

# Kierunki rozwoju immunoterapii swoistej z perspektywy wytwórcy szczepionek alergenowych

Dr n. med.  
**Joanna Nizio-Mąsior**

kierownik ds. medycznych  
Allergopharma-Nexter

V I I O G Ó L N O P O L S K I E S Y M P O Z J U M „ I M M U N O T E R A P I A  
A L E R G E N O W A ”

## Perspectives of allergen specific immunotherapy – manufacturer’s point of view.

### S U M M A R Y

**Allergen-specific immunotherapy (SIT) is well-documented treatment in allergic diseases. Over a century, SIT has evolved in all its aspects and still is under development. The most important trends for the nearest future should be: growing importance of hypoallergenic vaccines (allergoids), sublingual vaccines (new generation), new indications for SIT and launch of recombinant allergens.**

**Alergenowo swoista immunoterapia (SIT) jest dobrze udokumentowaną metodą leczenia chorób alergicznych. W ostatnim stuleciu SIT ewoluowała we wszystkich swoich aspektach i podlega dalszemu rozwojowi. W najbliższej przyszłości można się spodziewać: rosnącego znaczenia szczepionek hypoalergenowych (alergoidów) i podjęzykowych (nowej generacji), rozszerzenia wskazań do immunoterapii oraz wprowadzenia na rynek alergenów rekombinowanych.**

Nizio-Mąsior J.: Kierunki rozwoju immunoterapii swoistej z perspektywy wytwórcy szczepionek alergenowych. *Alergia*, 2008, 1: 17-19

## Wstęp

Immunoterapia swoista stanowi uznaną i dotychczas jedyną metodę leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych IgE-zależnych.

Historia metody liczy sobie już prawie 100 lat, a jej zastosowanie w codziennej praktyce alergologicznej deklaruje większość rozwiniętych krajów świata. Najwięcej pacjentów poddaje się immunoterapii w Europie (1,5mln) i USA (2,5mln). Zdecydowana większość pacjentów amerykańskich otrzymuje szczepionki iniekcyjne. Są to wyłącznie wyciągi wodne, których schemat leczenia początkowego wymaga 30 iniekcji 1-2 razy w tygodniu. Szczepionki podjęzykowe stosuje mniej niż 1% lekarzy praktykujących SIT. Nie są one zarejestrowane przez FDA, ani refundowane przez towarzystwa ubezpieczeniowe [1]. W Europie wyciągi wodne stosuje się praktycznie wyłącznie w alergii na jady owadów. Alergeny wziewne są dostępne w postaci szczepionek modyfikowanych fizycznie (depot), a niekiedy również chemicznie (alergoidy). Krótki schemat dawkowania alergoidów, wysokie dawki alergenów głównych gwarantujące skuteczność SIT, jak również doskonały profil bezpieczeństwa, sprawiły, że popularność alergoidów ciągle rośnie. Stopniowo zastępują one klasyczne szczepionki depot, zwłaszcza że w niektórych krajach

Europejskich dostępne są nie tylko alergoidy pyłkowe, ale i roztoczowe. Przykładowo, według danych IMS, w 2006r. w Niemczech alergoidy stanowiły 40% rynku szczepionek alergenowych, co oznaczało wzrost o 18% w porównaniu do roku ubiegłego, nie-alergoidowe szczepionki depot 35% (spadek o 6%), szczepionki miejscowe (doustne, podjęzykowe) 25% (wzrost o 7%). W Polsce w 2006r. alergoidy stanowiły 52% rynku szczepionek, inne preparaty depot 41%, a szczepionki miejscowe 7%. W wielu krajach europejskich immunoterapię swoistą w coraz większym zakresie prowadzi się szczepionkami podjęzykowymi (np. we Włoszech u 70% pacjentów) [1].

## Immunoterapia podjęzykowo-połykowa (SLIT)

Immunoterapia podjęzykowo-połykowa została zaakceptowana przez ekspertów EAACI jako skuteczna metoda leczenia nieżyty nosa (kategoria danych Ia) i astmy oskrzelowej (Ib). Określenie odpowiedniego dawkowania, skuteczności u dzieci oraz ocena stopnia skuteczności w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, szczególnie immunoterapią podskórną (SCIT), wymagają jednak dalszych badań [2].

Wydawało się, że kwestię skuteczności SLIT u dzieci rozstrzygnie najnowsza metaanaliza Penagosa i wsp. [3]. Niestety, jest ona obciążona brakami metodycznymi, co stawia pod znakiem zapytania dokonaną przez autorów pozytywną ocenę tej formy terapii [4].

Najlepiej udokumentowana jest skuteczność SLIT w pyłkowicy, zwłaszcza jeśli objawy są wywołane pyłkami traw.

Niezbędnym warunkiem efektywności immunoterapii jest podawanie wysokiej dawki podtrzymującej i uzyskanie dużej dawki kumulacyjnej alergenu głównego. W przypadku SLIT dawka kumulacyjna powinna być wielokrotnie wyższa niż stosowana do SCIT [5, 6]. Nic więc dziwnego, że wprowadzana właśnie na rynki europejskie nowa generacja szczepionek podjęzykowych zawiera mieszanki wyciągów pyłków traw i charakteryzuje się znacznie wyższą niż w dotychczasowych preparatach zawartością alergenu głównego Phl p 5. Różnica dotyczy też schematu dawkowania. Nie ma fazy leczenia początkowego (pierwsza dawka przyjęta przez pacjenta to od razu dawka podtrzymująca) lub jest ona zredukowana do trzech dawek podawanych w ciągu jednego dnia w gabinecie lekarskim. Szczepionkę podaje się następnie codziennie, całorocznie. Ten sposób postępowania jest łatwy do zaakceptowania przez pacjenta i pozwala na uzyskanie jego lepszej współpracy, co niewątpliwie również rzutuje na osiągniętą dawkę kumulacyjną.

**O skuteczności tej koncepcji przekonują m.in. wyniki badania preparatu podjęzykowego pyłku traw firmy Allergopharma (ALLERSLIT<sup>®</sup> forte), który w dawce podtrzymującej zawiera 40µg Phl p 5.**

Szczepionkę podawano przez 1,5 roku w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa z lub bez alergicznej astmy oskrzelowej (GINA I/II). Po leczeniu różnica zbiorczego wskaźnika nasilenia objawów i zużycia leków pomiędzy grupą verum i placebo wynosiła 46% [7]. Wynik badania oceniany metodą standaryzowanej różnicy średnich był zdecydowanie lepszy od zbiorczych wyników metaanaliz na temat SLIT, opublikowanych dotychczas w bazie Cochrane [8].

## Nowe grupy odczulanych pacjentów

Po latach zastoju, związanego m.in. z niską jakością dostępnych ekstraktów wzrasta zainteresowanie immunoterapią w alergii na grzyby pleśniowe, zwłaszcza z gatunku *Alternaria alternata* (tenuis).

W 2007r. opublikowano wyniki badania z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo

(DBPC), w którym 23 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub astmą oskrzelową, otrzymywało przez 12 miesięcy szczepionkę z wyciągiem *Alternaria alternata*. Leczenie było bezpieczne, a w grupie aktywnie leczonej odnotowano poprawę kliniczną, istotną statystycznie w stosunku do grupy placebo [9].

Trwa opracowywanie wyników polskiego badania DBPC, w którym randomizacji poddano 50 pacjentów w wieku 5-18 lat. Podawano szczepionkę Novo-Helisen® Depot 400 *Alternaria tenuis* 100% przez 3 lata, uzyskując istotną redukcję objawów astmy i rhinoconjunctivitis w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do grupy placebo [10]. Stosowane w omawianych badaniach szczepionki były wcześniej starannie wystandaryzowane, również biologicznie i pod kątem zawartości alergenu głównego Alt a 1 [11, 12].

**Inną grupą pacjentów, w której niezależnie od aktualnych zaleceń EAACI coraz powszechniej sięga się po immunoterapię, są chorzy z atopowym zapaleniem skóry.**

W ostatnich dwóch latach opublikowano zachęcające wyniki badań kontrolowanych placebo [13, 14], również ze szczepionką podjęzykową [15] oraz jednego badania otwartego [16]. We wszystkich badaniach oceniano efekt immunoterapii wyciągami roztoczy kurzu domowego. Trudno na ich podstawie formułować ogólne zalecenia dla lekarzy praktyków. Niemniej jednak korzystny wpływ odczulania alergenami roztoczy na wyprysk atopowy powietrzno pochodny jest obecnie najlepiej udokumentowany i przy właściwej kwalifikacji pacjenta szanse powodzenia immunoterapii są bardzo duże.

## Rekombinowane szczepionki alergenowe (RECOSIT)

W najbliższym pięcioleciu na rynku europejskim pojawią się zapewne pierwsze szczepionki zawierające rekombinowane alergeny główne. Opublikowano już pełne wyniki badania klinicznego II fazy, w którym wstępnie udokumentowano skuteczność i bezpieczeństwo mieszanki rekombinowanych alergenów pyłku tymotki (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a, Phl p 5b, Phl p 6), adsorbowanych na wodorotlenku glinu [17]. Preparat jest w fazie dalszych badań.

Najbardziej zaawansowane prace dotyczą odmiany konformacyjnej rekombinowanego alergenu głównego brzozy, rBet v 1-FV. Szczepionka ta stanowi połączenie tradycyjnej koncepcji modyfikacji chemicznej (alergoidyzacji) z możliwościami inżynierii genetycznej. Dzięki zmianie struktury przestrzennej rBet v 1 powstaje cząsteczka hypoalergenowa, której zdolność wiązania IgE jest zredukowana, a epitopy T-komórkowe (a więc immunogenność) zachowane.

W trakcie XXVI Kongresu EAACI w Göteborgu zaprezentowano wyniki drugiego roku badania klinicznego II fazy, w którym nową cząsteczkę rBet v 1-FV, adsorbowaną na wodorotlenku glinu, podawaną przedsezonowo porównano z komercyjnym preparatem pyłku brzozy. Potwierdzono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo badanego preparatu w grupie pacjentów z rhinoconjunctivitis z/bez astmy oskrzelowej (GINA I/II). O ile po pierwszym roku odczulania redukcja SMS (wskaźnika nasilenia objawów i zużycia leków) była większa w grupie odczulanej preparatem badanym, to po drugim roku wartość SMS była zbliżona w obu grupach [18].

Drugie doniesienie dotyczyło badania klinicznego III fazy, kontrolowanego placebo z podwójnie ślełą próbą, w którym po obserwacji pacjentów w trakcie wyjściowego sezonu pylenia brzozy (2004) i 8 tygodniach leczenia początkowego podawano dawki podtrzymujące szczepionki (80µg rBet v1-FV) przez 1,5 roku. Po rozkodowaniu badania stwierdzono wysoce znamienne i istotną klinicznie redukcję SMS (mediana pola pod krzywą=AUC 389,6 ⇒ 207,8) w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do grupy placebo (382,5 ⇒ 306,5) (p=0,0137). Jeszcze lepszy efekt odnotowano oceniając podgrupę pacjentów, u których alergiczny nieżyt nosa i spojówek współistniał z astmą

oskrzelową (GINA I lub II). Stwierdzono u tych chorych redukcję SMS z 495,0 do 265,0. Aktywność immunogenną badanego preparatu potwierdziły też badania laboratoryjne, w których wykazano istotny wzrost stężenia swoistej alergenu IgG4 w grupie aktywnie leczonej. W grupie otrzymującej placebo stężenie tej immunoglobuliny utrzymywało się na stałym, niskim poziomie. Nowa szczepionka była dobrze tolerowana, nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych [19].

Niestety, przynajmniej początki stosowania RECOSIT w codziennej praktyce alergologicznej mogą odbiegać od dotychczasowych wyobrażeń. Uważano bowiem, że rekombinowane alergeny główne posłużą najpierw do wnikliwego zdiagnozowania pacjenta w punktowych testach skórnych („component resolved diagnosis”), a następnie do stworzenia indywidualnej mieszanki istotnych alergenów we właściwych proporcjach („component resolved SIT”). Jednak zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiej Agencji Leków alergeny rekombinowane muszą być rejestrowane według bardzo złożonej, kosztownej i czasochłonnej procedury centralnej. Każda mieszanka alergenowa o ściśle określonym składzie powinna być zarejestrowana oddzielnie i na podstawie odrębnej dokumentacji. W praktyce uniemożliwia to immunoterapię szczepionkami na indywidualne zamówienie, a procedurę rejestracji alergenów do punktowych testów skórnych czyni zupełnie nieopłacalną. Jeżeli władze europejskie nie wypracują innych rozwiązań, ich obecne stanowisko może znacząco ograniczyć potencjalne możliwości optymalizacji immunoterapii przy wykorzystaniu inżynierii genetycznej.

#### Piśmiennictwo:

1. Canonica G.W., Passalacqua G., Baena-Cagnani C., Pawankar R., Potter P. „Current status of allergen immunotherapy around the globe”. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007; 19: 117-120.
2. Alvarez-Questa E., Bousquet J., Canonica G.W. i wsp. „Standards for practical allergen-specific immunotherapy”. *Allergy* 2006; 61 (suppl.82): 1-20.
3. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. I wsp. „Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-8.
4. Kleine-Tebbe J., Bachert C., Bergmann K.C. i wsp. „Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten”. *Allergo J* 2007; 16: 492-500.
5. Passalacqua G., Guerra L., Pasquali M. I wsp. „Efficacy and safety of sublingual immunotherapy”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 3-12.
6. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. „Allergic rhinitis and its impact on asthma”. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl): 147-344.
7. Worm M. „Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis”. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 2-7.
8. Thum-Oltmer S., Mussler S., Goerg M. I wsp. „Comparison of different preparations for sublingual immunotherapy using standardized mean differences”. *Allergy* 2007; 62 (Suppl 83): 264.
9. Tabar A.I., Lizaso M.T., Garcia B.E. I wsp. „Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: Clinical efficacy and safety.” *Pediatr Allergy Immunol* 2007; Jul 25 (publikacja elektroniczna przed drukiem).
10. Kuna P. *World Allergy Congress 2-6.12.2007*; doniesienie ustne.
11. Lizaso M.T., Martinez A., Asturias J.A. i wsp. „Biological standardization and maximum tolerated dose estimation of an *Alternaria alternata* allergenic extract”. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(2): 94-103.
12. Aden E., Weber B., Bossert J. i wsp. „Standardization of *Alternaria alternata*: extraction and quantification of Alt a 1 by using an mAb-based 2-site binding assay.” *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 128-35.
13. Werfel T., Breuer K., Rueff F. i wsp. „Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites; a multicentre, randomized, dose-response study.” *Allergy* 2006; 61: 202-205.
14. Silny W., Czarnecka-Operacz M. „Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis”. *Allergologie* 2006; 29: 171-183.
15. Pajno G.B., Caminiti L., Vita D. I wsp. „Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.” *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-170.
16. Bussmann C., Maintz L., Hart J. I wsp. „Clinical improvement and immunological changes of atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous allergen specific immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study.” *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1277-1285.
17. Jutel M., Jaeger L., Suck R. i wsp. „Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens.” *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 608-13.
18. Kettner J., Meyer H., Narkus A. i wsp. „Specific immunotherapy with recombinant birch pollen allergen rBet v1-FV - results of 2 years of treatment (Phase II trial).” *Allergy* 2007; 62 (Suppl 83): 262.
19. Kettner J., Meyer H., Narkus A. i wsp. „Specific immunotherapy with recombinant birch pollen allergen rBet v1-FV is clinically efficacious - results of a phase III study”. *Allergy* 2007; 62 (Suppl 83): 33.

Zamknij

Drukuj