

Sublingvální alergenová imunoterapie

některé nové možnosti



Alergická rinitida (AR) představuje nejčastější formu respirační alergické choroby, jejíž zastoupení v populaci neustále roste. V Evropě postihuje 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 v širším smyslu i psychosociální, 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 zaměříme 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.

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- β , 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.

Sublingvální podávání

Dosud bylo hlavní aplikační cestou SIT sub-

kutánní podání. Sublingvální podání je relativně novým způsobem aplikace SIT. Sublingvální sliznice se vyznačuje velmi dobrou prokrveností v rámci celé ústní sliznice a také jsou zde umístěny regionální lymfatické uzliny. 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 mukózou 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 vůči léčbě a není vyžadována návštěva lékaře pro zajištění terapie. V roce 2009 Světová alergologická organizace vydala dokument, ve kterém potvrzuje účinnost SLIT.

Výsledky klinické 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 porovnáována preventivní účinnost uvedeného přípravku Guna-Allergy-Prev a přípravku Xyzal (levocetirizin dihydrochlorid) v prevenci sezónní AR u 167 pacientů, kteří tímto onemocněním trpěli nejméně jeden rok a měli pozitivní prick testy na sezónní alergie. 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, ve které byl preventivně podáván přípravek Guna-Allergy-Prev, a skupinu B, ve které byl preventivně podáván Xyzal. Každý pacient prošel prvním vstupním vyšetřením zhruba 2 měsíce před očekávaným projevem akutní symptomatologie a druhým vyšetřením v době propuknutí akutní symptomatologie, bezprostředně před nasazením symptomatické 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 alergie 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, kýchání, 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 po dobu 90 dní podáván 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 Th1/Th2, inhibuje syntézu IgE), dále přípravkem Guna-IFN- γ v dávce 20 kapek 2x denně (interferon γ zvyšuje diferenciaci do Th1 typu, snižuje aktivitu Th2, 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 2kg tělesné váhy, max. 20 kapek (5 mg), v jedné večerní dávce. Pro vyhodnocení účinnosti a snášenlivosti bylo využito hodnocení získané během obou vyšetření (vstupním a na počátku symptomatického období). Porovnávaly se výsledky v rámci obou skupin – průměrná hodnota pro daný symptom a průměrná klinická hodnota všech symptomů.

Při vstupní prohlídce byli všichni zařazení pacienti v obou skupinách bez příznaků. Při druhé prohlídce na počátku symptomatického 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 preventivně užívající levocetirizin hydrochlorid 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, nebylo však (na rozdíl od antihistaminika) provázeno vedlejšími účinky. Dále uvedl, že z dlouhodobého horizontu (3 roky) preventivní užívání přípravku Guna-Allergy-Prev u těchto dětí snižovalo v symptomatickém období spotřebu nazálních kortikosteroidů a antihistaminik.

Závěr

Specifická alergenová imunoterapie je dosud jedinou kauzální terapií 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 z 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, ze kterých je možno vybírat.

Literatura:

1. Akdis M, Adkis CA: Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology* 2007; 119: 780–789.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al.: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (suppl. 82): 1–20.
3. Bousquet J et al.: Sublingual Immunotherapy: validated! *Allergy* 2006; 61 (suppl. 81): 5–31.
4. Canonica GW et al.: Sublingual Immunotherapy. WAO position paper 2009. *Allergy* 2009; 64 (suppl. 91): 1–59.
5. Jutel M et al.: Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796–807.
6. Krčmová I, Novosad J: Nová forma sublingvální alergenové imunoterapie – tablety s obsahem alergenů. *Postgrad Med* 2012; 14: 164–169.
7. Mascarell 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.
8. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572–1573.
9. Špičák V, Petrů V: Století specifické alergenové imunoterapie 1911–2011. *Alergie* 2011; 13 (suppl. 1): 1–24.

MD. Antonello Arrighi
univerzitní pediatriká ambulance, Řím

MUDr. Martina Černá
Medico, odd. alergologie a klinické imunologie, Praha

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

PharmDr. Lucie Kotlářová
EdukaFarm, odd. klinické farmacie, Praha



Přípravek Guna-Allergy-Prev působí komplexně, na několika úrovních. Účinky obsažených složek lze shrnout jako kauzální protialergické působení prostřednictvím specifické a nespecifické imunoterapie a obnovy Th1/Th2 rovnováhy podporou diferenciaci směrem k Th1 lymfocytům a zároveň symptomatické působení zacílené proti vzniku charakteristických alergických příznaků.

Guna Allergy Prev: Léčivý přípravek dostupný dle § 8, odstavec 3 zákona o léčivech, č. 70/2013 Sb.