

Specifická alergenová imunoterapie u alergií a astmatu

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Termínem specifická alergenová imunoterapie (SIT) je označována prolongovaná aplikace alergenových extraktů pacientům s prokázanou alergickou etiologií, za účelem snížení aktivity jejich symptomů. SIT může změnit alergický pochod rozvoje senzibilizace inhalačními alergeny a předejít vzniku nových typů této senzibilizace. Detailní mechanismus účinku SIT zůstává neznámý. Je prokázáno, že SIT je účinná v léčbě alergií na hmyzí bodnutí, u alergické rýmy a alergického astmatu.

Klíčová slova: imunoterapie, alergie, astma.

Allergen-specific immunotherapy for allergy and asthma

Allergen-specific immunotherapy (AIT) is the term used to describe a prolonged process of repeated administration of extracts of allergen sources to patients with a demonstrable allergic etiology for the purpose of reducing symptoms. AIT may alter the allergic march of inhalant allergic sensitization, also prevents the development of new sensitization to inhalant allergens. The precise mechanism of action of immunotherapy remains unknown. AIT has been demonstrated to be effective for stinging insect hypersensitivity, allergic rhinitis and allergic asthma.

Key words: immunotherapy, allergy, asthma.

Med. praxi 2011; 8(10): 407–409

Úvod

Termínem imunoterapie v širším slova smyslu označujeme jakýkoliv léčebný zásah do imunitního systému (imunostimulace, imunosuprese, imunomodulace). Specifická alergenová imunoterapie (SIT) je učivý typ imunomodulace. Spolu s alergenovou eliminací a farmakoterapií tvoří pilíře léčby alergických chorob. Je to jediný léčebný způsob, který ovlivňuje základní mechanismy vzniku alergických symptomů (1). V letošním roce slavíme 100 let od jejího objevu. V roce 1911 Leonard Noon publikoval svoje první zkušenosti s injekční léčbou pylové alergie (2). Extrakty pylových zrn byly tehdy označeny jako toxiny, proto se snažil „očkováním“ ovlivnit průběh onemocnění. Opakovanou subkutánní aplikací vzestupných dávek se podařilo snížit alergickou reaktivitu. Efekt terapie dokumentoval provokačním konjunktiválním testem, po léčbě pacienti reagovali až na vyšší dávku extraktu z pylů bojínku lučního (3, 4). Trvalo však mnoho desítek let, než se došlo k poznání, že tento princip terapie je správný a účinný.

Mechanismus účinku SIT

Specifická alergenová imunoterapie navozuje je imunologickou tolerancí vůči alergenům. To se klinicky projevuje snížením reaktivity v kožních testech, snížením intenzity symptomů a poklesem spotřeby farmak užívaných k terapii. SIT může zastavit alergický pochod rozvoje senzi-

bilizace inhalačními alergeny a předejít vzniku nových typů této senzibilizace. I když detailní mechanismy SIT nejsou přesně známy, existují důkazy o tom, že imunomodulační vliv SIT zasahuje komplexně do celého řetězce alergické reakce, od prezentace antigenu přes zásah do dysbalance cytokinové produkce lymfocytů Th regulačních, Th0, Th1 a Th2, až po snížení počtu a aktivity efektorových buněk zánětu v cílových orgánech. Je prokázáno, že tato léčba navozuje přesmyk cytokinové produkce pocházející z Th2 buněk (tato produkce je u alergiků v převaze) na tvorbu cytokinů produkovaných buňkami Th1. Výsledkem je snížení tvorby specifických protilátek typu IgE, zvýšení množství protilátek blokujících (IgG4), snižuje se uvolňování histaminu z žírných buněk a mění se tvorba dalších buněčných působků (pokles „proalergických“ interleukinů IL-3, IL4, IL-5, vzestup interferonu gama, tumory nekrotizujícího faktoru, IL-8, IL-10 a IL-12). Děje se tak pravděpodobně působením na regulační T lymfocyty, významnou roli sehrávají i antigen prezentující buňky. Ve tkáních se redukuje počet eozinofilů, mastocytů a dalších buněk, účastnících se na vzniku a přetrvávání alergického eozinofilního zánětu. Pravděpodobně odlišný je mechanismus účinku při léčbě injekční (subkutánní) a léčbě sublinguální. V tomto druhém případě sehrávají důležitou roli i slizniční buňky dendritické, účinnost obou postupů je však srovnatelná (1, 5).

Praktické provedení SIT a indikace léčby

SIT není léčbou konkrétního alergického onemocnění, ale léčbou podstaty tohoto onemocnění, tj. alergie I. typu. Účinnost SIT byla prokázána při léčbě alergie pylové, roztočové, plišňové, zvířecí a hmyzí (zde pouze u injekčních forem). Terapeutický přínos SIT je individuální v závislosti na diagnóze a tíži onemocnění, době trvání nemoci, celkovém stavu pacienta, druhu kauzálního alergenu, mono- nebo polyvalentnosti alergie, a v neposlední řadě na volbě terapeutického alergenu a kvalitě provedení léčebné kúry. Předpokladem dobrého efektu je včasné zahájení SIT, které umožňuje uplatnění preventivního účinku léčby a brání progresi onemocnění a vzniku komplikací. V lehčím stadiu onemocnění je také nižší riziko nežádoucích účinků SIT. Protože ve většině případů dochází k senzibilizaci a prvním projevům alergie již v dětství, je především dětský věk obdobím, kdy je vhodné s touto terapií začít.

Indikace a provádění této léčby patří pro svou komplexnost a určité riziko nežádoucích reakcí do rukou specialistů oboru alergologie a klinická imunologie. Je nutné splnění učivých podmínek (tabulka 1). K alergenové imunoterapii používáme kvalitní standardizované alergeny o známém složení a s prokázanou a dokumentovanou účinností. Léčba má probíhat po dobu 3 až 5 let, při dobrém efektu možno pokračovat

Tabulka 1. Indikace imunoterapie hmyzím jedem

Indikace léčby SIT
■ přítomnost klinických projevů alergického onemocnění ve stadiu bez komplikací a ireverzibilních změn ■ potvrzení přecitlivělosti I. typu na konkrétní alergen pomocí kožních testů a/nebo vyšetřením specifických IgE protilátek ■ alergen se v rozhodující míře podílí na klinických potížích, pacient je alergický jen na jeden, maximálně na několik málo alergenů ■ alergen není možno eliminovat z prostředí pacienta ■ je k dispozici kvalitní (standardizovaná) alergenová vakcína pro SIT nebo vakcína se spolehlivě prokázanou a literárně dokumentovanou účinností ■ nejsou přítomny zdravotní kontraindikace léčby (astma není pod kontrolou, těžký imunodefekt, autoimunitní nebo maligní onemocnění, průvodní léčba betablokatory, kardiopulmonální, hepatální, renální nebo endokrinologická dekompenzace, kontraindikace podání adrenalinu či jiný stav znemožňující léčbu anafylaktické reakce) ■ je předpoklad dobré dlouhodobé spolupráce pacienta

Tabulka 2. Indikace léčby SIT u reakce na jed blanokřídlého hmyzu

Reakce na bodnutí	Kožní testy/specif. IgE	Indikace SIT
Těžká anafylaktická (šoková) reakce	pozitivní negativní	ano ne
Středně těžká anafylaktická reakce (hypotenze, urtikarie, dyspnoe...)	pozitivní	ano
Lehká anafylakt. reakce (hypotenze, urtikarie) u dětí dtto u dospělých	pozitivní pozitivní	ne ano
Velká reakce v místě vpichu (otok, bolest, svědění)	pozitivní	ne

i déle. Pokud po jednom roce správně prováděné alergenové vakcinaci není patrný odpovídající klinický efekt, nemá její další podávání smysl (6).

SIT v léčbě průduškového astmatu

Tato léčba je vhodná pouze pro pacienty s alergickým typem astmatu, zprostředkovaného protilátkami typu IgE, pokud je prokázána příčinná souvislost mezi expozicí konkrétního alergenů a vznikem obtíží. Dobrý účinek léčby lze očekávat u astmatiků s intermitentní nebo lehkou perzistující formou choroby, pokud jejich astma je pod úplnou kontrolou. Naopak u pacientů s abnormálními hodnotami plicní funkce, přetrvávajícími i při pravidelné protizánětlivé léčbě, u pacientů s častými exacerbacemi nebo jinak komplikovaným průběhem jiného alergického onemocnění (např. s těžkou formou atopického ekzému) je tato terapie kontraindikována, může způsobit destabilizaci stavu (7). Klinická účinnost SIT, ve smyslu léčebném i dlouhodobě preventivním je doložena metaanalýzou výsledků klinických studií prováděných dle zásad EBM (evidence based medicine). Tyto studie potvrzují účinnost léčby pylovými a roztočovými vakcínami. Vedou k významnému zlepšení symptomového skóre u astmatu, snížení exacerbací i spotřeby záchranné medikace. Z hlediska zlepšení spirometrických hodnot ale nejsou výsledky tak jednoznačné (7). Astmatik léčený SIT musí být pravidelně kontrolován, včetně monitorování

funkce plic ať pomocí výdechoměru, nebo vyšetřením křivky průtok-objem. Toto vyšetření je třeba provádět před každou injekční aplikací SIT (6).

SIT u alergické rýmy

Tento léčebný postup alergické rýmy má dlouhodobou tradici a je nelépe prostudován. Léčba SIT je indikována u dospělých, dospívajících a dětí starších 5 let, pokud mají alergickou rýmu (rinosinusitidu, rinokonjunktivitidu) způsobenou pyly trav, dřevin, plevelů, roztočí domácího prachu, vzdušnými plísňemi a pokud jsou u nich přítomny klinicky relevantní symptomy (tj. středně těžká až těžká intermitentní či jakákoliv forma perzistující alergické rinitidy s konjunktivitidou nebo bez ní). Alergie musí být potvrzena pozitivní reakcí v kožních testech, eventuálně i pozitivitou specifických protilátek IgE. U pacienta s pylovou přecitlivělostí je jednoznačnou indikací terapie monosenzibilizace na pyly rostlin s dlouhou dobou květu. U polysenzibilizovaných nemocných zahajujeme terapii tehdy, podaří-li se zjistit alergeny, které jsou v průběhu pylové sezóny dominantní příčinou potíží, jsou k dispozici ve standardizované formě a je možno vytvořit vhodnou alergenovou směs pro SIT, nebo je pacient ochoten podstoupit souběžnou aplikaci více vakcín (6). Ve studiích u dětí s alergickou rýmou léčených SIT bylo zaznamenáno snížení rizika vzniku astmatu (7, 8). Podmínkou úspěšnosti léčby je pečlivé sledování pacienta v jejím průběhu a současně v rámci možností dodržo-

vání léčebného režimu s omezením kontaktu se spouštěcími alergeny (7). V posledních letech se i u nás začala ve větší míře v léčbě alergické rýmy používat podjazyková aplikační forma SIT ve formě kapek. Od podzimu 2010 máme k dispozici také podjazykové tabletové formy pylové alergenové imunoterapie. Sublinguální podání je u alergenů pylových a roztočových prokazatelně stejně účinné jako forma injekční a navíc pro pacienty výhodnější, protože ve srovnání s léčbou subkutánní nevyžaduje tak časté návštěvy u lékaře. Musí ale být podáno vyšší množství alergenů, než je tomu u terapie injekční.

SIT u alergie na jed blanokřídlého hmyzu

Zatímco ve výše jmenovaných případech je vhodná léčba SIT zařadit do komplexu léčebných opatření, u závažných alergických reakcí na bodnutí vosou a včelou je tato terapie bezpodmínečně nutná. Je to jediná preventivní, specifická a účinná léčba, kterou nelze nahradit jiným postupem. Efektivita léčby je udávána až u 95 procent léčených pacientů (9). Podmínkou ale je, aby byl prokázán mechanismus vzniku reakce I. typu, tj. reakce mediované protilátkami IgE. To se provádí pomocí kožních testů a vyšetřením sérové koncentrace specifických IgE proti hmyzímu jedu. Průkaz přecitlivělosti je vždy nutné provádět s odstupem několika týdnů od prodělané systémové reakce (6). Výjimečně může být tato léčba indikována i u nemocných po toxické reakci, způsobené mnohonásobným bodnutím (50–100), pokud došlo následně k významné produkci specifických IgE protilátek. Tito lidé mohou být při event. dalším bodnutí ohroženi vznikem anafylaxe. Indikace imunoterapie hmyzím jedem je znázorněna v tabulce 2 (10).

Závěr

Alergenová imunoterapie je exkluzivní léčebnou metodou oboru alergologie a klinická imunologie, která má v naší zemi dlouhodobou tradici. Kdysi byla považována za léčbu mystériózní, nedobře charakterizovanou a chaoticky prováděnou, bez důkazů o její účinnosti. Mnohé se ale změnilo. Významně pokročila standardizace výroby a přibýlo kvalitních a správně prováděných studií dle pravidel medicíny založené na důkazech, dokládajících její účinnost a bezpečnost. I u nás se konečně v posledních letech podařilo vyřadit z léčebného arzenálu vakcíny nestandardizované a k alergenové imunoterapii používat pouze kvalitní přípravky renomovaných světových výrobců, které mají doloženou kvalitu i léčebný efekt (4, 6).

Literatura

1. Špičák V. Století specifické alergenové imunoterapie. Sublinguální alergenová imunoterapie. *Alergie* 2011; (Suppl 1): 4–24.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 152–1573.
3. Ring J, Guterma J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011; 66: 713–724.
4. Špičák V. Česká stopa ve století specifické alergenové imunoterapie. *Alergie* 2011; 1: 55–56.
5. Petrů V, Chrobok V, Křozer J. Alergická rýma, 2010, Mediforum, Praha.
6. Rybníček O, Seberová E, a spol. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT), 2009; Tigris, Praha.
7. Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice, 2008, ČIPA, Praha.
8. Moller C, Dreborg S, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–256.
9. Matsui EC, Eggleston PA. Immunotherapy for allergic disease. In *Pediatric allergy. Principles and practice*, 2010; Saunders Elsevier: 283–290.
10. Reisman RE. Insect sting anaphylaxis. In *Pediatric allergy. Principles and practice*, 2010; Saunders Elsevier: 640–649.

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2011

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
vit.petr@homolka.cz
