

Anna Grad, Ludmiła Bartoszewicz,
Bolesław Kalicki, Anna Koszycka,
Anna Jung, Janusz Żuber

Received: 25.04.2006
Accepted: 12.05.2006
Published: 30.06.2006

Immunoterapia podjęzykowa

Sublingual immunotherapy

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung
Correspondence to: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa,
tel.: 022 681 72 63

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Immunoterapia swoista (SIT) stanowi jedyne, obok eliminacji alergenu z otoczenia chorego, leczenie przyczynowe chorób alergicznych. Polega na podawaniu choremu wzrastających dawek szczepionki alergenowej drogą iniekcyjną (SCIT) lub rzadziej stosowaną drogą nieiniekcyjną. Do immunoterapii miejscowej zaliczamy: immunoterapię podjęzykową typu *spit* i typu *swallow*, immunoterapię doustną, donosową, dooskrzelową i dospójkową. Pierwsze próby stosowania immunoterapii doustnej sięgają roku 1900. Przez kolejne ponad sto lat ta forma leczenia cieszyła się zmiennym zainteresowaniem. W latach 90. XX wieku wyraźnie wzrosło zainteresowanie nieiniekcyjnymi metodami immunoterapii swoistej. Badania ostatnich lat potwierdzają, że immunoterapia podjęzykowa może być alternatywą dla immunoterapii iniekcyjnej. Warunkiem koniecznym jest stosowanie wysokich dawek alergenu. SLIT jest bezpiecznym i akceptowanym przez chorego sposobem leczenia. Większość obserwowanych objawów ubocznych wiąże się z bezpośrednim narażeniem błony śluzowej na działanie szczepionki alergenowej. Objawy miejscowe są zwykle krótkotrwałe, ustępują samoistnie i nie wymagają leczenia. Szczepionki używane do immunoterapii swoistej powinny być standaryzowane za pomocą testów biologicznych. Dzięki temu kolejne serie szczepionek są porównywalne z wzorcem biologicznym pod względem zawartości alergenu i siły działania. Zaleca się stosowanie w szczepionce maksymalnie 4 alergenów oraz nielączenie w niej alergenów sezonowych i całorocznych. Immunoterapię swoistą można prowadzić sezonowo i całorocznie, schemat całoroczny umożliwia podanie wyższych dawek szczepionki alergenowej, a w związku z tym osiągnięcie lepszej skuteczności klinicznej. Optymalny okres prowadzenia immunoterapii swoistej nie został ostatecznie określony, zaleca się prowadzenie SIT nie krócej niż 3 do 5 lat.

Słowa kluczowe: immunoterapia swoista, immunoterapia miejscowa, immunoterapia podjęzykowa, szczepionki alergenowe, objawy niepożądane

Summary

The specific immunotherapy next to the elimination of allergen from patient's environment is the only causal way of treatment of allergic diseases. It refers to give the patients increasing doses of allergenic vaccination by injective way or more rarely used non-injective. Local immunotherapy includes: sublingual immunotherapy – "spit" type and "swallow" type, oral, intranasal, intrabronchial and intraconjunctival immunotherapy. First attempts of using immunotherapy have dated back to the year 1900. Over next hundred years there have been periods of variable interests of this form of treatment. In the nineties of twentieth century an interest of non-injective form of specific immunotherapy has increased distinctly. Last years research confirms that sublingual immunotherapy can be an alternative to injective immunotherapy. A necessary condition is using high doses of allergen. SLIT is safe way of treatment and acceptable to patients. Most of observed side effects are connected with immediate exposing mucous membrane to action of allergenic vaccination. Local side effects are usually short-time, they recede spontaneous and doesn't need to be treated. Vaccinations, which are used in specific immunotherapy, should be standardized by biological tests. Due to it, next series of vaccinations are comparable to the biological model in respect of contents of allergen and power of activity. It is recommended to use maximum four allergens in one vaccination and not to connect seasonal allergens with yearlong ones. Specific immunotherapy can be used seasonal and yearlong, a scheme of yearlong immunotherapy enables giving higher doses of allergenic vaccination and allows to achieve better clinical efficiency. Optimal period

of specific immunotherapy isn't defined ultimately. It is recommended to use immunotherapy not shorter than three to five years.

Key words: specific immunotherapy, local immunotherapy, sublingual immunotherapy, allergenic vaccinations, adverse reactions

Immunoterapia swoista (SIT) jest jedyną, obok unikania ekspozycji na alergeny, metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznych. Metodą, która zmienia naturalny przebieg choroby alergicznej, indukuje tolerancję na alergeny wchodzące w skład szczepionki, zapobiega powstawaniu nowych uczuleń i rozwojowi astmy oskrzelowej u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Polega na podawaniu choremu wzrastających dawek alergenu (szczepionki alergenowej). Jej celem jest przywrócenie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Szczepionka alergenowa może być podawana różnymi drogami: podskórną w postaci iniekcji, tzw. klasyczną (SCIT) oraz miejscową (LIT)⁽¹⁻³⁾. Określenie „immunoterapia miejscowa” wprowadziła grupa ekspertów działająca pod auspicjami Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) i Europejskiego Towarzystwa Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej (ESPACI) w 1998 roku. Obejmuje ona wszystkie odmiany immunoterapii nieiniekcyjnej:

- podjęzykową (SLIT) typu *spit* – szczepionka pozostaje pod językiem przez 2 minuty, a następnie jest wypływana;
- podjęzykową (SLIT) typu *swallow* – szczepionka pozostaje pod językiem przez 2 minuty, a następnie jest połykana;
- doustną (OIT) – szczepionka w postaci kropli, tabletek, kapsułek jest natychmiast połykana;
- donosową (LNIT) – szczepionka w postaci roztworu wodnego lub proszku jest podawana do jam nosa za pomocą odpowiedniego dozownika;
- dooskrzelową (LBIT) – szczepionka w postaci roztworu wodnego lub proszku jest podawana do drzewa oskrzelowego za pomocą odpowiedniego dozownika;
- dospojówkową (LCIT) (tabela 1).

WHO i EAACI potwierdziły wartość donosowej oraz podjęzykowej drogi podania szczepionek alergenowych jako alternatywnych wobec drogi podskórnej. Immunoterapię podjęzykową proponuje się zwłaszcza w leczeniu dzieci, z uwagi na mniejsze ryzyko występowania

objawów niepożądanych oraz brak akceptacji częstych iniekcji⁽⁴⁾.

Pierwszy opis doustnej immunoterapii swoistej opublikował Curtis w 1900 roku⁽⁵⁾. Kolejne próby immunoterapii miejscowej podejmowano w latach 20. XX wieku, niemniej jednak ze względu na niskie dawki podawanego alergenu skuteczność leczenia okazała się wątpliwa. W latach 60. i 70. ubiegłego stulecia ponownie zaczęto stosować immunoterapię doustną, głównie w Szwajcarii i Niemczech, przy czym ocena jej skuteczności opierała się jedynie na subiektywnej ocenie objawów choroby. Kiedy w latach 80. pojawiły się doniesienia o groźnych powikłaniach w przebiegu SCIT, nastąpił ponownie wzrost zainteresowania szczepionkami podawanymi miejscowo, z użyciem wysokich dawek alergenu. W latach 90. immunoterapię doustną stosowano również w Polsce. Na rynku pojawiły się preparaty: Perosall, Novo-Helisen Oral, w kolejnych latach dołączyły do nich: Staloral 100, Staloral 300 oraz Sublivac B.E.S.T.⁽⁶⁻⁸⁾

W immunoterapii swoistej powinny być stosowane szczepionki standaryzowane, których poszczególne serie są porównywalne pod względem zawartości alergenów i siły działania, w odniesieniu do wzorca biologicznego. Jednostki standaryzacji obecnie uznane już za historyczne to: jednostki Noona, jednostki wagowo-objętościowe oraz jednostki azotu białkowego. Podkomitet do spraw Standaryzacji Alergenów i Testów Skórnych EAACI zaleca używanie wyciągów wystandaryzowanych za pomocą testów biologicznych (*in vivo* i *in vitro*). Do metod biologicznych *in vivo* należą punktowe testy skórne i testy śródskórne, natomiast do metod *in vitro* zaliczane są: test zahamowania RAST, elektroforeza nośnikowa w żelu poliakrylamidowym (SDS-PAGE), *IgE immunoblotting* oraz radioimmunoelektroforeza (CRIE). Wyciągi alergenowe standaryzowane charakteryzują się o wiele mniejszymi (2-3-krotnymi) wahaniami poziomów alergenów głównych w porównaniu z 10-100-krotnymi wahaniami w produktach niestandardowych. Fakt ten

Droga podania szczepionki	Sposób podania szczepionki
SLIT typu <i>spit</i> SLIT typu <i>swallow</i> OIT – doustna LNIT – donosowa LBIT – dooskrzelowa LCIT – dospojówkowa	Szczepionka pozostaje pod językiem przez 2 minuty, a następnie jest wypływana Szczepionka pozostaje pod językiem 2 minuty, a następnie jest połykana Szczepionka w postaci kropli, tabletek, kapsułek jest natychmiast połykana Szczepionka w postaci roztworu wodnego lub proszku jest podawana do jam nosa za pomocą odpowiedniego dozownika Szczepionka w postaci roztworu wodnego lub proszku jest podawana do drzewa oskrzelowego za pomocą odpowiedniego dozownika Próby podawania szczepionki na spojówce oka

Tabela 1. Immunoterapia miejscowa

pozwała na określenie w trakcie stosowania immunoterapii alergenowej bezpiecznej i jednocześnie wystarczającej dawki podtrzymującej szczepionki. Obecnie zgodnie z wytycznymi WHO zalecana jest w metodzie iniekcyjnej dawka 5-20 µg alergenu głównego w 1 ml preparatu podtrzymującego. W metodzie podjęzykowej stosuje się dawki od 5 do 375 razy wyższe niż w metodzie iniekcyjnej⁽⁹⁻¹¹⁾.

Przyjęto, że w skład szczepionki mogą wchodzić maksymalnie 4 alergeny. Ważna jest również zasada, aby nie łączyć w jednej szczepionce alergenów roztoczy i pleśni z alergenami pyłków, ze względu na ich aktywność enzymatyczną. Dobór prawidłowego składu szczepionki alergenowej wymaga dokładnej analizy wywiadu oraz zbadania korelacji występowania objawów z wynikami badań testów skórnych i przeciwciał alergenowo swoistych. Nigdy nie należy włączać w skład szczepionki alergenów, na które wprawdzie wykazano reakcję w testach skórnych, ale brak jest objawów u chorego w okresie ekspozycji.

Spośród szczepionek podawanych miejscowo najbardziej polecana jest droga podjęzykowa. Wyróżnia się dwie odmiany immunoterapii podjęzykowej: typu *swallow* i typu *spit*. Pierwsza z nich jest formą złożoną z podjęzykowej i doustnej, w której alergen przetrzymywany jest pod językiem przez 2 minuty, a następnie połykany. W odmianie typu *spit* szczepionka alergenowa kontaktuje się tylko z błoną śluzową jamy ustnej, a następnie jest wypluwana. Szczepionki alergenowe podaje się w formie wodnego roztworu lub tabletek podjęzykowych, zawierających naturalne ekstrakty alergenowe lub przetworzone w formie alergoidu.

Zaletą błony śluzowej jamy ustnej jest obecność dendrytycznych komórek podobnych do komórek Langerhansa, wychwytyjących i prezentujących alergen limfocytom T oraz to, że w tym miejscu znajduje się niewielka ilość komórek tucznych, limfocytów B, jak również brak jest eozynofili. Komórki dendrytyczne potrafią sprawnie wychwytywać struktury o dużej masie cząsteczkowej. Po wychwyceniu alergenu przez taką komórkę dochodzi do aktywacji limfocytów regulatorowych (Treg), supresji alergenowo swoistych limfocytów T oraz wytwarzania indoloaminodioksygenazy (IDO), która metabolizuje tryptofan, prowadząc do ograniczenia proliferacji limfocytów T. Na limfocyty Treg składają się limfocyty Th3 i limfocyty Tr1. Pod wpływem wysokiej dawki alergenu wydzielają one IL-10 i TGFβ oraz odgrywają kluczową rolę w mechanizmach tolerancji obwodowej. IL-10 powoduje wyciszenie komórek efektorowych, wzrost IgG4, jak również hamuje syntezę IgE. Ostatecznym efektem tych zjawisk jest zmiana profilu produkowanych cytokin z typu Th2 na typ Th1⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Immunoterapia podjęzykowa jest powszechnie uważana za metodę bezpieczną. Nie odnotowano podczas jej stosowania wystąpienia reakcji anafilaktycznej ani żadnych objawów ubocznych zagrażających życiu. Większość rejestrowanych w trakcie SLIT objawów niepo-

żądaných jest związana z bezpośrednim narażeniem błony śluzowej na działanie szczepionki alergenowej. Są to: świąd języka, świąd gardła, pieczenie w jamie ustnej, uczucie obrzęku warg, świąd uszu. Objawy miejscowe są zwykle krótkotrwałe, ustępują samoistnie i najczęściej nie wymagają leczenia. Objawy systemowe typu nieżyt nosa, nieżyt spojówek, zaostrzenie astmy, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy występują rzadziej i mogą doprowadzić do przerwania leczenia⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Optymalny czas prowadzenia SIT nie został do dnia dzisiejszego ostatecznie określony. Obecnie zaleca się prowadzenie SIT nie krócej niż 3-5 lat. Decyzja o zaprzestaniu terapii powinna być podejmowana na podstawie indywidualnej analizy każdego pacjenta.

Zgodnie ze stanowiskiem grupy ekspertów EAACI immunoterapia podjęzykowa może być prowadzona przedsezonowo i całorocznie. Immunoterapię całoroczną zaleca się w przypadku uczulenia na alergeny całoroczne, takie jak roztocza kurzu domowego. Również w alergii sezonowej coraz częściej stosuje się immunoterapię całoroczną. Umożliwia ona podanie znacznie wyższej dawki sumarycznej alergenu, a w związku z tym uzyskanie wyższej skuteczności klinicznej^(22,23).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Rogala B.: Immunotherapy in bronchial asthma. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. 1999; 5: 189-192.
2. Rogala B.: Immunoterapia swoista – jako leczenie przyczynowe alergii. Alerg. Astma Immun. 1999; 4 (supl. 1): 19-20.
3. Rogala B.: Uzasadnienie immunologiczne stosowania szczepionek alergenowych. Wiad. Lek. 1999; 52: 539-546.
4. Lombardi C., Gargioni S., Melchiorre A. i wsp.: Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. Allergy 2001; 56: 989-992.
5. Curtis H.H.: The immunizing cure of hay fever. Med News (NY) 1900; 74: 16-18.
6. Romański B.: Historia naturalna immunoterapii swoistej na świecie i w Polsce. W: Płusa T. (red.): Immunoterapia chorób układu oddechowego. Medpress, Warszawa 2000: 160-171.
7. Kruszewski J.: Historia immunoterapii alergenowej. Magazyn Alergologiczny 2004; 2: 51-57.
8. Romański B.: Zarys historii alergologii klinicznej i stan obecny tej nauki w Polsce i na świecie. Pneumonol. Alergol. Pol. 1993; 61: 419-431.
9. Brewczyński P., Zawisza E.: Wybrane aspekty standaryzacji wyciągów alergenowych. Alergia 2004; 4: 55-59.
10. Passalacqua G., Guerra L., Pasquali M. i wsp.: Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004; 93: 3-12.
11. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A.: Immunoterapia podjęzykowa – nowinka terapeutyczna czy metoda realnie alternatywna do iniekcyjnej immunoterapii alergenowej w leczeniu chorób alergicznych. Alergia 2004; 4: 17-20.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 230.

Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Anny Grad i wsp. pt. „Immunoterapia podjęzykowa” ze strony 218.

12. Allam J.P., Novak N., Fuchs C. i wsp.: Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FC ϵ RI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 141-148.
13. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. i wsp.: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995; 155: 1151-1164.
14. Groux H., O'Garra A., Bigler M. i wsp.: A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737-742.
15. Read S., Powrie F.: CD4⁺ regulatory T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2001; 13: 644-649.
16. Jutel M., Akdis M., Budak F. i wsp.: IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 1205-1214.
17. Błażowski Ł., Rogala B.: Immunoterapia podjęzykowa – skuteczność i bezpieczeństwo. *Alerg. Astma Immun.* 2001; 6: 69-75.
18. Rogala B., Błażowski Ł., Glück J.: Immunoterapia podjęzykowa u dzieci. Część I. Ocena objawów ubocznych. *Alerg. Astma Immun.* 2005; 10: 210-217.
19. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. i wsp.: Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205-1210.
20. Passalacqua G., Canonica G.W.: Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004; 59: 37-38.
21. Khinchi M.S., Poulsen L.K., Carat F. i wsp.: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
22. Buczyłko K., Chwała C., Wągner A., Pietranek B.: Porównanie klinicznej skuteczności całorocznego i przedsezonowego odczulania alergii na pyłki traw preparatem Catalet T. *Alerg. Astma Immun.* 2000; 5: 183-187.
23. Malling H.J.: Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1: 43-46.