

Alergenų specifinės imunoterapijos galimybės sergantiesiems sunkia alergine astma

POSSIBILITIES FOR ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Sunki astma yra retesnė nei kiti astmos fenotipai, tačiau ligos keliamos problemos yra daug didesnės nei kitų astmos formų atvejais. Įsijautrinimas alergenams gali turėti reikšmingą vaidmenį sunkios astmos patogenezėje. Alergenų specifinė imunoterapija yra vienintelis pagrįstas gydymas, kuris modifikuoja natūralią alerginės ligos eigą. Apžvalgoje aptariama alergenų specifinės imunoterapijos vieta gydant alerginę astmą, ypač sunkias astmos formas, pateikiant naujausių tyrimų duomenimis pagrįstus įrodymus.

Reikšminiai žodžiai: specifinė imunoterapija, alergenai, sunki astma.

Summary. Despite severe asthma is much less common than other phenotypes of asthma, the disease burden is much higher than that imposed by other forms. Allergy may play a significant role in majority cases of severe asthma. Allergen-specific immunotherapy is the only etiology-based treatment capable of allergic disease modification. This review focuses on current evidence for allergen-specific immunotherapy in allergic asthma, especially in cases with severe asthma forms.

Keywords: specific immunotherapy, allergens, severe asthma.

ĮVADAS

Astma, būdama viena labiausiai paplitusių lėtinių ligų, neskaičiuojant plačių šiuolaikinių gydymo galimybių, ir toliau išlieka sparčiai plintančia liga bei didėjančia socialine ir ekonomine našta [1, 2]. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) publikuotoje „Europos imunoterapijos deklaracijoje“ teigiama, kad vien astmai gydyti skirtiems vaistams Europoje išleidžiama 3,6 mlrd. eurų per metus, astma sergančiojo priežiūrai – 4,3 mlrd. eurų [3]. Ypač daug problemų kelia sunkios ligos formos. Nors sunki astma sudaro tik 5–10 proc. visų ligos atvejų, tačiau tiesioginės ir netiesioginės su ja susijusios išlaidos apima iki 50 proc. viso sergančiųjų astma sveikatos priežiūrai skiriamo biudžeto [4].

ALERGENAI – VIENA IŠ SUNKIOS ASTMOS PRIEŽASČIŲ

Daugelis pastebi, kad daugiau kaip 50 proc. asmenų, kurių astmos simptomai yra blogai kontroliuojami, serga alergine astma [5]. Šie tyrimai rodo, kad astma iš dalies yra alerginė liga [6]. Daugiau nei prieš 20 metų, atliekant tyrimus bei vertinant galimą alergenų įtaką sunkios astmos patogenezei, nustatyta, kad įsijautrinimas pelėsinų grybelių alergenams yra sunkios astmos rizikos veiksnys [7, 8]. Taip pat nustatytas reikšmingas

ryšys tarp sunkios ligos formos ir įsijautrinimo namų dulkių erkių (*Dermatophagoides pteronyssinus*), naminių gyvūnų, žiedadulkių alergenais [4, 7]. Tai rodo ir naujausi daugiacentriai sergančiųjų sunkia astma klinikiniai tyrimai, atlikti tiek Europos (58 proc. sergančiųjų yra įsijautrinę ≥ 1 alergenai), tiek Jungtinių Amerikos Valstijų (71 proc. įsijautrinę ≥ 1 alergenai) centruose [4].

Epidemiologiniai tyrimai, kurių metu vertintos sergančiųjų astma vizitų į Skubiosios pagalbos skyrių arba hospitalizacijos priežastys, parodė reikšmingą alergijos įtaką astmos paūmėjimams [6]. Be to, ankstyvas (jau vaikystėje) alerginės astmos pasireiškimas dažnai susijęs su sunkios astmos išsivystymu vyresniame amžiuje [6].

Alerginės astmos fenotipas įprastai susijęs su imunoglobulino (Ig) E klasės antikūnų padidėjimu, eozinofilija bei 2 tipo T limfocitų pagalbininkų (angl. *T helper*, Th) aktyvumo padidėjimu [5]. Th2 ląstelių išskiriami uždegimą skatinamieji mediatoriai paleidžia imuninių reakcijų kaskadą, sukeliančią lėtinį uždegimą. Įkvepiamojo alergeno sukeltos imuninės reakcijos astmos metu yra tapčios reakcijoms, kylančioms alerginio rinito metu, nes viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai yra glaudžiai susiję tiek anatomiškai, tiek fiziologiškai. Alergeno sukeltos imuninės reakcijos moduluojantis gydymas – specifinė imunoterapija,

Pulmonologija ir alergologija

kuri plačiai taikoma alerginio rinito bei kai kurių kitų alerginių ligų atvejais, turi pagrįstą reikšmę ir alerginės astmos gydyme [1, 9].

LIGOS EIGĄ KEIČIANTI SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai imuninio atsako moduliavimas, pakartotinai skiriant tolygiai didėjančias alergenų dozes, siekiant sumažinti ligos simptomus ir klinikinius požymius mažinančių vaistų poreikį [1, 10, 11]. Kol kas ASIT yra vienas veiksmingiausių būdų, galinčių pakeisti natūralią alerginės ligos eigą. Mokslinėje literatūroje šis gydymo būdas kartais dar vadinamas desensibilizacija, hiposensibilizacija arba skiepais nuo alergijos. Gydant ASIT, skirtingai nei gydant įprastais tik alergijos simptomus mažinančiais vaistais, pavyksta pasiekti, kad organizmas ima toleruoti ligą sukėlusius alergenų (sukeliama imuninė tolerancija alergenams), daugeliu atveju ligos simptomų nebelyka, o tokio gydymo poveikis trunka ilgai, išlieka netgi jį baigus.

Šiuo metodu gydomi sergantieji alerginiu rinitu (rinosinjonktivitu), alergine astma, kurie yra įsijautrinę žiedadulkių alergenams, namų dulkių ir jose esančių erkučių alergenams, gyvūnų bei pelėsinų grybelių alergenams. ASIT veiksminga gydant ir alergiškus bičių arba kitų plėviasparnių vabzdžių įgėlimui (jų nuodams).

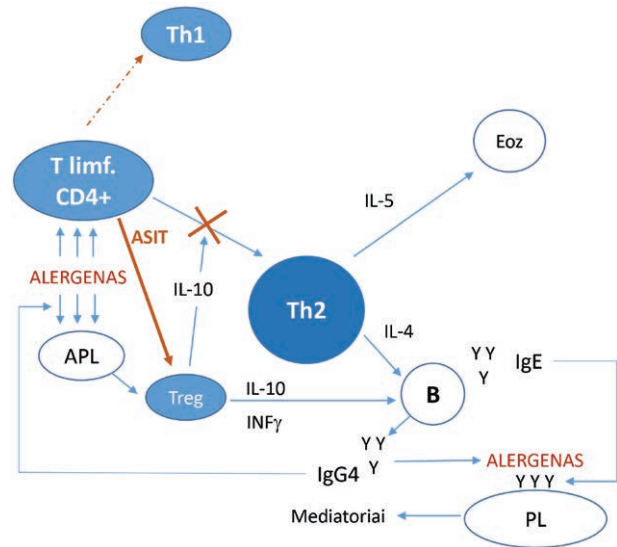
ASIT poveikis imuniniam atsakui pateikiamas 1 paveiksle. Pagrindiniai imunologiniai mechanizmai, kylantys taikant ASIT [12]:

1. Th2/Th1 pusiausvyros pokytis.
2. Poveikis Treg ląstelių populiacijai, interleukino (IL)-10 padidėjimas.
3. sIgG4 ir sIgG1, sIgA padidėjimas, specifinių IgE antikūnų sumažėjimas.

ASIT skirtinga ir veiksminga tik tais atvejais, kai alergenų sukelta imuninė reakcija, sąlygojanti ligos vystymąsi, susijusi su IgE atsako mechanizmu. Pagrindinės sąlygos ASIT ir alergenų(-ų) preparatui parinkti:

1. Skiriamas alergenų yra įsijautrinimą (sensibilizaciją) sukėlus veiksnys ir svarbiausias etiologinis ligos veiksnys.
2. Klinikinės reakcijos į alergeną yra susijusios su IgE klasės antikūnais, t. y. I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos; tai patvirtinama atliekant alerginius odos dūrio mėginius (alergenų sukeltos papulės vidutinis dydis ≥ 3 mm) arba tiriant alergenų specifinius IgE klasės antikūnus kraujyje (sIgE $>0,35$ KU/l) [6].

Priimant sprendimą skirti ASIT astmai gydyti, būtina kompleksiskai įvertinti ligos simptomus, anamnezę, kvėpavimo funkcijos ir bronchų reaktyvumo tyrimų duomenis, atopijos išraišką, įsijautrinimo alergenams pobūdį. EAACI specialistų rekomenduojamas sergan-



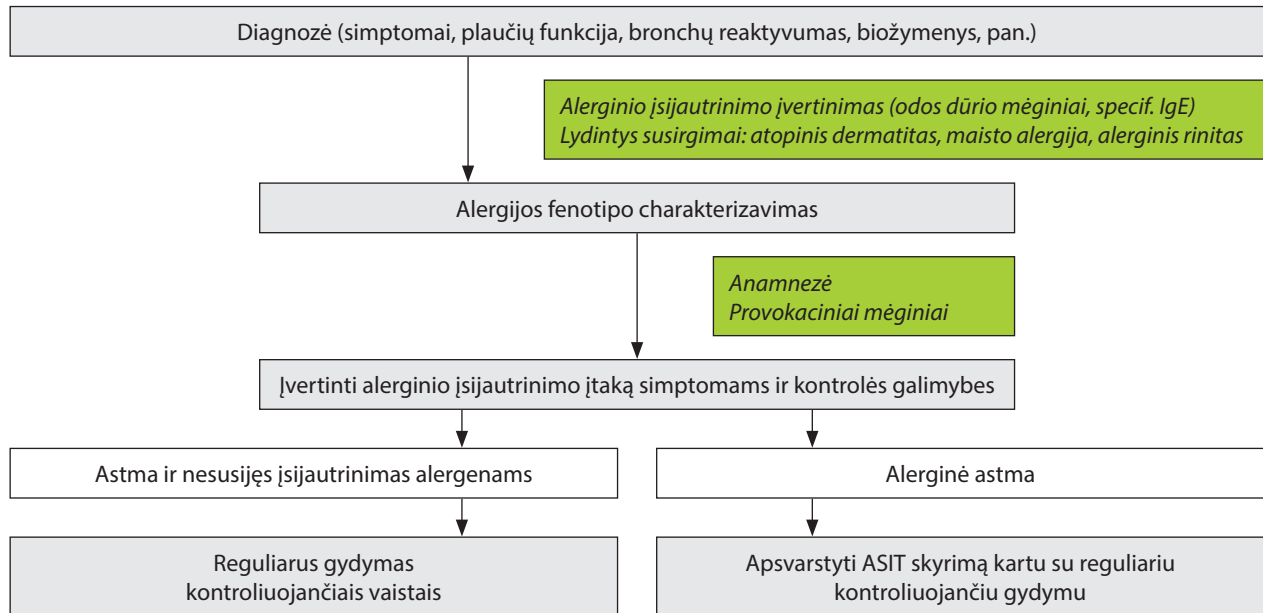
1 pav. Alergenų specifinės imunoterapijos poveikis imuniniam atsakui (adaptuota pagal Zhang W et al, 2018 [12])

Th – T limfocitas pagalbininkas (angl. *T helper, Th*), APL – antigeną pateikianti ląstelė, PL – putlioji ląstelė, Eos – eozinofilas, IL – interleukinas.

čiojo astma vertinimo algoritmas, prieš skiriant ASIT, pateikiamas 2 paveiksle.

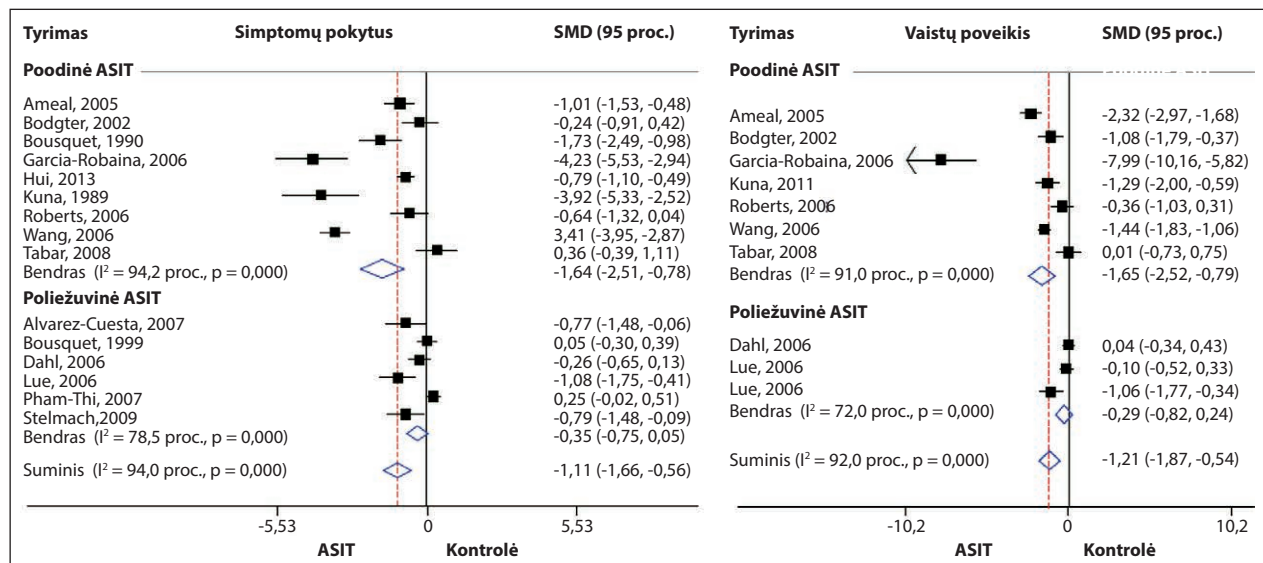
Gydant ASIT, galima parinkti vieną iš dviejų skyrimo būdų: poliežuvinį (vartojamas alergenų tirpalas, dozuojamas lašeliais arba tabletės) ir poodinį (alergenų tirpalo sušvirksčiama po oda). Šiuo metu Europoje apie 45 proc. pacientų, kuriems taikoma ASIT, vartoja poliežuvinę vaisto formą, tačiau formos pasirinkimas labai skiriasi tarp įvairių regionų, susijęs su ASIT skiriančių gydytojų patirtimi, pacientų įpročiais ir kt. [13].

Sisteminė duomenų analizė, kurios metu buvo vertinami astmai gydyti taikytos ASIT rezultatai (atrinkti 98 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 7413 tiriamųjų), parodė, kad ASIT yra veiksminga ir reikšmingai sumažina astmos simptomus (standartizuotas vidutinis skirtumas, angl. *standardized mean difference*, SMD -1,11 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) -1,66–(-0,56)) [1]. Atliekant ASIT poveikio vertinimą, atsižvelgiant į taikytą būdą (poodinė arba poliežuvinė forma), nustatyta, kad poodinė forma veiksminga esant SMD -1,64 (95 proc. PI -2,51–(-0,78)), o poliežuvinės (nepatvirtinta) SMD -0,35 (95 proc. PI -0,75–0,05); netiesioginis palyginimas parodė, kad poodinė forma buvo veiksmingesnė nei poliežuvinė mažinant astmos simptomus bei vaistų poreikį (3 pav.). Be to, įrodyta, kad poodinė ASIT sumažina alergenų specifinį bronchų hiperreaktyvumą, pagerina sergančiojo astma gyvenimo kokybę. Tačiau metaanalizės autoriai pabrėžė, kad reikalingi tolesni bei išsamesni tyrimai, vertinantys astmos kontrolės ir paūmėjimų pokytį, ypač baigus vartoti ASIT, vertinant poveikio ilgalaikiškumą, farmakoekonominę naudą. Skiriant ASIT astmos gydymui buvo dažniau registruojami nepageidaujami poveikiai



2 pav. EAACI rekomendacijos: priimant sprendimą skirti alergenu specifinę imunoterapiją astmos gydymui [1, 11]

ASIT – alergenu specifinė imunoterapija.



3 pav. EAACI rekomendacijos: priimant sprendimą skirti alergenu specifinę imunoterapiją astmos gydymui [1]

tiek poodinės, tiek poliežuvinės formos grupėse, tačiau sunkūs sisteminiai nepageidaujami reiškiniai buvo labai reti, dažniausiai susiję su poodine preparato skyrimo forma. Mirties atvejų, skiriant ASIT astmai gydyti, neužregistruota.

Egzistuoja ir tam tikros sąlygos, kada nerekomenduojama skirti ASIT (lentelė) [14]. Ilgus metus ASIT kontraindikacijos buvo gana griežtos, tačiau tobulėjant gydymui vartojamų alergenu preparatams, kurie paruošiami pritaikant šiuolaikines pažangias technologijas, įgyjant ilgametės patirties

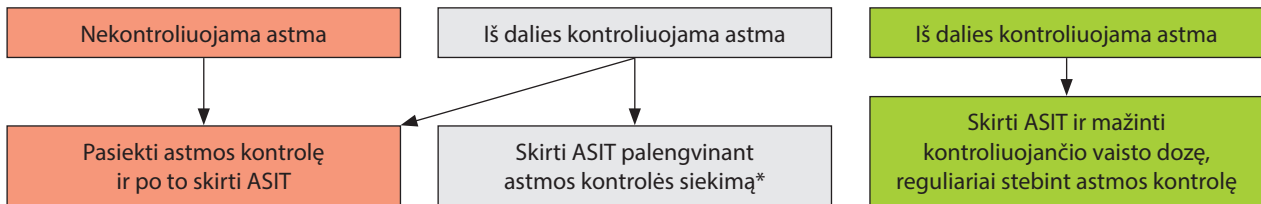
1 lentelė. Bendrosios kontraindikacijos alergenu specifinei imunoterapijai [13, 14]

- Nekontroliuojama ar sunki astma
- Aktyvi sisteminė autoimuninė liga (atspari gydymui)
- Progresuojanti navikinė liga
- ASIT pradžia nėštumo metu (tęsimas yra galimas)

- Iš dalies kontroliuojama astma
- Beta-blokatorių vartojimas (vietinių ar sisteminių)
- Sunki kardiovaskulinė liga
- Sisteminė autoimuninė liga remisijoje (ar organo-specifinė)
- Sunki psichikos liga
- Pirminis ar antrinis imunodeficitas
- Anamnezėje – sunkios sisteminės reakcijos skiriant SIT

ASIT gali būti skiriama, kai nauda viršija galimą riziką.

Pulmonologija ir alergologija



4 pav. Alergenų specifinės imunoterapijos rekomenduojama skyrimo taktika, gydant alerginę astmą [1, 11]

ASIT – alergenų specifinė imunoterapija. *Reikia daugiau duomenų apie saugumą. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai: FEV1 < 70 proc. (būtinio) ir sunkūs astmos paūmėjimai paskutiniiais metais

ir daugėjant informacijos apie skiriamo gydymo rezultatus, pagrindine kontraindikacija tampa sunki nekontroliuojama liga, tačiau, pasiekus tinkamą ligos kontrolę, atsiveria galimybės skirti ASIT. ASIT skyrimo alerginės astmos gydymui taktika, atsižvelgiant į ligos kontrolę pateikiama 4 paveiksle.

Sunkios astmos šiuolaikinės gydymo biologine terapija galimybės atvėrė platesnį ASIT pasirinkimo kelią, netgi sunkesniais alerginės astmos atvejais. Klinikiniai tyrimai parodė, kad sergantiesiems alergine astma, kurių liga kontroliuojama tik iš dalies, prieš ASIT paskyrus anti-IgE preparatą (omalizumabą) ir ASIT pradėjus taikyti paraleliai po įvadinio anti-IgE gydymo, ne tik geriau pasiekama ligos kontrolė, bet žymiai mažiau pasireiškia nepageidaujamų, su ASIT susijusių alerginių reiškinių anti-IgE grupėje, lyginant su tais, kuriems biologinė terapija prieš ASIT neskirta [15, 16].

APIBENDRINIMAS

Ilgametė ASIT taikymo patirtis ir rezultatai rodo, kad ASIT pagrįstai turi būti integruota į bendrąją alerginės astmos gydymo planą, siekiant pagrindinių astmos gydymo tikslų: sumažinti ligos simptomus, pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę, sumažinti astmos keliamą riziką (mažinant paūmėjimų dažnį, šalutines reakcijas į vaistus (steroidų ir β 2-agonistų nepageidaujamą poveikį) gerinant plaučių funkciją).

LITERATŪRA

1. 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(12):1825-45.
2. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA,

Angier E, Pfaar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28(8):728-45.

3. Chanez P, Humbert M. Asthma: still a promising future? *Eur Respir Rev*. 2014; 23(134):405-7.
4. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1):2.
5. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
6. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017; 72(2):207-20.
7. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(4):709-11.
8. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006; 27(3):615-26.
9. Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Curr Treat Options Allergy*. 2014; 1(2):213-9.
10. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3):612-9.
11. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018; 73(4):739-43.
12. Zhang W, Lin Ch, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018; 10(7):579-93.
13. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 28(8):CD011293.
14. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70(8):897-909.
15. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard E, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):383-9.
16. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(8):829-32.