

# Długotrwałe efekty immunoterapii alergenowej.

Prof. dr hab. n. med.  
**Krzysztof Kowal**

Klinika Alergologii i Chorób  
Wewnętrznych  
Zakład Alergologii i Immunologii  
Doświadczalnej  
UM Białystok

T E R A P I A

## The long-lasting effects of allergen immunotherapy

### S U M M A R Y

Allergen immunotherapy is the only therapeutic option which modifies natural course of allergic diseases. Efficacy of allergen immunotherapy was demonstrated in allergic diseases such as allergic rhinitis, conjunctivitis, asthma, some types of atopic dermatitis as well as in Hymenoptera venom allergy. In addition to clinical improvement allergen immunotherapy provides also prophylactic benefits including protection against additional sensitizations and against asthma development in allergic rhinitis patients. Recently performed studies have demonstrated that appropriately performed allergen immunotherapy using well standardized vaccines can produce clinical and prophylactic improvements which persist after finishing the course of immunotherapy.

**Immunoterapia alergenowa jest jedyną przyczynową metodą leczenia chorób alergicznych. Skuteczność kliniczną immunoterapii alergenowej wykazano w chorobach alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek, astma alergiczna, niektórych postaciach atopowego zapalenia skóry i alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Oprócz poprawy klinicznej wykazano również istotny efekt profilaktyczny polegający na zmniejszeniu ryzyka powstawania nowych uczuleń oraz astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Badania ostatnich lat wykazują, iż przy zastosowaniu dobrze wystandaryzowanych szczepionek i przy odpowiednim prowadzeniu szczepień korzystny efekt kliniczny i profilaktyczny utrzymuje się wiele lat po zakończonym kursie immunoterapii.**

Kowal K.: Długotrwałe efekty immunoterapii alergenowej. *Alergia*, 2015, 4: 17-19

Choroby alergiczne są chorobami przewlekłymi rozpoczynającymi się najczęściej w wieku dziecięcym i trwającymi przez całe życie. Niestety dostępne środki farmakologiczne pozwalają jedynie na leczenie objawowe, nie wpływając na naturalny przebieg choroby [1]. Immunoterapia alergenowa (ang. Allergen Immunotherapy – AIT) jest skuteczną metodą leczenia chorób alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, astma alergiczna czy uczulenie na jady owadów błonkoskrzydłych [1,2]. Skuteczność AIT wykazano również w atopowym zapaleniu skóry z uczuleniem na alergeny całoroczne [3,4].

Pierwsze kontrolowane badanie wykazujące skuteczność AIT pojawiło się przeszło 50 lat temu [5]. Wkrótce potem ci sami autorzy wykazali zależność efektów AIT od dawki

stosowanego ekstraktu alergenowego podkreślając jednocześnie brak skuteczności zbyt niskich dawek [6].

Badania te opierały się na stosunkowo niewielkich grupach chorych, a AIT wykonywana była z zastosowaniem słabo standaryzowanych ekstraktów alergenowych. Niemniej jednak te pionierskie eksperymenty pokazały kierunki prowadzenia dalszych badań w celu udokumentowania skuteczności AIT oraz pokazania wszystkich płynących z niej korzyści.

## Korzystne efekty AIT w trakcie jej trwania

W ciągu ostatnich 50 lat pojawiło się wiele publikacji prezentujących badania kliniczne z zastosowaniem dobrze wystandaryzowanych ekstraktów alergenowych w kontrolowanych placebo, randomizowanych, zaślepionych próbach. Te badania na dużych grupach chorych wykazały korzystny efekt kliniczny przejawiający się zmniejszeniem objawów nieżytu nosa, zapalenia spojówek i/lub astmy oraz możliwość redukcji stosowanych leków u chorych na alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek i/lub astmę alergiczną [7-11]. Już na podstawie tej reprezentatywnej grupy badań można zauważyć, że skuteczność kliniczną wykazano zarówno w odniesieniu do alergenów sezonowych jak i całorocznych, przy zastosowaniu immunoterapii przedsezonowej jak i całorocznej, stosując ekstrakty natywnych alergenów jak i alergoidy, za pomocą AIT podawanej podskórnie jak i podjęzykowo [7-11]. Podobnie jak w pierwszych badaniach sprzed 50 lat, stosując dobrze wystandaryzowane szczepionki, wykazano zależność skuteczności AIT od dawki [7].

Szereg dalszych prac skupiło się na efekcie AIT u chorych na astmę alergiczną.

- **U tych chorych wykazano korzystny wpływ AIT nie tylko na objawy kliniczne ale również na nadreaktywność oskrzeli mierzoną odpowiedzią na prowokację wziewną histaminę czy metacholinę oraz na prowokację wziewną swoistym alergenem [12].**
- **Ponadto wykazano korzystny efekt AIT na funkcję płuc jak również możliwość redukcji liczby zaostrzeń [12].**
- **U chorych na cięższe postaci astmy wykazano, iż AIT może ułatwić redukcję dawki kortykosteroidów wziewnych zachowując jednocześnie kontrolę astmy [13,14]. Ten efekt obserwowano zarówno przy stosowaniu natywnych ekstraktów alergenowych jak i alergoidów [13,14].**

Oprócz wpływu na objawy kliniczne wykazano również prewencyjne działanie AIT przejawiające się zapobieganiem powstawania nowych uczuleń jak również zmniejszeniem ryzyka rozwoju astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa.

W grupie 22 dzieci poniżej 6 roku życia, uczulonych jedynie na alergeny roztoczy kurzu domowego, trwająca 3 lata AIT związana była ze znamienne mniejszą liczbą nowych uczuleń na inne alergeny wziewne w porównaniu z grupą 22 dzieci bez AIT [15]. Po trzech latach obserwacji nowe uczulenia stwierdzono u wszystkich dzieci, które nie były leczone AIT, a jedynie u połowy dzieci otrzymujących AIT [15]. Podobny efekt obserwowano w trakcie 6-letniej AIT u dzieci w wieku 5-8 lat chorych na alergiczny nieżyt nosa i uczulonych na roztocza kurzu domowego, gdzie na koniec badania nowe uczulenia stwierdzono u 24.6% odczulanych i 66.7% nieodczulanych dzieci [16]. Inni badacze pokazali, iż w trakcie 2-letniej obserwacji chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na roztocza kurzu domowego AIT zmniejszało nadreaktywność oskrzeli na metacholinę [17]. W tym badaniu wykazano, iż u osób w wieku 10-38 lat chorych na alergiczny nieżyt nosa, u których stwierdzono w badaniu wyjściowym nadreaktywność oskrzeli na metacholinę w ciągu 2 lat obserwacji u 9% nie otrzymujących AIT rozwinęło objawy kliniczne astmy, podczas gdy żdana z osób leczonych AIT nie miała takich objawów.

Wiązało się to ze zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli obserwowanym u osób odczulanych i brakiem poprawy u osób leczonych farmakologicznie.

Podsumowując te wybrane prace można stwierdzić, iż AIT jest skuteczną metodą leczenia alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i astmy alergicznej redukując objawy kliniczne i pozwalając na zmniejszenie stosowanych leków. U chorych na astmę alergiczną dodatkowo ma korzystny wpływ poprzez zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli i możliwość poprawy funkcji płuc. Ponadto AIT zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych uczuleń oraz astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa.

## Odległe efekty AIT

Immunoterapia alergenowa jest obecnie jedyną znaną metodą leczenia chorób alergicznych, która zmienia ich naturalny przebieg, a 3-5 letni kurs immunoterapii wywiera efekty, których korzyść może być stwierdzana również po zakończeniu leczenia. Dotychczas mamy dane z kontrolowanych badań oceniających efekty AIT po kilku latach od zakończenia cyklu AIT. Niestety niewiele badań pozwala na ocenę chorych w okresie kilkunastu i więcej lat po zakończeniu AIT. Badania długoterminowych efektów AIT dotyczą różnych rodzajów szczepionek i schematów leczenia.

### Immunoterapia alergenami roztoczy

W badaniu, do którego włączono 146 dzieci i dorosłych (średnia wieku 18 lat) chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę alergiczną uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego 3-letnia AIT pozwoliła na osiągnięcie istotniej poprawy klinicznej polegającej na zmniejszeniu intensywności objawów oraz redukcji konsumpcji leków przeciwalergicznych. W badaniu tym stosowano ekstrakt alergenowy *Dermatophagoides pteronyssinus*/*Dermatophagoides farinae* adsorbowany na wodorotlenku glinu, a dawka podtrzymująca zawierała 6.4 mcg alergenów głównych tych roztoczy.

Taki sposób leczenia pozwolił na uzyskanie korzystnego efektu klinicznego utrzymującego się 2 lata po zakończeniu trzyletniej AIT [18]. Podobnie po tym pięcioletnim okresie leczenia i obserwacji skalkulowane ryzyko pojawienia się astmy u chorych nie mających astmy w trakcie rozpoczęcia badania było 3.5-krotnie mniejsze u osób odczulanych w porównaniu z osobami nieodczulаныmi [18].

### Immunoterapia alergenami sezonowymi

Korzystne efekty kliniczne obserwowane były także w AIT u chorych uczulonych na alergeny sezonowe. Duże badanie oceniające skuteczność trzyletniej AIT u chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek uczulonych na alergeny traw wykazało utrzymywanie się korzystnego efektu klinicznego 3 lata po zakończeniu leczenia [19]. Zastosowanie w tym badaniu wysokiej dawki preparatu alergoidu uzyskanego w oparciu o chemiczną modyfikację ekstraktu alergenowego sześciu traw pozwoliło na uzyskanie utrzymującego się 3 lata korzystnego efektu klinicznego tj. przeszło 80% redukcji stosowanych leków i blisko 90% zmniejszenie natężenia objawów w sezonie pylenia w porównaniu z grupą kontrolną. Utrzymujący się po 4 latach od zakończenia trzyletniej AIT, korzystny efekt kliniczny wykazano także w grupie 25 dorosłych i dzieci, włączonych do badania w wieku 13-62 lat, chorych na alergiczny nieżyt nosa. Wszyscy chorzy uczuleni byli na *Parieratia* i otrzymywali przez 3 lata szczepionkę zawierającą alergoid powstały w wyniku chemicznej modyfikacji ekstraktu tej byliny w schemacie całorocznym [20]. Kolejne badanie, do którego włączono dzieci w wieku 5 do 16 lat, oceniało znacznie bardziej odległe efekty trzyletniej, przedsezonowej immunoterapii szczepionką zawierającą alergoid ekstraktu 6 traw u dzieci w wieku szkolnym chorych na alergiczny nieżyt nosa [21]. W tym badaniu ocenę przeprowadzono aż 12 lat po zakończeniu AIT.

Wykazano utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy w porównaniu z grupą leczoną placebo zarówno po 6 jak i 12 latach od zakończenia AIT [21]. Poprawa kliniczna wiązała się również z redukcją stosowanych leków. Ponadto w grupie chorych leczonych AIT wykazano mniej dodatkowych uczuleń oraz mniejszy odsetek astmy po 12 latach od zakończenia AIT [21]. Podobny efekt obserwowano w przypadku całorocznej AIT szczepionkami zawierającymi adsorbowane na wodorotlenku glinu ekstrakty traw lub brzozy u dzieci w wieku 6-14 lat chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek [22]. W badaniu tym oceniono 147 chorych siedem lat po zakończonym okresie leczenia, z czego 79 było leczone AIT przez 3 lata, a 68 otrzymywało w tym okresie jedynie farmakoterapię.

Wykazano, iż w grupie leczonej AIT w porównaniu z grupą kontrolną istotna redukcja objawów utrzymywała się 7 lat po zakończonym kursie AIT. Ryzyko zachorowania na astmę w tym okresie było 2.5 raza mniejsze u osób leczonych AIT.

## **Immunoterapia alergenami zwierząt domowych**

Odległy efekt trzyletniej AIT na nadreaktywność oskrzeli oceniano u chorych uczulonych na alergeny zwierząt domowych 5 lat po zakończonej AIT [23].

## **Nadwrażliwość oskrzeli**

Uzyskana w trakcie trzyletniej AIT redukcja nadreaktywności oskrzeli, oceniana w trakcie dooskrzelowej próby prowokacyjnej z histaminą, utrzymywała się pięć lat po zakończonej immunoterapii. Podobnie kształtowała się intensywność objawów klinicznych raportowana przez chorych. Korzystne efekty AIT na nadreaktywność oskrzeli wykazano także w przypadku zastosowania prowokacji zimnym powietrzem [24]. Dzieci uczulone na roztocza kurzu domowego i wykazujące nadwrażliwość oskrzeli na zimne powietrze odczulane były przez 24 miesiące. Już w trakcie AIT obserwowano protekcyjny efekt tego typu leczenia na prowokowany zimnym powietrzem skurcz oskrzeli. Uzyskana poprawa utrzymywała się 12 miesięcy po zakończonym kursie AIT.

## **Immunoterapia podjęzykowa**

Ocena poprawy klinicznej przy zastosowaniu podjęzykowej AIT u chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego wykazała istotną poprawę utrzymującą się do 6 lat po zakończonym kilkuletnim cyklu AIT [25]. Utrzymywanie się efektu klinicznego zależało od długości okresu trwania AIT i było dłuższe u chorych leczonych przez 4 lub 5 lat w porównaniu z chorymi leczonymi 3 lata. U wszystkich chorych obserwowano nawrót dolegliwości, który jednak odpowiadał korzystnie na ponowny kurs AIT, a poprawa pojawiała się szybciej niż w pierwszym cyklu AIT.

Odległy efekt u dzieci chorych na astmę alergiczną oceniony został również w badaniu retrospektywnym [26]. W badaniu tym oceniono grupę chorych odczulanych w dzieciństwie, średnio 9 lat po zakończonej AIT i porównano je z dziećmi chorymi na astmę i nigdy nie odczulanymi. Wykazano, iż w grupie osób nigdy nie odczulanych znacznie częściej występują objawy astmy podczas gdy osoby odczulane w dzieciństwie miały znacznie łagodniejszy przebieg astmy. Podobnie intensywność leczenia była znamienne większa u chorych nigdy nie odczulanych w porównaniu z chorymi odczulanymi w okresie dzieciństwa.

Próba oceny odległych efektów leczenia alergii sezonowych w zależności od rodzaju AIT wskazuje na korzystniejszy efekt całorocznego schematu w porównaniu ze schematem przedsezonowym [27].

Ocena przeprowadzona 15 lat po zakończonym leczeniu u dorosłych chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek wykazała, iż trzyletnia AIT stosowana w schemacie całorocznym była skuteczniejsza niż trzyletnia AIT stosowana w schemacie przedsezonowym.

Powyżej przedstawione prace wskazują na dobrze udokumentowany długotrwały efekt iniekcyjnej AIT zarówno w odniesieniu do redukcji objawów i konsumpcji leków jak również w profilaktyce nowych uczuleń oraz rozwoju astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Te korzystne efekty dotyczą zarówno dzieci jak i dorosłych, w alergii całorocznej jak i sezonowej. Obserwuje się je przy zastosowaniu AIT w schemacie przedsezonowym jak i całorocznym, używając zarówno ekstrakty natywnych alergenów jak i alergoidy.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.12.07  
Zaakceptowano do druku 2015.12.11

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)