

Novinky v alergenové imunoterapii

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Alergologie a klinická imunologie, Synlab Czech s. r. o., Praha

Alergenová imunoterapie (AIT) je jediný kauzální způsob dlouhodobé léčby pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou, alergickým astmatem nebo alergií na hmyzí bodnutí. Detailní mechanismy odpovědné za prospěšný efekt AIT jsou stále záležitostí výzkumu a odborných diskuzí. Tato léčba velmi pravděpodobně ovlivňuje T-regulační buňky, a tím přepíná alergen specifické B buňky směrem k produkci protilátek IgG4.

Je prokázáno, že AIT potlačuje symptomy spojené se sezónní i celoroční alergickou rýmou a alergickým astmatem. Na rozdíl od farmakoterapie navozuje alergenovou toleranci, jejímž výsledkem je dlouhotrvající ústup příznaků přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Sublinguální tabletová forma imunoterapie (pyly trav, roztoči domácího prachu) je orální alternativou léčby subkutánní. V minulém roce byly publikovány nové důkazy o dlouhodobém nemoc-modifikujícím účinku alergenových tablet. Tato léčba mění průběh alergického onemocnění a snižuje riziko vzniku nových alergických senzibilizací a inhibuje rozvoj klinického astmatu u pacientů léčených pro alergickou rýmu.

Pro léčbu atopického ekzému je AIT doporučována jen příležitostně, doklady jejího účinku jsou omezené, i když dle recentních studií může u některých pacientů mít dobré výsledky. Důkazy o tom, že by podobným způsobem mohla být léčena i potravinová alergie, jsou velmi nepřesvědčivé, výzkum pokračuje.

Klíčová slova: alergie, alergenová imunoterapie.

Allergen immunotherapy – an update

Allergen immunotherapy (AIT) is the only causal form of long-term treatment for patients with allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, or stinging insect allergy. The precise mechanisms responsible for the beneficial effects of AIT remain a matter of research and debate of experts. An effect on regulatory T cells seems most probable and is associated with switching of allergen-specific B cells toward IgG4 antibody production.

AIT has been demonstrated to reduce symptoms associated with seasonal and perennial allergic rhinitis and allergic asthma. In contrast to pharmacotherapies, AIT also provides the benefit of inducing allergen tolerance, which results in long-lasting symptom relief for up to several years after treatment is completed. Sublingual immunotherapy tablets (grass or house dust mites) are an oral alternative to subcutaneous immunotherapy. The last year was published new evidence for the disease-modifying effect of tablet form of AIT. This therapy can modify the course of allergic disease by reducing the risk of new allergic sensitizations and inhibiting the development of clinical asthma in patients treated for allergic rhinitis.

AIT is only occasionally recommended for the treatment of atopic eczema as evidence of its effectiveness is limited, although recently published studies have shown good results in some patients. Evidence that food allergy can be controlled in this way is very limited, although research is ongoing.

Key words: allergy, allergen immunotherapy.

Úvod

Alergenová imunoterapie (AIT) je exkluzivní léčebný postup prováděný specialisty oboru alergologie a klinická imunologie. Je to kromě alergenové eliminace jediná kauzální

léčba, která léčebně zasahuje přímo do samé podstaty imunopatologických dějů projevujících se alergickými symptomy, jako je alergická rinokonjunktivitida, alergické astma nebo další lokální nebo systémové projevy alergie.

Zatímco farmakoterapie pouze zmírňuje příznaky, užití AIT nejen tlumí alergickou reaktivitu organismu, ale brání i vzniku nové senzibilizace. Významně modifikuje další průběh nemoci a u pacientů s alergickou rýmou snižuje riziko

vzniku astmatu. V případě anafylaxe na hmyzí jed je účinnou prevencí úmrtí. A na rozdíl od farmakoterapie její efekt přetrvává několik let po ukončení léčby.

Mechanismus účinku AIT ještě není do všech detailů prozkoumán. Je vysvětlován navozením alergen-specifické tolerance, které je dosaženo ovlivněním porušené funkce alergen-specifických paměťových T a B lymfocytů. AIT významnou měrou přispívá k potlačení alergického zánětu, centrální roli hrají T regulační buňky. Supresi aktivity Th2 buněk se snižuje produkce prozánětlivých cytokinů, jako např. interleukinů IL-4, IL-5, IL-13. Je potlačena diferenciací, přežívání a aktivace žírných buněk, eozinofilů a bazofilů (na ní se podílí také IL-10 a transformující růstový faktor TGF- β), je indukována produkce imunoglobulinů IgG4 a suprimována produkce alergických IgE protilátek (1, 2). Léčebný účinek AIT závisí na správném výběru pacienta vhodného k terapii, typu alergie a léčebného alergenového extraktu (vakcíny) a na kumulativní dávce. Ideální doba trvání léčby je 3–5 let. Především u polysenzibilizovaných pacientů s pylovou alergií je významným pomocníkem rozhodujícím o zahájení terapie i jejím efektu tzv. molekulární komponentová diagnostika, jejíž použití se v posledních letech i u nás stále více uplatňuje (3).

V našich zemích má tato léčba již dlouhou tradici, u jejího zrodu stáli v období mezi dvěma světovými válkami 20. století manželé Josef a Karla Liškovi. Tehdy se používala jenom léčba subkutánní vodními alergenovými extrakty z pylů nebo domácího prachu. Dnes máme k dispozici kvalitní standardizované léčivé přípravky tří renomovaných světových výrobců (Allergy Therapeutics, ALK a Stallergenes Greer), viz tabulka 1.

AIT alergické rhinokonjunktivitidy

Většina nemocných s alergickou rhinokonjunktivitidou v rámci samoléčby užívá zcela nesprávně především nazální dekongestiva. Lékem první volby by měla být antihistaminika v perorální nebo lokální aplikační formě (nosní spray, oční kapky), event. v kombinaci s lokálními kromony nebo kortikosteroidy. Je ale známo, že až u 30 procent pacientů tato terapie není účinná.

Indikací léčby AIT je perzistující alergická rýma či rhinokonjunktivitida sezónní nebo celoroční u dětí nad 5 let věku a u dospělých pacientů bez rozdílu věku. Čím dříve se s terapií začne, tím je větší naděje na její úspěšnost. U nemocných trpících alergií na pyly se v klinické praxi užívají léčivé přípravky s alergenovými extrakty pylů jarních dřevin, trav či obilnin nebo plevelů. V případě celoroční alergie na roztoče domácího prachu jsou k dispozici vakcíny vyrobené z těl a výměšků roztočů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Zatímco dříve byla AIT uskutečňována pouze jako léčba injekční subkutánní, od počátku 21. století se stále více používá sublinguální aplikační forma, zpočátku kapková a v posledním desetiletí i tabletová.

K neinjekční léčbě pylové alergie mají naši nemocní v současnosti k dispozici přípravky Staloral 300 v kapkové formě (v odborné literatuře označován jako „300 IR sublingual solution“) nebo Oralair („5 grass tablet 300 IR“) či Grazax („single grass tablet SQ“) ve formě tablet. V roce 2015 došlo ke změně dávkovacího schématu u „300 IR sublingual solution“, kdy z léčby celoroční se přechází na terapii předsezónní a sezónní podobně, jako je tomu u „5 grass tablet 300 IR“. Bylo prokázáno, že tento způsob je účinný, ekonomicky výhodný a compliance pa-

cienta při zkrácené době užívání je lepší (4, 5, 6). Tříletá předsezónní + sezónní léčba přípravkem „5 grass tablet 300 IR“ vykazuje léčebný efekt již v prvním roce terapie a tento účinek přetrvává po celé léčebné období i další dva roky po jejím ukončení (7). Stejně tak tříletá kontinuální léčba přípravkem „single grass tablet SQ“ vykazuje dlouhodobý a nemoc „modifikující“ efekt (8).

V případě tabletové formy roztočové vakcíny – přípravek Acarizax (SQ HDM SLIT-tablet) jsou k dispozici recentní studie, dokumentující klinickou účinnost i bezpečnost terapie. U skupiny 922 dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou perzistující alergickou rýmou vyvolanou roztoči a volným přístupem k farmakoterapii, léčených po dobu 12 měsíců výše uvedeným léčivým přípravkem, došlo ke statisticky významnému zlepšení symptomového i medikačního skóre. Efekt byl patrný už po 14 týdnech a přetrvával po celou dobu. U jiné skupiny 124 podobně nemocných a léčených 24 týdnů stejnou imunoterapií, ale bez přístupu k farmakům, byla prokázána statisticky významná účinnost léčby při pobytu probandů v provokační komoře (9, 10).

AIT alergického astmatu

Z vyjádření publikovaného u nás ve Strategii diagnostiky, prevence a léčby astmatu v roce 2012 a vycházejícího z mezinárodních doporučení (GINA Report 2012) vyplývá, že subkutánní imunoterapie snižuje symptomy, medikaci i reaktivitu dýchacích cest u alergického astmatu. Tlumí riziko vzniku astmatu u dětí až po dobu 7 let od skončení léčby. Podobné, ale menší účinky má i aplikace sublinguální. Proto AIT patří ke komplexní terapii alergického astmatu a její použití by se mělo zvažovat souběžně s opatřeními týkajícími se úpravy okolního prostředí a s farmakologickou intervencí, jakou je podávání inhalačních kortikosteroidů. Také recentní publikace z roku 2016 potvrzuje vhodnost zařazení tohoto léčebného postupu do spektra péče o astmatika zvláště tam, kde je souběh s alergickou rhinokonjunktivitidou, a zdůrazňuje především význam této léčby u alergie na roztoče domácího prachu (11).

Skupina německých autorů z univerzitního pracoviště v Rostocku prokázala v dvojité zaslepené a placebem kontrolované multicentrické evropské studii účinnost 18 měsíců trvající léčby

Tab. 1. Přehled léčivých přípravků AIT registrovaných v ČR

Výrobce	název	obsah	aplikace
Allergy Therapeutics	Pollinex Rye	Pyly trav a žita	SC předsezónní
	Pollinex Tree	Pyly jarních dřevin	SC předsezónní
ALK	Alutard SQ	Pyly, roztoči, hmyz	SC celoroční
	Acarizax (tabl)	Roztoči	SL celoroční
	Grazax (tabl)	Pyl bojínku	SL celoroční
Stallergenes Greer	Oralair (tabl)	Pyly 5 trav	SL předsezónní + sezónní
	Phostal	Pyly, roztoči	SC celoroční
	Staloral (gtt)	Pyly, roztoči, plísňe	SL celoroční
	Staloral 300 (gtt)	Roztoči Pyly	SL celoroční SL předsezónní + sezónní

Vysvětlivky zkratk: tabl – tablety, gtt – kapky, SC – subkutánní, SL – sublinguální

přípravkem SQ HDM SLIT-tablet u dospělých astmatiků s roztočovou alergií projevující se rýmou. Jednalo se o nemocné, kteří neměli při léčbě inhalačními kortikosteroidy (IKS) v monoterapii (denní dávka 400–1 200 µg budesonidu) + v kombinaci s dalšími přípravky astma pod dobrou kontrolu. Účinnost roztočové AIT byla zhodnocena po 7–12 měsících, kdy v průběhu dalších 3 měsíců byla dávka IKS snížena na polovinu a po dalších 3 měsících tam, kde nedošlo ke zhoršení stavu, byly IKS zcela vysazeny. Z 834 randomizovaných pacientů studii dokončilo 693 lidí. Léčba signifikantně snížila riziko vzniku středně těžké nebo těžké exacerbace astmatu ve srovnání s placebem a umožnila redukcí dávky IKS. V aktivní skupině léčené AIT došlo také ke vzestupu sérové koncentrace alergen-specifické protilátky IgG4, jako odrazu pozitivní imunologické odezvy na terapii. Nebyla zaznamenána žádná systémová alergická reakce, nejčastějším vedlejším účinkem bylo svědění v ústech (až u 20 procent léčených), méně často edém sliznice ústní a iritace laryngu (12).

V jiné studii s tabletovou roztočovou vakcínou stejné provenience byla u skupiny 604 astmatiků ve věku nad 14 let, kteří měli na léčbě 100–800 µg budesonidu svoje „roztočové“ astma pod kontrolou, prokázána účinnost léčby po jednom roce trvání terapie. Je zajímavé, že k vyšší redukci dávky IKS došlo u nemocných, léčených vyšší dávkou IKS, tj. pravděpodobně u těch, kteří měli těžší průběh astmatu (13).

Také tabletová pylová vakcína může pozitivně ovlivnit vývoj astmatu. Toto dokumentovaly výsledky další celoevropské multicentrické studie, publikované v roce 2016. Tříletá kontinuální sublinguální aplikace přípravku „single grass tablet SQ“ u dětí s pylovou rýmou bez astmatu ve věku 5–12 let a dvouleté následné sledování prokázaly, že tato terapie je nejen účinná ve smyslu potlačení projevů rýmy, ale také brání vzniku nových případů astmatu. Zatímco ve skupině placebové (308 dětí) mělo v závěru studie projevy astmatu vyžadující medikaci 41 dětí, ve skupině léčené AIT (300 dětí) jenom 25 nemocných a příznaky jejich astmatu byly signifikantně nižší než ve skupině placebové. Léčba redukovala i užití antiastmatické terapie (14).

AIT potravinové alergie

Potravinová alergie je poměrně častým onemocněním, kde v současnosti jediným úspěš-

ným terapeutickým i preventivním postupem je důsledná eliminace. Ta je však v mnoha případech jen obtížně proveditelná. Proto především v posledních 10 letech jsou intenzivně zkoumány možnosti potravinové imunoterapie, ať sublinguální, orální nebo zcela recentně i epikutánní. Každý z těchto léčebných postupů je schopen navodit určitý stupeň potravinové tolerance pomocí opakovaných expozicí alergizujícími potravinovými proteiny, ale rizika léčby i její benefity se významně liší. V současnosti se nezdá, že by v průběhu příštích 20–30 let mohly být úspěšně používány v běžné klinické praxi (15).

Orální imunoterapie (OIT) se provádí tak, že potravina vkomponovaná do určitého vehikula se postupně v průběhu týdnů ve stoupajícím množství polyká. Léčebné pokusy jsou zaměřeny především na arašidy, kravské mléko a vajíčko. Vedlejší reakce při OIT jsou poměrně časté (např. lokální pruritus, bolesti břicha, urtikárie) a někdy i závažné, systémové, vyžadující léčbu adrenalinem. Anafylaxe může vzniknout nejen v iniciační fázi, ale i při podávání udržovacích dávek. Efekt léčby, pokud se vůbec dostaví, má různě dlouhé trvání, jsou i situace, kdy poměrně rychle zase odezní.

Při sublinguální imunoterapii (SLIT) se aplikuje alergizující látka rozpuštěná v roztoku pod jazyk a po 2 minutách má být spolknuta. Podjazykové podání obchází trávicí proces v žaludeční sliznici a umožní přímý kontakt léčebného alergenu s antigen-prezentujícími dendritickými buňkami orální sliznice. Začíná se mikrogramovými dávkami alergenních proteinů a končí dávkami udržovacími v množství 1 až 10 mg. Léčba má své limity v poměrně malém objemu tekutiny udržitelném pod jazykem před jejím spolknutím. I tento léčebný způsob má svá selhání i rizika.

Epikutánní imunoterapie (EPIT) představuje inovativní způsob léčby potravinové alergie. Je předpoklad, že opakovaná lokální aplikace alergenu jemně iritovanou kůží aktivuje kožní Langerhansovy buňky a tím iniciuje následné děje, končící potlačením odpovědi efektorových buněk a navozením alergenové tolerance (16). Zatím se zkouší tato léčba na myších modelech, existuje i několik studií u dětí s alergií na mléko a arašidy, ale jejich výsledky nejsou přesvědčivé.

Souhrnně je možno tuto problematiku uzavřít s tím, že OIT i SLIT mohou navodit alergen

-specifickou toleranci vůči běžným potravinovým alergenům, zda podobně působí EPIT, se nelze zatím vyjádřit. Efekt léčby je větší u OIT, ale zde je současně i vyšší riziko vedlejších nepříznivých reakcí. Navozená tolerance je u většiny pacientů přechodná a k udržení léčebného efektu je zapotřebí terapii provádět opakovaně. Až u 20 procent léčených se nepodaří snášlivost alergizující potraviny navodit pro přetrvávající obtížně snesitelné vedlejší gastrointestinální účinky (15).

AIT atopického ekzému

Atopický ekzém je onemocnění s genetickou predispozicí ovlivňující vrozenou i adaptivní imunitní odpověď organismu pacienta vůči mnoha faktorům zevního prostředí, včetně alergenů, různých dráždivých látek a mikroorganismů. Je charakterizován vrozenou nebo získanou dysfunkcí epitelální kožní bariéry, která umožňuje penetraci alergenů a mikroby do kůže. Klíčovou roli v patogenezi ekzému hraje imunitní porucha. Většina ekzematiků má zvýšenou sérovou koncentraci imunoglobulinu IgE a pozitivní kožní prick testy s inhalačními nebo potravinovými alergeny. Ne vždy se však jedná o průkaz alergie, pozitivita nálezů nemusí být klinicky relevantní. Zatímco u nemocných s alergickou rýmou nebo astmatem může být alergická senzibilizace na pyly nebo roztoče potvrzena provokačními testy, u ekzému to není možné. U některých ekzematiků inhalace aeroalergenů nebo jejich přímý kontakt s kůží navozuje exacerbaci nemoci. To se týká až 1/3 pacientů alergických na roztoče, jsou-li vystaveni vlivu domácího prachu. Proto lze předpokládat, že u těchto nemocných by bylo možné alergeny iniciovaný rozvoj alergického kožního zánětu tlumit alergenovou imunoterapií (17).

Ve světovém písemnictví posledních několika desetiletí není studií hodnotících vliv AIT na ekzém mnoho, většinou se týkají roztočové léčby, pouze 9 z nich je placebem kontrolovaných a randomizovaných (sedmkrát SCIT, dvakrát SLIT). Pro heterogenicitu studovaných parametrů je obtížné udělat jednoznačný závěr.

Závěr

AIT je jedinou účinnou kauzální léčbou, která může modifikovat přirozený průběh alergických onemocnění a navodit vznik alergen-specifické imunologické tolerance. Vyrůstající dostupnost

autorizovaných alergenových léčivých produktů s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností

působí nejen vyšší prospěch pacientům, ale také zvyšuje u regulačních orgánů obecné akcep-

tování alergenové imunoterapie jako pevně stanovené a nezastupitelné součásti léčby alergie.

LITERATURA

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: AAAAI/EAACI/PRACTAL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288–1296.
2. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66(6): 725–732.
3. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 75–81.
4. Worm M, Rak S, de Blay F, et al. Sustained efficacy and safety of a 300 IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: result of double-blind, placebo controlled study. *Clin and Transl Allergy* 2014; 4: 7, <http://www.ctajournal.com/content/4/1/7>
5. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: What do we know? *Allergy* 2009; 64: 849–854.
6. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 886–893.
7. Didier A, Wahn U, Horak F, et al. Five grass pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1309–1324.
8. Dahl R, Roberts G, de Blic J, et al. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 92–104.
9. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2): 444–451.
10. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 35(6): 1494–1501.
11. Global initiative for asthma. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
12. Virchow JC, Becker V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315(16): 1715–1725.
13. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568–575.
14. Valovirta E, Cronjäger R, Peterssen TH, et al. Top-line results from the five-years landmark Grazax asthma prevention (GAP) trial in children. *Allergy* 2016; 71(suppl 102): 98–99.
15. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 973–982.
16. Mondoulet L, Dioszeghy V, Thebault C, et al. Epicutaneous immunotherapy for food allergy as a novel pathway for oral tolerance induction. *Immunotherapy* 2015; 7: 1293–1305.
17. Cox L, Calderon MA. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Is there room for debate? *J Allergy Clin Immunol in Practice* 2016; 4(3): 435–444.