

Alergenová imunoterapie v léčbě alergického eozinofilního astmatu

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Přístup k astmatickému pacientovi je dnes projevem personalizované medicíny, kdy na podkladě typu astmatického zánětu a dalších komorbidit doprovázejících astma se rozhodujeme o léčebné cestě. Jednou z terapeutických modalit je pro alergického astmatika alergenová imunoterapie (dále AIT), která má „chorobu modifikující účinek“ a potenciál zabránit další progresi alergických projevů. Jedná se o účinnou léčbu, která na rozdíl od farmakoterapie modifikuje průběh alergických respiračních onemocnění a navozuje vznik alergen-specifické imunologické tolerance přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Terapeutické alergeny s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností dle evropských regulačních autorit jsou nezastupitelnou součástí léčby respiračních alergií. Jedná se o terapii bezpečnou, která dosud jako jediná zůstává imuno-modulační kauzální léčbou eozinofilního alergického astmatu.

Klíčová slova: alergenová imunoterapie, chorobu modifikující účinek, alergické eozinofilní astma.

Allergen immunotherapy in treating allergic eosinophilic asthma

Currently, the approach to a patient with asthma is in accordance with personalized medicine wherein the decision on the treatment pathway is based on the type of asthmatic inflammation and other comorbidities that accompany asthma. For an allergic asthma patient, allergen immunotherapy (AIT), which has a disease-modifying effect and the potential to prevent further progression of allergic symptoms, is one of the treatment modalities. It is an effective treatment that, unlike pharmacotherapy, modifies the course of allergic respiratory diseases and induces allergen specific immune tolerance that persists for up to several years after treatment cessation. Therapeutic allergens of high quality, efficacy, and safety according to European regulatory authorities are an integral part of the treatment of respiratory allergies. It is a safe treatment option which still remains the only causal immuno-modulatory therapy for allergic eosinophilic asthma.

Key words: allergen immunotherapy, disease-modifying effect, allergic eosinophilic asthma.

Úvod

Bronchiální astma nepovažujeme za jednotné onemocnění, ale spíše za syndrom odpovídající různým patofyziologickým cestám. Jeho patogenetickou podstatou je chronický zánět průdušek spojený s jejich remodelací a bronchiální hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní, obstrukcí. Cílem terapeutického úsilí je nejen odstranění symptomů a exacerbací, ale i omezení rozvoje zánětu, bronchiální hyperreakivity a nevratných remodelačních změn. Současně je potřeba trvale usilovat i o minimalizaci nutné farmakoterapie (1, 2).

Dle literárních údajů z celkové populace astmatiků je naprosto převažující eozinofilní fenotyp astmatu, který v sobě zahrnuje jak eo-

sinofilní nealergickou, tak eozinofilní alergickou patogenezi. V ČR probíhala v letech 2016/17 studie FOSCA (Four Seasons of Czech Asthma) organizovaná Českou iniciativou pro astma (ČIPA) ve spolupráci dvou odborných společností (ČPFS, ČSAKI) která zahrnovala data od 4557 dospělých pacientů s astmatem z ordinací 114 alergologů a pneumologů. Dle fenotypizace astmatu v této observační studii bylo 71 % astmatiků fenotypu eozinofilního alergického, 10 % eozinofilního nealergického a 19 % neeozinofilního nealergického (3).

Základní terapeutickou snahou v léčbě astmatu je dosažení **kontroly nad chorobou**. Lékař posuzuje tíži astmatu, odvozenou od minimálního stupně farmakoterapie potřebné k dosažení plné kontroly. Tíže astmatu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Irena Krčmová, Ph.D., irena.krcmova@fnhk.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(8):517-524

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2022

Článek přijat po recenzích: 29. 8. 2022

se v průběhu života astmatika může měnit a s ohledem na narůstající možnosti specifické léčby je zásadní určovat základní **fenotyp**, který vychází z alergologického vyšetření a přítomnosti eozinofilie. Pokud propojíme tyto jednoduché parametry s klinickým hodnocením (doba vzniku astmatu, přítomnost alergického terénu), můžeme eozinofilní astma (charakter zánětu „type-2 high“) rozdělit na 2 základní fenotypy – **eozinofilní alergické astma** (tzv. typ zánětu „Th2-high“) a eozinofilní astma nealergické (tzv. typ zánětu „ILC 2-high“). Tzv. astma „type-2 low“ je daleko méně charakterizováno. Choroba je spojena s neutrofilii dýchacích cest a fixovanou obstrukcí s převahou kortikorezistentní (2, 4).

V heterogenní skupině „type- 2 high“ astmatu z hlediska patogenese odlišujeme vývoj na podkladě získané, specifické imunity cestou alergické senzibilizace (zánět „Th2-high“ u alergického astmatu) a vývoj na podkladě vrozené nespecifické imunity, ve kterém hrají podstatnou roli tzv. „innate lymphoid cells“ 2. typu – ILC2. Lymfoidní buňky (ILC2) nemají antigenně specifický receptor, a na rozdíl od Th2 lymfocytů k jejich aktivaci nevede a není nezbytný antigenní (alergenní) podnět. Aktivovány jsou převážně epiteliálními cytokiny interleukinem 25 (IL-25), interleukinem 33 (IL-33) a thymickým stromálním lymfopoetinem (TSLP). Obě tyto cesty, které se vzájemně prolínají a vedou ke zvýšení počtu a k aktivaci eozinofilů v dýchacích cestách. Cytokiny produkované Th2 lymfocyty zahrnují interleukin (IL)-4, IL-5 a IL-13 (5, 6).

Eozinofily infiltrují plicní tkáň a podílejí se na jejím poškození jak prostřednictvím svých cytokinů, tak tvorbou zejména lipidových mediátorů a cytotoxických proteinů (bazický protein – MBP, eozinofilní kationový proteinů – ECP, eozinofilní peroxidáza – EPO). Uvedené cytotoxické proteiny nepříznivě působí na proteiny extracelulární matrice (ECM) v retikulární bazální membráně (7, 8).

Třetí fenotyp **non-eozinofilního, nealergického astmatu („type-2 low“ astma)** bývá spojen s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím. U těchto astmatiků **chybí jak přítomnost eozinofilie, tak klinicky významné alergie**, je však přítomna bronchiální hyperreaktivita a typické příznaky astmatu, začíná s převahou v dospělosti. Proces zánětu etiopatogeneticky zahrnuje subpopulaci Th1 a Th17 lymfocytů, které stimulují buňky dýchacích cest k vylučování chemoatraktantů (9).

Dělení zánětu (potažmo fenotypů / endotypů) astmatu není v běžné praxi však černobílé, typy zánětu se jednotlivě prolínají a v následném vývoji budeme určitě svědky dalších snah o určení etiopatogenetických podjednotek respiračního zánětu (viz Obr. 1).

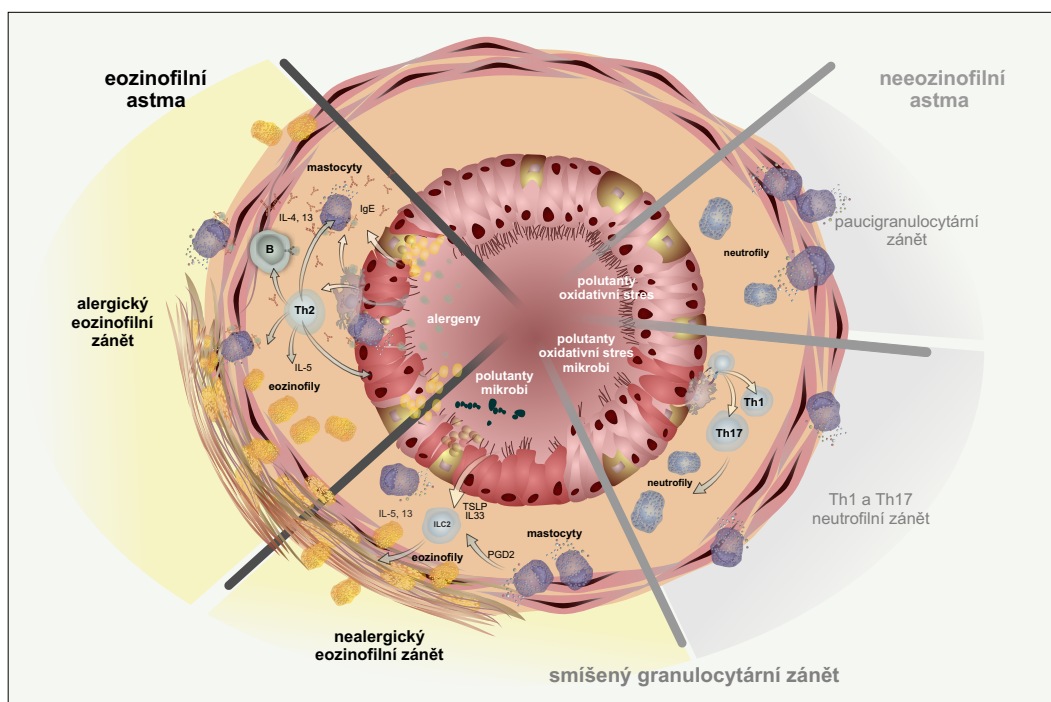
Přístup k astmatickému pacientovi by měl dnes být projevem personalizované medicíny, kdy na podkladě typu astmatického zánětu a dalších doprovodných komorbidit se rozhodujeme o léčebné cestě.

Jednou z léčebných modalit je pro alergického astmatika alergenová imunoterapie (dále AIT), která má „chorobu modifikující účinek“ a potenciál zabránit další progresi alergických projevů.

Imunomodulační vliv alergenové imunoterapie

Od doby, kdy poprvé britský lékař Leonard Noon v roce 1911 publikoval v časopise The Lancet své první zkušenosti s inovativním způsobem, jak pacienta zbavit příznaků alergické rýmy pomocí inokulace alergenového extraktu pylu trav, ušla alergenová imunoterapie velký kus cesty. Již v roce 1930 existoval první využitelný léčebný protokol a v roce 1954 byla publikována první kontrolovaná studie. Pochopení mechanismu účinku této léčebné modality by však nebylo možné bez objevu páté a poslední třídy imunoglobulinu – IgE v roce 1968. V 80. letech začaly probíhat rozsáhlé randomizované, placebem kontrolované klinické studie, které si vytýčily za cíl prokázat účinnost imunoterapie aplikované jak konvenčně, subkutánně (SCIT) a sublingválně (SLIT), ale i orálně (OIT). Léčebné cesty alergenů nazálně, bronchiálně, s podáním intralymfaticky či epikutánně nepostoupily do klinické praxe. Díky těmto studiím jsme získali množství důkazů o účinnosti a bezpečnosti

Obr. 1. Fenotypy astmatického zánětu



AIT, a ta byla oficiálně akceptována WHO v roce 1989. V roce 2017 byl publikován Evropskou akademií pro alergologii a klinickou imunologii (EAACI) zásadní dokument vyjadřující se k úloze AIT v léčbě alergické rinokonjunktivitidy a astmatu (10). Soustavný nárůst informací o efektivitě a bezpečnosti zejména sublingvální formy AIT (SLIT) vedl v roce 2017 k posunu v dokumentu Globální iniciativy pro astma (GINA), v němž byla nově SLIT s obsahem alergenů roztočů domácího prachu doporučena jako imunomodulační terapie v léčbě alergických forem astmatu, a to i ve vyšší tíži, v krocích 3 a 4 (středně těžké až těžké astma) (11). Tento posun byl reflektován i v doporučení EAACI z roku 2019 (12).

Alergenová imunoterapie je akceptována jako imunomodulační terapie IgE-zprostředkovaných alergických onemocnění a představuje kauzální léčebnou cestu zejména v oblasti inhalačních alergických chorob, včetně alergického eozinofilního astmatu. Na rozdíl od farmakoterapie AIT navozuje alergenovou toleranci, jejímž výsledkem je dlouhotrvající ústup příznaků přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Kromě zmírnění příznaků a snížení spotřeby medikace přináší AIT i tolik žádaný „účinek modifikující chorobu“ (13, 14).

Detailní mechanismy odpovědné za prospěšný efekt AIT jsou stále záležitostmi odborných diskuzí.

Různé typy inducibilních Treg lymfocytů kontrolují řadu aspektů alergického zánětu. Přirozeně se vyskytující Treg buňky FoxP3+CD4+CD25+ a inducibilní Treg lymfocyty typu 1 (Tr1) přispívají k řízení alergen-specifické imunitní odpovědi několika hlavními způsoby, které lze shrnout jako potlačení aktivity dendritických buněk; potlačení efektorových buněk – zejména Th2; potlačení alergen-specifického IgE a indukce IgG4, IgG1; potlačení aktivity mastocytů, bazofilů a eozinofilů a potlačení migrace efektorových buněk do tkání. AIT navozuje snížení podílu buněk Th2 sekretujících IL-4 ve prospěch Treg lymfocytů s indukcí tvorby IL-10 specifických pro stejný alergenní epitop, se zvýšením jejich počtu a aktivity. V recentní literatuře je věnována pozornost buňkám prezentujícím antigen především monocyto-makrofágové linie, týká se zpracování alergenu a jeho předkládání T lymfocytům při pravidelné a dlouhodobé aplikaci. Systémové změny imunitní odpovědi vedou ke snížení četnosti a aktivace efektorových buněk včetně eozinofilů v cílových tkáních. Popsaný imunomodulační proces omezuje rozvoj alergického zánětu, se kterým vždy souvisí možnost tkáňového poškození. AIT může být

definována jako navození dlouhodobé klinické tolerance vůči alergenům, což imunologicky znamená změny paměťových alergen-specifických T a B lymfocytů, jakož i navýšení prahových hodnot aktivace žírných buněk a bazofilů, které již nenavozují alergické příznaky (15).

Řada dalších imunitních podnětů v průběhu AIT je diskutována a vede k dalšímu výzkumu a vývoji terapeutických alergenů, které by byly schopny imunizace s redukcí alergizace v průběhu AIT.

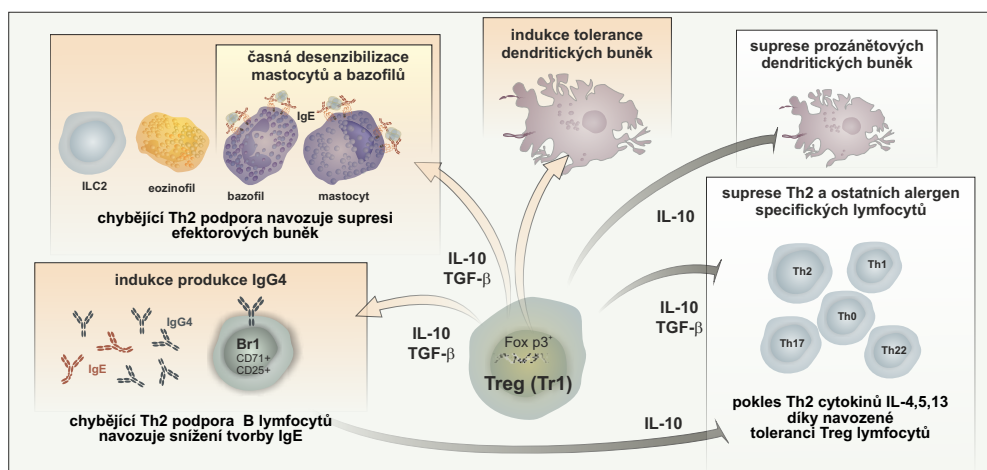
Alergenová imunoterapie u bronchiálního astmatu

V roce 2002 byla publikována velmi citovaná klinická studie PAT (Preventive Allergy Treatment), která u 205 dětí s alergickou rýmou ve věku 6–14 let prokázala, že SCIT (namířená proti pylu stromů, preparátem Alutard SQ) zvyšuje významně šanci neprogredovat do bronchiálního astmatu v průběhu tří let léčby (OR = 2,52). Sledování těchto dětí bylo následně extendováno na dobu pěti a desíti let (včetně tříletého období léčby) a po celé toto dlouhé období přetrvávala snížená šance vyvinout astma v aktivní větvi s AIT. Tento výsledek vedl k otázce, zda má SCIT skutečně chorobu-modifikující účinek. Této interpretaci výsledků bránila určitá limitace, nejednalo se o zaslepenou a placebem kontrolovanou studii (16).

Průlomovou studií v historii alergenové imunoterapie byla studie GAP (Grazax Asthma Prevention). Jedná se dosud o nejrozsáhlejší pediatričskou studii s vazbou na AIT a je první velkou klinickou dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií, která hodnotila prevenci astmatu při sublingvální tabletové alergenové imunoterapii (3, 6, 7). Studie zahrnovala 3 roky kontinuální sublingvální imunoterapie preparátem GRAZAX® 75 000 SQ-T s následným dvouletým sledováním. Preparát GRAZAX® je perorální lyofilizát standardizovaného alergenového extraktu z travního pylu bojínku lučního.

Do studie bylo zařazeno 812 dětí (5–12 let) s relevantní historií alergické rinokonjunktivitidy s vazbou na pyl trav a bez anamnézy nebo příznaků astmatu. Jednalo se o pětiletou studii, kdy **léčba SLIT tabletou GRAZAX® probíhala s tříletým kontinuálním podáváním a následným dvouletým sledováním**. Ve skupině dětských alergiků léčených sublingvální imunoterapií bylo prokázáno signifikantní snížení příznaků astmatu, užívání léků na astma již od druhého roku aktivní

Obr. 2. Předpokládaný imunomodulační vliv AIT



léčby i následně v dvouletém sledování již bez imunoterapie. Z hlediska alergické rinokonjunktivitidy byla signifikantně snížena potřeba farmakoterapie vůči placebo. **Studie prokázala modifikující vliv AIT na přirozený průběh choroby, imunomodulační efekt léčby přetrvával i po ukončení SLIT** (17, 18, 19, 20).

Dalším **zásadním pokrokem v léčbě alergického astmatu bylo zařazení sublingválních tablet s obsahem roztoců domácího prachu do léčby dospělých astmatiků s roztočovou alergií.** (21, 22, 23, 24, 25).

Roztočová alergie je ve střední Evropě nejzávažnější formou nesezónní inhalační alergie. Dominantním zdrojem alergenů bytového prachu jsou roztoči, alergologicky důležité rody jsou v našich podmínkách téměř výlučně *Dermatophagoides pteronyssinus* a *D. farinae*. Astmatologické studie ukazují 20–50% senzibilizaci na alergeny roztočů v astmatické populaci. Vnímaví jedinci vytvářejí specifické IgE protilátky už při množství 2 µg Der p 1 / 1 g prachu. Účinek roztočů na lidský organismus je komplexní. Roztoči přenášejí také mikrobiální a plísňové antigeny, bakteriální lipopolysacharidy, respektive patogenní molekulární vzory (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), čímž významně vstupují do mechanismů přirozené imunity. Mnohé roztočové molekuly jsou účinné proteázy, které působí destruktivně na epitel dýchacích cest (štěpí mezibuněčné spoje), a tak umožňují hlubší průnik alergenů a infekčních agens do makroorganismu. Včasná senzibilizace roztočovými alergeny způsobuje vyšší pravděpodobnost vzniku AB než jiné druhy senzibilizace.

Alergie na roztoče je obecně poddiagnostikovaná, řada pacientů ji považuje za „trvalé nachlazení“, na obturaci nosu, zahlenění a pokašlávání se postupně adaptují. Pro roztočovou alergii je charakteristický víceméně celoroční průběh. Podle aktuálních dat má 30–35 % našich pacientů alergii na roztoče, ale jen 8 % je léčeno AIT (26, 27).

Studie, které vedly k zařazení roztočové AIT jako léčebné modality v alergickém astmatu, byly provedeny se sublingválními tabletami, které obsahují extrakt stejného poměru hlavních složek *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2) a *Dermatophagoides farinae* (Der f1 a Der f2).

Kvalitní data ze studií s roztočovou SLIT (MT02, – 04, MITRA) s použitím rychle rozpustných sublingválních tablet přinášejí poznatky o významném zlepšení symptomů a ovlivnění času do první exacerbace u perzistujícího astmatu, za současné výrazné redukce až vysazení terapie inhalačními steroidy u astmatu (4, 5, 13, 16). Zlepšení symptomů bylo pozorováno ve studiích po 8–14 týdnech léčby, signifikantní účinnost byla dokladována u 70 % léčených. Překvapivě bylo dokladováno, že léčba byla více účinná u pacientů s perzistujícími, závažnějšími příznaky alergické rinitidy a/nebo astmatu (v. s. pravděpodobně z důvodů výchozích parametrů). I to je důvod, proč je recentně zařazena indikace roztočové tabletové SLIT nejen v lehčích stadiích astmatu, ale také u astmatu středně těžkého – těžkého.

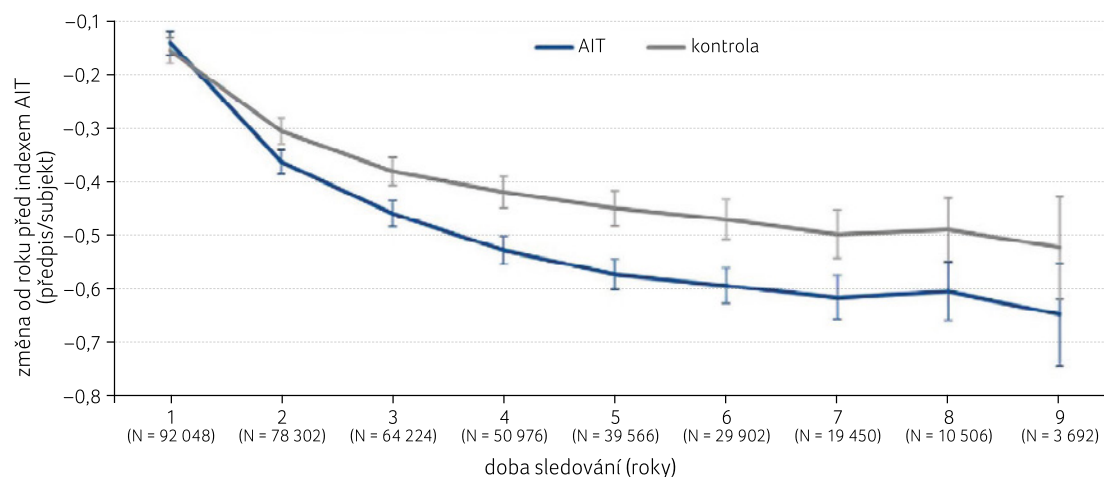
Díky přesvědčivým výsledkům kontrolovaných studií byla roku 2017 zařazena indikace roztočové tabletové SLIT v dokumentu GINA jako podpůrná terapie nejen u lehčích forem astmatu, ale také u astmatu středně těžkého až těžkého (léčba na stupni 3 a 4, tj. středně vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, ideálně

je-li astma spojeno současně s alergickou rinitidou s prokázanou dominující alergickou vazbou na roztoče). Onemocnění by mělo být zároveň alespoň pod částečnou kontrolou a hodnota FEV1 by měla dosahovat minimálně 70 % náležitých hodnot (1). EAACI ve své meta-analýze klinických studií shrnuje, že alergenová imunoterapie umožňuje redukcii terapie astmatu. Pokud se jedná o alergickou formu astmatu s vazbou na roztoče, pak u jeho kontrolovaných forem jednoznačně doporučuje nasazení SLIT proti roztočům v tabletové formě, u dětských pacientů připouští i použití kapek. V případě částečně kontrolovaného či nekontrolovaného astmatu je tato léčba podmíněna dosažením kontroly choroby v době zahájení terapie, FEV1 překračujícím 70 % náležitých hodnot a absencí těžké exacerbace v posledním roce (12, 28).

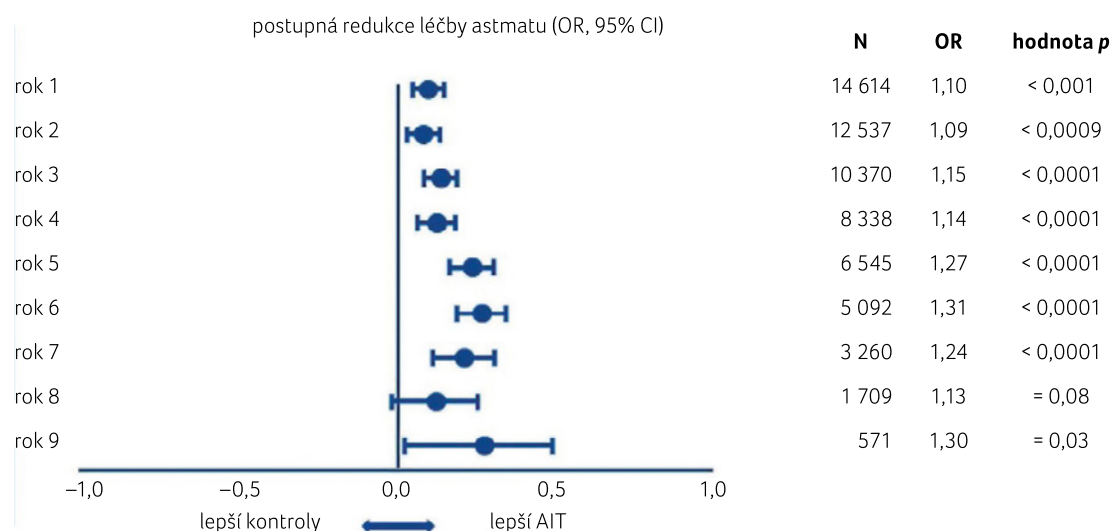
V současnosti je obecně uznáváno, že alergenová imunoterapie zůstává jedinou kauzální léčbou respiračních alergií. Dlouhodobá efektivita AIT v reálné klinické praxi je však nadále diskutována. Výsledky z klinických randomizovaných kontrolovaných studií nelze plně zobecnit na širokou populaci pro přísná kritéria vstupu do studií. Proto jsou následná sledování velkých souborů pacientů velmi potřebná v rutinní klinické praxi. Cenné jsou dobře postavené **studie typu RWE (real-world evidence)**, která užívají data z reálného života a přinášejí důkazy nad rámec výsledků z randomizovaných kontrolovaných studií. Důkazy získané z RWE studií hrají v současnosti významnější roli při rozhodování o zdravotní péči, přispívají ke sledování postmarketingové bezpečnosti a jsou důležitá pro přijímání regulačních rozhodnutí.

Sledování léčby s AIT založené na rozsáhlé německé longitudinální předpisové databázi publikované v r. 2018 prokázalo, že pylové tablety SLIT („5 grass tablet 300 IR, single grass tablet SQ“) mají preventivní účinek při progresi z alergické rýmy na astma (18). Studie zahrnovala 2 robustní kohorty pacientů, jednu léčenou pouze farmakoterapií (n = 71 275) a druhou se SLIT (n = 2 851). Bylo doloženo celkové snížení o téměř 19 % v užívání symptomatické léčby ve skupině SLIT. Sekundárním cílem byl nový vznik astmatu během léčby a po jejím ukončení. Léčba pomocí SLIT v klinické praxi snížila množství předepsaných anti-astmatických léků téměř o 21 % a v následném sledování trvalo celkové snížení o 16,7 %. Studie měla výhodu velkých kohort s možností sledování šestileté preskripce farmakoterapie a významně doložila dlouhodobou účinnost SLIT v reálném životě (29).

Recentní studie publikovaná v r. 2022 pod názvem REACT (Real world Effective) se zabývala dlouhodobou účinností alergenové imunoterapie u pacientů s respirační alergií. Jedná se o retrospektivní kohortovou studii využívající data v období let 2007 až 2017. Indikací pro zařazení do sledování byla diagnóza alergické rýmy (AR) s nebo bez astmatu a s léčbou či bez léčby AIT. Pro zajištění srovnatelných skupin byl soubor pacientů léčených AIT srovnán s kontrolní skupinou v poměru 1 : 1 s odpovídajícími charakteristikami. Výsledky byly analyzovány během 9 let sledování. Sledovaná data 46 024 subjektů léčených AIT bylo porovnáno s kontrolními subjekty a 14 614 z nich bylo zahrnuto do astmatické kohorty. Dle výsledků při srovnání s rokem před indexem AIT bylo zjištěno konzistentní snížení předepsané farmakoterapie pro alergickou rýmu a astma ve srovnání s kontrolními subjekty. Navíc skupina AIT měla významně vyšší pravděpodobnost ukončení léčby

Graf 1. Dlouhodobá setrvalá redukce preskripce AR v kohortě AIT v průběhu devíti let ve studii REACT; podle (13) – Fritzscheing, et al., 2021

AIT – alergenová imunoterapie; AR – alergická rýma; N – počet pacientů

Graf 2. Signifikantní snížení preskripce antiastmatických léků v kohortě AIT v průběhu devíti let ve studii REACT; podle (13) – Fritzscheing, et al., 2021

AIT – alergenová imunoterapie; CI – interval spolehlivosti, confidence interval; N – počet pacientů; OR – poměr šancí, odds ratio

astmatu ($P < 0,0001$). Kromě redukce léčby astmatu v skupině AIT bylo prokázáno významnější snížení těžkých exacerbací astmatu ($P < 0,05$) (viz grafy 1, 2). Zajímavým nálezem bylo snížení respiračních infekcí ve prospěch kohorty s AIT – snížení výskytu pneumonie se spotřebou ATB, četností a délkou hospitalizací. Studie REACT díky přísné metodologii, velkému vzorku a dlouhodobému sledování podpořila existující důkazy a přidala nové informace o účincích AIT nad rámec omezeného časového sledování z randomizovaných kontrolních studií (30).

Praktické aspekty alergenové imunoterapie

Alergenová imunoterapie spočívá v opakované aplikaci alergenů alergikovi v pravidelných intervalech, což vede k modulaci imunitní odpovědi se snížením symptomů a snížení farmakoterapie a k předcházení vzniku nových alergií a astmatu (adaptováno dle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA)). Perspektivní přínos AIT z hlediska „disease-modifying effect“ (chorobu modifikující účinek) byl prokázán pouze u tříleté kontinuální AIT (studie GAP).

V současné době jsou užívány dvě cesty aplikace terapeutického alergenu:

- **subkutánní imunoterapie (SCIT):** forma AIT, kdy se alergen podává jako podkožní injekce,
- **sublingvální imunoterapie (SLIT):** forma AIT, kdy je alergen podáván pod jazyk v kapkové (alergen v roztoku) či tabletové formě.

Sublingvální forma imunoterapie je rovnocennou alternativou léčby subkutánní. Alergeny pronikají do ústní sliznice během 15 až 30 minut, jsou zpracovány pomocí dendritických buněk na malé peptidy, předkládány imunokompetentním buňkám a prostřednictvím lymfatického systému je postupně tvořena systémová imunitní odpověď.

V naší zemi máme k dispozici standardizované terapeutické alergeny tří kvalitních výrobců (Stallergenes Greer, ALK, Allergy Therapeutics – pouze injekční forma). Bohužel pro některé alergeny, jako jsou například plísňe, existují problémy s variabilitou a stabilitou alergenů. Je doporučeno, aby v klinické praxi byly použity jen produkty AIT s důkazem účinnosti.

Pro indikaci k AIT by pacienti měli mít jasné klinické příznaky s vazbou na expozici aeroalergenům s důkazy alergen specifické IgE-senzibilizace (pozitivní kožní prick testy a/nebo sérové specifické IgE). Rozhodnutí o AIT není vždy jednoduché. Dle epidemiologických studií je většina pacientů polysenzibilizovaná dle prick testů a laboratorního vyšetření (spec. IgE), klinicky však může alergik reagovat jen na některé alergické vazby. **Je třeba zvážit, zda pacient je: klinicky monoalergický a polysenzibilizovaný; nebo má alergik překryvné příznaky na více alergenů (klinicky polyalergický) a polysenzibilizovaný.** Imunoterapie s jediným alergenovým extraktem bude pravděpodobně účinná v prvním případě, přesto i u polysenzibilizovaných alergiků bychom se měli snažit určit dominantní alergen, který je v životě pacienta nejvíce obtěžující (15).

Významným přínosem je **komponentová (či molekulární) diagnostika**, neboť pomáhá určit primární zdroje senzibilizace. Uvádíme druhové alergeny potenciálně významné pro indikaci AIT, vůči kterým je důležité vyšetřit specifické IgE před zahájením AIT indikovanou pro respirační alergie:

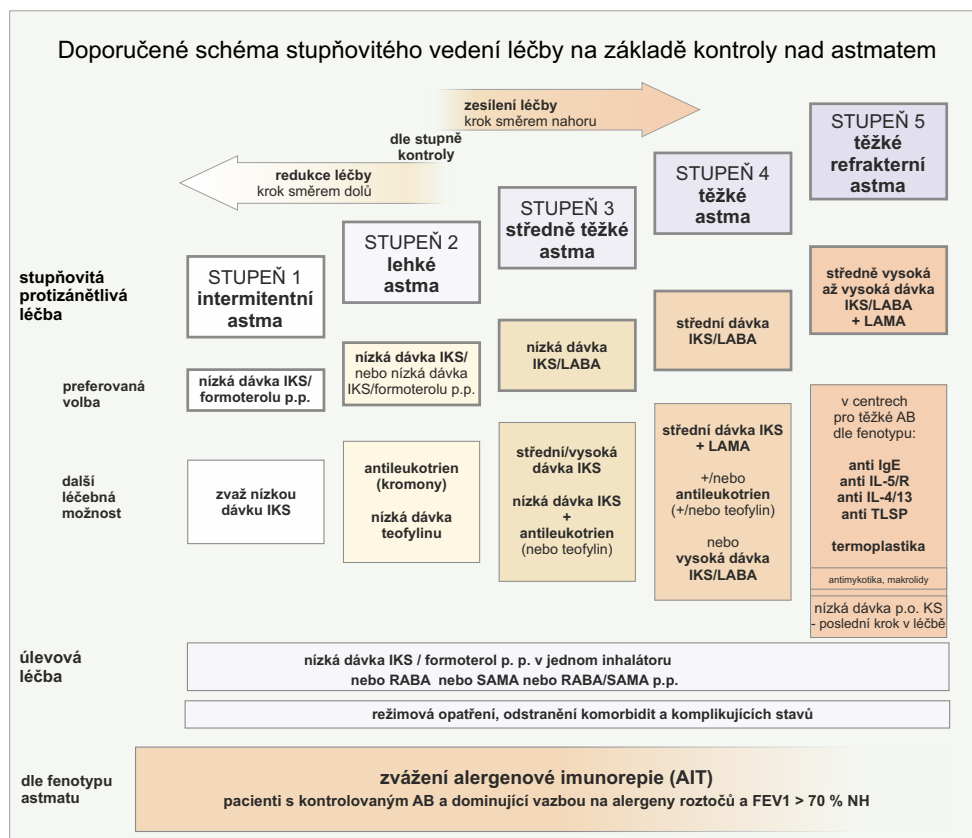
- pyly trav – Phl p 1, Phl 5 p,
- pyly břízovitých stromů – Bet v 1,
- ambrózie – Amb a 1, Amb a 4,
- roztoči bytového prachu – Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2, Der p 23,
- zvířecí alergeny (kočka, pes) – Fel d 1, Can f 1, Can f 5,
- plísň – Alt a 1

Musíme však přiznat, že bohužel, neexistují dosud žádné ověřené a obecně přijímané kandidátní biomarkery, které jsou prediktivní nebo indikativní v klinické odpovědi na AIT.

Z hlediska klinických diagnóz a indikace AIT nastávají tři základní situace.

1. **AIT indikujeme u alergiků se středně závažnou až závažnou alergickou rýmou**, z nichž mnoho pacientů trpí taktéž koexistujícím astmatem. Jedná se o nejčastější indikaci v rutinní praxi.
2. Cenná je **indikace AIT i u lehčích alergiků s méně závažnými příznaky alergické rýmy a u těchto pacientů zvažujeme delší horizont a využíváme dlouhodobého preventivního účinku AIT s cílem zabránit vzniku či nárůstu alergického astmatu**. Jedná se o preventivní cíl imunomodulace, kterého nejsme schopni dosáhnout pomocí farmakoterapie. Osobní motivace pro alergika je v této fázi obtížná, neboť je schopen zvládat své příznaky vhodnou farmakoterapií. Je nezbytné pacienta dobře edukovat o cílech AIT.
3. Pokud indikujeme **AIT u již diagnostikovaných astmatiků**, tak je tato léčba podmíněna dosažením plné kontroly choroby v době zahájení terapie, FEV1 překračující 70 % náležitých hodnot a absencí těžké exacerbace v posledním roce (jak již bylo výše uvedeno). Nemůžeme však říci, že částečně kontrolované či nekontrolované astma je trvalou kontraindikací AIT. Pokud astmatik po úpravě terapie dosáhne déletrvající plné kontroly nad chorobou, je vhodné si otázku AIT v péči o astmatika opětně položit (viz Obr. 3).

Obr. 3. Zařazení AIT do léčby bronchiálního astmatu



Stallergenes inzerce

Doporučení EAACI z r. 2017 považuje za velmi důležité hodnotit nejen snížení alergických příznaků v průběhu AIT, ale zejména následně. Byly vytvořeny 2 termíny ohledně účinku AIT z hlediska prevence: **krátkodobý preventivní účinek v průběhu dvouletého období po ukončení AIT a dlouhodobý preventivní účinek přetrvávající nejméně dva roky a více od ukončení AIT** (10, 12).

V průběhu AIT dochází postupně k indukci specifických protilátek IgG4, tento biomarker může být sledován pro kontrolu řádně prováděné AIT a compliance s léčbou, základním klinickým markerem však nadále zůstává monitoring symptomového skóre a snižování farmakoterapie.

Zásadní kontraindikací pro AIT je nekontrolované astma, aktivní systémové autoimunity (nereagující na léčbu), aktivní maligní onemocnění a iniciace AIT v průběhu gravidity. Ačkoliv zahájení AIT je kontraindikováno během těhotenství, probíhající AIT je přípustná, pokud byla pacientkou dosud dobře snášena. Důkazy o účinnosti AIT jsou omezené u dětí mladších pěti let.

Závěr

Alergenová imunoterapie je exkluzivní imunomodulační postup prováděný specialisty oboru alergologie a klinická imunologie a splňující charakter biologické a vysoce personalizované medicíny.

Jedná se o účinnou kauzální léčbu, která na rozdíl od farmakoterapie modifikuje přirozený průběh alergických onemocnění a navozuje vznik

alergen-specifické imunologické tolerance přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Terapeutické alergeny s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností dle evropských regulačních autorit jsou nezastupitelnou součástí léčby respiračních alergií. Jedná se o léčbu velmi bezpečnou, s minimem nežádoucích účinků (31).

Pro kterého astmatika bychom tedy zvolili AIT jako léčebnou modalitu? Mělo by se přednostně jednat o astmatika s alergickým eozinofilním fenotypem trpícího současně alergickou rinitidou a s prokázanou dominující alergickou vazbou (SLIT s obsahem roztočů je součástí doporučení GINA). Průběh astmatu by měl být pod kontrolou, nekontrolované astma je kontraindikací AIT. Současně by pacient měl mít FEV1 \geq 70 % náležitých hodnot. Pro spolupráci je důležité zvolit motivovaného pacienta, který neočekává okamžitou úlevu od alergických symptomů a je srozuměn s delším časovým horizontem a s dlouhodobou adherencí k léčbě. V případě příznivého průběhu AIT a stabilizace astmatu by měl lékař zkusit jít ve farmakoterapii o krok níže a využít tak imunomodulační efekt AIT.

Alergenová imunoterapie je sice rutinně doporučována preferenčně v indikacích alergické rýmy. Pokud však pohlédneme na alergický zánět horních cest dýchacích jako na významný rizikový faktor v rozvoji bronchiálního astmatu, tak i tato indikace je v jasném kontextu léčby alergického eozinofilního astmatu, respektive zánětu „Th2-high“.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 Update) <https://ginasthma.org/gina-reports>.
2. Terl M, Sedlak V, Cap P et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017;72: 1279-1287. <https://doi.org/10.1111/all.13165>
3. Terl M, Pohunek P, Kuhn M, Bystron J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma*. 2020;57(8):898-910.
4. Novosad J, Krčmová I. Interpretujeme správně počty eozinofilů v periferní krvi u pacientů s bronchiálním astmatem? *Alergie*. 2021;2:115-124.
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
6. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1509-18. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.005.
7. Lim HF, Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 9(1):56-63.
8. Krčmová I, Novosad J. Cílená biologická léčba bronchiálního astmatu. *Farmakoterapie*. 2018;14(1):94-103.
9. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1294-1302.
10. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765-798.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. <http://www.ginaasthma.org>. Accessed 16 Aug 2016.
12. Agache I, Lau S, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust-mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-873.
13. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:18-29.
14. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-specific immunotherapy in 2017. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:168-176.
15. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. 3. přepracované vydání. Tigris 2021, 978-80-87323-18-2.
16. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006 Jul;61(7):855-9.
17. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25. e5.
18. Dahl R, Roberts G, de Blic, J et al. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:92-104.
19. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass SLIT-tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy and Clinical Immunology*. 10.1016/j.jaci.2017.06.014
20. Wahn U. Preventing new sensitization and asthma onset by allergen immunotherapy: The current evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:443-446.
21. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568-75. e7.
22. De Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ-HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma - post hoc results from a randomised *Respir Med*. 2014;108:1430-1437.
23. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25.
24. Demoly P, Emminger W, Rehm D et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444-451.
25. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. SQ-HDM SLIT-tablet is effective in the treatment of allergic asthma: results from a DBPC phase III trial (MITRA). *JAMA*. 2016;315:1715-1725.
26. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(1):38-48.
27. Hrubisko M., Krčmová I. Roztočová alergie – lze léčit lépe? *Alergie*. 2019;4:245-253.
28. Caimmi D, Demoly P. A review of allergen immunotherapy in asthma. *Allergy Asthma Proc* 43:310-313, 2022; doi: 10.2500/aap.2022. 43. 210113)
29. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-77.
30. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*, February 2022; Volume 13:100275-100283, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>
31. Krčmová I, Čáp P, Kučera P et al. Stanovisko ČSAKI k sublinguální alergenové imunoterapii v léčbě inhalačních alergií. *Alergie*. 2022;2:138-142.