

# Stanowisko ekspertów PTA nt. immunoterapii podjęzykowej

## Statement of the PSA experts on sublingual immunotherapy

MAREK JUTEL, PIOTR KUNA, MAŁGORZATA BOCHEŃSKA-MARCINIAK, EWA CICHOCKA-JAROSZ, MAŁGORZATA BARTKOWIAK-EMERYK, BARBARA ROGALA, JERZY KRUSZEWSKI, EDWARD ZAWISZA, BOLESŁAW SAMOLIŃSKI, ANNA BRĘBOROWICZ, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK, EWA JASSEM, MARTA CHEŁMIŃSKA, HENRYK MAZUREK, EWA CZARNOBILSKA, JANUSZ JURCZYK, DOROTA JENEROWICZ, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ, RYSZARDA CHAZAN, WACŁAW DROSZCZ, KRZYSZTOF KŁOS, ALEKSANDER ZAKRZEWSKI, MONIKA ANT CZAK-MONCZAK, DANUTA BOJKO, ANDRZEJ DĄBROWSKI, AGNIESZKA LIPIEC, PIOTR RAPIEJKO, RADOSŁAW GAWLIK, GRAŻYNA SŁAWETA, URSZULA SAMOLIŃSKA-ZAWISZA, TERESA MAŁACZYŃSKA, RYSZARD KURZAWA, PIOTR BREWCZYŃSKI, ALEKSANDRA KUCHARCZYK, MARZENA JUSTYNA MIERZEJEWSKA, JOANNA NIZIO-MĄSIOR, MARIA WRZYSZCZ, KRYSZYNA GRETKIEWICZ, EWA WILLAK-JANC, GRZEGORZ MINCEWICZ, ZENON SERGIEJKO, EWA ŚWIEBOCKA

© Alergia Astma Immunologia, 2007, 12(4): 181-183

www.mediton.pl/aa

Nadesłano: 15.04.2007

Zakwalifikowano do druku: 10.05.2007

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marek Jutel

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM

ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

tel. (71) 344-21-64, e-mail: mjutel@ak.am.wroc.pl

### Wstęp

Immunoterapia alergenowa nie iniekcyjna wywołuje tolerancję immunologiczną na alergeny zawarte w szczepionce podawanej drogą naśluzówkową.

Obecnie najbardziej polecana jest droga podjęzykowa (ITA-s). W kontrolowanych badaniach ITA doustna została oceniona jako nieskuteczna. ITA dooskrzelowa może być niebezpieczna z powodu wywoływania stanów bronchospastycznych. Donosowe podawanie szczepionki może wywołać krótkotrwałą tolerancję alergenów [2,7].

W dokumencie WHO z 1998 r. uznano, że wyniki badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ITA-s są zachęcające, ale rekomendacja tej metody leczenia do praktyki klinicznej wymaga dalszych badań [4]. Opublikowany w 2001 roku dokument ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) wskazuje na skuteczność ITA-s w dawkach przekraczających stukrotnie dawki podawane drogą podskórną u dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na pyłki traw i roztoz kurzu domowego [5].

Standardy EAACI opublikowane w 2006 roku [2] potwierdzają wartość ITA-s w leczeniu dorosłych chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na alergeny pyłków roślin. Obecnie nadal trwa ustalanie pozycji ITA-s jako alternatywy dla ITA iniekcyjnej.

Meta-analiza Wilsona i wsp. opublikowana w 2005 roku wskazuje na bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną ITA-s u dorosłych pacjentów chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na alergeny sezonowe [18].

### Mechanizm działania ITA-s

Mechanizm działania ITA-s prawdopodobnie nie odbiega istotnie od ITA. Ważną rolę w mechanizmach tolerancji wywoływanych przez ITA-s pełnią komórki dendrytyczne błony śluzowej jamy ustnej, pełniące funkcję komórek prezentujących alergen. Alergeny są wychwytywane przez te komórki, które migrują do obwodowych węzłów chłonnych okolicy szyjnej i podjęzykowej gdzie następuje stymulacja limfocytów T. Wiele wskazuje na to, że istotną rolę odgrywają komórki regulacyjne Treg i wydzielane przez nie cytokiny IL-10 i TGFβ [1,8,14].

### Wskazania

ITA-s może być stosowana u chorych na alergiczny nieżyt nosa współistniejący lub nie – z astmą oskrzelową z udokumentowaną zależną od IgE alergią wziewną i wykazujących ścisły związek objawów klinicznych z ekspozycją na alergeny wchodzące w skład szczepionki.

Metoda ta zalecana jest zwłaszcza u pacjentów, u których wystąpiły reakcje systemowe w czasie immunote-

rapii iniekcyjnej i/lub nie akceptujących niedogodności związanych iniekcjami [2,3].

### Rodzaj szczepionki

Szczepionki alergenowe podaje się w formie wodnego roztworu, opłatków lub tabletek podjęzykowych zawierających naturalne ekstrakty alergenowe lub alergeny przetworzone w alergoidy. Pojedyncza dawka alergenu w szczepionce podjęzykowej jest do kilkudziesięciokrotnie większa od dawki podawanej podskórnie. Dawka kumulacyjna może być nawet 500 razy większa.

Nieliczne badania wskazują na zależną od dawki skuteczność ITA-s, jednak nie określono dawki optymalnej. W opublikowanych badaniach zarówno schemat dawkowania szczepionki jak i czas leczenia jest zróżnicowany [2,12].

Nadzieję na udoskonalenie ITA-s budzi perspektywa zastosowania alergenów rekombinowanych [9,15].

### Skuteczność ITA-s

Wykazano skuteczność ITA-s wyrażającą się złagodzeniem objawów i/lub zmniejszeniem zużycia leków u chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na pyłki traw, brzozy, oliwki, Parietaria. Kontrowersje budzi skuteczność SLIT u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego [13]. Potwierdzenie skuteczności ITA-s u dzieci wymaga dalszych badań. Około 40% badań randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą nie wykazało zadawalającej skuteczności leczenia wyrażającej się dostateczną poprawą wskaźnika objawy/leki. Dowody na prewencyjne działanie ITA-s (zapobieganie rozwojowi astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa, rozwój nowych uczuleń) są nadal skąpe i wymagają dalszych badań. Dostępne dane nie pozwalają na bezpośrednie porównanie skuteczności immunoterapii podskórnej z podjęzykową [11,16].

### Bezpieczeństwo

Objawy uboczne ITA-s obejmują obrzęk okolicy ust, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nieżyt nosa i spojówek, pokrzywkę. Dotychczas nie obserwowano reakcji zagrażających życiu w przebiegu leczenia. Nie opublikowane dane z badań klinicznych wskazują, że mogą wystąpić także ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, co może być szczególnie niebezpieczne wobec stosowania szczepionki bez bezpośredniego nadzoru lekarza [2,10,18].

### Zalecenia praktyczne

Ze względu na stosowanie terapii w warunkach domowych konieczne jest przestrzeganie następujących zaleceń:

- Pacjent powinien otrzymać pisemną instrukcję postępowania na wypadek wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza reakcji uogólnionej.
- Konieczne jest przestrzeganie schematu dawkowania oraz unikanie narażenia na działanie alergenów w trakcie leczenia.
- Chory powinien prowadzić kartę objawów ubocznych w trakcie leczenia.
- Szczepionkę należy stosować na czczo.
- Należy wstrzymać się od stosowania leków doustnych na 2 godziny przed i 2 godz. po zastosowaniu szczepionki.
- Nie należy stosować szczepionki w czasie infekcji jamy ustnej i gardła, po usunięciu zębów, w razie podejrzenia podczas dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Pozostałe zalecenia, stwierdzające konieczność wstrzymania lub przesunięcia terminu podania szczepionki są analogiczne do zasad obowiązujących w czasie stosowania ITA iniekcyjnej.

### ITA-s u dzieci

Wskazania do ITA-s u dzieci są takie same, jak u dorosłych. Ze względu na małą liczbę badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo ITA-s w tej grupie wiekowej leczenie to powinno być podejmowane z dużą ostrożnością [6,17].

### Uwagi końcowe

1. Mechanizmy immunologiczne ITA-s nie są dobrze poznane.
2. W każdym przypadku decyzja o zastosowaniu ITA-s powinna zostać podjęta przez specjalistę alergologa.
3. Immunoterapia podjęzykowa nie powinna być rekomendowana jako jednoznaczna alternatywa dla immunoterapii podskórnej.
4. ITA-s jest zalecana u chorych, u których wystąpiły reakcje systemowe w czasie immunoterapii iniekcyjnej.
5. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych są zachęcające. Wykazano skuteczność ITA-s u chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na pyłki traw, brzozy, oliwki, Parietaria. Potwierdzenia wymaga skuteczność ITA-s u pacjentów uczulonych na alergeny całoroczne, u dzieci oraz pacjentów z astmą.
6. Nadzieje wzbudza zastosowanie alergenów rekombinowanych oraz adjuwantów zapewniających optymalnie długi kontakt alergenu z błoną śluzową oraz modulujących odpowiedź immunologiczną.

**Piśmiennictwo**

1. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanism of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(suppl.81): 11-14.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(82): 1-20.
3. Bieber T. Allergen-specific sublingual immunotherapy: less mystic, more scientific. *Allergy* 2006; 61: 149-150.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl): 1-42.
5. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 suppl): 147-334.
6. Calamita Z, Saconato H, Pela B, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma; systematic review of randomized-clinical trial using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61(10):1162-1172.
7. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection route for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-448.
8. Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Milanese M, Minuti P. Sublingual immunotherapy and regulatory T cells. *Allergy* 2006; 61: 511-513.
9. Dider. Future developments in sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(suppl.81): 29-31.
10. Durham SR. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic disease. *CME Clinical Medicine* 2006; 6(4): 348-351.
11. Khinchi MS, Paulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
12. Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold D. Safety of a SQ-standardised Grass allergen tablets for sublingual immunotherapy: a randomised, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2006; 61: 181-184.
13. Malling HJ. Sublingual immunotherapy: efficacy – methodology and outcome of clinical trials. *Allergy* 2006; 61(suppl.81): 24-28.
14. Moingeon P, Bastard T, Fidel R, Frati F, Sieber J, van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151-165.
15. Moingeon P. Sublingual immunotherapy: from biological extracts to recombinant allergens. *Allergy* 2006; 61(suppl.81): 15-19.
16. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253-1261.
17. Sopo SM, Macchiaolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Archives of Disease in Childhood* 2004; 89: 620-624.
18. Wilson DR, Lima MT, Durham SP. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.