

# Dawka alergenów głównych w szczepionce alergenowej a skuteczność immunoterapii swoistej

Dr n. med.  
**Joanna Nizio-Mąsior**

kierownik ds. medycznych  
Allergopharma-Nexter

T E R A P I A

## A dose of major allergens in allergen vaccine and the efficacy of specific immunotherapy

### S U M M A R Y

WHO Position Paper 1998 recommend a maintenance dose of 5-20 µg of major allergen per injection for the most important allergen extracts. It is generally accepted that the most patients will have a good therapeutic response after 3-5 years of immunotherapy. It means a cumulative dose of 180-1200 µg of major allergen. EMA Guidelines recommend dose-response studies for allergen vaccines applying for registration. Up to now only few dose-response studies concerning SIT were published. Nevertheless clinical studies of vaccines with high dose of major allergens confirm the relationship between the efficacy of SIT, maintenance and cumulative dose of major allergen.

**Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1998r. zalecają optymalną dawkę podtrzymującą w ilości 5-20 µg alergenu głównego na jedno wstrzyknięcie dla wszystkich najważniejszych wyciągów alergenowych. Uznaje się, że większość pacjentów uzyska pełny efekt kliniczny po 3-5 latach immunoterapii. Oznacza to dawkę kumulacyjną alergenu głównego rzędu 180-1200g. Wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA) zalecają badania dawka-odpowieź szczepionek alergenowych ubiegających się o rejestrację. Dotychczas opublikowano niewiele takich badań. Niemniej jednak badania kliniczne szczepionek o wysokiej zawartości alergenów głównych dostarczają dowodów zależności efektu immunoterapii swoistej od dawki podtrzymującej i kumulacyjnej alergenu głównego.**

Nizio-Mąsior J.: Dawka alergenów głównych w szczepionce alergenowej a skuteczność immunoterapii swoistej. *Alergia*, 2012, 3: 40-42

W 2012 r. minęło 14 lat od opublikowania jednego z najważniejszych dokumentów w 100-letniej historii immunoterapii swoistej (SIT) – Stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [1]. Zalecono w nim, by zamiast dotychczasowego terminu „wyciąg alergenowy” używać określenia „szczepionka alergenowa”, aby podkreślić udokumentowany już wówczas wpływ na układ immunologiczny oraz łączność z terapią schorzeń zakaźnych i innych chorób na podłożu immunologicznym. W opisie metod standaryzacji szczepionek zwrócono uwagę na znaczenie pomiaru zawartości alergenów głównych w jednostkach wagowych.

Śmiało sformułowano zalecenia dotyczące optymalnej dawki podtrzymującej. Z dostępnych wówczas badań klinicznych wiadomo było, że immunoterapia niskimi

dawkami jest zwykle nieefektywna, zbyt wysokie zwiększają ryzyko działań niepożądanych. Pomiędzy tymi skrajnościami mieści się przedział dawek optymalnych. Mimo znacznego zróżnicowania optymalnych dawek alergenu głównego w różnych badaniach autorzy opracowania ustalili zalecaną dawkę podtrzymującą w ilości 5-20 µg na jedno wstrzyknięcie dla wszystkich najważniejszych alergenów, które to zalecenie pozostaje aktualne dla szczepionek podskórnych do dnia dzisiejszego.

**Nie odniesiono się wprost do łącznej dawki alergenu głównego podawanej podczas całej kuracji (dawki kumulacyjnej). Co więcej, autorzy podkreślili, że optymalny czas trwania immunoterapii pozostaje nieznany. Niemniej jednak uznano, że u większości pacjentów uzyska się pełny efekt kliniczny w ciągu 3 – 5 lat leczenia. Krótsze kuracje są mniej efektywne, wydłużenie leczenia powyżej 5 lat na ogół nie przynosi dodatkowych korzyści.**

Korzystając z podanej wcześniej dawki podtrzymującej łatwo przeliczyć, jakie dawki kumulacyjne szczepionki powinny być efektywne u większości pacjentów. Kuracja dawką 5-20 µg podawana raz w miesiącu przez 3 do 5 lat oznacza dawkę kumulacyjną rzędu 180 – 1200 µg. Co ciekawe, wydaje się, że wysokość obu tych dawek w porównywalny sposób wpływa na efekt SIT.

**Nie udowodniono, że można zrekompensować niską zawartość alergenu głównego w szczepionce wieloletnim leczeniem, ani że da się bezpiecznie podawać ponadstandardową dawkę podtrzymującą i skrócić kurację do np. 1 roku.**

W kolejnych latach opublikowano szereg badań dokumentujących skuteczność szczepionek alergenowych, których dawki podtrzymujące na ogół mieściły się w przedziale zawartości alergenu głównego 5-20 µg, a w przypadku niektórych szczepionek hypoalergenowych (alergoidów) nawet go przekraczały [2,3,4,5].

**Alergoizacja czyli modyfikacja chemiczna alergenu prowadząca do destrukcji epitopów B-komórkowych i redukcji alergeności przy zachowaniu immunogenności szczepionki pozwala bowiem na bezpieczne podawanie dawek alergenów wyższych niż w wyciągach niemodyfikowanych.**

Znaczenie dawki szczepionki zostało też podkreślone w aktualnych Wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA), obowiązujących wytwórców szczepionek alergenowych od 1 czerwca 2009r [6]. Po raz pierwszy zalecono w nich przeprowadzanie badań dawka-odpowieź, wymaganych od wielu lat w dokumentacji rejestracyjnej innych produktów leczniczych. O tym, jak duże jest to wyzwanie dla immunoterapii swoistej świadczy opublikowany w 2011r. raport Grupy Roboczej Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) na temat „relacji dawka-odpowieź w alergeno swoistej immunoterapii”[7]. Zestawiono w nim nieliczne jak dotąd, opublikowane badania tego typu. Zwraca uwagę ich ogromna heterogenność co do protokołów dawkowania, wyboru punktów końcowych (kliniczne, immunologiczne, ocena bezpieczeństwa) oraz brak jednolitej metodyki oznaczeń zawartości alergenów głównych w ekstrakcie. Dopiero badania projektowane w oparciu o Wytyczne EMA mogą dać nieco bardziej porównywalne wyniki. Niemniej jednak uzyskanie klasycznej krzywej dawka-odpowieź jest w immunoterapii trudniejsze niż w farmakoterapii, ponieważ kliniczne efekty leczenia pojawiają się po tygodniach lub miesiącach. Brak jest też obiektywnego parametru oceny skuteczności, który zastąpiłby wskaźnik objawów i leków.

## Program CREATE

Odrębne zagadnienie stanowi sama techniczna strona oznaczeń zawartości alergenów głównych w wyciągach alergenowych. Wyrażone w stanowisku WHO nadzieje na szybkie

wprowadzenie ogólnoświatowych wzorców alergenów głównych i jednolitych zestawów odczynników do ich oznaczeń do chwili obecnej się nie spełniły. Pewien postęp przyniósł program CREATE sponsorowany przez Komisję Europejską, prowadzony w latach 2001 – 2005. Poszukiwano oczyszczonych lub rekombinowanych alergenów głównych, które można ustanowić certyfikowanymi materiałami referencyjnymi. Do wstępnej analizy zakwalifikowano cztery alergeny: rBet v 1, rPhl p 5a, rDer p 2, rOle e 1. W drugim etapie skupiono się nad dwoma, pyłku brzozy i tymotki, które są produkowane w warunkach GMP (Good Manufacturing Practice). Kontynuację programu CREATE stanowi projekt BSP090 sponsorowany przez Program Standaryzacji Biologicznej Europejskiego Dyrektoriatu ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej. W jego ramach potwierdzono identyczność wytypowanych alergenów rBet v 1 i rPhl p 5a z naturalnymi izoformami zarejestrowanymi w bazie Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (IUIS). Sprawdzone też aktywność biologiczną po liofilizacji testem aktywacji bazofilów.

**Docelowo alergeny rBet v 1 i rPhl p 5a mają być ustanowione Biologicznymi Preparatami Referencyjnymi Farmakopei Europejskiej. Gdy to nastąpi, będą stanowić obowiązkowe dla wszystkich producentów szczepionek wzorce do oznaczeń zawartości alergenów głównych w szczepionce. Drugim celem projektu była walidacja zestawów przeciwciał monoklonalnych do oznaczeń tych alergenów prowadzona w wiodących laboratoriach europejskich. [8]**

## Badania skuteczności immunoterapii

Wiodący producenci szczepionek alergenowych od wielu lat prowadzą oznaczenia alergenów głównych korzystając z własnych zestawów przeciwciał monoklonalnych. Prace firmy Allergopharma rozpoczęły się już w latach 90-tych ubiegłego wieku, a pierwsza publikacja ich wyników zbiegła się w czasie z ogłoszeniem Stanowiska WHO [9].

Szczepionki Allergovit i Novo-Helisen Depot zostały zarejestrowane przed wejściem w życie Wytycznych EMA, niemniej jednak w ich dokumentacji klinicznej istnieje szereg przesłanek zależności efektu od dawki.

Opublikowane w 2005r. badanie obserwacyjne objęło 2047 pacjentów odczulanych co najmniej jedną szczepionką Allergovit (18 składów standardowych). Oceniano efekt kliniczny w skali analogowej oraz zużycie leków objawowych po 1 roku lub 1 sezonie leczenia. Istotną poprawę odnotowano u 81% pacjentów. Po zrealizowaniu schematu dawkowania Allergovitu zawartego w ulotce podana zostaje dawka kumulacyjna rzędu 12 000 TU. W 136 kwestionariuszach podano tylko dawkę w granicach 9 000 TU („grupa niskiej dawki”), w 1080 dawkę standardową od 9 000 TU do 15 000 TU, a w 1163 przypadkach dawkę powyżej 15 000 TU („grupa wysokiej dawki”). Pacjenci z „grupy niskiej dawki” wykazali według skali objawów mniejszą poprawę (mediana +2; 95% przedział ufności 2 - 2) niż 2 pozostałe grupy, pomiędzy którymi nie stwierdzono żadnej różnicy (grupa dawki standardowej: mediana +3; 95% przedział ufności 3 - 4; grupa wysokiej dawki: mediana +3; 95% przedział ufności 3 - 3). Wynik ten potwierdził się również poprzez zmniejszenie częstości przyjmowania leków, istotne dla objawów conjunctivitis ( $p < 0,001$ ) i rhinitis ( $p = 0,004$ ) (Tabela 1).

Ze względu na różne składy szczepionek dawki zostały podane w jednostkach terapeutycznych (TU). Stężenie fiołki A Allergovitu wynosi 1000 TU/ ml, fiołki B 10 000 TU/ ml. Dawka kumulacyjna 9 000 TU oznacza w praktyce, że u pacjenta nie udało się wyjść poza przedostatnią dawkę ze schematu leczenia początkowego – 0,3 ml stężenia „B” [10]

Podobne spostrzeżenia poczyniono w badaniu obserwacyjnym prowadzonym w oparciu o 584 ankiety uzyskane od 523 pacjentów, odczulanych przez rok szczepionką Novo-Helisen Depot. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną szczepionkę pyłkową (różne składy) lub z wyciągiem roztoczy kurzu domowego. W 75% przypadków szczepionki pyłkowe były podawane całorocznie. Celem oceny wpływu dawkowania szczepionki na wynik leczenia dawkę kumulacyjną podawaną w ciągu jednego roku SCIT zróżnicowano na: „dawkę niską”, „dawkę standardową” i „dawkę wysoką”. Zgodnie z tym podziałem dorosłych i dzieci przyporządkowano do trzech oddzielnych grup dawkowania (Tabela 2).

Ogółem, we wszystkich „grupach dawkowania” po pierwszym roku mediana VAS obniżyła się u dzieci z ‘8’ do ‘3’, a u dorosłych z ‘8’ do ‘4’ ( $p < 0,01$ ). Skuteczność u dorosłych w grupie „niskiej dawki” była istotnie statystycznie niższa po względem mediany VAS, podczas gdy poprawa w grupach „dawki standardowej” i „wysokiej” była wyższa (test Mann-Whitney-U;  $p < 0,01$ ), ale nie różniła się pomiędzy grupami [11]. Uwzględniając fakt, że fiołka „3” szczepionki NHD ma stężenie 5 000 TU/ ml, uzyskane wyniki oznaczają, że w immunoterapii przedsezonowej dawki maksymalne poniżej 0,2 ml stężenia „3”, a w całorocznej dawki podtrzymujące poniżej 0,4 ml stężenia „3” są obciążone dużym ryzykiem niepowodzenia SIT.

O ile prowadzone przez rok badania obserwacyjne pozwalają odnieść się do wysokości dawki podtrzymującej, prace obejmujące pełną 3-letnią kurację dokumentują wpływ dawki kumulacyjnej na efekt odczulania. Przykładem może być prospektywne randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą którym objęto 120 pacjentów uczulonych na pyłek traw. 60 chorych otrzymywało 3 kuracje przedsezonowe aktywnym preparatem Allergovit oraz całorocznie dawki podtrzymujące placebo, druga grupa otrzymywała według tego schematu aktywny preparat. Oceniano zbiorczy wskaźnik nasilenia objawów i zużycia leków (SMS) w sezonie pylenia traw. W pierwszym roku nie stwierdzono różnic SMS pomiędzy grupami, w drugim roku SMS był niższy u odczulanych całorocznie o 27,9% ( $P = 0,063$ ), a w trzecim roku o 42,7% ( $p = 0,012$ ). Redukcja SMS korelowała z dawką kumulacyjną szczepionki (66 704TU u aktywnie odczulanych przedsezonowo vs 157 656TU u odczulanych całorocznie)[12]. W tym wypadku można ściśle określić zależność efektu od dawki kumulacyjnej alergenu głównego traw Phl p 5, którego zawartość w dawce podtrzymującej szczepionki, 0,6 ml stężenia „B” (6000TU) wynosi 25 µg. Grupa odczulana przedsezonowo otrzymała dawkę kumulacyjną ok. 277 µg, natomiast odczulani całorocznie ok. 664 µg.

**Obie grupy osiągnęły istotną poprawę w stosunku do sezonu pylenia przed odczulaniem, natomiast dzięki wyższej dawce kumulacyjnej alergenu (dawka podtrzymująca była w obu grupach jednakowa, zgodna z ChPL szczepionki) u odczulanych całorocznie odnotowano większą redukcję SMS w drugim i trzecim roku (różnica istotna statystycznie i klinicznie).**

W kolejnym badaniu 50 dzieci i nastolatków (25 dziewcząt; wiek 5-18 lat) z alergicznym rhinoconjunctivitis +/- astmą oskrzelową, indukowanym A. alternata zrandomizowano do grup otrzymujących szczepionkę alergenową (Novo-Helisen Depot, A. alternata 100%) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był połączony wskaźnik nasilenia objawów i zużycia leków (SMS). Trzyletnie badanie ukończyło 45 dzieci. Mimo braku istotnej statystycznie różnicy w pierwszym roku, SMS obniżył się znamienne w drugim i trzecim roku (odpowiednio o 38,7% oraz 63,5% w porównaniu do placebo;  $p < 0,001$  w każdym roku). Spadek nasilenia objawów był skojarzony z istotną poprawą jakości życia ( $p < 0,05$ ) oraz redukcją wrażliwości w donosowej próbie prowokacyjnej. Średnia dawka kumulacyjna szczepionki podana w ciągu 3 lat SIT wyniosła 24,6 ml (zakres 21,8-31,6 ml), co odpowiada 123 000 TU (zakres 109 000 – 158 000 TU). Zawartość alergenu głównego Alt a 1 w dawce podtrzymującej Novo-Helisen Depot, 1 ml stężenia „3” (5000

TU) wynosi 8 µg. Tak więc średnia dawka kumulacyjna tego alergenu podana podczas 3-letniej kuracji wyniosła ok. 197 µg. Mimo stałej dawki podtrzymującej, która osiąga się już w pierwszym roku terapii, dopiero przyrost dawki kumulacyjnej w drugim i trzecim roku SIT przełożył się na istotną statystycznie i klinicznie różnicę w porównaniu do placebo [13].

## Podsumowanie

Nie tracą aktualności zalecenia zawarte w Stanowisku WHO z 1998 r. – optymalna dawka podtrzymująca alergenu głównego w szczepionce iniekcyjnej mieści się w przedziale 5 – 20 µg.

Drugim istotnym warunkiem sukcesu terapeutycznego immunoterapii jest wysoka dawka kumulacyjna alergenu podana podczas całej, co najmniej trzyletniej kuracji.

Trwa podsumowanie wyników programów Unii Europejskiej, które wyłoniły wzorcowe rekombinowane alergeny główne pyłku brzozy i tymotki oraz zestawy ELISA do ich oznaczania. Do czasu przyjęcia ich jako Biologicznych Materiałów Referencyjnych Farmakopei Europejskiej należy opierać się na danych z własnych oznaczeń wytwórców szczepionek.

**Stosowanie szczepionek o udokumentowanej zawartości alergenów głównych, odpowiadającej zaleceniom WHO, zwiększa szanse sukcesu terapeutycznego SIT.**

□

**TABELA 1** Procentowa redukcja częstości przyjmowania leków łagodzących poszczególne objawy w zależności od dawki kumulacyjnej szczepionki Allergovit

Objawy	Grupa niskiej dawki	Grupa dawki standardowej	Grupa wysokiej dawki
	< 9 000 TU	9 000 - 15 000 TU	> 15 000 TU
	<b>Redukcja zużycia leków w x% kwestionariuszy</b>		
conjunctivitis	33%	57%	56%
rhinitis	43%	59%	59%
astma	25%	32%	35%
neurodermatitis	29%	34%	30%

Badania własne ALLERGOPHARMA

**TABELA 2** Przyporządkowanie pacjentów (n=357) do różnych grup dawkowania\*

--	--	--	--

	<b>Niska dawka</b>	<b>Dawka standardowa</b>	<b>Wysoka dawka</b>
Pyłki przedsezonowo	< 6,325 TU	>16,325 TU	-
Pyłki całorocznie	<16,325 TU	26,325 – 45,325 TU	> 55,825 TU
Roztocza całorocznie	<16,325 TU	26,325 – 57,825 TU	> 67,825 TU
Dorośli (n)	96	134	31
Dzieci (n)	30	61	5

\*Pominięto 166 kwestionariuszy od 86 pacjentów, którzy otrzymali dawki pomiędzy „niską”, „standardową” i „wysoką”.

### Badania własne ALLERGOPHARMA

Pracę nadesłano: 2012-10-06

Zaakceptowano do druku: 2012-10-19

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)