

# Preparaty hypoalergenowe w immunoterapii iniekcyjnej (SCIT)

Prof. dr. n. med.  
**Randolph Brehler<sup>1</sup>**

Dr n. med.  
**Helga Kahlert<sup>2</sup>**

Dr n. med.  
**Susanne Thum-Oltmer<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika i Poradnia  
Chorób Skóry,  
Szpital Uniwersytecki  
Münster;

<sup>2</sup>Allergopharma Joachim  
Ganzer KG, Reinbek

Przedruk artykułu z Allergo  
Journal 2010; 19: 477-84 za  
zgodą wydawnictwa  
Urban&Vogel.

Tłumaczenie:

Dr n. med.

Joanna Nizio-Mąsior

kierownik ds. medycznych  
Allergopharma-Nexter

T E R A P I A

## Hypoallergenic preparations in SCIT

### S U M M A R Y

**Immunological features and their impact on clinical efficacy and safety, exemplary for the allergoids Allergovit®, Acaroid® and a folding variant of the recombinant birch pollen major allergen Bet v 1.**

The characteristic feature of allergoids and recombinant hypoallergenic derivatives is their reduced allergenicity allowing the application of high allergen doses in abbreviated up-dosing periods without increasing the risk of adverse events. Their antigenicity and immunogenicity is retained, as is proven by in vitro experiments and serological data from clinical studies. The preparations can be used to treat allergic symptoms, the clinical efficacy is sustained and even has a disease-modifying long-term effect. Patients' compliance is high. In this review the hypoallergenic principal is described for allergoids and a folding variant of the recombinant birch pollen major allergen Bet v 1.

**Charakterystyczną cechą alergoidów oraz hypoalergenowych pochodnych alergenów rekombinowanych jest ich obniżona alergeność, która pozwala na podawanie dużych dawek alergenu w skróconym okresie leczenia początkowego bez wzrostu ryzyka działań niepożądanych. Ich antygenowość i immunogenność jest zachowana, co potwierdzają wyniki eksperymentów in vitro oraz dane serologiczne z**

**badania klinicznych. Preparaty te mogą być wykorzystane do leczenia schorzeń alergicznych, ich skuteczność kliniczna jest udokumentowana, a wieloletnie badania wykazały trwały efekt modyfikujący przebieg choroby. Z tego względu współpraca pacjentów podczas immunoterapii (compliance) jest bardzo dobra. W poniższej pracy poglądowej opisano założenia hypoalergenowości dla alergoidów i odmiany konformacyjnej rekombinowanego alergenu głównego pyłku brzozy Bet v 1.**

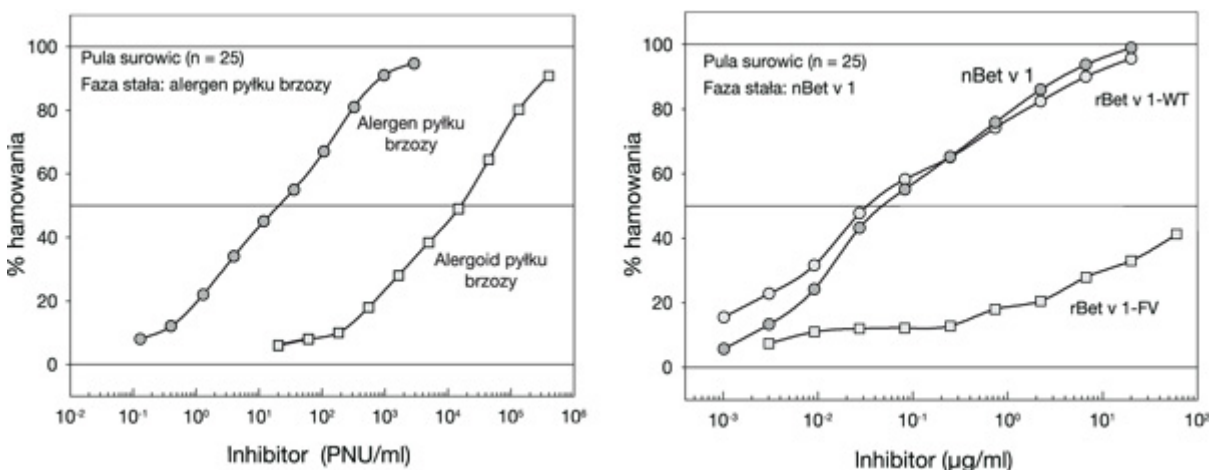
Brehler R.: Preparaty hypoalergenowe w immunoterapii iniekcyjnej (SCIT). *Alergia*, 2010, 4: 41-46

**Właściwości immunologiczne i ich wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo na przykładzie alergoidów Allergovit®, Acaroid® oraz wariantu konformacyjnego rekombinowanego alergenu głównego pyłku brzozy Bet v 1.** Do uzyskania adekwatnej odpowiedzi immunologicznej i wysokiej skuteczności klinicznej w immunoterapii swoistej drogą podskórną (SCIT) konieczne są wysokie dawki antygeny [36, 42]. Z drugiej strony ryzyko działań niepożądanych wzrasta ze zwiększaniem dawki alergenu [6, 50]. Rozwinięto więc preparaty „hypoalergenowe” czyli wyciągi alergeny o zredukowanej alergenicowości i zachowanej reaktywności T-komórkowej. Z tego względu mogą być one podawane w wysokich dawkach pomimo krótkiego schematu leczenia początkowego i pozwalają na bezpieczniejsze ale bardziej skuteczne stosowanie SCIT. Redukcja alergenicowości następuje poprzez modyfikację chemiczną cząsteczek alergenu, przygotowanie alergoidów rekombinowanych o zmienionych epitopach wiążących IgE drogą inżynierii genetycznej i syntetycznych peptydów zawierających wiodące epitopy T-komórkowe [43, 47]. W modyfikacji chemicznej alergoidów wykorzystuje się najczęściej formaldehyd i/lub glutaraldehyd, w wyniku modyfikacji biotechnologicznych powstają rekombinowane mutanty delecyjne, oligomery, fragmenty i odmiany konformacyjne [14, 15, 26, 37, 45, 52]. Alergoidy są rekomendowane do SCIT przez lokalne i międzynarodowe wytyczne [4, 8, 31], a ich potencjał immunologiczny jest w pełni udokumentowany. W niniejszym przeglądzie opisano zasadę hypoalergenowości dla preparatów alergoidowych oraz rozwiniętej w ostatnich latach pochodnej hypoalergenowej rekombinowanego alergenu głównego brzozy (odmiana konformacyjna rBet v 1-FV).

## Alergenowość

**Najbardziej charakterystyczną cechą alergoidów jest obniżona alergenicowość w porównaniu do naturalnych preparatów alergicznych.**

**RYC. 1** Redukcja alergenicowości



Alergenowość (czyli reaktywność z IgE) można ocenić w teście zahamowania EAST, w którym mierzy się ilość związanych przeciwciał klasy IgE. W badaniu tym wykazano, że

alergenowość jest zredukowana 100-1000 razy w przypadku alergoidów i zwykle powyżej 1000 razy dla rBet v 1-FV [19, 26] (Ryc. 1).

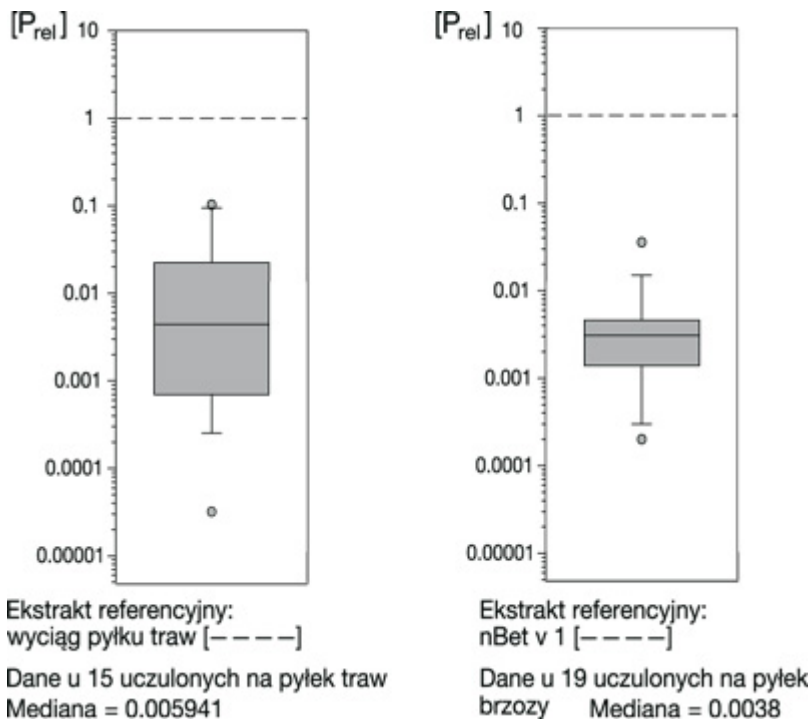
Kolejnych dowodów obniżonej alergenowości dostarcza bardziej czynnościowe badanie, test aktywacji bazofilów. Oznacza się stężenia alergenu prowadzące do 50% aktywacji bazofilów (C50), co stanowi podstawę do obliczania względnej aktywności alergenów (Prel) i ich hypoalergenowych pochodnych [23]. Im niższa jest wartość Prel, tym bardziej hypoalergenowy jest badany preparat (Ryc. 2).

Zredukowaną alergenowość alergoidów można też potwierdzić badaniem in vivo, w punktowych testach skórnych. Do wywołania tej samej wielkości odczynu skórniego potrzebne są większe ilości alergoidu niż naturalnego alergenu [54].

## Prezentacja antygenowa alergoidów

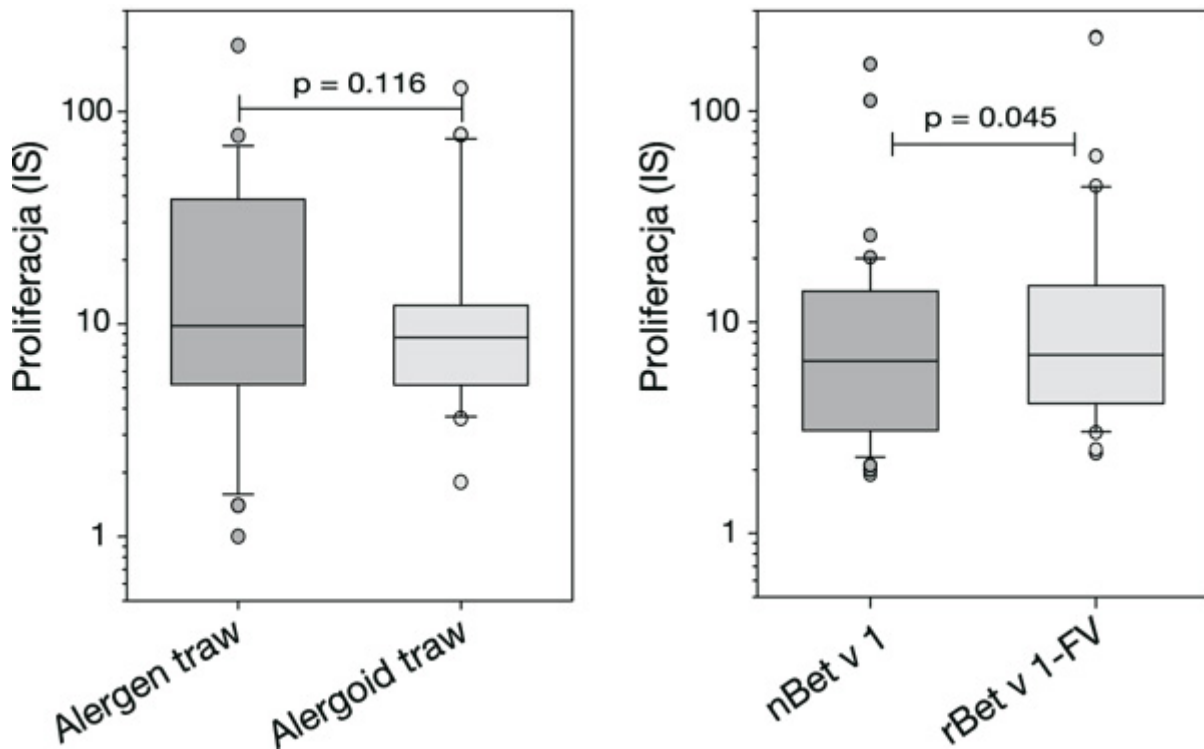
Typ komórek prezentujących antygen oraz stężenie naturalnych alergenów i alergoidów wykorzystane do SCIT mają ogromne znaczenia dla indukcji i różnicowania reaktywności limfocytów T [11, 24, 46]. Prezentacja alergenów natywnych i modyfikowanych jest zróżnicowana i prowadzi do odmiennych odpowiedzi immunologicznych [2].

### RYC. 2 Względna aktywność alergenów



Komórki dendrytyczne, monocyty i makrofagi odgrywają główną rolę w prezentacji antygeny podczas SCIT, gdzie podawane są duże ilości antygeny [5, 7, 12, 24]. Niewielkie ilości alergenu (naturalna ekspozycja, pierwsze dawki SCIT naturalnymi alergenami) są preferencyjnie wiązane przez cząsteczki o wysokim powinowactwie, takie jak przeciwciała klasy IgE. To z kolei faworyzuje komórki prezentujące antygen, takie jak limfocyty B, które przyswajają alergen związany z przeciwciałami, bezpośrednio przez receptory przeciwciał lub pośrednio przez receptory Fc [46].

### Ryc. 3 Indeks stymulacji



Do prezentacji antygeny w testach proliferacji in vitro są zwykle wykorzystywane autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC), a głównymi populacjami komórek prezentujących są limfocyty B i monocyty [39, 51]. W takich systemach testowych preparaty hypoalergenowe o silnie zredukowanej aktywności epitopów IgE muszą słabiej indukować pobudzenie limfocytów T, ze względu na zaburzoną prezentację przez limfocyty B [16]. Systemy testowe z komórkami prezentującymi wykorzystującymi bardziej nieswoiste mechanizmy przyswajania antygeny (np. makropinocytózę) i niskim powinowactwem do antygeny właściwie weryfikują reaktywność T-komórkową alergoidów [24, 25, 28].

## Antygenowość

**Eksperymenty ze stymulacją limfocytów T dowodzą, że antygenowość (czyli zdolność do reakcji z indukowanymi alergenem elementami układu immunologicznego) preparatów hypoalergenowych jest zachowana.**

Modyfikowane białka są często przetwarzane bardziej efektywnie niż naturalne cząsteczki przez komórki prezentujące antygen (komórki dendrytyczne, monocyty, makrofagi) [20, 26]. Z tego względu, niektóre linie limfocytów T wykazują nawet wyższe indeksy stymulacji z preparatami hypoalergenowymi niż z naturalnymi alergenami (Ryc. 3) [24, 26].

## Immunogenność

Immunogenność (czyli zdolność do indukcji odpowiedzi immunologicznej) preparatów hypoalergenowych można sprawdzić przez immunizację zwierząt, np. kóz [53] lub myszy [26]. Do indukcji syntezy przeciwciał podklasy IgG1 lub IgG4 są potrzebne cytokiny różnych subpopulacji limfocytów T (odpowiednio IFN- $\gamma$  z komórek Th1 lub IL-10 uwalniana przez limfocyty Treg) [3, 34].

**Indukcję przeciwciał podklasy IgG4 przez alergoidy wykazano u pacjentów uczulonych na pyłek traw [13] oraz w badaniach II i III fazy z nową odmianą konformacyjną rekombinowanego alergenu głównego pyłku brzozy (Ryc. 4) [21, 22].**

## Dawkowanie i kwestie bezpieczeństwa

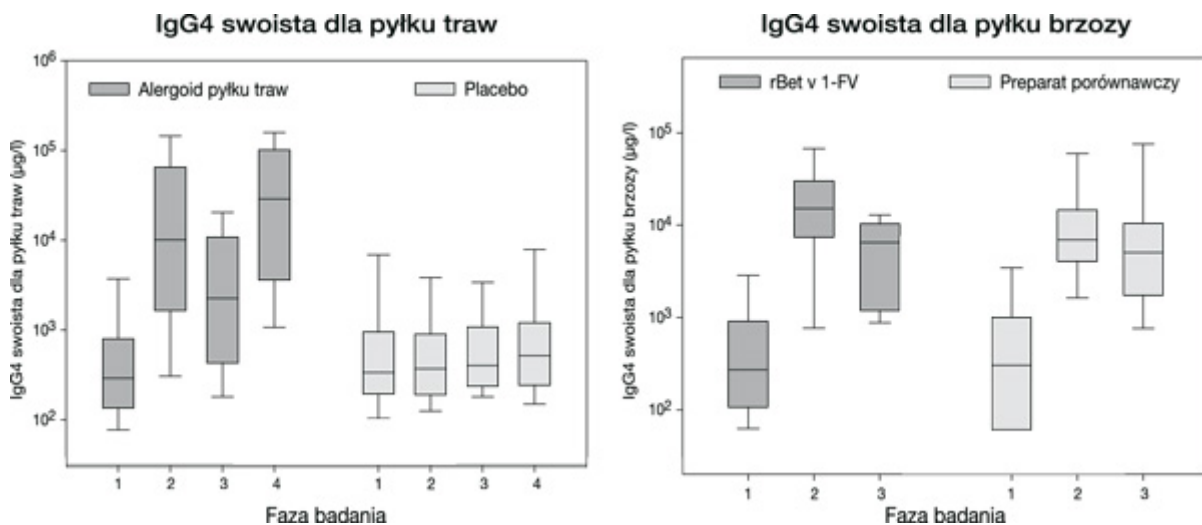
**Dzięki alergoidom i pochodnym hypoalergenowym nie ma sprzeczności pomiędzy podawaniem wysokich dawek i korzystnym profilem bezpieczeństwa.**

Dawki alergenów głównych podawanych w alergoidach pyłkowych i pochodnych hypoalergenowych rekombinantów są nawet wyższe, niż zalecane w międzynarodowych standardach (5-20 µg alergenu głównego w dawce podtrzymującej [7], np. 23 µgeq Bet v 1 w szczepionce Allergovit® Brzoza, 25 µgeq alergenu grupy 5 traw w szczepionce Allergovit® trawy lub 80 µg eq w rBet v 1-FV). Dla alergenów całorocznych immunoterapię wysokich dawek definiuje się jako dawkę podtrzymującą alergenu głównego powyżej 5 µg/ml [10]. Acaroid® D. pteronyssinus zawiera 12 µgeq/ml Der p 1 i 10 µgeq/ml Der p 2, Acaroid® D. farinae 20 µgeq/ml Der f 1 i 15 µgeq/ml Der f 2.

Podawanie tak wysokich dawek nie jest związane ze wzrostem częstości działań niepożądanych i nie podnosi ryzyka dla pacjenta.

**Generalnie, preparaty alergoidowe rzadko wywołują „ciężkie reakcje niepożądane”; niemieckie władze rejestracyjne (Instytut Paula Ehrlicha) opublikowały dla nich wskaźnik częstości 0,0005-0,01% / iniekcję [35]. W przypadku szczepionki Allergovit® ryzyko rozwoju ciężkiej reakcji systemowej było istotnie zredukowane w porównaniu do niemodyfikowanego preparatu semi-depot tego samego producenta (raz na 7500 pacjentów w porównaniu do raz na 5000 pacjentów) w latach 1996-2000 [47], chociaż wymaga ona o połowę mniejszej liczby iniekcji do osiągnięcia dawki maksymalnej.**

### RYC. 4 Indukcja przeciwciał podklasy IgG4



W dwóch dużych badaniach obserwacyjnych porejestacyjnych potwierdzono dobrą tolerancję szczepionki Allergovit® w codziennej praktyce. Reakcje miejscowe o średnicy  $\geq$  5cm występowały w 1,1% iniekcji w badaniu obejmującym 2047 pacjentów [48] oraz w 7,6% iniekcji w badaniu z 2931 pacjentami (średnica  $\geq$  4cm) [38]. Reakcje systemowe były albo „łagodne” (odpowiednio 0,22% i 0,70% iniekcji; stopień I wg Tryba, 1994 [49]) albo „wyraźne” (odpowiednio 0,08% i 0,39% iniekcji; stopień II). Nie obserwowano reakcji ciężkich (stopień III lub IV).

Porównywalnie dobry profil bezpieczeństwa stwierdzono również w badaniach klinicznych z rBet v 1-FV. W badaniu II fazy hypoalergenowy wariant wywoływał działania niepożądane z taką samą częstością, co niemodyfikowany preparat semi-depot – chociaż podawano w tej postaci 5-krotnie wyższą dawkę alergenu. Miejscowe reakcje niepożądane obserwowano w 15,5% iniekcji w grupie otrzymującej rBet v 1-FV oraz w

16% iniekcji preparatu porównawczego. Przewidywalne reakcje systemowe (zapalenie spojówek, blokada nosa, katar, nudności, spadek PEF i kaszel) pojawiły się u 10/24 pacjentów leczonych preparatem hypoalergenowym w porównaniu do 11/27 pacjentów, którym podawano preparat porównawczy [32]. Większość z nich pojawiła się podczas leczenia początkowego i może być związana z naturalną ekspozycją na reagujące krzyżowo pyłki wczesnie kwitnących drzew, szczególnie leszczyny. Dobrą tolerancję potwierdziły dane z badania III fazy (grupa, w której oceniano bezpieczeństwo n = 211), gdzie nie odnotowano ciężkich reakcji niepożądanych związanych z podaniem hypoalergenowego rekombinowanego preparatu brzozy [21].

## Skuteczność

**Ostatnia metaanaliza dotycząca SCIT potwierdziła, że dostępne komercyjnie alergoidy są co najmniej tak skuteczne jak naturalne wyciągi alergenowe w redukcji wskaźników nasilenia objawów i zużycia leków (SMS) [9] – jest to kryterium skuteczności rekomendowane przez nowe wytyczne prowadzenia badań klinicznych produktów alergenowych opracowane przez Komitet ds. Produktów Medycznych Stosowanych u Ludzi (CHMP) [1].**

DBPC i badania porównawcze potwierdziły skuteczność szczepionki Allergovit® w pierwszym sezonie pylenia [13, 29, 33, 41], utrzymującą się w drugim i trzecim sezonie [13, 40, 41, 55] oraz trwałość istotnego klinicznie efektu po zakończeniu leczenia u dzieci i dorosłych [17, 18, 30, 41]. Podczas leczenia poprawiła się jakość życia [13]. Współpraca pacjentów (compliance) podczas krótkoterminowej terapii jest bardzo dobra. W badaniu obserwacyjnym, obejmującym 2931 chorych, 95% pacjentów wyraziło chęć kontynuacji leczenia po pierwszym sezonie pylenia [38]. Dwa lata stosowania alergoidu roztocowego, preparatu Acaroid® doprowadziły do redukcji dawki glikokortykosteroidów wziewnych niezbędnych do zapewnienia kontroli astmy i do poprawy czynności płuc u dzieci z łagodną przewlekłą astmą [44].

Uzyskane niedawno dane z badań hypoalergenowej pochodnej rekombinowanego alergenu głównego pyłku brzozy wskazują na doskonałe wyniki kliniczne. W badaniu III fazy DBPC, stwierdzono istotną redukcję SMS w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do grupy placebo (p=0,0137) [21]. Charakterystykę badań klinicznych przedstawiono w Tabeli 1.

## Podsumowanie

Podstawą koncepcji alergoidu jest modyfikacja struktury trzeciorzędowej cząsteczek alergenu, prowadząca do redukcji alergenowości z zachowaniem immunogenności. Właściwości alergoidów potwierdzono w testach zahamowania, testach stymulacji komórek, punktowych testach skórnych i w hodowlach komórkowych. Skuteczność kliniczną wysokich dawek SCIT z wykorzystaniem alergoidów wykazano w badaniach klinicznych dla różnych alergenów, udowadniając, że epitopy B-komórkowe nie są konieczne dla zapewnienia szybkiego i długotrwałego efektu immunoterapii. Alergoidy mają doskonały wskaźnik korzyści – ryzyko i są dobrze oceniane przez pacjentów o czym świadczy wysoki compliance. □

**Tabela 5**

| Badanie | Zawartość alergenu głównego/dawkę maksymalną | Pacjenci | Protokół badania | Pierwszorzędowy punkt końcowy | Skuteczność wg pierwszorzędowego punktu końcowego | Drugorzędowe punkty końcowe |
|---------|--|----------|------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|
|         |  |          |                  |                               |   |                             |

|   |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|
| Allergovit®<br>Pyłek 6 traw<br>[13, 30, 55] | 25 µg alergenów<br>grupy 5 pyłku<br>traw | 154 pacjentów (18-60 lat) z objawami rhinoconjunctivitis wywołanego alergią na pyłek traw, z lub bez astmy oskrzelowej:<br><br>•77 pacjentów – aktywny preparat,<br><br>•77 pacjentów – placebo                    | •Randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowe badanie przez 2 lata; W trzecim roku badanie otwarte<br><br>•3 lata leczenia przedsezonowego<br><br>•Długoterminowa obserwacja przez 3 lata po zakończeniu SCIT | AUC (pole pod krzywą = area under the curve) dziennej sumy wskaźnika objawów i leków w okresie 42 dni                            | •p= 0.0177 po 2 latach vs placebo<br><br>•p=0.0155 po 3 latach vs dane z drugiego roku<br><br>•p=0.0222 trzy lata po zakończeniu SCIT vs dane z trzeciego roku | Jakość życia (RQLQ), test prowokacji dospojówkowej, wizualna skala analogowa, swoista IgE, IgG1, IgG4, działania niepożądane   |
| Allergovit®<br>Pyłek 6 traw<br>[29]         | 25 µg alergenów<br>grupy 5 pyłku<br>traw | Dzieci (6-18 lat) z umiarkowanym lub ciężkim ANN wywołanym pyłkiem traw, z lub bez astmy oskrzelowej:<br><br>•27 pacj. SCIT + leczenie objawowe<br><br>•26 pacjentów wyłącznie leczenie objawowe (grupa kontrolna) | •Badanie prospektywne, otwarte, kontrolowane<br><br>•2 lata leczenia całorocznego  | SMS objawów rhinoconjunctivitis<br><br>score objawów rhinoconjunctivitis,<br><br>score objawów astmy,<br><br>score zużycia leków | •p<0.01 dla wszystkich wskaźników po 1 roku<br><br>•Brak danych z drugiego roku ze względu na brak dzienniczek   | Punktowe testy skórne, nadreaktywność oskrzeli, test prowokacji donosowej, swoista IgE, IgG, IgG1, IgG4, ECP w popłuczynach nosa, cytokiny w PBMC, działania niepożądane |
| Allergovit®<br>Pyłek 6 traw<br>[41]         | 25 µg alergenów<br>grupy 5 pyłku<br>traw | 87 dzieci (6-14 lat) z astmą wywołaną alergią na pyłek traw:<br><br>•47 pacjentów SCIT + leczenie objawowe,<br><br>•40 pacjentów wyłącznie leczenie objawowe (grupa kontrolna)                                     | •Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie<br><br>•Długotrwały efekt 3 lata po zakończeniu SCIT<br><br>•3 lata leczenia przedsezonowego   | Score objawów astmy, score zużycia leków przeciwastmatycznych  | p<0.01 po pierwszym roku; wszyscy pacjenci z grupy SCIT bez objawów i bez leków w trzecim roku   | FEV1, swoista IgE, IgG, IFN-g, punktowe testy skórne, trwałość efektu 3 lata po zakończeniu SIT (score objawów, score leków, prewencja nowych uczuleń)                   |
| Allergovit<br>Pyłek 6 traw<br>[40]          | 25 µg alergenów<br>grupy 5 pyłku<br>traw | 36 pacjentów (16-49 lat) z rhinoconjunctivitis wywołanym alergią   | •Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie  | SMS  | Niższe wartości SMS niż w grupie leczonej alergicznym  | Ilościowe punktowe testy skórne, wizualna skala analogowa,   |

|  |   |   |  |   |  |   |
|--|---|---|--|---|--|---|
|  |   | na pyłek traw z lub bez astmy:<br><br>•23 pacjentów Allergovit®,<br><br>•13 pacjentów alergoid adsorbowany na tyrozinie   | •3 lata leczenia przedsezonowego   |   | związanym z tyrozyną   | swoista IgG, IgE, działania niepożądane   |
| Allergovit<br><br>Pyłek 6 traw [17,18] | 25 µg alergenów grupy 5 pyłku traw          | 28 pacjentów (5-16 lat w chwili włączenia) z objawami rhinoconjunctivitis wywołanymi alergią na pyłek traw z lub bez astmy:<br><br>•14 pacjentów z grupy ex-SCIT,<br><br>•14 pacjentów bez przebytej SCIT (grupa kontrolna) | •Kontrolowane, otwarte badanie<br><br>•3 lata leczenia przedsezonowego                                 | Trwałość efektu 6 i 12 lat po zakończeniu 3-letniej, przedsezonowej SCIT. | Prewencja nowych uczuleń (p<0.05), redukcja SMS (p<0.002 po 6 latach; p<0.03 po 12 latach), niższa częstość astmy sezonowej (p<0.05 po 6 latach, p=0.087 po 12 latach) |   |
| Allergovit®<br><br>Pyłek brzozy [33]   | 23 µg alergenu pyłku brzozy Bet v 1         | 37 pacjentów (18-50 lat) z alergicznym rhinitis wywołanym uczuleniem na brzozę:<br><br>•19 pacjentów SCIT + leczenie objawowe,<br><br>•18 pacjentów tylko leczenie objawowe (grupa kontrolna)                               | •Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie<br><br>•1 rok leczenia przedsezonowego                   | AUC (pole pod krzywą) dziennego SMS w okresie 21 dni                      | p<0.01   | Score objawów, wizualna skala analogowa, test prowokacji donosowej, działania niepożądane, cytokiny w próbkach wydzieliny nosowej |
| rBet v 1-FV [21]                       | 80 µg alergenu pyłku brzozy<br><br>rBet v 1 | 51 dorosłych pacjentów z objawami rhinoconjunctivitis wywołanego alergią na pyłek brzozy, z lub bez astmy oskrzelowej (GINA I/II):  | •Dwuośrodkowe, randomizowane badanie II fazy z aktywną kontrolą<br><br>•1 rok leczenia przedsezonowego | Zmiany AUC (pola pod krzywą) dziennego SMS w okresie 21 dni               | Po jednym kursie terapii przedsezonowej obserwowano medianę SMS (na dzień) rzędu 5.90 dla rBet v 1-FV vs 12.48 (kontrola) co odpowiadało o 53%                         | Test prowokacji donosowej, wizualna skala analogowa, swoista IgE, IgG1, IgG4, działania niepożądane                               |



|                                       |   |  |  |  |   |   |
|---------------------------------------|---|--|--|--|---|---|
|                                       |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•24 pacjentów preparat rBet v 1-FV,</li> <li>•27 pacjentów preparat depot z wodorotlenkiem glinu (Novo-Helisen® Depot Brzoza) (grupa kontrolna)</li> </ul>                                    |  |  | niższej wartości SMS w grupie rBet v 1-FV |   |
| rBet v 1-FV [22]                      | 80 µg alergenu pyłku brzozy<br><br>rBet v 1 | 211 pacjentów (18-60 lat) z objawami rhinoconjunctivitis wywołanego alergią na pyłek brzozy, z lub bez astmy oskrzelowej (GINA I/II):<br><br>•108 pacjentów aktywny preparat,<br><br>•103 pacjentów placebo                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą</li> <li>•2 lata leczenia przedsezonowego</li> </ul> | Zmiana AUC (pola pod krzywą) dziennego SMS w okresie 21 dni                  | p=0.0137                                  | Wizualna skala analogowa, swoista alergenowo IgE, IgG1, IgG4, działania niepożądane     |
| Acaroid® [44]<br><br>D. pteronyssinus | 7 µg Der p 1,<br><br>6 µg Der p 2           | 65 dzieci (6-16 lat) z łagodną lub umiarkowaną astmą wywołaną alergią na roztocza kurzu domowego (GINA II/III), wymagającą leczenia wziewnymi gks:<br><br>•33 pacjentów SCIT + gks,<br><br>•32 pacjentów tylko gks (grupa kontrolna) | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Randomizowane, kontrolowane badanie</li> </ul>   | Zmiana dawki gks niezbędnej do utrzymania kontroli astmy według zaleceń GINA | p<0.05                                    | PEF, nieswoista nadreaktywność oskrzeli, swoista IgE, IgG1, IgG4, działania niepożądane |

Pracę nadesłano. 2010.12.16

Zaakceptowano do druku. 2010.12.20

Piśmiennictwo 1. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). 2. Akdis CA, Blaser K. Bypassing IgE and targeting T cells for specific immunotherapy of allergy. Trends Immunol 2001;22:175-8. 3. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007;119:780-9. 4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61 Suppl 82:1-20. 5. Bousquet J, Calvayrac P, Guérin B, Hejjaoui A, Dhivert H, Hewitt B, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. J Allergy Clin Immunol

1985;76:734-44. 6. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases - A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62. 7. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper - Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases - Geneva, January 27-29, 1997. *Allergy* 1998;53(Suppl.44):4-42. 8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160. 9. Calderon MA, Alves B, Jacobsen M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):1-89. 10. Calderon MA, Carr VA, Jacobsen M, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for perennial allergic rhinitis (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007163. 11. Carballido JM, Faith A, Carballido-Perrig N, Blaser K. The intensity of T cell receptor engagement determines the cytokine pattern of human allergen-specific T helper cells. *Eur J Immunol* 1997;27:515-21. 12. Cella M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 1997;9:10-6. 13. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-7. 14. Cromwell O, Fiebig H, Suck R, Kahlert H, Nandy A, Kettner J, Narkus A. Strategies for recombinant allergen vaccines and fruitful results from first clinical studies. *Immunol Allergy Clin N Amer* 2006;26:261-81. 15. Cromwell O, Suck R, Kahlert H, Nandy A, Weber B, Fiebig H. Transition of recombinant allergens from bench to clinical application. *Methods* 2004;32:300-12. 16. Dormann D, Ebner C, Jarman ER, Montermann E, Kraft D, Reske-Kunz AB. Responses of human birch pollen allergen-reactive T cells to chemically modified allergens (Allergoids). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1374-83. 17. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201. 18. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HE. Long-term efficacy of preseasonal grass-pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-11. 19. Fiebig H, Kahlert H, Nandy A, Wald M, Suck R, Weber B. Test procedures for allergoids and hypoallergenic recombinant allergens: immunological characterization. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 2006;(95):135-46. 20. Ibarrola I, Sanz ML, Gamboa PM, Mir A, Benahmed D, Ferrer A, Arilla MC, Martinez A, Asturias JA. Biological characterization of glutaraldehyde-modified Parietaria judaica pollen extracts. *Clin Exp Allergy* 2004;34:303-9. 21. Jost K, Meyer H, Suck R, Cromwell O, Narkus A. Specific immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV is clinically efficacious: results of a phase III study. *Allergo Journal* 16[S1], S90. 2007. 22. Jost K, Weber B, Meyer H, Cromwell O, Narkus A. Specific immunotherapy with recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV: results of 2 years of treatment (phase II trial). *Allergo Journal* 16[S1], S91. 2007. 23. Kahlert H, Cromwell O, Fiebig H. Measurement of basophil-activating capacity of grass pollen allergens, allergoids and hypoallergenic recombinant derivatives by flow cytometry using anti-CD203c. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1266-72. 24. Kahlert H, Grage-Griebenow E, Stüwe HT, Cromwell O, Fiebig H. T Cell Reactivity with Allergoids: Influence of the Type of APC. *J Immunol* 2000;165:1807-15. 25. Kahlert H, Stüwe HT, Cromwell O, Fiebig H. Reactivity of T cells with grass pollen allergen extract and allergoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:146-57. 26. Kahlert H, Suck R, Weber B, Nandy A, Wald M, Keller W, Cromwell O, Fiebig H. Characterization of a Hypoallergenic Recombinant Bet v 1 Variant as a Candidate for Allergen-Specific Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:193-206. 27. Kahlert H, Weber B, Cromwell O, Fiebig H. Evaluation of the allergenicity of allergoids and hypoallergenic recombinant allergens using basophil activation by detection of CD203c. *Allergy* 57[Suppl.73], 58. 2002. 28. Kalinski P, Lebre MC, Kramer D, de Jong EC, Van Schijndel JW, Kapsenberg ML. Analysis of the CD4+ T cell responses to house dust mite allergoid. *Allergy* 2003;58:648-56. 29. Keskin O, Tuncer A, Adaloglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407. 30. Kettner J, Mussler S, Menzel A, Cromwell O, Narkus A. Preseasonal immunotherapy with a hypoallergenic six-grass pollen allergoid: a three year follow-up in adults. *Allergy* 63[S88], 494. 2008. 31. Kleine-Tebbe J, Bufer A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2009;18:508-37. 32. Klimek L, Bachert C, Lutkat K-F, Pfaar O. Allergen-specific immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV. 2009. submitted. 33. Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1326-35. 34. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:761-71. 35. Luderitz-Püchel U. Risikobewertung von Test- und Therapie-Allergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von Januar 1991 bis Dezember 2000. In: Jorde W, editor. Mönchengladbacher Allergie-Seminar. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag; 2003. p. 19-28. 36. Malling HJ, Weeke B. Position Paper - Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl. 14):9-35. 37. Marsh DG. Preparation and properties of "allergoids" derived from native pollen allergens by mild formalin treatment. *Int Arch Allergy* 1971;41:199-215. 38. Martin E, Thum-Oltmer S, Mussler S, Jaeschke B, Narkus A. Subcutaneous high dose hypoallergenic preparations in daily practice in more than 2900 allergic subjects - effective, safe and accepted by patients. *Allergy* 64[S90], 345-346. 2009. 39. Maurer D, Ebner C, Reininger B, Fiebiger E, Kraft D, Kinet JP, Stingl G. The high affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995;154:6285-90. 40. Mühlethaler K, Wüthrich B, Peeters AG, Terki N, Girard J-P, Frank E. Zur Hyposensibilisierung der Pollinose. Ergebnisse einer kontrollierten Studie über drei Jahre mit zwei Depotallergoid-Graspollenextrakten: Aluminiumhydroxid-adsorbiertes Allergoid (AGD) und Tyrosin-adsorbiertes Allergoid (TA). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79:430-6. 41. Ranjbar A, Pizzulli A, Marashi MJ, Nayeb Aghai Kashi M. Short-term preseasonal pollen allergoid immunotherapy in the causal therapy of allergic asthma in children, a prospective, randomized controlled trial. EAACI-Kongress Amsterdam 2004. 42. Riedl MA, Landaw EM, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Initial high-dose nasal allergen exposure prevents allergic sensitization to a neoantigen. *J Immunol* 2005;174:7440-5. 43. Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther* 2009;121:273-84. 44. Rudert M, Kettner A, Narkus A. A high-dose hypo-allergenic mite preparation is effective in children with allergic asthma caused by house dust mite. *Allergy* 64[S90], 346-347. 2009. 45. Schramm G, Kahlert H, Suck R, Weber B, Stüwe HT, Müller WD, Bufer A, Becker W-M, Lepp U, Schlaak MW, Jäger L, Cromwell O, Fiebig H. Variants of allergen Phl p 5b and reduction of anaphylactogenic potential. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003;43:56-8. 46. Secrist H, de Kruffy RH, Umetsu DT. Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. *J Exp Med* 1995;181:1081-9. 47. Thum-Oltmer S, Jäger L. Specific Immunotherapy with Allergoids: Effective, Safe, and Long-Lasting. *Mod Asp Immunobiol* 2005;15:15-8. 48. Thum-Oltmer S, Ullrich D, Meyer H, Müller-Scheven D. Kurzzeitimmuntherapie mit Allergoiden. Ergebnisse einer prospektiven, offenen Anwendung in der allergologischen Praxis. *Allergologie* 2005;28:391-400. 49. Tryba M. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnis einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allergo J* 1994;3:211-24. 50. Van Metre TE, Adkinson NF, Jr., Amodio FJ, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, Rosenberg GL, Sobotka AK, Valentine MD. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:500-13. 51. van Neerven RJJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arnev J, Ipsen H. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999 September 1;163:2944-52. 52. Wald M, Kahlert H, Weber B, Jankovic D, Keller W, Cromwell O, Nandy A, Fiebig H. Generation of a low Immunoglobulin E-binding mutant of the timothy grass pollen major allergen Phl p 5a. *Clin Exp Allergy* 2007;37:441-50. 53. Weber B, Kahlert H, Cromwell O, Fiebig H. Immunogenicity and Antigenicity of Hypoallergenic Preparations (Allergoids). *Allergy* 62[S83], 261. 2007. 54. Wihl JA, Pilsström L, Maasch HJ. Studies on allergen and allergoid preparations from purified Timothy (Phleum pratense) pollen extracts. III. Comparative investigations by skin prick tests and nasal provocation tests. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;76:162-7. 55. Williams A, Henzgen M, Rajakulasingam K. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:123-5. Tabela 1. Charakterystyka badań klinicznych potwierdzających skuteczność preparatów hypoalergenowych, cytowanych w artykule Rycina 1. Hamowanie wiązania IgE (test zahamowania EAST) przez wyciąg alergenowy pyłku brzozy i alergoid (a) oraz naturalny alergen główny Bet v 1 (nBet v 1), rekombinowany Bet v 1 „dzikiego typu” (rBet v 1-WT) i rekombinowany wariant konformacyjny rBet v 1-FV (b) [19, 26]. Rycina 2. Porównanie zdolności aktywacji bazoofilów pobranych od różnych dawców uczulonych na pyłek traw lub brzozy. Wartości Prel alergoidów pyłku traw (a) i rBet v 1-FV (b) obliczono na podstawie populacji komórek 15 dawców uczulonych na trawy lub 19 uczulonych na pyłek brzozy przy użyciu wyciągu pyłku traw lub naturalnego alergenu Bet v 1 (nBet v 1) jako ekstraktu referencyjnego (zmodyfikowano wg [26, 27]). Indeksy stymulacji przedstawiono jako mediane, 25 i 75 percentyl („pudełka”), 10 i 90 percentyl („wąsy”) oraz wartości nietypowe (punkty). Rycina 3a. Indeksy stymulacji [IS] klonów limfocytów T swoistych dla Phl p 5 pobranych od 7 dawców uczulonych na pyłek traw po stymulacji wyciągiem pyłku traw i alergoidem pyłku traw z wykorzystaniem komórek dendrytycznych do prezentacji antygeny (APC). Stężenie antygeny wynosiło 100 PNU/ml (zmodyfikowano wg [24]). b. Indeksy stymulacji [IS] 40 linii limfocytów T (TCL) otrzymanych od 19 dawców uczulonych na pyłek brzozy po stymulacji naturalnym Bet v 1 (nBet v 1) lub odmianą konformacyjną rekombinowanego Bet v 1 (rBet v 1-FV; zmodyfikowano wg [26]). Rycina 4a. Stężenia IgG4 u pacjentów leczonych przez 2 lata przedsezonowo szczepionką Allergovit® Trawy (jasnoszary) lub placebo (jasnoszary). Wykresy wskazują stężenia swoistej IgG4 w okresie włączenia pacjenta do badania (1), w pierwszym sezonie pylenia, w 2002(2), przed SIT w 2003 (3), i w sezonie pylenia traw w drugim roku leczenia, w 2003 (4) [13]. b. Stężenia IgG4 u pacjentów leczonych rBet v 1-FV (ciemnoszary) lub niemodyfikowanym preparatem alergenowym semi-depot (jasnoszary). Wykresy wskazują stężenie swoistej IgG4 w okresie włączenia do badania (1), po osiągnięciu dawki podtrzymującej (2), i po sezonie pylenia w 2004 (3) [22].

Zamknij

Drukuj