

# Podobieństwa i różnice alergenowej immunoterapii podskórnej i podjęzykowej

T E R A P I A

**Dr hab. n. med.  
Krzysztof Kowal**Klinika Alergologii i Chorób  
Wewnętrznych UM BiałystokKierownik Kliniki:  
Prof dr hab. n. med.  
Anna Bodzenta-Lukaszyk

## Similarities and differences between subcutaneous and sublingual immunotherapy

S U M M A R Y

**Subcutaneous (SCIT) and subcutaneous (SLIT) immunotherapy are effective in allergic rhinitis and asthma patients, in children and adults. However, some differences between SCIT and SLIT in efficacy, safety, immunological mechanisms and application in real-life settings have been reported. More, well controlled, comparative studies are needed to address important clinical issues concerning application of SCIT and SLIT in clinical practice.**

**Podskórna (SCIT) i podjęzykowa (SLIT) immunoterapia stanowią skuteczną formę leczenia zarówno dzieci jak i dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa i alergiczną astmę. Jednakże, publikowane są doniesienia dotyczące różnic pomiędzy SCIT i SLIT w odniesieniu do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, mechanizmów immunologicznych i zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Konieczne jest zwiększenie ilości kontrolowanych badań porównawczych aby odpowiedzieć na te palące pytania dotyczące konkretnych problemów napotykanym w codziennej praktyce klinicznej.**

Kowal K. Podobieństwa i różnice alergenowej immunoterapii podskórnej i podjęzykowej. *Alergia*, 2014, 4: 56-58

## Historia

Immunoterapia alergenowa w formie iniekcyjnej (ang. subcutaneous immunotherapy – SCIT) stosowana jest od przeszło 100 lat, kiedy to po raz pierwszy Noon zastosował ekstrakty alergenowe do osiągnięcia tolerancji pyłków u chorego z alergicznym nieżytem nosa [1]. Pierwsze kontrolowane prace dotyczące skuteczności SCIT pochodzą z lat 60-tych XX wieku. Wykazały one zależną od dawki skuteczności tego typu terapii [2-4].

Wzmianki dotyczące skuteczności doustnego podawania alergenów pojawiły się nawet wcześniej [5,6]. Przez wiele lat jednak metoda ta nie rozwijała się tak jak SCIT, a usystematyzowane kliniczne badania dotyczące immunoterapii podjęzykowej (ang. sublingual immunotherapy – SLIT) pojawiły się znacznie później. Pierwsza praca pokazująca skuteczność SLIT została opublikowana w 1986 roku [7]. W latach 90-tych XX wieku publikowane doniesienia podawały często sprzeczne informacje dotyczące skuteczności tej formy immunoterapii [8,9]. Na przykład w jednej z pierwszych prac Nelson i współpracownicy nie wykazali skuteczności SLIT w leczeniu alergii na kota [9]. Dopiero przełom XX i XXI wieku przyniósł przełom w zastosowaniu klinicznym SLIT, kiedy to Światowa Organizacja Alergologii (WAO) oficjalnie zaaprobowała SLIT jako formę immunoterapii.

## Szczepionki

Od wielu lat trwają próby zarówno eksperymentalne jak i kliniczne mające na celu poprawę jakości preparatów alergenowych prowadzące do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych szczepionek [10,11]. W praktyce stosowane były z powodzeniem zarówno ekstrakty wodne alergenów jak i preparaty o charakterze depot [11]. Modyfikacje dotyczyły zarówno struktury chemicznej samych alergenów (np. alergoidy) jak i zastosowanie adjuwantów czy substancji modyfikujących odpowiedź immunologiczną takich jak agoniści receptorów Toll-podobnych (np. MPL) [10-12]. Również w praktyce codziennej stosujemy szczepionki zawierające alergoidy do immunoterapii iniekcyjnej. Warto zwrócić uwagę na daleko zaawansowane prace dotyczące zastosowania białek rekombinowanych w SCIT. W SLIT z kolei stosowane są przede wszystkim alergeny nie modyfikowane. Chociaż zastosowanie alergoidów w SLIT okazało się skuteczne w przypadku chorych uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego, traw, Parietaria, brzozy i w niektórych krajach dostępne są preparaty do SLIT w formie alergoidów ale w Polsce nie mamy dostępnych takich szczepionek [13-16].

## Skuteczność SCIT i SLIT

Skuteczność SCIT i SLIT została udokumentowana w wielu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach o typie podwójnie ślepej próby oraz oceniona w kilku meta-analizach, wytycznych i stanowiskach towarzystw naukowych [17-21]. Dostępne dane pozwalają na udokumentowanie skuteczności SCIT w alergicznym nieżycie nosa, astmie alergicznej i anafilaksji po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe zarówno u dorosłych jak i u dzieci [17-21]. Pojedyncze prace wskazują na skuteczność SCIT w atopowym zapaleniu skóry, ale wyniki badań nie stanowią silnego dowodu rekomendującego SCIT w leczeniu atopowego zapalenia skóry [22]. Skuteczność SLIT została udowodniona jedynie w astmie i alergicznym nieżycie nosa u dorosłych jak i u dzieci [19,23]. Jedynie jedno kontrolowane badanie pokazało skuteczność SLIT w atopowym zapaleniu skóry [24]. Również jedna praca pokazuje potencjalną skuteczność SLIT w immunoterapii alergii na jad owadów błonkoskrzydłych [25]. Jednakże są to jedynie pojedyncze doniesienia, a stosowanie SLIT w atopowym zapaleniu skóry czy uczuleniu na jady owadów błonkoskrzydłych nie jest zaaprobowane przez żadne wytyczne czy stanowiska towarzystw naukowych.

## Porównanie skuteczności SCIT i SLIT

Próba porównania oceny skuteczności SCIT i SLIT została przeprowadzona w pośredniej meta-analizie [26]. W celu zwiększenia siły badania skupiono się jedynie na pracach, które dotyczyły homogennej grupy chorych uczulonych na trawy z alergicznym nieżyciem nosa z/bez astmy.

Meta-analiza wskazała na wyższą skuteczność SCIT niż SLIT w zmniejszaniu objawów chorobowych oraz w redukcji stosowanych leków i to nie zależnie od formy podawania SLIT (krople lub tabletki).

W przypadku wpływu na objawy kliniczne skumulowany wynik uzyskany w grupie chorych otrzymujących SCIT (-0.92; 95%CI -1.26 do -0.58) był znacząco lepszy, niż w grupie przyjmującej SLIT w formie tabletek (-0.4; 95%CI -0.54 do -0.27) czy kropli (-0.25; 95% CI -0.45 do -0.05). Podobnie wpływ SCIT na intensywność leczenia farmakologicznego (-0.58; 95% CI -0.86 do -0.3) redukcja leków była bardziej efektywna niż w przypadku SLIT w formie tabletek (-0.37; 95% CI -0.74 do 0.00) czy kropli (-0.3; 95% CI -0.44 to -0.16). Niewątpliwie mocną stroną powyższej meta-analizy jest duża liczba prac i ocenianych w nich chorych oraz włączenie jedynie dobrze kontrolowanych badań dotyczących chorych na homogenną postać alergii. Jednakże włączone badania charakteryzuje różny czas trwania oraz różne protokoły immunoterapii, w tym różne schematy dawkowania i dawki kumulacyjne. Dlatego też kolejna meta-analiza zwraca uwagę na konieczność badań bezpośrednich i na trudności, które napotyka się przy pośredniej analizie w wyciągnięciu wiarygodnych wniosków dotyczących porównania skuteczności SCIT i SLIT [27]. Podobne wnioski przedstawia ostatnio opublikowany systematyczny przegląd porównujący skuteczność SCIT i SLIT [28].

Bezpośrednie porównanie skuteczności SCIT i SLIT zostało ocenione dotychczas jedynie w kilku kontrolowanych badaniach, w tym jedynie trzy spełniały najwyższe jakościowo kryteria badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo (Tabela 1) [29-34]. Przedstawione badania dotyczą chorych na alergiczny nieżyt nosa z lub bez astmy. Porównawczą ocenę przeprowadzono u chorych uczulonych na trawy, roztocza kurzu domowego oraz brzozy/drzew. Dwa badania dotyczą dzieci, a pozostałe przeprowadzono u osób dorosłych [33,34]. W sumie we wszystkich badaniach brało udział 217 chorych, ale ze względu na dużą heterogenność poszczególnych badań pod względem wieku chorych, czasu trwania immunoterapii, dawki stosowanej szczepionki oraz różnych jakościowo ekstraktów alergenowych nie ma możliwości zastosowania wspólnej analizy (Tabela 1). Ponadto, ze względu na dwa lub trzy ramiona terapeutyczne w poszczególnych badaniach grupy osób przyjmujących SCIT lub SLIT nie przekraczały 20 osób w każdej grupie. Dlatego też siłę powyższych badań należy uznać za niską. W żadnej z prac nie wykazano wyższej skuteczności SLIT w porównaniu ze SCIT, ani w odniesieniu do redukcji objawów astmy i/lub alergicznego nieżytu nosa, ani w odniesieniu do redukcji stosowanych leków (Tabela 1). Natomiast w dwóch pracach wykazano wyższą skuteczność SCIT w porównaniu ze SLIT w redukcji objawów astmatycznych oraz stosowaniu leków przeciw-astmatycznych. Co ciekawe skuteczność SLIT w tych badaniach nie różniła się istotnie w porównaniu z placebo. W jednym z tych badań wykazano również wyższą skuteczność SCIT w redukcji objawów nosowych oraz w redukcji wszystkich objawów [34].

Na uwagę zasługuje również fakt, iż poprawę kliniczną u chorych leczonych SCIT uzyskiwano zwykle wcześniej niż u chorych leczonych SLIT.

### TABELA 1 Badania porównujące bezpośrednio SCIT i SLIT

Badanie	Chorzy	Czas	Typ badania	Rodzaj uczulenia	Dawka SLIT/SCIT	Objawy	Leki
Quirino T et al 1996	20 ANN	2 sezony	R-DB	Trawy	2.4	SLIT=SCIT	SLIT=SCIT
Mungan D et al 1999	36 ANN i AA	1 rok	R-O-PC	Roztocza kurzu domowego	100	SCIT<placebo SLIT<placebo (ANN) SLIT=placebo (AA)	SCIT=SLIT<placebo
Khinchi MS et al. 2004	48 ANN i AA	2 lata	R-DB-PC	Brzoza	175	SCIT=SLIT<placebo	SCIT=SLIT<placebo
Mauro M et al 2007	40 ANN	1 sezon	R-O	Drzewa	100	SCIT=SLIT	SCIT=SLIT
Eifan AO et al. 2010	43 ANN i AA	1 rok	R-DB-PC	Roztocza kurzu domowego	2	SCIT = SLIT<farmakoterapia	SCIT = SLIT<farmakoterapia
Yukselen A et al 2012	30 ANN i AA	1 rok	R-DB-PC	Roztocza kurzu domowego	4	SCIT<SLIT=placebo	SCIT<SLIT=placebo

ANN - alergiczny nieżyt nosa, AA - astma alergiczna, R - randomizowane, DB - podwójnie ślepa próba, O - otwarte, PC - kontrolowane placebo

## Bezpieczeństwo

Objawy niepożądane występujące podczas SCIT i SLIT różnią się ilościowo i jakościowo. W zestawieniu wspomnianej już meta-analizy porównującej badania SCIT i SLIT u chorych uczulonych na alergeny traw wykazano znacznie wyższą częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych otrzymujących SLIT w porównaniu ze SCIT [26]. Jednakże, pomimo niezbyt ciężkiego charakteru, reakcje niepożądane były znacznie częściej przyczyną rezygnacji z badania klinicznego u chorych leczonych SLIT w porównaniu z badaniami, w których chorzy otrzymywali SCIT [26].

Natomiast częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych, w tym uogólnionej reakcji anafilaktycznej jest wyższa w grupie chorych otrzymujących SCIT. Warto jednak zwrócić uwagę, iż te ciężkie reakcje anafilaktyczne zdarzają się bardzo rzadko.

Natomiast SLIT nie wydaje się być wolna od tego rodzaju reakcji, gdyż w przedstawionej meta-analizie przedstawiono przypadek uogólnionej anafilaksji podczas SLIT [26].

## Mechanizmy SCIT i SLIT

Chociaż obie metody charakteryzuje skuteczność kliniczna, badania odpowiedzi immunologicznej wskazują na potencjalne różnice w mechanizmach działania. W trakcie SCIT stężenia alergenowo-swoistych

przeciwciał w surowicy oraz oceniana in vitro aktywacji bazofoili alergenem różni się w porównaniu ze SLIT [35]. Immunoterapia podjęzykowa wiązała się ze znacznie silniejszym wzrostem alergenowo-swoistych IgE w surowicy niż immunoterapia podskórna. Jednakże obie metody hamowały indukowany naturalną ekspozycją w trakcie sezonu pylenia wzrost stężenia tych przeciwciał.

Natomiast SCIT w porównaniu ze SLIT indukowała znacznie większy wzrost alergenowo-swoistych IgG4 w surowicy, a ta zmiana przebiegała równolegle do wzrostu stężenia w surowicy tzw. czynnika blokującego. Znacznie silniejszą indukcję alergenowo-swoistych IgG4, wraz ze wzrostem stosunku IgG4/IgE w przypadku SCIT obserwowano również w innych badaniach [36].

Podobnie SCIT powodowała szybki spadek reaktywności bazofoili na stymulację alergenem in vitro.

Zarówno SCIT jak i SLIT hamują proliferację stymulowanych alergenem komórek T in vitro, a efekt ten jest zależny od produkcji interleukiny-10 [37]. Jednakże to SCIT ale nie SLIT powoduje znaczny wzrost liczby komórek CD4+CD25+ i spadek liczby komórek CD8+CD25+ we krwi obwodowej leczonych chorych [38]. Również przesunięcie odpowiedzi immunologicznej z Th2 w kierunku Th1 przejawiające się zwiększoną produkcją interferonu-gamma przez stymulowane komórki jednojądrowe krwi obwodowej można zaobserwować w przypadku chorych leczonych SCIT ale nie SLIT [38].

## Utrzymywanie się efektu terapeutycznego

Utrzymywanie się klinicznego efektu terapeutycznego zostało dobrze udokumentowane w przypadku SCIT [39]. Natomiast w przypadku SLIT poprawa kliniczna wydaje się być przejściowa i trwa 4-6 lat po zaprzestaniu leczenia w zależności od długości okresu SLIT będąc dłuższa po 4-letniej niż 3-letniej SLIT [40].

Działanie prewencyjne SCIT dotyczy nie tylko prewencji występowania objawów klinicznych po zaprzestaniu immunoterapii ale przejawia się także korzystnym wpływem na rozwój nowych uczuleń oraz na powstawanie astmy u chorych z alergicznym nieżytem nosa. Jest ono w przypadku SCIT dobrze udokumentowane i utrzymuje się latami po zakończeniu leczenia [39, 41]. Chociaż badania prowadzone u chorych leczonych SLIT wykazują, iż w trakcie immunoterapii dochodzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowych uczuleń oraz pojawienia się astmy u chorych z alergicznym nieżytem nosa to jednak nie mamy danych dotyczących utrzymywania się efektu prewencyjnego po zaprzestaniu SLIT [42]. Prowadzone są obecnie duże, kontrolowane badania, które odpowiedzą na to pytanie, ale wyniki będą dostępne za kilka lat [43].

## Problemy codziennej praktyki

Chociaż badania kliniczne wskazują na duże przestrzeganie schematu leczenia zarówno w SCIT jak i SLIT, to dane z badań oceniających praktykę codzienną wskazują na istotne różnice [44-46]. Większość badań pokazuje, iż w codziennej praktyce przestrzeganie planu leczenia przez chorych jest znacznie mniejsze w przypadku SLIT. Mediana czasu, który upływa od rozpoczęcia leczenia do jego przerwania przez chorego wynosiła w przypadku SCIT (1.7 lat), a w przypadku SLIT (0.6 lat) [45].

Odsetek chorych, którzy kontynuowali leczenie przez 1 rok wynosił w przypadku SCIT 80% a w przypadku SLIT 38% [45]. Podobne różnice obserwowano w 3 roku immunoterapii [45].

Te różnice w dostosowaniu się do zaplanowanego leczenia nie zależą od choroby i rodzaju uczulenia [45]. Co ciekawe, w jednej z analiz wykazano, iż w przypadku SCIT leczenie w schemacie całorocznym związane jest z lepszym przestrzeganiem planu leczenia przez chorych w porównaniu do SCIT podawanej w schemacie przedsezonowym [44].

Pozostaje jeszcze szereg pytań, które stawia sobie każdy praktykujący lekarz kwalifikującego chorego do immunoterapii rozważając SCIT i SLIT. Należą do nich skuteczność leczenia u chorych na alergię poliwalentne, występowanie względnych przeciwwskazań do immunoterapii, chorób współistniejących czy ciąży. Konieczne są liczne dalsze badania aby uzyskać odpowiedź na powyższe pytania w aspekcie korzyści stosowania SCIT i SLIT.

## Podsumowanie

Chociaż wykazano bezspornie kliniczną skuteczność zarówno SCIT jak i SLIT te dwie metody charakteryzują pewne odrębności. Różnią się one odpowiedzią immunologiczną na szczepionkę, działaniami ubocznymi oraz prawdopodobnie utrzymywaniem się efektu klinicznego. Pomimo licznych badań trudno jest jednoznacznie ocenić, która metoda charakteryzuje się wyższą skutecznością i w tym kierunku powinny zmierzać badania kliniczne. Z pewnością natomiast przestrzeganie leczenia w codziennej praktyce jest znacznie mniejsze w przypadku SLIT niż SCIT. □

Pracę nadesłano 2014.12.11  
Zaakceptowano do druku 2014.12.12  
Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)