

# Alergenų specifinė imunoterapija klinikinėje praktikoje

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

JÜRATĖ STAIKŪNIENĖ-KOZONIS

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Alergenų specifinė imunoterapija (SIT) yra moduluojamasis imunoglobulino E medijuotų alerginių kvėpavimo organų ligų gydymo būdas. Įrodyta, kad SIT gali susilpninti alergeno sukeltus alerginio rinokonjunktyvito ir astmos požymius, sumažinti simptomus slopinamųjų vaistų poreikį, sumažinti astmos paūmėjimų dažnį ir turi ilgalaikį poveikį, išliekantį nutraukus gydymą. Tarptautinės astmos gydymo taisyklės GINA 2022 rekomenduoja poliežuvio alergenų imunoterapiją vaikams, vyresniems nei 12 metų amžiaus, ir suaugusiesiems, kuriems patvirtinta namų dulkių erkių alergija. Šiame straipsnyje pateikiamos SIT klinikinės indikacijos, imunologinės tolerancijos alergenai, mechanizmai, veiksmingumo įrodymai.

**Reikšminiai žodžiai:** alergenų specifinė imunoterapija, alerginio rinokonjunktyvito alergenų imunoterapija, astmos alergenų imunoterapija.

**Summary.** Allergen-specific immunotherapy (SIT) represents the unique disease-modifying treatment strategy for IgE-mediated allergic diseases. SIT can induce clinical improvement of allergic rhinoconjunctivitis and asthma, including reduced symptoms, medication use, and a lower rate of annual asthma exacerbations, with a long-lasting effect after cessation of treatment. Notably, the current asthma guidelines GINA 2022 now recommend sublingual immunotherapy as an add-on therapy for asthma in adults and adolescents more than 12 years age with house dust mite allergy. Clinical indications of SIT, mechanisms of immunological tolerance to allergens, and clinical efficacy outcomes are presented in this article.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy, allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergen immunotherapy for asthma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1236>

## ALERGINIŲ LIGŲ KONTROLĖS BŪDAI

Alergiški pacientai, kurie serga lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis, gydantiems gydytojams dažnai pateikia klausimą – ar galima išgydyti alergiją? Europoje kas trečias asmuo patiria alerginio rinito simptomus; dauguma serga nuolatinės eigos rinitu ir turi padidėjusią astmos riziką. Alerginė astma serga daugiau nei pusė sergančiųjų astma. Alergeno ir provokuojamųjų veiksnių nustatymas bei jų vengimas, farmakoterapija, biologinė terapija ir alergenų specifinė imunoterapija (SIT) bei paciento mokymas, juos suderinus kartu, padeda kontroliuoti alerginę kvėpavimo organų ligą, tačiau daliai sergančiųjų liga išlieka nekontroliuojama [1–5].

Alergeno vengimo priemonės yra pirmą kartą išvengti alergeno nepavyksta, pavyzdžiui, žiedadulkių augalų žydėjimo metu, kontakto su gyvūnais visuomeniniame gyvenime. Nauji astmos ir alerginio rinito vaistai yra veiksmingi ir saugūs, tačiau vaistus reikia vartoti visą ligos laikotarpį. Daliai pacientų alerginės ligos simptomai išlieka ir vartojant vaistus arba jų derinius. Nuo 5 iki 10 proc. sergančiųjų astma serga sunkia ligos eiga, jiems astmos kontrolę padeda

pasiekti biologiniai preparatai. Biologinė terapija antikūnais, blokuojančiais imunoglobulino (Ig) E (antiIgE, pvz., omalizumabas), interleukino (IL) 4 (IL-4) ir IL-5 (antiIL4R, antiIL5, pvz., dupilumabas, reslizumabas, mepolizumabas ir benralizumabas), užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (antiTSLP, pvz., tezepelumabas) poveikius, gali būti taikoma labai mažai daliai sunkia nekontroliuojama astma ir alerginiu rinitu sergančių paauglių bei suaugusių asmenų [5–8]. Dėl šių priežasčių alergenų SIT išlieka populiaru ir pradedama pradiniuose astmos ir alerginio rinito gydymo etapuose. Jungtinėse Amerikos Valstijose apklausus gydytojus alergologus ir kliniki-nius imunologus, otorinolaringologus, šeimos gydytojus, oftalmologus ir vaikų ligų gydytojus paaiškėjo, kad gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai reikšmingai dažniau negu kitų specialybių gydytojai rekomenduoja SIT ( $p < 0,001$ ). Reikšmingai dažniau gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai SIT taiko, kai alerginio rinokonjunktyvito simptomai lengvos (38 proc.,  $p < 0,001$ ) arba vidutinio sunkumo eigos (94 proc.,  $p < 0,001$ ). Dauguma visų specialybių gydytojų nurodė, kad, pasireiškus alerginio rinito ir astmos simptomams, rekomenduoja SIT [9].

# Pulmonologija ir alergologija

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS MECHANIZMAI

Alergenų specifinės imunoterapijos mechanizmai, lemiantys klinikinį veiksmingumą, yra sudėtiniai. Alergijos metu nustatomas sisteminis ir vietinis imuninio signalo sutrikimas, dėl to sutrinka alergenui specifinių efektorinių ir reguliuojamųjų ląstelių funkcija [10]. SIT reguliuoja ir pakeičia imuninį atsaką į alergenus, skatina toleranciją jam. Reikšmingiausias SIT poveikis yra T reguliuojamųjų limfocitų ( $T_{reg}$ ) skatinimas. Dėl to padaugėja šių ląstelių išskiriamų citokinų – IL-10, transformuojamojo augimo veiksnio beta (TGF- $\beta$ ) ir IL-35 – bei ląstelių paviršiaus molekulių – CTLA4 ir PD1 – kiekis. Dėl sukeltos imunosupresijos slopinamas antrojo tipo T limfocitų pagalbininkų ( $Th2$ ), bazofilų, eozinofilų, putliųjų ląstelių aktyvumas ir didėja alergenui specifinių B reguliuojamųjų limfocitų ( $B_{reg}$ ) aktyvumas, sumažėja alergenui specifinių IgE ir padidėja IgG1, IgG4 poklasio bei IgA kiekis, padidėja IgG4 / IgE santykis. Toleranciją alergenui sukelia ir užtikrina reguliuojamosios B, natūraliosios žudikės (NK), įgimtos limfoidinės ląstelės (ILC; atitinkamai  $B_{reg}$ ,  $NK_{reg}$ ,  $ILC_{reg}$ ). Taikant SIT, plazmoje ir audiniuose pasikeičia reguliuojamųjų ląstelių raiška [11–14].

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS KLINIKINĖS INDIKACIJOS

Pasaulyje milijonams pacientų, sergančių alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma, taikyta poodinė specifinė imunoterapija (angl. *subcutaneous immunotherapy*, SCIT), atlikta dešimtys atsitiktinių imčių klinikinį tyrimų dvigubai aklų metodu su placebo grupe, sukurtos standartizuotos alergenu vakcinos. Poliežuvinė imunoterapija (angl. *sublingual immunotherapy*, SLIT), kai alergeno ekstrakto lašai laikomi po liežuvio 2–3 min. ir po to nuryjami, pradėta prieš keturis dešimtmečius. Egzistuoja įrodymų apie jos veiksmingumą bei saugumą gydant vyresnius nei penkerių metų amžiaus vaikus ir suaugusiuosius, sergančius alerginėmis kvėpavimo takų ligomis [14–18].

Alergenų imunoterapijai šiuo metu vis plačiau vartojami alergoidai, kurie sutrumpina įvadinę SIT fazę ir padidina saugumą. Tai cheminiu būdu modifikuoti alergenu preparatai, polimerizuoti su gliutaraldehidu arba formaldehidu. Polimerizacija sumažina alergenu susijungimą su IgE, išlaikomas junginasis su T limfocitais, dėl to didėja alergeno preparato saugumas, galima saugiai ir greičiau didinti dozę vienos koncentracijos tirpalu. Tai vadinama klasterine imunoterapija (angl. *cluster immunotherapy*). Alergoidai sujungiami su adjuvantais, siekiant sustiprinti imuninį atsaką, paskatinti IgG gamybą. Aliuminis, tirozinas, kalcio fosfatas yra pirmos kartos adjuvantai; antros kartos adjuvantai, tarp jų monofosforilo lipidai A, stimuliuoja nespecifinio imuninio atsako receptorių (*Toll like* receptorių,

TLR). Yra bandymų naudoti alergeno junginius su liposomomis – į virusą panašiomis dalelėmis (viruso kapsidės baltymais). Klinikiniuose tyrimuose IgG antikūnų gamybą ir SIT saugumą padidina alergeno dalelės, turinčios epitopo savybių – alergenu peptidai, rekombinantiniai alergenai [19–21].

Specifinės imunoterapijos indikacijos ir kontraindikacijos paskelbtos Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), Europos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos (EAACI), tarptautinėse alerginio rinito ir astmos gydymo rekomendacijose ARIA ir GINA [3, 4, 5, 16, 17, 22, 23]. SIT su įkvepiamųjų alergenu preparatais taikoma:

- sergant nuolatiniu vidutinio sunkumo ir sunkios eigos alerginiu rinokonjunktyvitu, kai simptomai išlieka, skiriant farmakoterapiją, ir sąlygoja kasdienį gyvenimą bei miegą;
- kai pacientai pageidauja gydytis alerginę ligą moduluojamąja terapija, pasireiškus mažesnio intensyvumo simptomams;
- sergant kontroliuojama alergine astma.

SIT neskiriama sergant nekontroliuojama astma, aktyvia sisteminė autoimunine liga, piktybiniu naviku. Daugėja literatūros duomenų, kad dėl biologinės terapijos pasiekus alerginės astmos kontrolę, galima saugiai skirti SIT [24]. Nerekomenduojama SIT pradėti nėštumo laikotarpiu, tačiau SIT tęsti nėščiosioms yra saugu. SIT skiriama atsargiai, tik kai nauda žymiai viršija galimą riziką; jei pacientas vartoja beta blokatore, serga sunkia širdies ir kraujagyslių liga, organui specifine autoimunine liga arba sisteminė autoimunine liga remisijos fazėje, serga pirminiu arba antriniu imunodeficitu, pasireiškus psichikos sutrikimams, jei nesilaiko gydymo režimo arba patyrė sunkias sistemines reakcijas, skiriant SIT.

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS VEIKSMINGUMAS

SIT bus veiksminga tik tada, kai ligos simptomus sukeliantis alergenas patvirtinamas, atliekant odos dūrio mėginius, nustačius specifinį IgE alergenu arba jo komponentams kraujyje, arba neaiškiais atvejais atlikus provokacinį mėginį su alergenu. SCIT ir SLIT žymiai sumažina alerginio rinito simptomus ir juos slopinamųjų vaistų vartojimą, lyginant su placebo ( $p < 0,0001$ ), naudojant visas įkvepiamųjų alergenu rūšis, išskyrus pelėsius. 66 proc. sergančiųjų astma yra įsijautrinę namų dulkių erkių alergenams; šiems pacientams kontaktas su alergenu pablogina astmos kontrolę. Įrodyta, kad SCIT ir SLIT namų dulkių erkių alergenais gali sumažinti astmos simptomus ir įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes vaikams ir suaugusiems asmenims. SLIT namų dulkių erkių tabletėmis gali apsaugoti nuo astmos paūmėjimų ir rekomenduojama kartu su įkvepiamaisiais uždegimą mažinančiais

vaistais [5, 17, 22, 23]. SIT veiksmingumas yra ilgalaikis, išliekantis nutraukus gydymą. Durham su bendraautoriais pirmą kartą įrodė, kad sergantiesiems sunkios eigos žolių sukelta polinoze 3–4 metus trunkanti SCIT žolių alergenų vakcina sumažina polinozės simptomų ir vaistų poreikį ne tik per visą SIT taikymo laikotarpį, bet ir trejus metus po jos nutraukimo [25]. SIT turi ligą moduluojamąjį poveikį, gali apsaugoti nuo astmos. PAT klinikinio tyrimo rezultatai patvirtino, kad tarp vaikų, kuriems taikyta SCIT, astmos dažnis buvo mažesnis nei tarp tų, kurie buvo gydyti vaistais (24 proc. SCIT grupėje ir 44 proc. kontrolinėje grupėje,  $p < 0,05$ ) [26]. Dėl to šis imuninę sistemą reguliuojantis gydymas rekomenduojamas alerginės ligos pradžioje.

Nėra duomenų, ar SCIT, ar SLIT yra veiksmingesnė arba brangesnė, dėl to gydytojas ir pacientas gali pasirinkti individualų imunoterapijos būdą. SCIT žiedadulkių alergenų preparatais rekomenduojama skirti prieš sezoną, ją galima tęsti sezono metu (A rekomendacijų lygmuo) [14–16]. Namų dulkių erkių ir gyvūnų sukelta alergija yra nuolatinė, todėl SIT tęsiama ištiesus metus. Trūksta literatūros duomenų apie negiminingų alergenų mišinių viename preparate veiksmingumą ir tik vienas klinikinis tyrimas įrodė SLIT su namų dulkių erkių ir žolių žiedadulkių alergenų mišiniu veiksmingumą vaikams. Alergenai yra baltymai, dėl namų dulkių erkių proteolizinio aktyvumo susilpnėja kito alergeno aktyvumas mišinyje, dėl to rekomenduojama vartoti tik taksonomiškai susijusius, pavyzdžiui, kelių žolių alergenų, mišinius [15]. Pasireiškus reikšmingam įsijautrinimui keliems alergenams, tikslinga skirti SIT su atskirais alergenų ekstraktais.

## APIBENDRINIMAS

SIT įkvepiamaisiais alergenais išlieka reikšmingu gydymo būdu, pagerinančiu alerginio rinokonjunktyvito ir astmos kontrolę. Dėl imuninės sistemos reguliacijos SIT poveikis yra ilgalaikis, galintis apsaugoti nuo ligos progresavimo, astmos išsivystymo. Taikant SIT, vyksta glaudus kelerius metus trunkantis paciento ir gydytojo bendradarbiavimas, kurio tikslas – sumažinti alergiją įkvepiamiems alergenams.

## LITERATŪRA

1. Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:3-7.
2. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):95.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma working group. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:558-62.
5. 2022 GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
6. Tosca MA, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(24):46-8.
7. Licari A, Marseglia G, Tosca MA, Ciprandi G. Asthma control in children and adolescents: a study in clinical practice. *J Asthma.* 2020;57(6):645-7.
8. Castagnoli R, Brambilla I, Giovannini M, Marseglia GL, Licari A. New approaches in childhood asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(4):319-26.
9. Leatherman B, Skoner DP, Hadley JA, Walstein N, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, immunotherapy, and rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(10):779-88.
10. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567-75.
11. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2000;55(6):522-30.
12. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61(S81):11-4.
13. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int.* 2013; 62:425-33.
14. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:24.
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotegui JJ, Durham SR, Van Gerth WR, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-98.
16. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597-631.
17. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72: 1825-48.
18. Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(1):73-86.
19. Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, Jahed N, Astvatsatourou A, Sager A, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:29.
20. Klimek L, Uhlig J, Mösges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. *Allergy.* 2014;69(12):1629-38.
21. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen immunotherapy: current and future trends. *Cells.* 2022;11(2):212.
22. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1-101.
23. Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, Krusheva B, Chong-Neto H, Novakova S. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma.* 2021;58(2):223-30.
24. Gülsen A, Wallis S, Jappe U. Combination of immunotherapies for severe allergic asthma. *J Asthma.* 2021;58(1):75-78.
25. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341(7):468-75.
26. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.