

# Immunoterapia alergenowa w uczuleniu wieloważnym

## Allergen immunotherapy in polysensitization

Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono zasady immunoterapii alergenowej chorych uczulonych na wiele alergenów cierpiących na alergię monowalentną lub wieloważną.

### SŁOWA KLUCZOWE

alergia, immunoterapia alergenowa, uczulenie wieloważne.

### ABSTRACT

The paper highlights the underlying principles regarding the allergen immunotherapy of multiple-allergens and single-allergen sensitized patients.

### KEY WORDS

allergy, allergen immunotherapy, polysensitization.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: [barbara.rogala@sum.edu.pl](mailto:barbara.rogala@sum.edu.pl)

Podstawowym kryterium doboru składu preparatu alergenowego do immunoterapii alergenowej (*allergen immunotherapy* – AIT) jest identyfikacja kluczowego alergenu lub alergenów wywołujących objawy u danego pacjenta. W praktyce klinicznej istotne trudności może sprawiać pacjent z alergią wieloważną (polialergią, alergią poliwalentną) lub uczuleniem na wiele alergenów (polisensytyzacja). Należy pamiętać, że wyłącznie alergia (wystąpienie objawów klinicznych po ekspozycji na dany alergen) stanowi wskazanie do AIT, pod warunkiem po-

twierdzenia zależnego od IgE mechanizmu reakcji i wyraźnego związku objawów klinicznych z narażeniem na alergen. Pod pojęciem uczulenia rozumiemy potwierdzenie obecności przeciwciał IgE u danego pacjenta za pomocą badań dodatkowych. W praktyce możemy mieć do czynienia z: 1) alergią monowalentną oraz uczuleniem monowalentnym, 2) alergią monowalentną i polisensytyzacją oraz 3) alergią wieloważną. Dwie ostatnie sytuacje to częsty problem w codziennej praktyce wśród pacjentów z atopią.

W większości dostępnych badań klinicznych wykazano optymalną skuteczność AIT w grupie ściśle wyselekcjonowanych chorych z alergią monowalentną przy zastosowaniu preparatu zawierającego jeden alergen. W praktyce klinicznej zwykle w takiej sytuacji nie jest trudna identyfikacja kluczowego alergenu i dobór składu preparatu alergenowego do AIT. Uczulenie wieloważne zdecydowanie utrudnia identyfikację sprawczego alergenu, co może wpływać na skuteczność immunoterapii. Znacząca liczba chorych konsultowanych przez alergologów ma cechy uczulenia na wiele alergenów [1–3]. Istnieją dane, które wskazują, że częstość występowania uczulenia wieloważnego wzrasta z wiekiem i jest istotnie mniejsza u dzieci niż u osób dorosłych [4, 5]. Wykazano, że uczulenie wieloważne jest istotnym czynnikiem ryzyka progresji choroby alergicznej i stopnia ciężkości jej przebiegu. Dotyczy to szczególnie astmy. Ponadto osoby uczulone na wiele alergenów często cierpią na więcej niż jedną chorobę alergiczną. Historycznie alergią wieloważną była wiązana z mniejszą skutecznością AIT [6] i przez niektórych autorów wskazywana jako względne przeciwskazanie do AIT. Najnowsze analizy dowodzą dobrej skuteczności AIT w tej grupie pacjentów pod warunkiem właściwego doboru składu preparatu [7]. Wybór określonego podejścia terapeutycznego, zwłaszcza dobór składu szczepionki, u pacjenta z alergią wieloważną powinien zależeć od indywidualnej decyzji dobrze wyszkolonego i doświadczonego alergologa [8, 9]. Istotnymi zagadnieniami są identyfikacja najważniejszych klinicznie alergenów, dobór składu preparatu, wybór schematu podawania z uwzględnieniem preferencji pacjenta oraz jego możliwości finansowych i logistycznych.

Przy podejmowaniu tych decyzji należy brać pod uwagę opinię Europejskiej Agencji do Spraw Produktów Leczniczych (*European Medicine Agency – EMA*), która uwzględniając zasady homogenności określonych grup alergenów, fizykochemiczne i biologiczne cechy alergenów, opracowała wytyczne dla producentów szczepionek alergenowych. Podobne stanowisko w tej sprawie zajmują organizacje GA<sup>2</sup>LEN (*Global Allergy and Asthma Network of Excellence*) i EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) oraz eksperci opracowujący dokument ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*). Wszyscy zgodnie podkreślają konieczność wyboru szczepionek zawierających tylko istotne klinicznie alergeny [10, 11]. Gremia te stoją na stanowisku, że szczepionki nie powinny mieć w składzie nieistotnych klinicznie alergenów oraz być mieszaniną alergenów sezonowych i całorocznych. Mieszanie w jednej szczepionce alergenów sezonowych i całorocznych o istotnej aktywności proteolitycznej negatywnie wpływa na stabilność preparatu, jego skuteczność i bezpieczeństwo. W praktyce nie zaleca się mieszania alergenów roztoczy, pleśni, alergenów od-

zwierzęcych, karalucha ze sobą ani z alergenami pyłkowymi. Dopuszczalne jest mieszanie w jednym preparacie alergenów pyłkowych. Warto pamiętać, że zastosowanie preparatu zawierającego alergeny pyłkowe, sezonowe, gdy sezony naturalnej ekspozycji na alergen są długie i nie nakładają się na siebie (np. brzoza i bylica) może utrudnić optymalną terapię ze względu na konieczność redukcji dawek preparatu w długim okresie w trakcie AIT, co może prowadzić do suboptymalnej skuteczności tej terapii. W praktyce na rynku przeważają mieszanki alergenów homologicznych oraz pyłków o zbliżonym okresie ekspozycji (np. brzoza i trawy, drzewa i trawy, trawy i bylica).

W przypadku polisensytyzacji (uczulenia wieloważnego), ale alergii monowalentnej, zaleca się stosowanie preparatu zawierającego jeden kluczowy klinicznie alergen (lub grupę homologiczną, np. mieszanka traw, roztocze).

W przypadku alergii wieloważnej wskazane jest podanie preparatu zawierającego mieszanekę alergenów homologicznych lub w przypadku alergii na grupy alergenów niehomologicznych dwóch odrębnych preparatów (każdy zawierający klinicznie kluczowy alergen) jednego dnia, w odstępie 30–60 minut (szczepienie w dwa odrębne miejsca) [12]. W przypadku alergii wieloważnej dopuszcza się w praktyce ze względów ekonomicznych lub logistycznych wybór i zastosowanie jednego preparatu alergenowego. Otwarte jest pytanie, czy należy rozpocząć AIT od alergenów pyłkowych (potencjalnie zjawisko primingu alergenowego, lepsza odpowiedź kliniczna, a także chęć kontynuowania leczenia) czy od alergenów całorocznych (najczęściej roztocze, alergeny zwierząt, długi czas ekspozycji i objawów klinicznych). Dopuszcza się również dołączenie drugiego preparatu równoległe do trwającej immunoterapii z zastosowaniem innego preparatu [13, 14].

Skuteczność i bezpieczeństwo AIT wiąże się z dawką podtrzymującą szczepionki. Zaleca się stosowanie wyłącznie wystandaryzowanych ekstraktów alergenowych o znanej zawartości alergenu głównego w dawce podtrzymującej (np. dla pyłku traw optymalna zalecana dawka to 15–20 µg Phl p 5, dla brzozy 3,3–12 µg Bet v 1, dla roztoczy 7–12 µg Der p 1, dla kota 11–17 µg Fel d 1). W przypadku stosowania preparatów wieloskładnikowych może dochodzić do rozcieńczenia dawek poszczególnych alergenów w jednej iniekcji. Obecnie nie stosuje się w praktyce preparatów zawierających więcej niż trzy alergeny lub grupy homologiczne (np. mieszanka traw, trawy i żyto albo trawy i zboża traktowana jest jako jeden alergen), a w przypadku preparatów wieloskładnikowych zawartość alergenów głównych powinna być zgodna z przedstawionymi wyżej wartościami.

Rozwój wiedzy dotyczącej cząsteczek alergenowych i ich epitopów prowadzi do coraz doskonalszej diagnostyki i leczenia alergii. Postęp ten stwarza szansę na stosowanie immunoterapii u chorych, którzy dotychczas byli

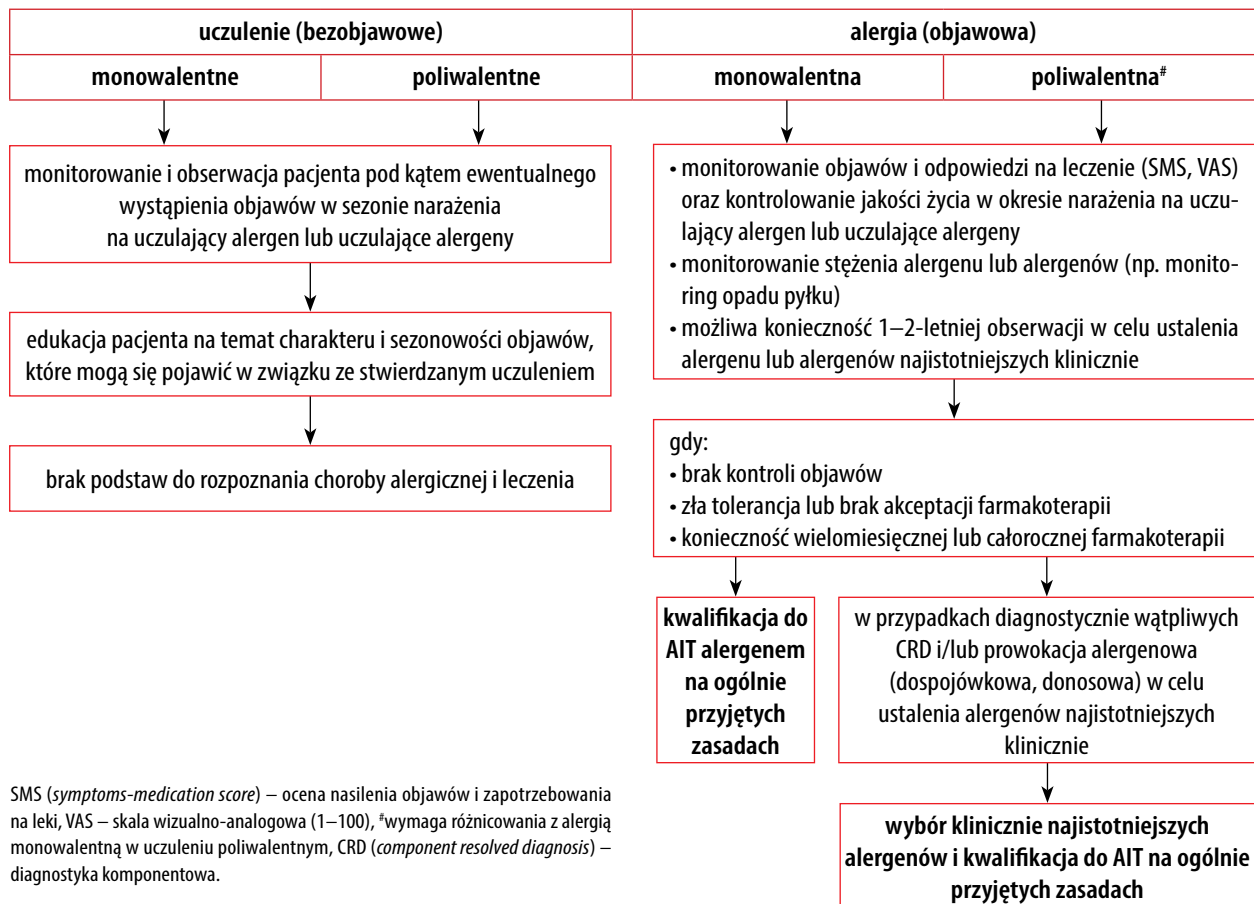
wykluczani z tego typu leczenia. W tej grupie chorych znajdują się pacjenci z uczuleniem wieloważnym. Szczegółowa diagnostyka komponentowa [15, 16] umożliwia potwierdzenie alergii na alergeny główne związane ze skuteczną immunoterapią (np. w przypadku brzozy – Bet v 1, trawy – Phl p 1/5, roztoczy – Der p 1/2). Ponadto pozwala na wykluczenie polisensytyzacji wynikającej z uczulenia na panalergeny, takie jak profiliny lub polkalcyny, oraz ocenę roli tych panalergenów w obrazie klinicznym choroby alergicznej (tab. 1). Konieczne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu ocenę skuteczności doboru preparatu do immunoterapii na podstawie diagnostyki komponentowej, z oceną odpowiedzi na leczenie (*responders*) i braku odpowiedzi na leczenie (*non-responders*) oraz skuteczności preparatów zawierającej jeden alergen o dominującej istotności klinicznej u chorych z alergią wieloważną w porównaniu z terapią preparatami zawierającymi kilka alergenów.

W podsumowaniu warto podkreślić, że skuteczność AIT warunkuje właściwy dla danego chorego wybór szczepionki alergenowej dokonany na podstawie wnikliwie przeprowadzonego procesu diagnostycznego uwzględniającego następujące elementy (ryc. 1):

**TABELA 1.** Najistotniejsze komponenty alergenowe pomocne w kwalifikacji do immunoterapii alergenowej na podstawie diagnostyki molekularnej (wg [16])

<b>Alergeny główne w diagnostyce komponentowej związane z klinicznie skuteczną AIT</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• brzoza – Bet v 1</li> <li>• trawy – Phl p 1/5</li> <li>• roztocze – Der p 1/2</li> <li>• <i>Alternaria</i> – Alt a 1</li> <li>• oliwka – Ole e 1</li> <li>• bylica – Art v 1</li> <li>• ambrozja – Amb a 1</li> </ul>
<b>Panalergeny związane z polisensytyzacją, niestanowiące wskazania do AIT</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• profiliny: Bet v 2, Phl p 12, Amb a 8, Ara h 5, Cor a 2, Hev b 8, Tri a 12</li> <li>• polkalcyny: Bet v 4, Phl p 7, Amb a 9, Art v 5, Aln g 4</li> </ul>

- rozpoznanie choroby alergicznej poddającej się immunoterapii,
- dane anamnestyczne uwzględniające czynniki środowiskowe, zawodowe, stosowane leki,



SMS (*symptoms-medication score*) – ocena nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki, VAS – skala wizualno-analogowa (1–100), <sup>#</sup>wymaga różnicowania z alergią monowalentną w uczuleniu poliwalentnym, CRD (*component resolved diagnosis*) – diagnostyka komponentowa.

**RYCINA 1.** Algorytm dotyczący postępowania w uczuleniu mono- lub poliwalentnym i w alergii mono- lub poliwalentnej (modyfikacja własna na podstawie [12])

- określenie profilu uczulenia na podstawie wyników punktowych testów skórnych, które stanowią złoty standard diagnostyczny, uzupełniony (ewentualnie) o ocenę stężenia swoistych IgE w surowicy,
- ocena klinicznej istotności uczulenia [12], przy czym:
  - pacjenci z uczuleniem wieloważnym i alergią monowalentną powinni zostać zakwalifikowani do AIT alergenem wywołującym objawy alergicznego nieżytu nosa, spojówek lub kontrolowanej astmy,
  - pacjenci z uczuleniem wieloważnym i alergią wieloważną na taksonomicznie spokrewnione alergeny powinni być zakwalifikowani do AIT z pojedynczym alergenem lub z grupą alergenów głównych dla danej rodziny alergenów,
  - pacjenci z alergią wieloważną na niehomologiczne (taksonomicznie niespokrewnione) alergeny powinni zostać zakwalifikowani do AIT wg jednego z dwóch poniższych wariantów:
- początkowo AIT najistotniejszym klinicznie alergenem z możliwością dołączenia AIT drugim alergenem (z reguły po ok. 1 roku leczenia) w razie niewystarczającej kontroli objawów,
- rozpoczęcie AIT dwoma niezależnymi alergenami (z reguły po osiągnięciu w schemacie leczenia dawki podtrzymującej dla jednego alergenu dołącza się schemat leczenia drugim alergenem); po osiągnięciu przez oba alergeny stężenia dawki podtrzymującej podaje się je w odstępie 30 minut (szczegóły – patrz artykuł dotyczący schematów AIT).

Należy pamiętać, że na kliniczną istotność uczulenia wskazuje możliwie najwyższy stopień korelacji pomiędzy wynikiem testu skórniego i objawami choroby alergicznej, a nie stopień reaktywności skórnej na dany alergen lub alergeny. Do tych zagadnień odnoszą się też najnowsze wytyczne dotyczące AIT [12, 18, 19].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka przeprowadziła wykłady sponsorowane dla producenta szczepionek alergenowych (Allergopharma).

## PIŚMIENNICTWO

1. Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking in published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 929-34.
2. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, et al. Assessment of allergen sensitisation in a general population – based survey (European Community Respiratory Health Survey). *Ann Epidemiol* 2010; 20: 797-803.
3. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalence of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population:

- results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 377-83.
4. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, et al. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1645-52.
  5. Simpson A, Lazic N, Belgrave DC, et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1224-31.
  6. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Eng J Med* 1997; 336: 324-31.
  7. Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 929-34.
  8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA<sup>3</sup>LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
  9. Hrubisko M, Spicak V. Allergen immunotherapy in polysensitized patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 69-73.
  10. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
  11. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>3</sup>LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63: S8-160.
  12. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.
  13. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, et al. Management of the poly-allergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 2.
  14. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA<sup>3</sup>LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
  15. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product – based evaluation – WAO statement. *World Allergy Org J* 2015; 8: 2.
  16. Luengo AJ, Cardona V. Component resolved diagnosis when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 28.
  17. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
  18. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
  19. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358-68.