

SUBLINGVÁLNÍ ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE Z POHLEDU FARMACEUTA

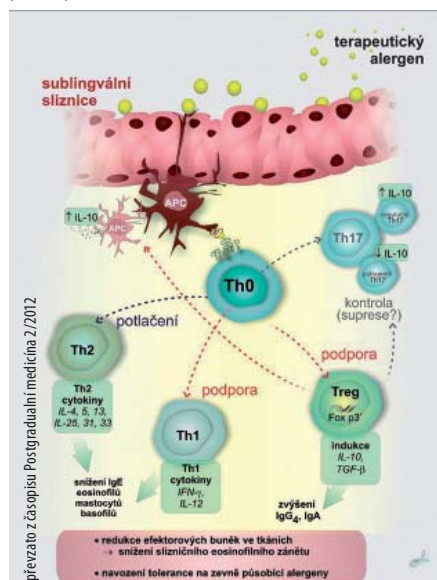
MD. ANTONELLO ARRIGHI, *MUDR. JIŘÍ SLÍVA PH.D., **MUDR. MARTINA ČERNÁ,
***PHARMDR. LUCIE KOTLÁŘOVÁ

UNIVERZITNÍ PEDIATRICKÁ AMBULANCE, ŘÍM (AREZZO), * ÚSTAVY FARMAKOLOGIE 2. A 3. LF UK, PRAHA,
** MEDICO (ODD. ALERGLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE), PRAHA, ***EDUKAFARM, PRAHA

Alergická rinitida (AR) představuje nejčastější formu respirační alergické choroby, jejíž zastoupení v populaci neustále roste. Postihuje v Evropě až 15 % populace. Třebaže se nejedná o vážné onemocnění, pokud jde o prognózu quoad vitam, má alergická rinitida vážné následky socioekonomické (výdaje na léčbu, zameškaná školní docházka, ztracené pracovní dny rodičů), a psychosociální v širším smyslu, neboť může výrazně ovlivňovat studijní výsledky a – obecněji – kvalitu života dětí i jejich rodičů. V léčbě AR má významné místo specifická alergenová terapie. V tomto článku se zaměřujeme především na některé současné možnosti její sublingvální aplikace.

SPECIFICKÁ ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE

Počátky specifické alergenové terapie (SIT) můžeme datovat do roku 1911, kdy anglický lékař Leonard Noon publikoval v časopise Lancet zásadní článek „Prophylactic Inoculation against Hay Fever“. Autor v něm uvádí své pozitivní zkušenosti s podáváním subkutánních injekcí s extrakty travních pylů pacientům s alergickou rýmou s vazbou na pyly trav. Leonard Noon předpokládal, že aplikací malých dávek „pylového toxinu“ lze u pacientů s projevy alergie dosáhnout stavu „imunity“. Za posledních 100 let se specifická alergenová imunoterapie stala součástí standardizovaných doporučených postupů.



Obrázek 1. Předpokládaný imunomodulační účinek sublingvální alergenové imunoterapie

Účinek SIT je založen na navození imunologické tolerance vůči alergenu. Za hlavní imunomodulační efekt se pokládá ovlivnění regulačních T-lymfocytů s doloženými změnami v interleukinové síti. Postupně dochází k přesunu od převahy Th2-typu lymfocytové imunitní odpovědi na Th1- odpověď. Th1-lymfocyty produkují ve zvýšené míře pod vlivem SIT interleukin 10 a TGF-beta, které způsobují přesmyk v B-lymfocytech z IgE na IgA a IgG4. Tím dochází ke kompetici mezi IgE a IgG4 protilátkami o vazbu na alergen.

fatických uzlin. Langerhansovy dendritické buňky plní funkci antigen prezentujících buněk a jsou schopny migrovat do spádových lymfatických uzlin. Sublingvální sliznice je tak součástí dobře popsané sítě MALT (s mukosou asociované lymfatické tkáně) a je schopná zajistit prezentaci antigenních podnětů imunitnímu systému. Ve srovnání se subkutánní aplikací je sublingvální aplikace šetrnější, vhodnější především u dětí, vede k lepší compliance při léčbě a není vyžadována návštěva lékaře pro zajištění terapie. V roce 2009 vydala Světová alergologická organizace dokument, v kterém potvrzuje účinnost SLIT.

NĚKTERÉ DOSTUPNÉ PŘÍPRAVKY SLIT

Oralair (výrobce Stallergenes)

Tento přípravek je na trhu od listopadu 2010. Tableta Oralairu obsahuje směs alergenových extraktů z uvedených druhů trav: bojínky luční, jílky vytrvalý, lipnice luční, srha laločnatá, tomka vonná.

Léčba se podává 4 měsíce před započítáním vlastní pylové sezóny travin a v průběhu období květu travin. K dispozici jsou tablety s obsahem 100 IR a 300 IR v jedné sublingvální tabletě. (Zkratkou IR označujeme tzv. index reaktivity. Jednotka IR je určena jako míra alergenní účinnosti – extrakt alergenů obsahuje 100 IR/ml tehdy, pokud při kožním prick testu vznikne pupen o průměru 7 mm u 30 pacientů s prokázanou senzibilizací vůči tomuto alergenu.) Léčba sestává z měsíční úvodní léčby (včetně 3denní fáze navyšování dávky) a udržovací léčby. V úvodní fázi je vytvořen vzestupný dávkovací režim: první den dávka 100 IR, druhý den 2 tablety 100 IR, třetí až 30. den 1 tableta 300 IR. Od druhého měsíce následuje udržovací léčba jednou sublingvální tabletou 300 IR denně až do konce pylového období. Léčba by měla být zahájena přibližně 4 měsíce před očekávaným nástupem pylové sezóny a musí pokračovat po celé období pylové sezóny. Oralair je vhodný pro pacienty od 5 do 45 let.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a na specializaci alergologa a klinického imunologa. Pokud jde o cenu, uvádíme aktuální údaje distributora (Phoenix): Oralair 300 IR orm.tbl.slg.30x300IR/měsíční kúra: orientační cena měsíční léčby: 2350 Kč, doplatek v lékárně 302 Kč /léčba na 1 měsíc.

Grazax 75 000 SQ-T (ALK-Abelló A/S, Hoersholm, Dánsko)

Přípravek je v klinické praxi od roku 2006, od února 2011 je dostupný i v ČR. Přípravek obsahuje lyofilizát standardizovaného alergenového extraktu z pylu bojínky luční (Phleum pratense). Množství alergenů Phlp5 v jedné tabletě je 15 µg. V tabletách je alergenní potence uvedena

SUBLINGVÁLNÍ PODÁVÁNÍ

Dosud bylo hlavní aplikační cestou SIT subkutánní podání. Sublingvální podání je relativně novým způsobem aplikace SIT. Sublingvální sliznice se vyznačuje velmi dobrou prokrveností v rámci celé ústní sliznice, dále se tato sliznice vyznačuje umístěním lokálních regionálních lym-

v jednotkách SQ-T (Standardized Quality Tablet Unit), každá tableta obsahuje 75 000 SQ-Z. Pyl bojínku lučního byl zvolen pro svou schopnost zkřížené reaktivity při aktivaci imunitního systému se základními pyly alergizujících travin (čeledi Lunicovitých). Léčba by měla být zahájena 4 měsíce před začátkem vlastní pylové sezóny travin a pokračovat kontinuálně nadále. Dávkování je pravidelně 1x denně pod jazyk a doporučená doba podávání je kontinuálně po dobu 3 let. Přípravek je vhodný pro podávání pacientům od 5 do 65 let.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a na specializaci alergologa a klinického imunologa. Aktuální cenové údaje distributora (Phoenix): orientační cena měsíční léčby: Grazax 75 000 SQ-T por.lyo. 10x10 - celková cena: 7548.40 Kč, doplatek v lékárně 721 Kč.

Guna-Allergy-Prev (Guna, Itálie)

Přípravek patří mezi preparáty fyziologické regulační medicíny, která se vyznačuje využíváním nízkých dávek účinných látek. Guna-Allergy - Prev se skládá z vyváženého zastoupení látek regulujících imunopatologický stav Th1/Th2 rovnováhy (interleukin 12, interferon gama v koncentraci 10 pg), dále látek působících specifickou alergenní imunomodulací působením na regulační Th lymfocyty s následnou produkcí TGF-beta a interleukinu 10 (*Phleum pratense*, *Arundo mauritanica*, *Ambrosia artemisiaefolia*, *Wyethia helenioides*, *Urtica urens*, *Parietaria officinalis*). Vyvážené složení přípravku, reprezentované jak nízkou koncentrací cytokinů, tak alergenů, působí na stav imunitního systému imunomodulačně. Přípravek se podává 2x denně 20 kapek. Začíná se podávat v předsezónním pylovém období (minimálně 2 měsíce) a pokračuje se v době květu rostlin.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není vázán na specializaci lékaře. Orientační cena měsíční léčby dle údajů distributora (Phoenix): 300 Kč (přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění).

KLINICKÁ STUDIE

V této souvislosti referujeme o klinické studii, jejíž výsledky prezentoval na nedávném semináři v Praze italský pediatr dr. Antonello Arrighi. V této studii byla porovnávána preventivní účinnost uvedeného přípravku Guna-Allergy-Prev a přípravku Xyzal (levocetirizin dihydrochlorid) v prevenci sezónní AR u 167 pacientů, kteří trpěli tímto onemocněním nejméně jeden rok, a měli pozitivní prick testy na sezónní alergeny. Celkem se do studie zapojilo 167 pacientů (89 dívek, 78 chlapců) ve věku mezi 5 a 14 lety (průměrný věk 9 let a 4 měsíce). Pacienti byli randomizováni na skupinu A, v které byl podáván preventivně přípravek Guna-Allergy-Prev a skupinu B, v které byl preventivně podáván Xyzal. Každý pacient prošel první vstupním vyšetřením zhruba 2 měsíce před očekávaným projevem akutní symptomatologie, a druhým vyšetřením v době prokmutní akutní symptomatologie, bezprostředně před nasazením symptomatologické terapie; v každém případě (i když se symptomy neobjevily) do 90 dní od začátku preventivní léčby.

Při první (vstupní) prohlídce mimo pylovou sezónu byla získána důkladná rodinná anamnéza zaměřená na výskyt alergií, vyhodnocovala se případná pozitivita prick testu na sezónní alergeny a doba existence klinických projevů. Pro účely monitorování účinnosti prevence byl použit dotazník, v němž se při obou vyšetřeních hodnotily nosní symptomy (svědění v nose, kýčání, sekrece, obstrukce nosu), oční (svědění očí, slzení, fotofobie, palpebrální edém) a celkové symptomy (cefalea, podrážděnost, poruchy spánku, snížená schopnost soustředění, snížený výkon ve škole či při rekreačních aktivitách). Závažnost příznaků se klasifikovala bodovou stupnicí od 0 (žádné příznaky) do 3 (velmi závažné příznaky).

Pacientům zahrnutým ve skupině A byl podáván po dobu 90 dní přípravek Guna-Allergy-Prev v dávce 20 kapek 2x denně, doplněný pro posílení účinku přípravkem Guna-Interleukin 12 v dávce 20 kapek 2x denně (interleukin 12 působí aktivačně na T-lymfocyty, je klíčovým cytokinem pro zvýšení poměru Th 1/Th 2, inhibuje syntézu IgE), dále přípravkem Guna-INF-g v dávce 20 kapek 2x denně (INF-g - interferon g zvyšuje diferenciaci do Th 1 typu, snižuje aktivitu Th 2, zvyšuje expresi molekul MHC třídy I, podporuje chemotaxi a adhezi potřebnou k migraci leukocytů), a přípravkem Guna-Matrix (polykomponentní přípravek sloužící



k optimalizaci funkce extracelulární matrix) v dávce 20 kapek 2x denně. Pacientům zahrnutým ve skupině B byl podáván XYZAL kapky v dávce 1 kapka na 2 kg tělesné váhy, max. 20 kapek (5mg), v jedné večerní dávce. Pro vyhodnocení účinnosti a snášenlivosti bylo využito hodnocení získané během obou vyšetření (vstupním a na počátku symptomatologického období). Porovnávaly se výsledky v rámci obou skupin - průměrná hodnota pro daný symptom a průměrná klinická všech symptomů.

Při vstupní prohlídce byli všichni zařazení pacienti v obou skupinách bez příznaků. Při druhé prohlídce na počátku symptomatologického období se ukázalo, že výskyt příznaků v obou skupinách byl srovnatelný, což značí obdobnou účinnost obou metod prevence. U žádného pacienta podstupujícího léčbu pomocí Guna-Allergy-Prev (v kombinaci s uvedenými doplňkovými přípravky) nebyly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky. Z pacientů ve skupině preventivního užívání levocetirizin hydrochloridu uvádělo 9 pacientů ranní ospalost. Ospalost se objevila v prvních 48 hodinách užívání přípravku a přestala se projevovat po 7-10 dnech.

Dr. Arrighi uzavřel referát o studii konstatováním, že užívání přípravku Guna-Allergy-Prev vedlo k obdobnému preventivnímu účinku jako srovnávaný levocetirizin hydrochlorid, jeho užívání však nebylo provázeno (na rozdíl od antihistaminika) vedlejšími účinky. Dále uvedl, že z dlouhodobého horizontu (3 roky) preventivní užívání přípravku Guna-Allergy-Prev u těchto dětí snižovalo v symptomatologickém období spotřebu nazálních kortikosteroidů a antihistaminik.

ZÁVĚR

Specifická alergenová imunoterapie je dosud jediná kauzální terapie zasahující do vývoje specifické imunologické přecitlivělosti, přítomné u pacientů s alergickou rinitidou. Svým postupným účinkem je schopná tlumit proces alergizace pacienta navozením imunotolerance vůči příčinnému antigenu. Dosud dostupné subkutánní formy této terapie jsou nyní obohaceny o sublingvální lékové formy (SLIT), které se dostávají do popředí hlavně s hlediska vyšší bezpečnosti farmakoterapie. Tento typ terapie je vhodný pro pacienty s významnými příznaky alergické rinokonjunktivitidy způsobené pyly trav. V prevenci příznaků sezónní alergické rinitidy má SLIT svoje místo, přičemž na trhu je několik přípravků, z kterých je možno vybírat.

Literatura

- Akdís M, Adkís CA. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-789.
- Alvares-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(Suppl.82):1-20.
- Bousquet J, et al. Sublingual Immunotherapy: validated! *Allergy* 2006;61 (Suppl 81):5-31.
- Canonica GW, et al. Sublingual Immunotherapy. WAO position paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl.91):1-59.
- Jutel M, et al. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more. *Allergy* 2006;61:796-807.
- Křmářová I, Novosad J, Nová forma sublingvální alergenové imunoterapie – tablety s obsahem alergenů. *Postgrad Med* 2012;14:164-169.
- Mascarelli L, Lombardi V, Louise A, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating Th1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:603-609.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-1573.
- Špičák V, Petřů V. Století specifické alergenové imunoterapie 1911-2011. *Alergie* 2011;13 (Suppl. 1):1-24.

Vyšlo v MF Zdravotnických novinách č. 6, 26. 3. 2012