

Alergenová imunoterapie – praktické aspekty

doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D.

Oddělení alergologie a klinické imunologie a Ústav imunologie FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Specifická imunoterapie je léčebný postup s preventivními rysy, redukuje příznaky vyvolané alergenem a snižuje spotřebu symptomatické léčby. Hlavní indikace jsou alergická rinokonjunktivitida, dále bronchiální astma spojené s alergickou rinitidou a závažné reakce hypersenzitivity vyvolané alergií na jed blanokřídlého hmyzu.

Klíčová slova: imunoterapie, alergeny, anafylaxe.

Allergen immunotherapy

Specific allergen immunotherapy is a therapeutic procedure with preventive features, it can reduce symptoms triggered by allergen and reduce symptomatic therapy. Major indication are allergic rhinoconjunctivitis, occasionally rhinitis linked to bronchial asthma and severe hypersensitivity reaction induced by allergy to Hymenoptera venom.

Key words: immunotherapy, allergens, anaphylaxis.

Med. Pro Praxi 2010; 7(4): 174–176

Alergická onemocnění, mezi něž patří alergická rinitida a konjunktivitida, alergická bronchiální astma, atopický ekzém, potravinová alergie a anafylaxe, provází významný vzestup v incidenci během posledních 40 let. Jejich dopad na nemocnost, kvalitu života postižených jedinců a spotřebu léků je velmi významný zdravotnický, sociální a ekonomický problém. Proto je léčba těchto onemocnění věnována nebývalá pozornost. Preventivní opatření typu odstranění vyvolávajícího alergenu je možné spíše výjimečně, rozsáhlé možnosti farmakoterapie jsou neobvykle přínosné, avšak mají některé limitace. Tento přehledný článek je věnován přehledu nových informací o specifické alergenové imunoterapii (SIT), postupu s principem specifického potlačení hyperreakivity imunitního systému, který přináší pacientům léčebný efekt různého typu.

Princip SIT

SIT je léčebná metoda, kdy je pacientovi aplikována v určených intervalech definovaná dávka léčebného alergenového extraktu, připraveného ze zdroje alergenu, který způsobuje projevy alergické choroby. Cílem SIT je tedy snížit reaktivitu organismu na tento alergen, dosáhnout výrazného zlepšení příznaků nemoci, a dosáhnout některých preventivních účinků. Tato léčba se velmi často používá v kombinaci s ostatními léčebnými metodami (odstranění kontaktu s alergenem, použití farmakoterapie). Účinek SIT je poměrně variabilní, je závislý na diagnóze, závažnosti onemocnění, délce trvání choroby, věku a stavu pacienta, typu vyvolávajícího alergenu a na množství alergenů, na který je pacient přecitlivělý. Účinnosti SIT

byla již v současnosti ověřena dle moderních principů – podle zásad Evidence Based Medicine při léčbě alergické rinitidy a konjunktivitidy, některých forem průduškového astmatu (s výraznější alergickou složkou) a přecitlivělosti na jed blanokřídlého hmyzu. Předpokladem dobrého efektu je včasné zahájení SIT, které umožňuje uplatnění preventivního účinku léčby a brání progresi onemocnění a vzniku komplikací.

Alergeny

Alergeny použité při SIT jsou připravovány jako extrakty původních přírodních zdrojů. Při výrobě je zásadní dosáhnout dostatečné purifikace, očištění od balastních složek, schopnosti udat množství hlavních alergenů v extraktu a zároveň při dlouhodobé produkci tyto základní vlastnosti udržet. Tento proces se nazývá standardizace alergenu a je v současnosti vedoucím kritériem pro posuzování vhodnosti přípravku pro léčení alergiků. Tato výrobní procedura je velmi náročná a bohužel se odráží v poměrně vysoké ceně takto získaných léčebných přípravků.

Mechanismy účinku SIT

Současné znalosti o mechanismu SIT významně během posledních 20 let pokročily. Je zřejmé, že se jedná o komplexní proces ovlivněný mnoha faktory (typem alergenu, cestou jeho podání, použitým adjuvans, dávkou a trváním SIT a v neposlední řadě i genetickou dispozicí pacienta, typem alergického onemocnění a interakcí s přirozenou expozicí alergenům). Původní znalosti o pouhém potlačení tvorby IgE specifického pro daný alergen jsou významně rozšířeny spektrem znalostí o zásadní řídicí roli řady typů T lymfocytů a buněk schopných jim

prezentovat antigen. Nejedná se pouze o změnu nerovnováhy mezi dvěma populacemi pomocných T lymfocytů (Th1 a Th2), ale nepochybně se v potlačení specifické hyperreakivity uplatňují buňky s negativním potenciálem, nazývané regulační T lymfocyty. Změna specifické odpovědi na alergen je dále umožněna působením dendritických buněk, jako významné populace buněk prezentujících antigen. Především jejich specifická role pomohla osvětlit mechanismus a účinek SIT neinjekční, kdy je podáván alergen do sublingválního prostoru dutiny ústní s velmi dobrým účinkem.

Indikace a kontraindikace SIT

SIT patří pro svou komplexnost a jisté riziko nežádoucích reakcí do rukou specialistů – alergologa a imunologa. Tato léčba je však dlouhodobá a pro její nekomplikovaný a bezpečný postup je naprosto nezbytná spolupráce praktického lékaře pro děti a dorost i dospělých pacienty s lékařem, který SIT provádí.

SIT je tedy indikována při příznacích **alergické rinitidy spojené s konjunktivitidou a průduškového astmatu vyvolané kontaktem s příslušným aeroalergenem a u závažných celkových projevů alergie (anafylaxe) na jed blanokřídlého hmyzu**, pokud jsou splněny podmínky uvedené níže. Zahájení SIT předchází vždy důkladné vyšetření nemocného, zhodnocení situace (expozice alergenem) a ověření senzibilizace na hlavní alergen (obvykle metodou kožních testů alergenem nebo stanovení specifických IgE protilátek). Tato vyšetření a rozvahy vyžadují vybavení, poměrně rozsáhlé znalosti a zkušenosti a jsou prováděna v ordinaci alergologa.

Použití SIT u jiných onemocnění, jako jsou potravinové alergie, urtikarie a atopická dermatitis je intenzivně zkoumáno, avšak současné závěry studií ji zatím nedoporučují. Souhrn indikací a kontraindikací SIT uvádí tabulky 1 a 2.

Anafylaktické projevy vyvolané alergenem blanokřídlého hmyzu je syndrom, který vyžaduje téměř výhradně zahájení SIT. Tito pacienti, především se závažnými respiračními a/nebo oběhovými příznaky, jsou v přímém ohrožení života a SIT je jako vysoce účinná metoda léčebný postup život zachraňující.

Účinnost a bezpečnost SIT

Jako řada léčebných metod, SIT byla dlouhou řadu let prováděna, aniž by byl účinek doložen současnými moderními metodami, byl rozpoznáván na podkladě zkušenosti a orientační analýzy stavu pacientů. V současnosti je především na základě sledování klinického stavu pacienta a spotřeby úlevové medikace pomocí principu EBM doložen účinek na jmenované choroby. Současná metodika se potýkala s problémem identifikace spolehlivého ukazatele zdravotního stavu alergika, nicméně s použitím klasifikace zdravotního stavu (klinické vyšetření a dotazníky kvality života) a spotřeby úlevové medikace byl účinek SIT nepochybně prokázán. Je nutno zohlednit, že v současné době jsou používány postupy s aplikací parenterální – injekční s dlouhou tradicí, kdy důkazy o účinku a bezpečnosti jsou velmi spolehlivé. Poslední desetiletí přináší velké množství důkazů o účinku neinjekční, sublingvální terapie. V současné době je SIT považována za bezpečnou metodu, především díky kvalitní purifikaci alergenových extraktů a standardizaci jednotlivých alergenů, přesto nelze riziko nežádoucích účinků vyloučit, a to zvláště při s. c. aplikaci alergenů. Bylo snahou identifikovat rizikové faktory, vedoucí ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (tabulka 3).

Přesto, že procento pacientů, u kterých se objeví systémová reakce při SIT, je velmi nízké, je třeba provést veškerá opatření, která riziko nežádoucích účinků při SIT snižují. Je nutná kontrola zdravotního stavu pacienta, u astmatiků je před s. c. aplikací vakcíny indikováno alespoň orientační zhodnocení plicních funkcí výdecheměrem a pacient má být informován o okolnostech, kterým se má vyhnout při aplikaci vakcíny.

Po aplikaci musí pacient setrvat 30 minut pod dohledem lékaře, což je doba, která zajistí zachycení počátku rozvoje většiny systémových nežádoucích účinků.

Tabulka 1. Indikace SIT

a) přítomnost klinických projevů alergického onemocnění ve stadiu bez komplikací a ireverzibilních změn
b) potvrzení přecitlivělosti I. typu na konkrétní alergen pomocí kožních testů a/nebo vyšetřením specifických IgE protilátek
c) alergen se v rozhodující míře podílí na klinických potížích, pacient je alergický jen na omezený počet alergenů
d) alergen není možno účinně eliminovat z prostředí pacienta
e) je k dispozici kvalitní alergenová vakcína pro SIT, tj. vakcína standardizovaná nebo vakcína se spolehlivě prokázanou a literárně dokumentovanou účinností
f) nejsou přítomny zdravotní kontraindikace léčby (viz níže)
g) pacient přijme zásady a rizika SIT a je předpoklad jeho dobré dlouhodobé spolupráce
h) pacient by měl vždy být seznámen a souhlasit s ekonomickou zátěží související s léčbou

Tabulka 2. Kontraindikace SIT

a) klinicky závažné imunopatologické stavy jiné než atopie
b) maligní onemocnění
c) závažnější psychické poruchy
d) léčba beta-blokátory, a to i při topickém použití, např. oční kapky. U pacientů léčených beta-blokátory dlouhodobě (např. pro hypertenzi), je vhodné před zahájením SIT přejít na jiný druh léčby
e) nedostatečná spolupráce pacienta
f) těžké astma nedostatečně zvládané farmakoterapií a/nebo ireverzibilní obstrukce dýchacích cest (FEV1 trvale pod 70 % normy po adekvátní farmakologické léčbě). Výjimkou je přecitlivělost na hmyzí jed
g) závažné kardiovaskulární choroby, které zvyšují riziko nežádoucích reakcí po podání adrenalinu, výjimkou je přecitlivělost na hmyzí jed
h) závažné těžké celkové onemocnění (např. metabolické renální, hepatální, endokrinní), při kterém by SIT představovala neadekvátní zátěž a je předpoklad obtížného zvládnutí nežádoucí reakce
i) věková kritéria – děti pod 5 let věku a věk nad 60 let, výjimkou je přecitlivělost na hmyzí jed

Tabulka 3. Rizikové faktory při provádění SIT

■ chyby při dávkování (záměna jména, alergenů, koncentrace či dávky) a aplikaci (především i. v. podání)
■ vysoký stupeň přecitlivělosti (podle vyšetření senzibilizace)
■ první aplikace z nové šarže (balení) vakcíny, především u nestandardizovaných alergenů
■ aplikace vakcíny v době exacerbace alergických potíží nebo při akutním jiném onemocnění (např. infekce)
■ nedostatečně kompenzované astma, astmatické potíže v době aplikace vakcíny, závažná ventilační porucha
■ užívání beta-blokátorů sympatiku

Praktické provádění SIT

Zahájení léčby se u sezónní alergie v době akutních projevů nedoporučuje, nejlepší období je podzim. Vždy při provádění aplikace musí být pacient v dobrém zdravotním stavu. Průběh aplikace SIT se skládá z fáze úvodní, kdy jsou jednotlivé injekční dávky alergenů podávány přibližně v intervalu jednoho týdne, a léčby udržovací, kdy se dosažená dávka již nezvyšuje a interval aplikace je přibližně 4 týdny. Léčba je podávána celoročně dlouhodobě, a to minimálně po dobu 3 až 5 let. Ukončení léčby je posuzováno individuálně na základě jejího účinku. Předčasné ukončení je indikováno v případě výskytu závažných komplikací v průběhu léčby a v případě, že po 2 letech správně prováděné alergenové vakcinace není patrný efekt. V posledních letech se opět objevují doporučení podávat léčbu tzv. předsezónně, tzn. něko-

lik týdnů před očekávaným začátkem potíží. Tento postup však není součástí obecných doporučení. Alternativou může být podávání především parenterální v tzv. shlucích, clusterech aplikací během jedné ambulantní návštěvy, kdy počáteční fáze léčby se vzestupem dávky trvá kratší dobu. Účinnost a bezpečnost se neliší od aplikačních postupů pomalejších. Neinjekční aplikace alergenů je velmi atraktivní pro svoji neinvazivnost, možnost podávat ji v domácím prostředí a její dávkování je poněkud odlišné od aplikace injekční. Vědecky podložená data ukázala, že sublingvální aplikace (v podobě kapek nebo nově v podobě tablet) představují léčbu, která je velmi dobře tolerována a jejíž účinek se téměř shoduje s parenterální aplikací alergenů (s výjimkou léčby alergie na jed hmyzu). Pro uspokojivý účinek slizničně podávané vakcíny je však nutno podávat dávku podstatně

vyšší než u aplikace parenterální, což činí tuto léčebnou variantu výrazně dražší. V současnosti je v českém zdravotním systému sublingvální aplikační forma hrazena jen u dětí do 15 let.

Postupy ve speciální situaci

Specifická imunoterapie má i v dětském věku dobře doložen účinek a je dobře tolerovaná, a to jak v případech aeroalergenů, tak u hmyzích jedů. Ve věkové kategorii pod 5 let se však téměř nepodává pro nedostatek informací o účinnosti a bezpečnosti. Výhodou použití SIT v dětském věku je pro tento věk specifický preventivní účinek na vznik další senzibilizace a preventivní účinek na rozvoj bronchiálního astmatu u pacientů s alergickou rinitidou. Především sublingvální aplikační forma je v dětství dobře snášena. Těhotenství není kontraindikací SIT, nebyly nalezeny nežádoucí účinky na plod a matku v době gravidity. Po informování pacientky je možno v imunoterapii pokračovat (aplikace udržovacích dávek), ale tuto léčbu nezahajujeme. Podávání imunoterapie nemá pevně stanovenou horní věkovou hranici. Pacienti starší 55–60 let obvykle mají onemocnění způsobené aeroalergeny delší dobu, často s komplikacemi a mohou mít přidružená další onemocnění, a proto se tato léčba obvykle již nepodává. Naopak anafylaktické reakce způsobené alergií na složky jedu hmyzu jsou ve vyšším věku závažnější, a proto je alergenová imunoterapie i ve věku nad 60 let indikována. Za velmi podstatné lze považovat sledování zdravotního stavu pacienta, který je imunoterapií léčen, abychom předešli aplikaci ve stavu, který je již kontraindikací nebo který

by mohl léčbu komplikovat (např. zahájení léčby hypertenze betablokátory).

Alergenová imunoterapie může být kombinovaná s aplikací vakcín proti infekčním nemocem. V minulosti tradovaná dlouhá přerušení SIT v této situaci nemají žádné opodstatnění, je nutno se řídit jednotlivými doporučeními na příbalovém letáku léku, která u většiny výrobců terapeutických alergenů doporučují odstup aplikace SIT a očkování 1 týden.

Závěrem je nutno poznamenat, že alergenová imunoterapie je poměrně nákladná léčba. Byla provedena řada studií s farmako-ekonomickým zaměřením, jejichž výsledky nejsou zcela jednoznačné. Nicméně pokud je brán v potaz dlouhodobý a preventivní účinek této léčby, objevuje se řada důkazů o dobrém poměru ceny a přínosu pro pacienta (tzv. cost-effectiveness). Plné využití možností SIT však vyžaduje úzkou spolupráci praktického lékaře se specialistou, především je vysoká odpovědnost primární péče ve správné identifikaci vhodných pacientů pro imunoterapii a jejich včasné odeslání k vyšetření a léčbě.

Shrnutí

1. Alergická imunoterapie je preventivní imunomodulační léčba alergické rinitidy a konjunktivitidy, někdy spojené s astmatem a u pacientů se závažnou alergií na jed blanokřídlého hmyzu.
2. V průběhu a po ukončení je dokumentováno zlepšení příznaků alergického respiračního onemocnění a pokles spotřeby další úlevové medikace.

3. Imunoterapie osob s anafylaxií na jed hmyzu je velmi účinná, pacienti poté případně následující bodnutí dobře tolerují.
4. Aplikace alergenů při SIT je parenterální (aplikace v ambulanci alergologa) nebo sublingvální.

Podpořeno Výzkumným záměrem
MŠ 0021620812.

Literatura

1. Rybniček O, Seberová E, eds. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT). Tigis, 2009.
2. Standards for Practical Allergen-specific Immunotherapy. Allergy, 2006; Suppl 82, 61.
3. Sub-lingual Immunotherapy WAO Position Paper 2009. Allergy, 2009; Suppl. 91, 64.
4. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol, 2007; 120(3): S25–S85.
5. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J (eds). WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy, 1998; 53(44 Suppl): 1–42.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol, 2001; 108(5 Suppl.): S147–334.
7. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta – analysis. Clin Ther, 2000; 22: 351–358.
8. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunology, 2007; 119: 780–789.

doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D.
Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV a 3. LF UK Praha
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
kucera@fnkv.cz; petr.kucera@lf3.cuni.cz

