

Specifická alergenová imunoterapie u dětí

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Specifická alergenová imunoterapie je jedinou účinnou kauzální léčbou, která může změnit přirozený průběh alergických onemocnění a navodit vznik alergen-specifické imunologické tolerance u dětí i dospělých. Je vysoce účinná u protilátkami IgE mediováných onemocnění, jako je alergická rinokonjunktivitida, alergická astma a u pacientů se systémovou anafylaktickou reakcí na vosí nebo včelí jed. V současné klinické praxi je používána aplikace podkožní a sublinguální. Podání alergenu může být spojováno s lokálními a někdy i systémovými vedlejšími reakcemi. Vývoj alergenových vakcín ve formě kapek nebo tablet pro sublinguální aplikaci otevřel novou epochu pohodlnější a bezpečnější formy imunoterapie, především u dětí.

Klíčová slova: alergie u dětí, specifická alergenová imunoterapie.

Allergen-specific immunotherapy in children

Allergen-specific immunotherapy is the only effective causal treatment that can modify the natural history of allergic diseases and induce allergen-specific immune tolerance in children and adults. It is highly effective in IgE-mediated diseases as in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma and in patients who develop systemic anaphylactic reactions to wasp/bee venom. In current clinical practice immunotherapy is delivered either subcutaneous or sublingually. Allergen administrations may be associated with local, and in some cases, even systemic allergic side-effects. The development of allergen vaccines in drops and tablets for sublingual application has opened a new age of more convenient and safer form of immunotherapy, in children above all.

Key words: allergy in children, allergen-specific immunotherapy.

Pediatr. praxi 2014; 15(1): 22–24

Úvod

Specifická alergenová imunoterapie (SIT) je léčebný postup známý více jak jedno století. První literární údaje o jejím úspěšném užití byly zveřejněny v roce 1911 v anglickém časopisu Lancet (1). I když první placebem kontrolované studie pocházejí už z 50. let našeho století, trvalo poměrně dlouho, než tato terapeutická metoda přestala být považována za metodu mysteriozní, blíže necharakterizovanou a nevědeckou. Dnes o jejím účinku už nikdo nepochybuje. I když mechanismus působení SIT není přesně známý, víme, že léčebná aplikace alergenových extraktů zlepšuje symptomy spojené s následující expozicí alergenům. SIT je účinná nejen při léčbě pylové alergie, projevující se nejčastěji jako sezonní alergická rinokonjunktivitida či pylové astma, ale i při terapii alergie roztočové, plísňové, zvířecí a hmyzí. Nejedná se v pravém slova smyslu o léčbu astmatu, rýmy, anafylaxe apod., ale o jedinou kauzální léčbu specifické imunologické přecitlivělosti, zprostředkované protilátkami typu IgE, na jejímž podkladě alergie vzniká. **SIT je kauzálním zásahem tlumícím proces alergizace** v lidském organismu. Žádné z farmak toho není schopné (2). Je to jediný způsob, který může pozitivně ovlivnit přirozený vývoj nemoci, zabránit vzniku dalších senzibilizací i jejich klinických projevů, včetně astmatu. Pozitivních respondentů na léčbu SIT je až 75 %, u alergie hmyzí i více. Zde je tato léčba jediným účinným postupem bránícím vzniku těžké život ohrožující anafylaxe, způsobené bodnutím včely nebo vosy (2, 3, 4).

Mechanismus účinku SIT je vysvětlován navozením určité alergen-specifické tolerance. Té je dosaženo ovlivněním porušené funkce alergen-specifických paměťových T a B lymfocytů. Supresí aktivity Th2 buněk se snižuje produkce prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-5, IL-13, je potlačena diferenciací, přežívání a aktivace žírných buněk, eozinofilů a bazofilů (na ní se podílí také IL-10 a TGF-beta), je indukována produkce IgG4 a suprimována produkce IgE protilátek. SIT významnou měrou přispívá k potlačení alergického zánětu, centrální roli v celé kaskádě dějů hrají T regulační buňky (4).

Indikace a kontraindikace SIT

Léčba SIT se řídí přesně stanovenými pravidly (5, 6). Je indikována u nemocných ve věku od 5 let (výjimečně od 3–4 let), kde podrobným anamnestickým rozbohem, kožními testy a laboratorním vyšetřením je prokázána protilátkami IgE zprostředkovaná senzibilizace klinicky relevantním (kauzálním) alergenem. Rozhodnutí o zařazení pacienta na SIT usnadní v současnosti se rozvíjející nová laboratorní metoda, upřesňující diagnostiku průkazem positivity specifických IgE proti jednotlivým alergenovým molekulárním komponentám, naturálním nebo rekombinátům. Podmínkou úspěšné terapie je užití kvalitních standardizovaných alergenových vakcín od renomovaných výrobců, včasné zahájení terapie vzhledem k začátku prvních příznaků choroby (proto dětský věk je ideálním obdobím pro iniciaci léčby), dostatečná délka (3–5 let) a dostatečná kumulativní dávka.

Léčba je kontraindikována při akutní exacerbaci základního onemocnění, u těžkého perzistujícího astmatu, při některých komorbiditách a léčbě beta-blokátory (riziko vzniku neodpovídavosti na terapii, event. anafylaktické reakce adrenalinem).

Cesty aplikace SIT

Základní aplikační způsob, užívaný od roku 1911 a dnes už nikým nezpochybnovaný, je injekční, **subkutánní** (SCIT). V odborném písemnictví existuje nespočet publikací o této terapii (2, 3, 5, 7, 8). **Intradermální** imunoterapie má také poměrně starou historii, první literární údaj pochází z roku 1926 (9). Ve srovnání s terapií subkutánní je aplikováno menší množství látky, proto se diskutuje o možnosti využití tam, kde klasická SCIT působí velké lokální reakce, nebo u atopického ekzému. **Orální forma** imunoterapie, tj. polykání modifikovaných inhalačních alergenů ve formě tablet, kapslí, kapek apod., je známa od roku 1984, klinický efekt byl prokázán jen v několika případech. Častou komplikací léčby byly projevy gastrointestinální a kožní (urtikarie), proto se od ní ustoupilo. Poslední dobou se však opět začínají objevovat literární údaje o pokusech léčby potravinových alergií (např. na arašidy, kravské mléko, vajíčko) touto cestou (10). V praxi se neuzívá **inhalační** aplikace léčebných alergenů, terapeutický účinek byl malý, výsledky nesignifikantní ve srovnání s placebem, riziko navození závažných forem bronchospazmu bylo naopak velké (11).

Od 70. let 20. století je známa lokální **nazální** imunoterapie. Vodní nebo práškovou formou jsou aplikovány pyly, roztoči nebo plísňe se snahou o léčebné ovlivnění alergické rýmy. Byly zaznamenány lokální vedlejší účinky, nedošlo k ovlivnění projevů nosních nebo plicních a terapie nevykazovala dlouhodobý systémový efekt. Proto je vhodná jenom k předsezonní profylaxi (12).

Sublinguální imunoterapie (SLIT) je známa více jak 25 let, zpočátku se užívaly pouze kapky, v posledních několika letech jsou zcela novou aplikační variantou disperzní tablety obsahující alergeny travních pylů (v dohledné době budou k dispozici i tablety roztočové). Jedná se o léčebný způsob preferovaný především v Evropě, do USA si našel cestu teprve v posledních letech. V současnosti je prokázána účinnost a bezpečnost SLIT jak u dospělých, tak i dětí (13).

Epikutánní imunoterapie byla zkoušena především u alergie pylové. Léčebný alergenový extrakt proniká přes stratum corneum po mikroporanění pokožky odtržením nalepené náplasti nebo pod okluzí, podobně, jako je tomu při epikutánních testech. Navozuje pouze lokální vedlejší reakce projevující se dermatitidou. Metoda je zatím ve stadiu zkoušek a studia (14). Zcela experimentální aplikační cestou, studovanou na zvířatech i lidských dobrovolnících, je **intralymfatická** imunoterapie. Přímá injekce alergenů do tříselných mízních uzlin umožňuje významně snížit počet i objem dávek (15).

Subkutánní imunoterapie

Nejdéle známým a nejvíce probádaným i ověřeným aplikačním způsobem je injekční subkutánní imunoterapie (SCIT). Ta je však spojena s bolestí při aplikaci, rizikem vzniku systémové alergické reakce a s nutností návštěvy lékaře ve zdravotnickém zařízení. Smí ji realizovat pouze lékař ve zdravotnickém zařízení, který má k okamžité dispozici léky potřebné k léčbě anafylaxe (adrenalin, kyslík, infuzní roztoky a další) a je k jejímu zvládnutí vyškolen. Po injekci musí být pacient 30 minut ob-

servován. Subkutánní cesta podání je významně rizikovější než podjazyková. Fatální reakce po SCIT byly pozorovány. Nejčastější příčinou úmrtí je neadekvátní léčba anafylaxe (především opomenutí podání adrenalinu), záměna léku, aplikace injekce pacientům s perzistujícím astmatem pod nedostačnou kontrolou, event. polinotikům při akutních projevech jejich choroby v pylové sezoně (16).

Při SCIT se sice jedná o řadu injekcí, ale dle našich zkušeností i menší děti tuto léčbu akceptují, časem si na ni zvyknou a není pro ně stresující. Je ji možno uskutečňovat u dětí nad 5 let věku. U léčby hmyzí přecitlivělosti je jediným možným aplikačním způsobem. Dávkování a léčebné schéma je stejné pro všechny věkové a hmotnostní kategorie.

Vlastní **aplikaci injekcí** provádí (po předchozím vyšetření pacienta) lékař nebo dle jeho ordinace proškolená alergologická sestra, absolventka specializačního školení s příslušným certifikátem. Děti musí přicházet k léčbě s doprovodem dospělé osoby, před zahájením léčby podepisují rodiče nebo opatrovníci informovaný souhlas s terapií. U nás jsou k dispozici pro léčbu SCIT přípravky Alutard SQ, Phostal, Pollinex Rye a Pollinex Tree (protože nemají svoje generické názvy, jsou uvedeny názvy firemní) (tabulka 1). Iniciální fáze léčby u přípravků podávaných celoročně kontinuálně (Alutard SQ, Phostal) trvá asi 6 měsíců, injekce jsou podávány většinou v jednotýdenním intervalu, udržovací dávky pak á 4–8 týdnů. Předsezonní léčba injekční (Pollinex Tree, Pollinex Rye) je podávána v počáteční fázi v intervalu 7–14 dní, potom á 14–28 dní.

Režim **očkování dětí** proti přenosným nemocem je třeba při SCIT podřídit této terapii, event. očkovat před zahájením SCIT či v intervalech mezi injekcemi v udržovací fázi (blíže tabulka 1). Bakteriální imunomodulace nebo imunomodulační léčba přenosovými faktory (Imunor) může probíhat při SCIT bez omezení.

Sublinguální imunoterapie

Sublinguální imunoterapie (SLIT) byla uvedena do medicínské praxe u dospělé populace v roce

1986, u dětí pak v roce 1997 (3). Podjazykové podání kapek je velmi vhodné pro dětský věk. Rodiči i malými pacienty je jednoznačně preferováno před injekcemi. Účinnost SLIT je zcela srovnatelná s injekční léčbou, její bezpečnost je však nesrovnatelně vyšší. Přesto, že do současnosti bylo a je na léčbě SLIT celosvětově několik milionů pacientů, bylo popsáno pouze několik izolovaných případů anafylaxe. Žádná neskončila letálně a téměř vždy byla její příčinou chyba v dávkování léku, zaviněná pacientem (17). SLIT stejně jako SCIT tlumí rozvoj senzibilizace a snižuje riziko vzniku astmatu u dětí s alergickou rýmou. Rozdíl je ale v nutnosti podávat podstatně vyšší dávky (300–500x). Proto tato léčba může způsobovat lokální dráždění sliznice dutiny ústní v podjazykové oblasti za dolními zuby. To je pozorováno především u tabletových forem (Grazax, Oralair), které jsou u nás k dispozici až v několika posledních letech pro léčbu alergie způsobené pyly trav. Tablety se vkládají pod špičku jazyka a ponechají po dobu asi 1 minuty rozpustit, pak se obsah spolkně. Optimální je podání nalačno, to platí i pro kapky. Indikace a kontraindikace jsou stejné jako u SCIT, léčba se ale musí přerušit i při zánětech v dutině ústní (afity) nebo při stomatochirurgických zákrocích, případně vypadnutí zubu.

Očkovací program při terapii tabletami může probíhat souběžně (3). Dle textu příbalového letáku u Staloralu 100 i 300 je však uvedeno, že interval mezi podáním dílčí dávky alergenového extraktu a očkováním proti infekčním onemocněním nesmí být kratší než jeden týden (tabulka 1). Bakteriální imunomodulátory i přenosové faktory mohou být podávány bez omezení.

SIT v klinické praxi

Neexistuje jednotný postup nebo doporučený algoritmus při **výběru léčebného přípravku a jeho aplikační formy**. Lékař ordinující a preskribující alergenovou imunoterapii, tj. lékař oboru alergologie a klinická imunologie, se řídí výsledkem klinického i laboratorního vyšetření, zohledňuje socioekonomický status i kvalitu spolupráce pacienta,

Tabulka 1. Přehled přípravků pro léčbu SIT na našem trhu

Název	Výrobce	Složení	Aplikace	Léčba	Očkování
Staloral 100	Stallergenes	pyly, roztoči, plísňe, zvířata	sublinguální kapky	kontinuální celoroční	interval mezi očkováním a aplikací min. 1 týden
Staloral 300	Stallergenes	pyly, roztoči	sublinguální kapky	kontinuální celoroční	interval mezi očkováním a aplikací min. 1 týden
Oralair	Stallergenes	pyly 5 trav	sublinguální tablety	předsezonní + sezonní	očkovat možno bez přerušení
Grazax	ALK Abelló	pyl bojínku	sublinguální tablety	předsezonní + sezonní nebo celoroční	očkovat možno bez přerušení
Phostal	Stallergenes	pyly, roztoči, plísňe, zvířata	subkutánní injekce	kontinuální celoroční	interval mezi očkováním a aplikací min. 1 týden
Alutard SQ	ALK Abelló	pyly, roztoči, plísňe, zvířata, včelí jed, vosí jed	subkutánní injekce	kontinuální celoroční	interval mezi očkováním a aplikací min. 1 týden
Pollinex	Allergy Therapeutics	Tree: pyly břízy, olše, lísky Rye: pyly 13 trav	subkutánní injekce	předsezonní	zahájit 2 týdny po inaktivované a 4 týdny po živé vakcíně, 10 týdnů po BCG, během léčby neočkovat, po podání poslední dávky očkovat nejdříve za 2 týdny

vzdálenost jeho bydliště a dopravní dostupnost alergologické ordinace, věk, komorbidita, toleranci injekcí apod. Je ovlivněn také svými praktickými zkušenostmi, zvyklostmi, ekonomickými možnostmi a smlouvami s pojišťovnami. **U dětí je upřednostňována sublinguální aplikace před injekční, v případě alergie na travní pyly u menších dětí formy kapkové před tabletovými.** Je prokázáno, že děti předškolního věku daleko častěji odmítají disperzní tablety než kapky. Rodiče zapomnětliví a méně pečliví požadují raději pro své děti léčbu injekční, studenti s polinózou preferují terapii předsezonní před kontinuální celoroční (18).

Někdy je zvykem ve snaze o zmenšení rizika vzniku vedlejších reakcí provádět imunoterapii (především injekční) **pod clonou antihistaminik.** Ta mohou významně zlepšit snášenlivost terapie. Není ale vhodné všem pacientům léčeným SCIT nebo SLIT je podávat paušálně, aniž by to klinický stav vyžadoval. Nemělo by to být pravidlem. Blokátory histaminových receptorů mohou sice tlumit projevy intolerance léčby, ale v některých případech, kdy dojde k vynechání aplikace léku pacientem, může být toto opomenutí rizikové a odmaskuje nesnášenlivost alergenové vakcinace vznikem systémové reakce (18).

Léčba ve většině případů vede ke zlepšení zdravotního stavu nemocného, k menší potřebě antialergických léků a ke zmenšení rizika rozvoje nových forem alergie.

Závěr

Alergenová imunoterapie je nedílnou součástí komplexní léčby alergických pacientů dětského i dospělého věku. Především u dětí, když je zachycen rozvoj symptomů na samém počátku, je její účinnost vysoká. Je možné ji indikovat od 5 let věku (někdy už od 3 let). Spolu s eliminací alergenů je léčbou kauzální. Zasahuje přímo do podstaty problému, tj. do dějů zprostředkovaných protilátkami typu IgE, do vzniku senzibilizace a rozvoje alergického zánětu. Pokud je správně indikována a prováděna, jedná se o léčbu hospodárnou, účinnou a bezpečnou.

Literatura

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 152–115.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. EAACI Immunotherapy Task Force, *Allergy* 2006; 61(Suppl 82): 1–20.
3. Špičák V. Imunoterapie a imunomodulace. In: Petrů V, a kol. Dětská alergologie. Praha: 2012: 142–152.
4. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66(6): 725–732.
5. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(Suppl. 54): 1–42.
6. Rybníček O, Seberová E, a kol. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií. Praha: ČIPA, 2009.
7. Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, et al. EAACI Position Paper: Dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66(10): 1345–1369.
8. Calderon MA, Cardona V, Demoly P. One hundred years of allergen immunotherapy. *European academy of allergy*

and clinical immunology celebration: Review of unanswered questions. *Allergy* 2012; 67(4): 462–476.

9. Phillips EW. Relief of hay-fever by intradermal injections of pollen extract. *J Am Med Assoc* 1926; 86: 182–184.
10. Tang MLK, Martino DJ. Oral Immunotherapy and tolerance induction in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 512–520.
11. Kägi MK, Wüthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 379–388.
12. Passalacqua G, Canonica GW. Local nasal specific immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2006; 2: 117–123.
13. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *World Allergy Organization Journal* 2009; 2(11): 223–281.
14. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: Is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy* 2011; 66(6): 798–809.
15. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: An effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 412–420.
16. Valace DV. Anaphylaxis in the allergist's office: Preparing your office and staff for medical emergencies. *Allergy Asthma Proceedings* 2013; 34(2): 120–131.
17. Canonica GW, Cox L, Pawankar R. Sublingual immunotherapy WAO Position Paper 2012 update. In press.
18. Petrů V. Specifická alergenová imunoterapie v praxi. *Alergie* 2013; 15(3): 197–202.

Článek doručen redakci: 7. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2013

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
vit.petr@homolka.cz

