

# Immunoterapia alergenowa u chorych na astm

Dr hab. n. med.  
Krzysztof Kowal

Klinika Alergologii i Chorób  
Wewnętrznych UM Białystok

Kierownik Kliniki: Prof dr hab. n.  
med. Anna Bodzenta-Lukaszyk

T E R A P I A

## Allergen immunotherapy in allergic asthma patients

### S U M M A R Y

In majority of asthma patients sensitization to at least one aeroallergen can be demonstrated. Allergen immunotherapy (AIT) is the only one causative therapy for allergic diseases. In allergic asthma patients AIT significantly reduces asthma symptoms and consumption of anti-asthma medication. Moreover, AIT reduces bronchial hyperresponsiveness and increases tolerance to allergen exposure. Unfortunately it was not possible to unequivocally demonstrate beneficial effects of AIT on baseline lung function. Application of AIT based on standardized, high quality allergen extracts is safe and well tolerated.

Większość chorych na astmę jest uczulonych na co najmniej jeden alergen wziewny. Immunoterapia alergenowa (AIT) jest jedyną metodą leczenia przyczynowego chorób alergicznych. U chorych na astmę alergiczną AIT powoduje zmniejszenie objawów astmy i pozwala na redukcję zużycia leków przeciwastmatycznych. Ponadto, AIT zmniejsza nadreaktywność oskrzeli i zwiększa tolerancję ekspozycji na alergen. Niestety nie było możliwe jednoznaczne wykazanie korzystnego wpływu AIT na podstawową funkcję płuc. Zastosowanie AIT w oparciu o standaryzowane, wysokiej jakości ekstrakty alergenowe jest bezpieczne i dobrze tolerowane.

Kowal K.: Immunoterapia alergenowa u chorych na astmę alergiczną. *Alergia*, 2013, 4: 51-55



Astmę charakteryzuje przewlekły proces zapalny oskrzeli [1]. Wynikiem tego procesu zapalnego jest nadprodukcja śluzu, przerost i skurcz warstwy mięśniowej oraz obrzęk błony śluzowej co prowadzi do objawów klinicznych takich jak napady duszności, kaszlu oraz świszczącego oddechu.

Ponadto przewlekły proces zapalny nawet przy braku obecnych objawów czy upośledzenia podstawowych parametrów funkcji układu oddechowego prowadzi do nadreaktywności oskrzeli.

Nadreaktywność oskrzeli jest to stan gotowości do natychmiastowego zwężenia ich światła po ekspozycji na niektóre nieswoiste czynniki fizyczne lub chemiczne takie jak zimne powietrze czy histamina, które u osób zdrowych nie wywołują takich reakcji [2].

Często u chorych na astmę łagodną lub dobrze kontrolowaną nadreaktywność oskrzeli jest jedynym zaburzeniem funkcji układu oddechowego, które można obiektywnie

wykazać w badaniu.

Szereg substancji chemicznych jest w stanie w sposób „swoisty” nasilać proces zapalny drzewa oskrzelowego i wywoływać objawy kliniczne [3]. Do takich czynników należą np. aspiryna i niesteroidowe leki przeciwzapalne u chorych na astmę aspirynową oraz alergenów u chorych na astmę alergiczną. Spośród czynników wywołujących „swoistą” odpowiedź bronchospastyczną na szczególną uwagę zasługują alergenów wziewne. U większości chorych na astmę mamy do czynienia z astmą alergiczną, a uczulenie i ekspozycja na alergenów odgrywają istotną rolę w przebiegu astmy [4].

## Analiza skuteczności AIT

Jedyną dotychczas znaną metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznym jest immunoterapia alergenowa (ang. allergen immunotherapy – AIT). Szereg prac i doniesień pojawiających się od przeszło 10 lat pokazywało skuteczność AIT w chorobach alergicznym. Pierwsze kontrolowane badania pokazujące korzystny wpływ AIT u chorych na astmę alergiczną pochodzą już z lat 40-tych i 50-tych XX wieku [5- 8]. Dotyczyły one zapobiegania występowaniu objawów astmy u chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego lub pyłki roślin. Zastosowanie AIT powodowało istotne zmniejszenie objawów astmy w porównaniu z grupą kontrolną. Dalsze badania pokazały, iż poprawa kliniczna powiązana jest ze zwiększoną tolerancją alergenów w badaniach prowokacyjnych. [9].

Jednakże niektóre dalsze badania zakwestionowały skuteczność AIT u chorych na astmę alergiczną [10-13]. Z drugiej strony, pojawiała się coraz większa liczba kontrolowanych badań pokazujących skuteczność AIT u chorych na astmę alergiczną [14-19]. Problemem, który utrudniał jednoznaczną ocenę była różnorodność ocenianym parametrów poczynając od badań immunologicznym poprzez skupienie się na badaniach czynnościowym układu oddechowego i skończywszy na ocenie klinicznej chorych. Ponadto badania dotyczyły różnych rodzajów szczepionek, dawek, schematów podawania, długości okresu leczenia etc.

Próby uśrednienia wyników poszczególnym badań celem wyciągnięcia jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności klasycznej, iniekcyjnej AIT w astmie prowadzone są od 1995 roku w badaniach o typie meta-analizy [20-22]. Większość badań dotyczy chorych na astmę uczulonych na alergenów roztoczy kurzu domowego, pyłków roślin oraz sierści zwierząt. Pojedyncze prace dotyczą chorych uczulonych na inne alergenów, takie jak zarodniki grzybów pleśniowych czy lateks.

## Parametry oceny skuteczności AIT

**Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Alergologii (ang. World Allergy Organization – WAO) najważniejszymi parametrami oceny skuteczności AIT powinny być natężenie objawów klinicznych (ang. symptom score – SS) oraz intensywność stosowanego leczenia (ang. medication score – MS), co w połączeniu daje punktację objawów i leków (ang. symptom medication score – SMS) [23,24].**

W przypadku astmy większość badaczy ocenia cztery objawy: duszność, kaszel, świszczący oddech oraz uczucie duszności powysiłkowej w skali od 0 do 3 punktów, gdzie 0 to brak objawów, a 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie. W celu wyciągnięcia ogólnym wniosków w meta-analizie stosuje się ocenę poprzez wyliczenie standaryzowanej średniej różnicy (ang. standardized mean difference – SMD), która pokazuje uśrednioną zmianę stwierdzaną przy zastosowaniu aktywnego leczenia w porównaniu z placebo. Jako pomiar rozrzutu wyników przyjmuje się 95% przedział ufności (ang. confidence interval - 95%CI).

Globalna ocena skuteczności iniekcyjnej AIT wykazała we wszystkich opublikowanych meta-analizach, iż aktywne leczenie związane było z poprawą zarówno objawów astmy jak i redukcją stosowanych leków [20-22].

W ostatniej meta-analizie opublikowanej w 2010 roku oceniającej przeszło 80 kontrolowanych, randomizowanych badań immunoterapii iniekcyjnej wykazano istotną poprawę objawów klinicznych przy zastosowaniu AIT (SMD = -0.59; 95% CI -0.83 do -0.35) [22]. Wartość ujemna SMD oznacza zmniejszenie natężenia objawów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

## Wpływ AIT na objawy astmy

Dalsza analiza zebranych prac wykazała, iż wpływ AIT na objawy astmy różnił się w zależności od rodzaju uczulenia. U chorych na astmę uczulonych na alergen roztoczy kurzu domowego stwierdzono graniczną skuteczność w redukcji objawów astmy: SMD wynosiła: -0.48 (95% CI -0.96 do 0.0) [22]. Natomiast najwyższą skuteczność AIT zaobserwowano u chorych na astmę uczulonych na pyłki roślin: SMD wynosiła -0.61 (95%CI -0.87 do -0.35) [22]. Co ciekawe, w meta-analizie nie wykazano istotnej skuteczności w redukcji objawów astmatycznych u chorych na astmę uczulonych na alergen zwierząt. Powyższe różnice mogą wynikać z różnic metodologicznych prac włączonych do meta-analizy. Na uwagę zasługuje duży rozrzut skuteczności AIT u chorych na astmę uczulonych na roztocza kurzu domowego (95% CI od -0.96 do 0.00). Badania włączone do meta-analizy rzeczywiście różniły się znacznie w sposobie prowadzenia AIT i w kwalifikacji chorych. Niektóre badania zakładały konieczność wykazania istotnej reakcji bronchospastycznej przy prowokacji dooskrzelowej alergenem, inne nie stosowały tego kryterium. Stosowano różne dawki alergenu oraz oceniano różny okres immunoterapii. W końcu być może ocena ekspozycji na alergen całoroczny stanowi większy problem niż monitorowanie ekspozycji na alergen sezonowy, kiedy to okres monitorowania trwa 1-2 miesiące. Warto podkreślić, iż kolejne, opublikowane później, prace potwierdzają dużą skuteczność szczepionek zawierających wysokiej jakości ekstrakty alergenów roztoczy kurzu domowego. W jednym z badań, u chorych na łagodną lub umiarkowaną astmę uczulonych na roztocza kurzu domowego zastosowanie szczepionki zawierającej mieszanę alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* w stosunku 50%/50% skutkowało poprawą MS i SS w porównaniu z placebo odpowiednio o 53.8% i 58.1% [25].

Brak skuteczności klinicznej u chorych uczulonych na alergen zwierząt domowych pozostaje w dużym kontraście z wynikami badań prowokacji alergenowych. W większości badań uczuleni chorzy nie posiadali zwierząt w domu i prawdopodobnie dlatego pomimo dużej skuteczności AIT w wywoływaniu tolerancji na alergen podczas prób prowokacyjnych część prac nie była w stanie wykazać poprawy objawów klinicznych.

Matematyczna analiza wykazała, iż AIT u 4 chorych zapobiega potencjalnie jednemu atakowi astmy, a immunoterapia u 5 chorych zapobiega jednemu pogorszeniu objawów astmy w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Tu również obserwowano różnice w zależności od rodzaju uczulenia.

Chorzy uczuleni na pyłki roślin odpowiadali najlepiej na AIT [22].

Immunoterapia alergenowa związana była również z istotną redukcją stosowanych leków SMD wynosiła - 0.53 (95% CI: -0.81 do -0.27) [22].

Niestety w meta-analizie nie wykazano istotnego, korzystnego efektu AIT na poprawę parametrów spirometrycznych [22].

## Nieswoista nadreaktywność oskrzeli

Natomiast wykazano korzystny efekt AIT na nieswoistą nadreaktywność oskrzeli oraz na wzrost tolerancji ekspozycji na alergen. Nieswoistą nadreaktywność oskrzeli oceniano jako odpowiedź na różne czynniki bronchokonstrykcyjne takie jak metacholina, histamina czy zimne powietrze. Całościowa ocena wykazała istotną redukcję nadreaktywności nieswoistej (-0.35; 95%CI od -0.59 do -0.11) [22]. Próba oceny odpowiedzi na poszczególne czynniki bronchokonstrykcyjne wykazała istotną poprawę w przypadku metacholiny i odpowiadało to zwiększeniu 2.2 krotnie dawki metacholiny powodującej spadek FEV1 o 20% (PD20). Nie wykazano natomiast istotnego wpływu na nadreaktywność oskrzeli ocenianego w odpowiedzi na histaminę czy zimne powietrze [22].

## Tolerancja na prowokację alergenem

Poprawa tolerancji na prowokację alergenem wykazano w większości badań. Globalna ocena wykazała zwiększenie tolerancji na prowokację alergenem w przypadku AIT w porównaniu z placebo (SMD = -0.61; 95%CI -0.79 do -0.43). Najsilniejszy efekt obserwowano w przypadku AIT na roztocza -0.98 (95%CI -1.39 do -0.58). Podobnie skuteczna była AIT na pyłki roślin -0.55 (95%CI -0.84 do -0.27) i sierści zwierząt -0.61 (-0.95 do -0.27) [22].

Warto zwrócić uwagę, iż pomimo istotnego, korzystnego efektu AIT prowadzącej do lepszej tolerancji ekspozycji na alergen, wpływ na inne parametry czynnościowe płuc jest mniej wyrażony lub nieobecny.

Brak poprawy niektórych wskaźników u chorych na astmę alergiczną może być spowodowany sposobem kwalifikacji chorych do badań. Należy pamiętać, iż osoby włączane do AIT muszą mieć ustabilizowaną astmę, a wskaźniki spirometryczne przed rozpoczęciem AIT muszą pozostawać w granicach normy lub jedynie nieznacznie od niej odbiegać. Może to być jednym z czynników, który nie pozawala na wykazanie istotnej poprawy parametrów spirometrycznych w wielu badaniach. Niektóre badania były jednak w stanie wykazać poprawę parametrów funkcji płuc [16].

## Immunoterapia podjęzykowa

Skuteczność AIT w astmie alergiczej za pomocą meta-analiz oceniano również w przypadku immunoterapii podjęzykowej. Pierwsza meta-analiza oceniająca skuteczność podjęzykowej AIT w oparciu o 25 badań do których włączono 1706 dorosłych i dzieci chorych na astmę alergiczną nie wykazała poprawy objawów klinicznych (SMD = -0.38; 95%CI -0.79 do 0.03) ani redukcji stosowanego leczenia (SMD = -0.91; 95%CI -1.94 do 0.12) w porównaniu z placebo [26]. Kolejna meta-analiza oceniająca jedynie populację dziecięcą opierająca się na 9 kontrolowanych badaniach oceniających w sumie 441 chorych wykazała skuteczność podjęzykowej AIT zarówno w odniesieniu do poprawy objawów klinicznych (SMD = -1.14; 95% CI -2.1 do -0.18 ) jak i redukcji stosowanych leków przeciwastmatycznych (SMD = -1.63; 95%CI -2.83 do -0.44) [27].

Opublikowana w 2013 roku meta-analiza uwzględniająca najnowsze randomizowane, podwójnie zaślepione badania w grupach dorosłych i dzieci chorych na astmę alergiczną wykazała skuteczność podjęzykowej AIT [28]. Do analizy włączono 16 badań o łącznej liczbie 794 chorych w wieku 5 do 64 lat chorujących na łagodną-umiarkowaną astmę alergiczną. Analiza wszystkich włączonych badań wykazała istotną poprawę objawów astmy (SMD = -0.74; 95%CI -1.26 do -0.22) oraz redukcję stosowanych leków (SMD = -0.78; 95%CI -1.14 do -0.11). Jednakże, podjęzykowa AIT skutecznie poprawiała objawy i redukowała stosowane leki w podgrupie dzieci ale nie wykazano jej skuteczności w

podgrupie dorosłych chorych. Podobnie skuteczność wykazano jedynie w podgrupie chorych uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego, ale nie wykazano skuteczności w alergii pyłkowej. Opisujący brak skuteczności podjęzykowej AIT u dorosłych chorych na astmę może wynikać z niewielkiej ilości badań – jedynie 2 badania spełniające kryteria włączenia do meta-analizy.

Próby porównania dwóch meta-analiz dotyczących odpowiednio iniekcyjnej i podjęzykowej AIT sugerują większą skuteczność iniekcyjnej AIT w astmie alergicznej. Należy jednak pamiętać, iż jest to porównanie pośrednie i konieczne są dalsze badania aby wykazać wyższość jednej lub drugiej formy AIT w astmie alergicznej.

## Ocena wyników meta-analiz

Ponadto badania ujmowane w meta-analizach cechuje znaczna heterogenność. Przykładowo w badaniach oceniających skuteczność AIT w alergii kurzowej rozpiętość okresu leczenia wahała się od 6 tygodni do 3 lat, a wielkość dawki podtrzymującej w przeliczeniu na zawartość alergenu głównego Der p1 w terapii iniekcyjnej wynosiła od 7 do 30 µg, natomiast w podjęzykowej od 0.8 do 70 µg, co skutkowało dawką kumulacyjną w AIT iniekcyjnej 60 do 420 µg, a w AIT podjęzykowej od 60 do 23695 µg. [29].

Warto również pamiętać, iż meta-analiza jest jedynie próbą zbliżenia interpretacji wyników uzyskanych w różnych badaniach. Nie jest ona absolutnym dowodem na istnienie lub brak skuteczności danego preparatu czy sposobu leczenia. Stanowi ona pewnego rodzaju wskazówkę pokazującą trend w prowadzonych badaniach. Należy pamiętać, iż rzadko meta-analiza jest w stanie włączyć i przeanalizować wszystkie czynniki mogące wpływać na skuteczność leczenia.

Dlatego też na część istotnych z punktu widzenia klinicznego pytań możemy poszukiwać odpowiedzi w pojedynczych pracach, które były zaprojektowane w tym celu.

## Kiedy korzystny efekt AIT

Warto podkreślić, iż korzystny efekt AIT zależy od jakości stosowanej szczepionki oraz od dawki alergenu.

U chorych w wieku 10-64 lat uczulonych na roztocza kurzu domowego istotna poprawa tolerancji alergenu podanego drogą wziewną obserwowana była już w 12 miesięcy od rozpoczęcia AIT a wielkość poprawy zależała od dawki stosowanej szczepionki [30].

Konieczne jest rozróżnienie skuteczności AIT w indukowaniu tolerancji alergenu od całościowej klinicznej skuteczności, na którą wpływ ma nie tylko indukowany alergenem skurcz oskrzeli ale również nieswoista nadreaktywność i szereg innych czynników.

Szczególnie w przypadku alergenów całorocznych zastosowanie przyspieszonych schematów pozwala na stosunkowo szybkie osiągnięcie poprawy tolerancji ekspozycji na alergen, ale często nie idzie to w parze ze skutecznością kliniczną [15, 16, 31]. U chorych na astmę i alergiczny nieżyt nosa uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego zwiększona tolerancja alergenu, określana jako dawka prowokacyjna powodująca spadek FEV1 o 20% (PD20), obserwowana była wcześniej po rozpoczęciu AIT. W badaniu chorych na astmę w wieku 18-42 lata już 5 tygodni po uzyskaniu dawki podtrzymującej (3000 BAU) szczepionki zawierającej standaryzowany ekstrakt *Dermatophagoides pteronyssinus* uzyskano 5-krotny wzrost PD20, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo nie obserwowano istotnej poprawy tolerancji alergenu [15]. Zwykle jednak do uzyskania klinicznego efektu u takich chorych konieczne jest prowadzenie AIT przez okres kilkunastu miesięcy [16,31]. W badaniu, oceniającym 215 chorych na astmę w

wieku od 3 do 72 lat, AIT po roku powodowała istotną poprawę objawów klinicznych co związane było również z istotną poprawą parametrów funkcji płuc. Ponadto, autorzy wykonali analizę czynników powiązanych ze skuteczną i brakiem skuteczności AIT.

Starszy wiek i gorsza funkcja płuc były wskaźnikami gorszej odpowiedzi na AIT. Podobnie uczulenie na alergeny całoroczne powiązane było z gorszą odpowiedzią na AIT niż uczulenie na alergeny sezonowe.

Krótką, 4 miesięczną AIT u chorych na astmę związaną była z istotnymi zmianami w odpowiedzi immunologicznej, ale nie wpłynęła w istotny sposób na dawkę wGKS [32].

Korzystny efekt podjęzykowej AIT porównywalny do 800 mcg budesonidu obserwowano również u chorych na sezonową astmę indukowaną pyłkami traw [33]. Ponadto poprawa utrzymywała się po zakończeniu AIT, a okres utrzymywania się poprawy po zakończonej AIT był proporcjonalny do czasu trwania AIT.

Zastosowanie AIT jako terapii pozwalającej na redukcję dawki wGKS zostało pokazane w kilku pracach u chorych na astmę leczonych przewlekle wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) [34-36].

Wykazano, iż u chorych na astmę uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego AIT pozwala na redukcji dawki wGKS [34-36]. U dorosłych na średnio ciężką i ciężką astmę alergiczna 3-letnia AIT umożliwiła redukcję dawki wGKS o 83%, podczas gdy w grupie placebo o 42% [35]. Istotną różnicę obserwowano już w pierwszym roku AIT. Podobnie, u 48% dzieci odczulanych przez 2 lata można było zredukować wyjściową dawkę wGKS, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo ten zabieg udał się jedynie u 18.7% [36]. Średnia dawka flutikazonu u chorych leczonych AIT uległa w ciągu 2 lat obniżeniu o 178.8 mcg (58.95%) z 330.3 mcg do 151.5 mcg, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 84.3 mcg (29.0%) z 290.6 mcg do 206.3 mcg. Podobny efekt obserwowano także w innym badaniu u dorosłych chorych na astmę alergiczną [37]. Podobnie, u dzieci w wieku 6-14 lat chorych na astmę uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego AIT zmniejsza konieczność stosowania doustnych GKS oraz doraźnie przyjmowanych beta-mimetyków z powodu zaostrzenia dolegliwości [38]. Średnia ilość dni stosowania doustnych GKS w ciągu roku zmniejszyła się po 3 latach AIT z 22 na 1, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo z 25 na 12. W badaniu tym obserwowano również istotną redukcję liczby zaostrzeń astmy. Po 3 latach AIT średnia ilość zaostrzeń zmniejszyła się z 8/rok na 1/rok, podczas gdy w grupie kontrolnej z 8/rok na 4/rok. Różnice pomiędzy grupą przyjmującą AIT a grupą kontrolną obserwowana była po pierwszym roku AIT. Co ciekawe, badanie to wykazało istotną poprawę parametrów spirometrycznych u chorych leczonych AIT.

Obserwacje wskazujące na poprawę objawów klinicznych u chorych na astmę alergiczną leczonych AIT pochodzą również z badań przeprowadzonych w codziennej praktyce (ang. real life) [39]. W badaniu tym oceniającym 133 dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę średnia objawów astmatycznych (ocenianych na skali 0-10) zmniejszyła się po roku AIT z 4.8 do 2.4.

Skuteczność AIT w astmie wykazano stosując różne schematy dochodzenia do dawki podtrzymującej, w tym protokoły klasyczne, metodą zgrupowaną (ang. cluster), szybką (ang. rush) i ultraszybką (ang. ultrarush) [40]. Należy jednak pamiętać, iż szybkie i ultraszybkie schematy związane są z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym uogólnionej reakcji anafilaktycznej. Częstość reakcji zagrażających życiu przy zastosowaniu szczepionek opartych na standaryzowanych ekstraktach alergenowych jest niska wynosząco około 1 na milion iniekcji. Częstość występowania reakcji niepożądanych zależy od rodzaju szczepionki i sposobu jej podawania.

**TABELA 1** Podsumowanie meta-analiz oceniających skuteczność AIT w astmie

Meta-analiza	L. chorych	Objawy	Leki	Uwagi
<b>Abramson et al</b>	3459	-0.59 (-0.83 do -0.35)	-0.53 (-0.8 do -0.27)	SCIT, dorośli i dzieci
<b>Calamita et al</b>	1706	-0.38 (-0.79 do 0.03)	-0.91 (-1.94 do 0.12)	SLIT, dorośli i dzieci
<b>Penagos et al</b>	441	-1.14 (-2.1 do -0.18)	-1.63 (-2.83 do -0.44)	SLIT, dzieci
<b>Tao et al.</b>	794	-0.74 (-1.26 do -0.22)	-0.78 (-1.45 do -0.11)	SLIT, dorośli i dzieci

Podsumowując, jest AIT jedynym sposobem przyczynowego leczenia chorób alergicznych. Jest metodą skuteczną w astmie alergicznej powodując poprawę objawów klinicznych i umożliwiającą redukcję stosowanych leków bez utraty kontroli astmy. Ponadto AIT wykazuje korzystny efekt zmniejszający nieswoistą nadreaktywność oskrzeli oraz zwiększający tolerancję ekspozycji na alergen. Wysokiej jakości szczepionki są bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych na astmę alergiczną. □ 1

Pracę nadesłano 2013.12.5

Zaakceptowano do druku 2013.12.10

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)