

# Sublingválna alergénová imunoterapia v špecifickej liečbe alergií

MUDr. Katarína Bergendiová, PhD.

Pneumo-Alergo centrum, s. r. o., Bratislava

Špecifická alergénová imunoterapia je liečebný postup, pri ktorom sú do organizmu alergika postupne vpravované zvyšujúce sa dávky kauzálneho alergénu, ktorý je príčinou vzniku alergického ochorenia s cieľom znížiť jeho aktivitu. Špecifická alergénová imunoterapia navodzuje vznik klinickej i imunologickej tolerancie, má dlhodobý liečebný účinok, môže spôsobiť prevenciu progresie alergického ochorenia a zlepšovať kvalitu života alergických pacientov. Jednou z foriem špecifickej alergénovej terapie je aj forma tabletkovej sublingválnej liečby. Cieľom príspevku je poukázať na výhody a klinický účinok tejto liečby.

**Kľúčové slová:** špecifická alergénová imunoterapia, alergény, imunologická tolerancia.

## Sublingual allergen immunotherapy in the specific treatment of allergy

Specific allergen immunotherapy is a therapeutic procedure in which is in the allergic body served gradually increasing doses of the causal allergen. Allergen-specific immunotherapy induces the formation of clinical and immunological tolerance, the long-term therapeutic effect and can result in prevention of allergic disease progression and improve quality of life of allergic patients. One of the forms of specific allergen immunotherapy is also sublingual pills form of treatment. The aim of this paper is to highlight the benefits and clinical effect of this treatment.

**Key words:** specific allergen immunotherapy, allergens, immunologic tolerance.

Pediatr. prax, 2012, 13(5): 198–200

## Úvod

Prevalencia alergických ochorení v posledných desaťročiach stúpa, napr. prevalencia bronchiálnej astmy je uvádzaná okolo 5 %, údaje o prevalencii alergickej nádchy sú podľa viacerých autorov rôzne, ale kvalifikované odhady hovoria o 20 – 25 %. Podľa epidemiologických štúdií je známe, že až 60 – 80 % pacientov s bronchiálnou astmou má zároveň aj chronickú nádchu (1).

## Príčiny narastajúceho výskytu alergickej rinitídy a bronchiálnej astmy

Pestrý klinický obraz má svoj pôvod v multifaktoriálnej etiológii ochorenia. Genetické faktory, ktoré sú vo veľkej miere zodpovedné za vznik týchto ochorení, nemôžu vysvetliť prudký vzostup ich výskytu. Preto za hlavnú príčinu zvyšujúcej sa prevalencie sa považujú faktory a vplyvy vonkajšieho prostredia. Existujú dve základné hypotézy. V prvom rade sú to nové rizikové faktory, často označované ako „západný štýl života“. Patrí sem napríklad vplyv domáceho a pracovného prostredia, interiérov bytov a budov, kde trávime 95 % svojho života, znečistenie vonkajšieho prostredia, aktívne aj pasívne fajčenie a výživové návyky, tzv. westernizácia. Na druhej strane, k zvýšenej vnímavosti na vznik alergického ochorenia a recidivujúcich infekcií dýchacích ciest vedie (podľa hygienickej hypotézy) aj absencia ochranných faktorov typických pre starší, tradičný životný štýl.

## Diagnostika alergickej nádchy

Diagnóza alergickej rinitídy sa opiera o podrobnú anamnézu (symptómy, výskyt problémov, sezónnosť a závislosť od počasia), fyzikálne vyšetrenie a kožné testy, prípadne vyšetrenie špecifického IgE v sére. Kožné alergénové testy sa používajú na potvrdenie alergie – detekciu atopie – a jej špecifikáciu, čiže zistenie kauzálneho alergénu. Vyšetrenie alergén špecifického sérového IgE sa indikuje v prípadoch, keď nie je možné robiť kožný test, prípadne ako doplnenie kožného testu. Korelácia kožných a sérových testov zameraných na zistenie senzibilizácie nie je 100 %-ná, navyše pozitívna reakcia automaticky neznamená alergickú etiológiu ochorenia.

## Terapia alergického ochorenia

Terapia je komplexná a zahŕňa pri alergickej nádche, ako aj bronchiálnej astme rovnaké základné zložky:

- 1. Eliminačné opatrenia** môžu byť veľmi účinné pri alergickom type ťažkostí, najviac v počiatočnom štádiu, keď ešte nie je rozvinutá nešpecifická hyperreaktivita. Pri niektorých alergénoch je ale ich eliminácia nemožná, alebo veľmi náročná pre pacienta, ale aj jeho okolie.
- 2. Farmakoterapia alergickej rinitídy**
- 3. Špecifická alergénová imunoterapia (AIT)** je zatiaľ jediná používaná liečba, ktorá je schopná zvrátiť priebeh ochorenia. Je to podávanie kauzálneho alergénu v postupne stúpajúcich dávkach do dosiahnutia dosta-

točnej kumulatívnej dávky za účelom zmeny reakcie imunitného systému alergického jedinca a navodenie tolerancie alergénu. Klinická skúsenosť posúva jej indikáciu do včasnejších štádií ochorenia a hlavným argumentom je, že AIT nelieči rinitídu alebo bronchiálnu astmu, ale alergiu systémovo. Klinické štúdie poukazujú na vplyv AIT pri redukcii eozinofilného zápalu, prevencii rozšírenia senzibilizácie na ďalšie alergény, prevencii vzniku bronchiálnej astmy u pacientov s alergickou rinitídou, pri zmiernení symptómov astmy a rinitídy zároveň s redukcii liekov a pretrvávajúci efekt aj po jej ukončení. Jej nevýhodou je, že nie je v žiadnom prípade vhodná pre všetkých pacientov (2).

## Mechанизmus pôsobenia špecifickej alergénovej imunoterapie (AIT)

Alergické ochorenie vzniká v dôsledku nevyváženej imunitnej odpovede na alergén, keď sú tvorené alergén-špecifické protilátky IgE. Sú tvorené v B lymfocytoch a ich tvorba je závislá od vzniku pomocných Th2 lymfocytov produkujúcich vo zvýšenej miere interleukín IL-4, IL-5 a IL-13. Cieľom imunologického ovplyvnenia týchto procesov je normalizovať patologickú prevahu cytokínovej produkcie Th2 lymfocytov smerom k zvýšeniu tvorby cytokínov produkovaných Th1 lymfocytmi, predovšetkým interferónu INF- $\gamma$  a IL-12. V tomto smere zohrávajú významnú úlohu tzv. regulačné T lymfocyty (Treg). Potláčajú proliferáciu a expresiu cytokínov tvorených Th1 a Th2 lymfocytmi a ovplyvňujú aj

činnosť antigén-prezentujúcich buniek. Regulačné T lymfocyty definujeme na základe ich funkcie. Patria sem napr. CD4+CD25+ lymfocyty, ktoré exprimujú transkripčný faktor FOXP3, považovaný za veľmi dôležitý pre indukciu ich tvorby. Existujú tiež regulačné T lymfocyty (Treg1) exprimujúce interleukín IL-10 a transformujúci rastový faktor TGF- $\beta$ . Predpokladá sa, že tieto dva typy regulačných T lymfocytov hrajú v potlačení alergických symptómov najväčšiu úlohu. Ďalší typ regulačných T lymfocytov (Th3) produkuje IL-4, IL-10 i TGF- $\beta$  a vzniká v dôsledku orálnej aplikácie antigénu, napr. pri sublingválnej alergénovej imunoterapii (3, 4, 5).

Podľa posledných prác zaoberajúcich sa touto problematikou sa zdá, že špecifická imunoterapia vedie k vzniku regulačných T lymfocytov produkujúcich interleukín IL-10 alebo TGF- $\beta$  schopných potláčať imunitnú odpoveď mediovanú IgE protilátkami a vyvolávať produkciu protilátok IgG4 a IgA v B lymfocytoch (6). Imunomodulačný vplyv alergénovej imunoterapie zasahuje komplexne do celého reťazca alergickej reakcie, od prezentácie antigénu, zásah do dysbalancie cytokínovej produkcie Threg, Th0, Th1 a Th2 lymfocytov až po zníženie počtu a aktivity efektorových buniek zápalu v cieľových orgánoch (7).

Sublingválna alergénová imunoterapia pôsobí cestou slizničného lymfatického systému. Vzniká pri tom fyziologický mechanizmus orálnej tolerancie voči rôznym antigénom vonkajšieho prostredia. Alergén je zachytený dendritickými bunkami sliznice s následnou fagocytózou, makropinocytózou alebo endocytózou. Dendritické bunky potom dozrievajú a migrujú do proximálnych lymfatických uzlín, ktoré predstavujú špeciálne mikroprostredie, podporujúce indukciu slizničnej tolerancie prostredníctvom produkcie IgG4 blokujúcich protilátok a indukciu T lymfocytov so supresívnymi funkciami (8).

### Klinické a imunologické zmeny počas alergénovej imunoterapie

Množstvo kontrolovaných klinických štúdií, v ktorých bola použitá špecifická alergénová imunoterapia, ukázalo štatisticky významné zlepšenie alergických príznakov inhalačnej alergie už počas alergénovej imunoterapie.

Liečení pacienti vykazovali významné zmierňovanie prejavov rinitídy v porovnaní s placebom už štyri týždne od začiatku liečby (9). Ukázalo sa, že v porovnaní s placebom alebo s bežnou farmakoterapiou alergénová imunoterapia významne znižuje aj kožnú, nazálnu a bronchiálnu vnímavosť na alergény už po troch mesiacoch liečby (10).

Významný nárast špecifických IgG4 v sére (11) po alergénovej imunoterapii sa spájal so zvýšením IL10 a nárastom alergénšpecifických IgA v sére sa spájal

so zvýšením TGF $\beta$ . Okrem toho, lokálny nález Fox p3+CD25+ T lymfocytov v nazálnej a sublingválnej sliznici po imunoterapii v porovnaní s placebom svedčí tiež o možnej úlohe regulačných T lymfocytov v navodení alergénšpecifickej tolerancie u ľudí. Spoločne tieto štúdie skúmajúce subkutánnu a sublingválnu imunoterapiu naznačujú možnú včasnú úlohu alergénšpecifických regulačných T lymfocytov a inhibičných protilátok v procese včasného navodenia imunologickej tolerancie (12).

### Dlhodobé imunologické účinky po vysadení alergénovej imunoterapie

Niekoľko štúdií udáva dlhodobé imunologické výsledky po ukončení alergénovej imunoterapie. Účinok IL10 v navodení periférnej tolerancie spôsobuje v premenie triedy B lymfocytov na IgG4, ktoré majú inhibičné účinky blokovaním aktivity väzby na B lymfocyty uľahčenej protilátkami IgE a v inhibícii uvoľňovania histamínu na bazofiloch. Už dávnejšie bolo dokázané, že pretrvávajúca klinická účinnosť po subkutánnej imunoterapii peľmi tráv sa spája s pokračujúcou supresiou kožných odpovedí neskorej fázy navodených alergénmi spolu s inhibíciou lokálnej expície mRNA pre Th2cytokíny. V nedávnej kontrolovannej štúdiu zaoberajúcej sa subkutánnou imunoterapiou sa dlhodobá klinická tolerancia po vysadení liečby spájala s pretrvávaním IgGprotilátkovej inhibičnej aktivity séra voči väzbe komplexov IgE–alergén na B lymfocyty – markeru prezentácie antigénu uľahčenej protilátkami IgE. Tento účinok pretrvával aj po dvoch rokoch od vysadenia liečby popri poklese alergénšpecifických IgG1 a IgG4 v porovnaní s hodnotami v priebehu liečby. V nedávnej štúdiu venovanej sublingválnej imunoterapii peľmi tráv sa v skupine liečenej imunoterapiou pozorovalo progresívne paralelné zvýšenie špecifických protilátok IgG4 a blokujúcej aktivity protilátok IgE, ktoré pretrvalo aj počas dvojročného pozorovania po jej vysadení (13, 14).

### Alergénová imunoterapia a inhalačná alergia

Množstvo kontrolovaných klinických štúdií, v ktorých bola použitá špecifická alergénová imunoterapia, ukázalo štatisticky významné zlepšenie klinických príznakov inhalačnej alergie.

#### Alergická nádcha

Alergénová imunoterapia je účinná liečba alergickej nádchy, a to najmä u pacientov so sezónnou alergickou nádchou spôsobenou peľovými alergénmi, ale tak isto je účinná aj pri liečbe alergickej nádchy spôsobenej alergénmi roztočov, dokonca aj alergénov plesní a domácich zvierat

ako sú mačka a pes. Často sa u pacienta symptómy zlepšia, aj keď boli rezistentné na konvenčnú farmakoterapiu. Dôkazy naznačujú, že najmenej 3 roky alergén-špecifickej imunoterapie poskytujú priaznivé účinky u pacientov s alergickou nádchou, ktorej účinok môže pretrvávať niekoľko rokov po ukončení liečby, pričom môže tiež znížiť riziko pre budúci rozvoj astmy u týchto pacientov (15).

#### Bronchiálna astma

Pri použití špecifickej alergénovej imunoterapie bolo preukázané pri randomizovaných kontrolovaných štúdiách znižovanie klinického skóre príznakov alergickej bronchiálnej astmy a zlepšenie bronchiálnej hyperreaktivity u vyšetrovaných pacientov. Dôkazy tiež naznačujú, že alergén-špecifická imunoterapia môže zabrániť vzniku astmy u atopických jedincov (16).

#### Indikácie a kontraindikácie liečby

Alergénová imunoterapia je indikovaná vtedy, keď je alergologickým vyšetrením dokázaná prítomnosť alergie I. typu na pele, roztočie domáceho prachu, vzdušné plesne, zvieraciu srst a hmyzí jed. Klinickými prejavmi tohto typu alergie je alergická rinokonjunktivitída, alergická bronchiálna astma, reakcia na bodnutie hmyzom a prípadne aj atopický ekzém.

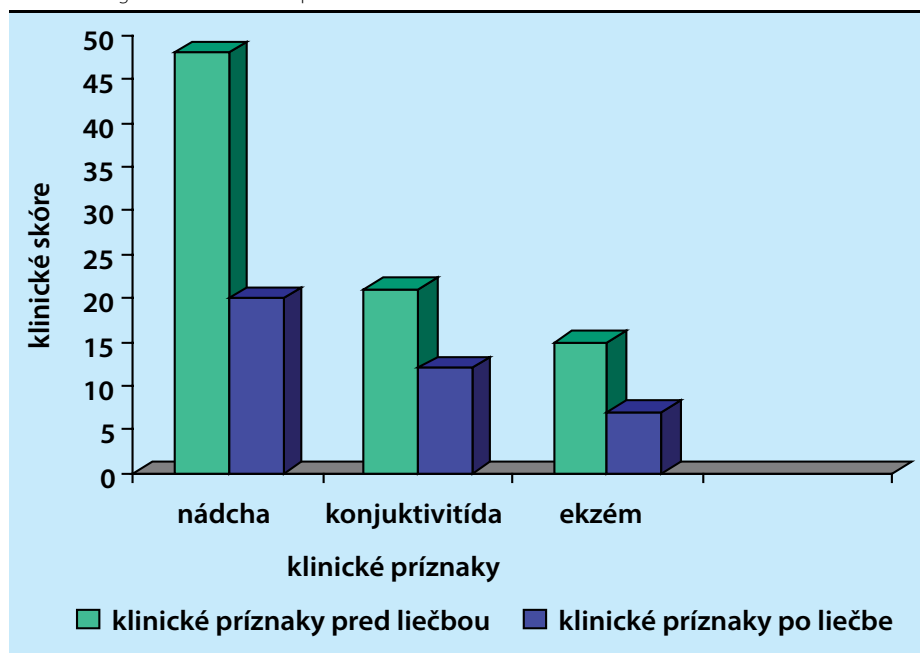
**Kontraindikáciou** pre túto liečbu sú klinicky závažné poruchy imunity, závažné kardiovaskulárne poruchy, malígne ochorenie, chronické infekcie, liečba beta-blokátormi, závažné poruchy psychiky a ťažká astma s trvalo zníženými pľúcnymi funkciami. Gravidita predstavuje len relatívnu kontraindikáciu, pričom by sa nemalo v tomto období s liečbou začínať, ale s udržiavacou liečbou je možné v tehotenstve pokračovať.

#### Účinnosť liečby

Špecifická alergénová imunoterapia je veľmi účinný liečebný postup pri alergii sprostredkovaný protilátkami typu IgE. Je to doteraz jediná kauzálna liečba, ktorá vedie k dlhodobo pretrvávajúcej tolerancii voči alergénom vzniknutým na základe normalizácie imunitnej odpovede organizmu. Bráni novej senzibilizácii a znižuje symptómy bronchiálnej hyperreaktivity u pacientov s bronchiálnou astmou a peľovou alergickou nádchou, ako to vidíme aj na grafe 1, kde sme vyšetrovali súbor našich pacientov pred alergénovou imunoterapiou a v ďalšom roku po jej užívaní.

Špecifická alergénová imunoterapia je účinná len vtedy, ak sú použité kvalitné, **tzv. štandardizované vakcíny**. Napríklad, vo forme tabletkovej sublingválnej liečby **sa nachádza extrakt zmesi trávových peľov** – reznáčka laločnatá (*Dactylis glomerata*), tomka vonná (*Anthoxanthum odoratum*), mätonoh trváci

**Graf 1.** Klinické príznaky alergie v našom súbore pacientov pred liečbou a po roku liečby sublingválnou alergénovou imunoterapiou



(*Lolium perenne*), lipnica lúčna (*Poa pratensis*), timotejka lúčna (*Phleum pratense*). Toto zloženie pokryje dostatočným spôsobom všetky potrebné alergény u pacientov alergických na pele (1, 17).

**Ďalšou podmienkou** účinnosti liečby je **spôsob aplikácie. Sublingválna aplikácia** je rovnako účinná ako subkutánná, má však pri porovnaní niektoré výhody – je menej riziková, skoro vôbec sa pri nej nevyskytujú celkové anafylaktické reakcie a umožňuje domácu liečbu. Podmienkou účinnosti je ale použitie podstatne vyšších terapeutických dávok (50 – 100-krát vyšších) v porovnaní s liečbou subkutánnou (18). Veľa výhod má pri užívaní u detí predškolského a školského veku.

Ďalšou podmienkou účinnosti alergénovej imunoterapie je jej **včasné začatie a dostatočne dlhé trvanie**. Čím sa skôr liečba začne, keď ešte nie sú prítomné chronické zmeny a komplikácie, tým je efekt lepší. Alergénová imunoterapia má prebiehať v trvaní 3 až 5 rokov, niekedy aj dlhšie, kontinuálne a nezávisle od ročného obdobia.

V priebehu alergénovej imunoterapie je potrebné dodržiavať **určité režimové opatrenia**. V niektorých prípadoch je vhodné i behom liečby užívať niektoré lieky – napr. antihistaminiká, antileukotriény či lokálne kortikoidy. Alergénová eliminácia alebo snaha o obmedzenie kontaktu s alergénmi musí byť neustále na pamäti a je ďalšou podmienkou úspešnosti liečby alergénovými vakcínami.

## Riziká liečby

Vzhľadom na to, že pri alergénovej imunoterapii je do organizmu vpravovaná látka, ktorá je príčinou alergie, nemôžeme vylúčiť ani pri správnej aplikácii možnosť vzniku nežiaducej

reakcie. Môžu sa vyskytnúť dva typy nežiaducich reakcií – miestne a celkové.

**Miestne reakcie** pri sublingválnej liečbe sa po aplikácii prejavujú pálením v ústach, eventuálne miernym opuchom sliznice. Pri opakovaných intenzívnejších miestnych reakciách sa odporúča liečbu pod clonou antihistaminík, prípadne znížiť dávku imunoterapie (19).

**Systémové reakcie** vznikajú predovšetkým pri injekčných formách aplikácie a rozvíjajú sa behom niekoľko minút po aplikácii. Prejavujú sa väčšinou ako generalizovaný pruritus, erytém, urtikária, nádcha, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, prípadne astmatická dýchavica alebo celková anafylaktická reakcia s hypotenziou a príznakmi kardiopulmonálneho zlyhania.

## Záver

Špecifická alergénová imunoterapia je veľmi účinný liečebný postup alergie sprostredkovaný protilátkami typu IgE. Je to doteraz jediná kauzálna liečba, ktorá vedie k dlhodobu pretrvávajúcej tolerancii voči alergénom vzniknutým na základe normalizácie imunitnej odpovede organizmu. Bráni novej senzibilizácii a znižuje symptómy bronchiálnej hyperreaktivity u pacientov s bronchiálnou astmou a peľovou alergickou nádchou. Mechanizmus ich pôsobenia nie je ešte do všetkých detailov známy, ale štúdium teoretických poznatkov i vývoj nových typov alergénových vakcín intenzívne pokračuje.

## Literatúra

1. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl. 82): 1–20.

2. Beasley R, Keil U, von Mutius E a kol. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet* 1988; 35(9111): 1225–32.
3. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Position paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116–134.
4. Schmidt-Weber CB, Blaser K. New insights into the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 525–530.
5. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl. 81): 11–14.
6. Petrisková J. SLIT-imunologické mechanizmy. Ako ich (ne) poznáme. *Klin Imunol Alergol* 2006; 15: 5–17.
7. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157–164.
8. Rybníček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergénovou imunoterapií. Praha: ČIPA 2004.
9. Payet-Jamroz M, Helm SL, Wu J, et al. Suppression of IgE responses in CD23-transgenic animals is due to expression of CD23 on non-lymphoid cells. *J Immunol* 2001; 166: 4863–4869.
10. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 922–932.
11. Blumberg G, Groes L, Dahl R. SQ standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy* 2011; 66: 178–185.
12. Blais M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 64–71.
13. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3 expressing cells and elevated allergen specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 598–606.
14. Durham SR, Emminger L, Kapp A, et al. Longterm clinical efficacy in grass pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 131–138.
15. James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Longterm tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 509–516.
16. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S306–13.
17. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C. PAT Investigator Group: Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855–859.
18. Moingeon P, Peltre G, Bergmann KC. Rationale for a five – grass pollen vaccine. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2008; 8(1): 12–14.
19. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl. 5): S147–334.
20. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(Suppl. 44): 4–30.

**MUDr. Katarína Bergendiová, PhD.**

*Pneumo-Alergo centrum, s. r. o.*  
Uzbecká 16, 821 06 Bratislava  
bergendiova@pneumoalergo.sk

