiedź na powyższe pytanie może być szczególnie ważna dla naszych pacjentów.

Glikokortykosteroid donosowy czy montelukast?

W odpowiedzi na drugie pytanie udało się odnaleźć 5 badań, które zakwalifikowano do dalszej analizy. Wykazała ona, że donosowe GKS są istotnie skuteczniejsze niż montelukast sodu w sezonowym ANN. Główną miarą była ocena wpływu terapii na nasilenie objawów ANN ze strony nosa. Jakość danych klinicznych wspierających to zalecenie oceniono jako wysoką, a zalecenie jako silne [18]. Pytanie to, a także odpowiedź na nie są oczywiste dla każdego lekarza praktyka, choć często spotykam się z pytaniami dotyczącymi szczególnych sytuacji, np. nietolerancji donosowych GKS lub leczenia ANN u kobiet ciężarnych. W takich sytuacjach rozwiązaniem jest montelukast – lek bezpieczny, choć jak wynika z metaanalizy i zaleceń, zdecydowanie mniej skuteczny niż GKS donosowe.

Kombinacja glikokortykosteroidu donosowego i leku przeciwhistaminowego donosowego czy monoterapia?

Pytanie trzecie sprawiło ekspertom znacznie więcej kłopotów niż pytania wcześniejsze. Udało się znaleźć zaledwie 5 badań klinicznych, w tym tylko jedno, w którym GKS donosowy i azelastyna były stosowane z dwóch oddzielnych aplikatorów do-

nosowych. Uzyskane wyniki wskazują na znaczącą redukcję objawów klinicznych ANN podczas stosowania kombinacji leku przeciwhistaminowego donosowego z GKS donosowym w porównaniu z monoterapią GKS donosowym. Efektowi temu towarzyszy jednak znaczące zwiększenie liczby działań niepożądanych. Eksperti ocenili jakość danych wspierających odpowiedź na zadane pytanie jako wysoką. Siła zalecenia została oceniona jako słaba. Autorzy wskazali, że postępowanie polegające na stosowaniu leków w kombinacji w terapii ANN jest co prawda znacząco bardziej skuteczne niż monoterapia, ale wiąże się z wyższymi kosztami, a także istotnym zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych (głównie sedacji oraz nieprzyjemnego smaku w ustach, a także – choć w mniejszym stopniu – krwawień z nosa). Eksperti zwracają też uwagę, że typowe postępowanie kliniczne stosowane przez wielu lekarzy polega na zaleceniu GKS donosowego jako leku pierwszego wyboru w umiarkowanym i ciężkim ANN, a w razie jego nieskuteczności na dodaniu do takiej terapii drugiego leku – antyhistaminiku donosowego. Niestety, dotychczas nie opublikowano prac, które poddałyby takie postępowanie analizie naukowej.

Podsumowanie

Autorzy zaleceń w podsumowaniu wskazują, że celem publikacji jest zbliżenie zaleceń do praktyki i odpowiedź na liczne pytania i wątpliwości zgłaszane przez klinicystów. Jeśli w leczeniu sezonowego ANN wybieramy monoterapię, to bez wątplenia GKS donosowe będą bardziej skuteczne niż leki antyleukotrienowe. Jeśli nieżyt nosa nie jest kontrolowany donosowymi GKS, wtedy dodanie leku przeciwhistaminowego donosowego będzie według autorów skuteczniejsze niż dodanie leków przeciwhistaminowych doustnych. Niemniej w takiej sytuacji należy się spodziewać większej liczby działań niepożądanych niż podczas leczenia samym GKS w aerozolu donosowym. Co ważne, terapia z wyboru GKS donosowym jest równie skuteczna jak jednoczesna terapia GKS donosowym i lekiem przeciwhistaminowym doustnym. Autorzy podkreślają, że zalecenia te, oparte na przeglądzie systematycznym, nie dotyczą leczenia samymi lekami przeciwhistaminowymi, a także terapii przewlekłego ANN, całorocznego ANN i łagodnego ANN. Zalecenia oparte są na stosunkowo niewielkiej liczbie badań. Praca podsumowuje wiele znanych i mniej znanych badań klinicznych i co ważne – proponuje zalecenia wsparte systemem GRADE. Mam nadzieję,

że to krótkie omówienie zainteresuje lekarzy praktyków i skłoni ich do podjęcia próby wprowadzenia powyższych zaleceń do postępowania lekarskiego.

Piśmiennictwo

- Wallace DV, Dykewicz MS. Seasonal Allergic Rhinitis: A focused systematic review and practice parameter update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 286-294.
- Leatherman B, Skoner DP, Hadley JA i wsp. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: provider practices and beliefs about allergen immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 779-788.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY i wsp. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 197-206.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY i wsp. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (1 Suppl): S1-43.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI i wsp. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2 Suppl): S1-84.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J i wsp. Pharmacologic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Synopsis of Guidance From the 2017 Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Intern Med* 2017; 167: 876-881.
- Yorgancıoğlu AA, Kalaycı Ö, Cingi C i wsp. ARIA 2016 executive summary: integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. *Tuberk Toraks* 2017; 65: 32-40 [Article in Turkish].
- Ivancevich JC, Neffen H, Zernotti ME i wsp. ARIA 2016 executive summary: Integrated care pathways for predictive medicine throughout the life cycle in Argentina. *Rev Alerg Mex* 2017; 64: 298-308 [Article in Spanish].
- Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C i wsp. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017; 72: 1297-1305.
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-958.
- Bousquet J, Onorato GL, Bachert C i wsp. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRAIL report. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 37.
- Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A i wsp. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy* 2017; doi: 10.1111/all.13307 [Epub ahead of print].
- Bousquet J, Hellings PW, Agache I i wsp. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 47.
- Larenas Linnemann DE, Medina Ávalos MA, Lozano Sáenz J. How an online survey on the treatment of allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) detected specialty-specific knowledge-gaps. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 18.
- Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J i wsp. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015; 70: 1372-1392.
- Van Hoecke H, Vandeplas G, Acke F i wsp. Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 106-113.
- Mosges R. All of ARIA in one puff? *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 163-164.
- Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F i wsp. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 489-511.

Adres do korespondencji:

prof. Rafał Pawliczak
Zakład Immunopatologii
Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9
90-752 Łódź
e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl