



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

Skuteczność szczepionek wieloskładnikowych w swoistej immunoterapii alergenowej

Efficacy of multi-allergen preparations in allergen immunotherapy

SUMMARY

According to many experts opinion, allergen-specific immunotherapy (AIT) is the only causative method of treatment of various clinical phenotypes of allergic disease caused by many allergens, causing type I, IgE-mediated immune reaction. The subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) methods of administering desensitizing preparations, consisting of a single allergen extract, more often using or a mixture of many allergens, in various modifications. Virtually most of the published randomized, placebo-controlled trials (RCT) on both SCIT and SLIT concern extracts containing single allergens. These studies dominate the meta-analyses indicating that both SCIT and SLIT are effective treatments for allergic rhinitis and allergic asthma, highlighting the controversy regarding the effectiveness of multi-allergen extractst mixtures. The effectiveness of multi-allergen immunotherapy in polyallergic patients still requires more data to consider such an AIT algorithm as a reliable and effective therapeutic option.

Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) należy, w wielu opiniach eksperckich, do jedynej metody przyczynowej leczenia różnych fenotypów klinicznych choroby alergicznej, spowodowanej wieloma alergenami, wywołującymi reakcję immunologiczną typu I, IgE zależną. Najczęściej stosuje się metody podskórne (SCIT) i podjęzykowe (SLIT) podawania preparatów odczulających, składających się z jednego ekstraktu alergenu lub mieszanki wielu alergenów, w różnych wciąż poszukiwanych modyfikacjach. Praktycznie większość opublikowanych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań (RCT – randomized controlled trial) zarówno nad odczulaniem iniekcyjnym – SCIT i odczulaniem podjęzykowym - SLIT dotyczą szczepionek, zawierających pojedyncze alergeny. Badania te dominują w metaanalizach wskazujących, że zarówno SCIT, jak i SLIT są skutecznymi metodami leczenia alergicznego zapalenia nosa i astmy alergicznej, z podkreśleniem kontrowersji, dotyczących skuteczności szczepionek wieloskładnikowych stosowanych w postaci mieszanek ekstraktów alergenowych. Skuteczność immunoterapii wieloalergenowej pacjentów polialergicznym wciąż wymaga więcej danych, aby uznać taki algorytm SIA za wiarygodną i skuteczną opcję terapeutyczną.

Panaszek B: Skuteczność szczepionek wieloskładnikowych w swoistej immunoterapii alergenowej. *Alergia*, 2023, 1; 4-7

Słowa kluczowe:

nadwrażliwość
alergiczna
wieloważna, swoista
immunoterapia
alergenowa,
szczepionki
wieloalergenowe

Key words:

allergic polysensitivity,
allergen-specific
immunotherapy,
multi-allergen
immunotherapy

Swoista immunoterapia alergenowa w nadwrażliwości alergicznej wieloważnej

Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) należy, w wielu opiniach eksperckich, do jedynej metody przyczynowej leczenia różnych fenotypów klinicznych choroby alergicznej, spowodowanej wieloma alergenami, wywołującymi reakcję immunologiczną typu I, IgE zależną według klasyfikacji Gella i Coombsa [1]. Zastosowanie SIA powinno spowodować u pacjenta nadwrażliwego na alergeny tolerancję tych alergenów oraz anergię komórek immunologicznie aktywnych, głównie poprzez osiągnięcie równowagi aktywności limfocytów o fenotypie Th1 i Th2 [2]. Najczęściej stosuje się metody podskórne (SCIT), podjęzykowe (SLIT), doustne (OIT) lub naskórne (EPIT) podawania preparatów

odczulających w różnych wciąż poszukiwanych modyfikacjach (Rys. 1). Powszechnie dostępne są licencjonowane szczepionki do immunoterapii alergicznej nieżyty nosa (ANN), astmy oskrzelowej alergicznej i nadwrażliwości na jad owadów. Podejmuje się także próby uzyskania tolerancji alergenów w atopowym zapaleniu skóry i alergii pokarmowej, które wciąż wymagają badań klinicznych nad ich skutecznością oraz bezpieczeństwem [3].

W SIA osób nadwrażliwych na alergeny powietrzno pochodne (wziewne) stosuje się szczepionki, składające się z ekstraktu jednego alergenu lub mieszanki wielu alergenów. W przypadkach pacjentów chorych na ANN lub astmę oskrzelową, z nadwrażliwością alergiczną monowalentną, na jeden alergen, wybór

nych pyłków roślin, sierści i naskórka zwierząt, natomiast mniej wiadomo na temat skuteczności i bezpieczeństwa SIA wobec alergenów grzybów pleśniowych [9]. Wybór odpowiedniego alergenu opiera się zwykle na połączeniu danych wywiadu z wynikami punktowych testów skórnych lub testów *in vitro* to jest oznaczeniu swoistych IgE i komponentów alergenowych za pomocą testów molekularnych, które umożliwiają również zwykle określić alergiczne reakcje krzyżowe [10]. Wybór alergenu dominującego, powodującego najwyższe stężenie swoistej IgE oraz największy odczyn skóry i odczulanie białkiem tego alergenu w przypadku uczulenia wieloważnego na kilka alergenów, stanowi jednocześnie kuszące i kontrowersyjne rozwiązanie.

Takie rozwiązanie wynika z wielu, dobrze zaplanowanych, obejmujących duże grupy chorych badań klinicznych, które wykazały, że immunoterapia podjęzykowa pojedynczym ekstraktem alergenów pyłku traw okazała się równie bezpieczna i skuteczna u pacjentów z alergią poliwalentną uczulonych na wiele, poza pyłkiem traw, alergenów z objawami poza sezonem pylenia traw, jak u pacjentów uczulonych tylko na jeden alergen. Nie zaobserwowano różnic w skuteczności ani w bezpieczeństwie stosowania w grupie pacjentów z alergią poliwalentną, a skuteczność SLIT w hamowaniu objawów ANN z zapaleniem spojówek zależała przede wszystkim od dawki ekstraktu alergenowego w tabletkce podjęzykowej (300 IR i więcej), co ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej [11].

Powyższe dane wskazują, że pacjent, wykazujący w badaniach uczulenie wieloważne niekoniecznie musi w charakterystyce klinicznej wykazywać objawy odpowiadające każdemu stwierdzonemu w testach uczuleni na pojedynczy alergen, ponieważ relacje mogą dotyczyć powiązania objawów z alergenem dominującym.

Innym argumentem za indywidualnym wyborem jednego ekstraktu alergenu dominującego do SIA w grupie uczulających pacjenta poliwalentnie, może być kontekst alergicznych reakcji krzyżowych alergenu dominującego z pozostałymi alergenami, sugerujący uzyskanie szerszego efektu terapeutycznego [9].

Niektóre prace sugerują, że efekty odczulania jednym ekstraktem alergenowym pacjentów z nadwrażliwością wieloważną są podobne do wyników uzyskanych w przypadkach osób z monoalergią, u których jednak immunoterapia pojedynczym alergenem jest niezaprzeczalnie najbardziej skuteczna niezależnie od stanu uczulenia [12]. Zachęcające sugestie nie są dzielone przez innych autorów, którzy podkreślają znaczenie relacji pomiędzy profilem uczulenia, a skutecznością składu szczepionki odczulającej. Dopasowanie i niedopasowanie między profilami uczulenia molekularnego, określanego swoistymi IgE a składem SIA, pomimo znacznego zainteresowania immunoterapią dostosowaną do potrzeb pacjenta nadal nie ma praktycznego przełożenia i wydaje się daleki od rozwiązania. Nadal nie ma odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci z różnymi profilami uczulenia reagują inaczej na tę samą immuno-

terapię swoistą dla alergenu, czy nie [9]. Analiza porównawcza wszystkich możliwych kombinacji profili uczulenia molekularnego 176 uczestników badania z profilem molekularnym preparatu ekstraktu alergenu SIA, który był wcześniej testowany klinicznie pod kątem alergii na pyłki tymotki, wykazała aż pięć kategorii dopasowania/niedopasowania molekularnego między profilem uczulenia IgE pacjentów, a składem komponentowym szczepionki [13]. Kategorię idealnego dopasowania składu molekularnego SIA, który dokładnie odpowiadał profilowi uczulenia molekularnego IgE pacjenta stwierdzono zaledwie u 4% uczestników tego badania, co świadczy o konieczności dostosowania preparatu SIA do potrzeb pacjentów na podstawie lokalnych badań populacyjnych.

Algorytmy immunoterapii alergenowej jedno- i wieloskładnikowej

Założenia i realizacja SIA opiera się na różnorodnych podstawach, wynikających z badań klinicznych oraz empirycznego doświadczenia różnych środowisk alergologicznych, które publikują swoje lokalne eksperckie opracowania grup roboczych w postaci wytycznych do rozwiązań organizacyjnych i merytorycznych, obowiązujących w indywidualnej procedurze aplikowania ekstraktu odczulającego [14].

W Europie większość preparatów do immunoterapii alergenowej zawiera pojedyncze alergeny, podczas gdy preparaty do SIA w Stanach Zjednoczonych zawierają średnio 8 różnych składników [7].

- **Wydaje się, że priorytety przygotowania szczepionek do immunoterapii alergenowej powinny obejmować wybór, całkowitą liczbę i proporcje każdego składnika alergenowego w mieszankach terapeutycznych.**
- **Ponadto, niektóre ekstrakty alergenów reagują krzyżowo, ale mogą też być niekompatybilne z innymi ekstraktami (obecność proteaz), gdy są łączone w szczepionce odczulającej, co skutkuje obniżonym potencjałem terapeutycznym dla pacjenta [15].**
- **Ponadto, należy wziąć pod uwagę dowody niezgodności, między innymi, dotyczące mieszanek ekstraktów pyłków traw i roztocza kurzu domowego i z pewnością unikać niekompatybilnych kompozycji ekstraktów alergenowych w szczepionkach odczulających**

Alternatywą dla mieszania ekstraktów alergenowych zarówno w przypadku SLIT, jak i SCIT jest podawanie wielu ekstraktów pojedynczych alergenów o różnych porach dnia lub w różnych miejscach [16, 17].

Ocena skuteczności immunoterapii jednym alergenem i mieszanką wielu alergenów

Trudno znaleźć w piśmiennictwie prace kliniczne porównujące znaczenie stosowania szczepionki inekcyjnej jednoalergenowej w grupie pacjentów wrażliwych



na jeden alergen i jednocześnie odpowiednio dużej grupie osób polialergicznymi. Praktycznie większość opublikowanych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań (RCT – randomized controlled trial) zarówno nad odczulaniem iniekcyjnym – SCIT (subcutaneous immunotherapy) i odczulaniem podjęzykowym – SLIT (sublingual immunotherapy) dotyczą szczepionek, zawierających pojedyncze alergeny [16]. Badania te dominują w metaanalizach wskazujących, że zarówno SCIT, jak i SLIT są skutecznymi metodami leczenia alergicznego zapalenia nosa i astmy oskrzelowej alergicznej. Istnieją natomiast sprzeczne dowody na skuteczność szczepionek wieloskładnikowych stosowanych w postaci mieszanek ekstraktów alergenowych bez względu na podanie ich w postaci SCIT lub SLIT [2]. W przypadku osób z polialergią immunoterapia mieszaną wielu ekstraktów alergenowych, cechuje rozbieżne dowody skuteczności, ponieważ badania wykazują albo brak efektu, albo wybiórcze efekty z ograniczonymi dodatkowymi korzyściami w porównaniu z monoterapią [2, 18, 19].

W jednym z badań klinicznych RCT, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów wykazano wysoką skuteczność szczepionki pojedynczego alergenu SCIT w dużej części (78%) pacjentów wrażliwych na wiele alergenów. Co więcej, nie wykazano w tej pracy istotnych statystycznie różnic pomiędzy tą podgrupą pacjentów, a podgrupą chorych wrażliwych na jeden alergen w ocenie takich parametrów, jak punktowa skala objawów, skala leczenia, poziom jakości życia i uczucie ogólnej satysfakcji [20].

Wśród niewielu badań, porównujących parametry immunologiczne bezpośrednich relacji schematów SLIT z pojedynczym alergenem i wieloma alergenami uzyskano wyniki sugerujące zmniejszenie skuteczności SLIT w grupie pacjentów, otrzymujących szczepionki wieloalergenowe [4]. Podobne dane uzyskano w innej pracy, sugerujące mniejszą skuteczność wieloalergenowej szczepionki SLIT u pacjentów z uczuleniem poliwalentnym, u których była mniej skuteczna w porówna-

niu do jednoalergenowej szczepionki SLIT u pacjentów z alergią monowalentną [21]

Interesujące wyniki uzyskali badacze, którzy oceniali skuteczność SLIT z pojedynczym alergenem tymotki w porównaniu z preparatem, który spreparowali przez dodanie 9 ekstraktów pyłków do tej szczepionki [21]. Oceniano objawy oraz przyjmowane leki podczas sezonu pylenia u pacjentów z alergią poliwalentną i stwierdzono, że nie było znaczących różnic w ocenie objawów lub zużycia leków w porównaniu z placebo w żadnej z grup terapeutycznych, ale jednoczesne podawanie wielu alergenów zakłócało skuteczność SLIT tymotki w odniesieniu do niektórych parametrów immunologicznych.

Podsumowanie

Podjęzykowa lub podskórna immunoterapia wieloalergenowa u pacjentów z uczuleniem wieloważnym wymaga więcej danych potwierdzających w dużych badaniach klinicznych, aby uznać taki algorytm SIA za wiarygodną i skuteczną opcję terapeutyczną. Przeprowadzenia wiarygodnych badań porównawczych bezpośrednich z wydzieleniem grupy chorych z alergią monowalentną leczonych szczepionką składającą się z wielu alergenów może okazać się niemożliwe z powodów etycznych. W tej sytuacji długo jeszcze nie należy spodziewać się wyjaśnienia różnicy w odpowiedziach immunologicznych i znaczeniu klinicznym tych różnic w SIA stosowanych u chorych z alergią monowalentną i poliwalentną w postaci szczepionki jednoalergenowej i preparatu wieloalergenowego.

Z pewnością należy krytycznie podchodzić do złożonych mieszanek alergenowych, szczególnie podejrzanych o niekompatybilność poszczególnych ekstraktów alergenów [15].

Niestety, SIA nadal znajdować się będzie w obszarze terapii w przewadze zależnej od czystej empirii, opierającej się na przekonujących, ale niejednoznacznych wynikach badań opisujących skuteczność tej metody leczenia [2, 5].

Prace nadesłano
20.02.2023
Zaakceptowano do
druku 13.04.2023

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczno -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prączyńskiego 14/1A
e-mail:
bernard.panaszek@gmail.com

■ Nie zgłaszam konfliktu interesów

Piśmiennictwo: 1. Grevers G, Roken M. Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych. (red. wyd. polskiego B. Panaszek) Elsevier, Wrocław 2009 2. Nelson H.S. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 763-76 3. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020 ;75:3039-3068 4. Calderón MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 ;129:929-34. 5. Limb SL, Brown KC, Wood RA, et al. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 245-251 6. Bousquet PJ, Castelli C, Daires JP et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol.* 2010; 20: 797-803 7. Daigle BJ, Rekkerth DJ. Practical recommendations for mixing allergy immunotherapy extracts. *Allergy Rhinol (Providence).* 2015 ;6:1-7 8. Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever – ScienceDirect. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:894-901. 9. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 ;13:100080 10. Akinfenwa O, Rodríguez-Domínguez A, Vrtala S, et al. Novel vaccines for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21:86-99. 11. Malling HJ, Montagut A, Melac M, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 387-393 12. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, et al. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68:252-255. 13. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J Allergy. Clin Immunol.* 2012;129:834-839. 14. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. 15. Nony E, Martelet A, Jain K, Moingeon P. Allergen extracts for immunotherapy: to mix or not to mix? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:401-8. 16. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73:765-798 17. Pfaar O, Angier E, Muraro A, et al. Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2020 Sep;75:2411-2414. 18. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *The New England journal of medicine.* 1997;336:324-331. 19. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:20-24. 20. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:319-25. 21. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, et al. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-6