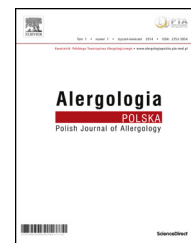


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Długofalowa skuteczność – immunoterapia alergenowa przedsezonowa czy całoroczna?

Long-term efficacy of allergen immunotherapy – preseasonal or perennial regimen?



Piotr Łacwik*, Damian Tworek, Małgorzata Bocheńska-Marciniak,
Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 01.05.2015

Zaakceptowano: 15.06.2015

Dostępne online: 19.06.2015

Słowa kluczowe:

- immunoterapia alergenowa
- całoroczna
- przedsezonowa
- dawka kumulacyjna
- alergiczny nieżyt nosa

Keywords:

- Allergen therapy
- Perennial
- Preseasonal
- Cumulative dose
- Rhinitis

A B S T R A C T

Allergen therapy (AIT) is considered to be the only causative treatment for allergic diseases. It was proven to be effective by lowering allergy burden while lowering the symptomatic medication intake. Unlike standard pharmacotherapy, it can also modify the course of the disease and its clinical benefits can be observed for as long as 12 years after treatment discontinuation. In patients suffering from seasonal allergy, 2 different regimens of AIT – perennial or preseasonal – can be applied. The data regarding direct differences in safety and efficacy of these regimens are scarce; however, a recent publication presented results of a first randomized, placebo controlled head-to-head comparison of those 2 regimens. The study revealed that perennial therapy was significantly more effective in reducing the symptom-medication score than preseasonal regimen, while maintaining the same safety profile. Such outcome can be explained by a higher cumulative dose, which correlates strongly with clinical effectiveness. Other studies showed that despite being seemingly more burdensome, the perennial regimen was associated with a significantly higher compliance than the preseasonal scheme. The available literature allows us to conclude that, while both AIT regimens are effective and safe, the perennial immunotherapy has significantly better efficacy and adherence, which makes it a viable treatment of choice in patients with allergic diseases.

© 2015 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Polska.
Tel.: +48 42 6776 949; +48 608-423-791.

Adres email: piotr.lacwik@wp.pl (P. Łacwik).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2015.06.003>

2353-3854/© 2015 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Immunoterapia alergenowa (*Alergen immunotherapy*; AIT) jest jedną z najważniejszych obecnie dostępnych metod leczenia chorób alergicznych. W przeciwieństwie do farmakoterapii objawowej daje ona zarówno krótko-, jak i długofalowe efekty, utrzymujące się nawet 12 lat po zakończeniu leczenia u chorych z alergicznym nieżytem nosa, astmą i atopowym zapaleniem skóry. Udowodniono przy tym, że skuteczna immunoterapia jest bardziej opłacalna niż farmakoterapia objawowa. Metoda ta spełnia również rolę prewencyjną, zmniejszając ryzyko rozwoju astmy i nowych uczuleń u chorych z alergicznym nieżytem nosa. U pacjentów odczuwanych redukcję objawów i zużycia leków objawowych można zauważyć już od pierwszego roku leczenia, co przekłada się na większą aktywność i mniejsze obciążenie chorobą [1-5].

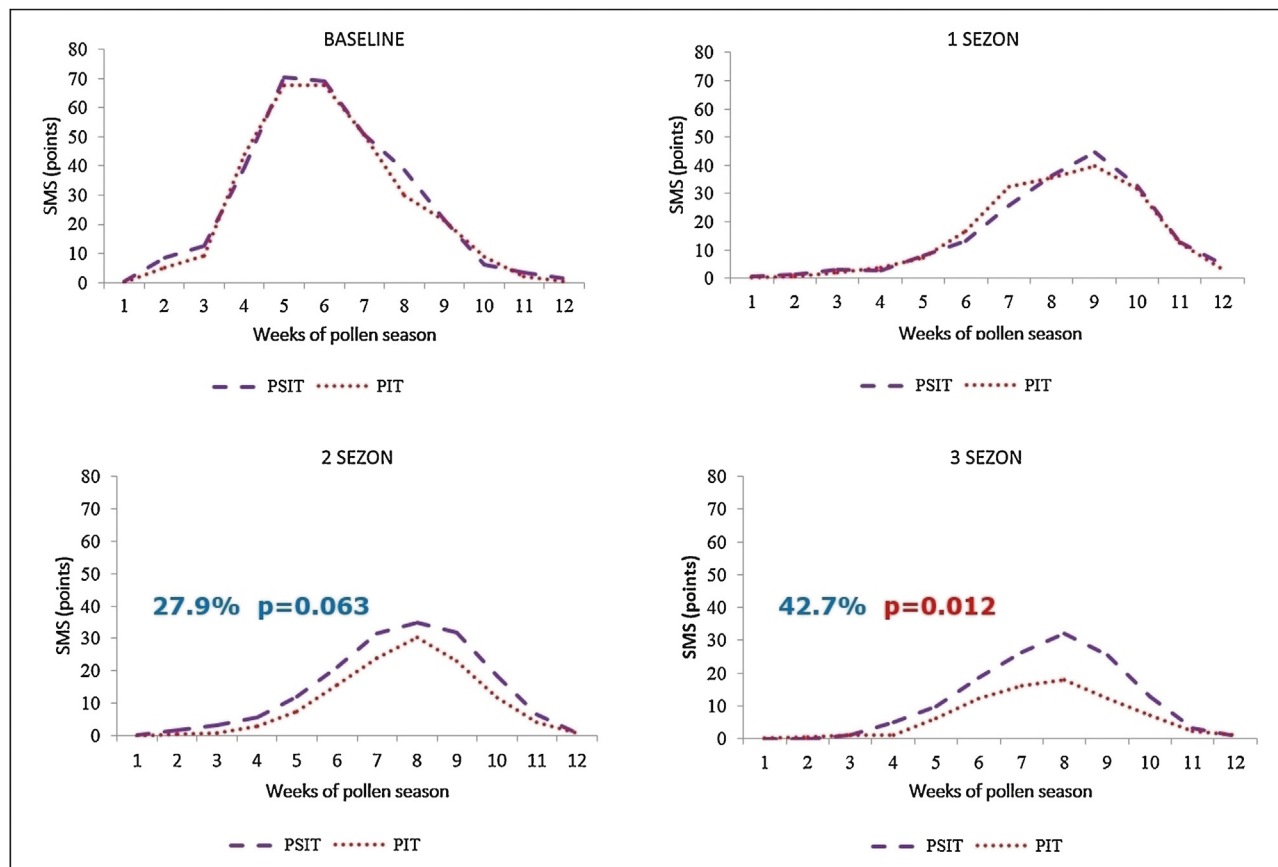
Dostępne schematy dawkowania immunoterapii alergenowej

Jednym z najważniejszych czynników przy rozpoczynaniu immunoterapii, oprócz doboru alergenów wchodzących w skład szczepionki, jest wybór sposobu jej dawkowania. Pacjenta z nadwrażliwością na alergeny sezonowe można

odczuwać w jednym z dwóch schematów: całorocznym (*Perennial immunotherapy*; PIT) lub przedsezonowym (*Preseasonal immunotherapy*; PSIT). W pierwszym z wymienionych protokołów immunoterapia rozpoczyna się fazą indukcji, w której chory otrzymuje stopniowo zwiększane dawki alergenu, aż do dawki podtrzymującej, którą następnie otrzymuje w regularnych odstępach przez 3 do 5 lat trwania leczenia. Schemat przedsezonowy polega zaś na podawaniu ekstraktu jedynie przed sezonem pylenia alergenu w kolejnych latach i za każdym razem prowadzeniu na nowo fazy indukcji. Skuteczność i bezpieczeństwo obu wymienionych schematów została wielokrotnie potwierdzona w badaniach klinicznych, jednak dane na temat ich bezpośredniego porównania są ograniczone.

Immunoterapia całoroczna czy przedsezonowa? Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa

Jednym z pierwszych badań typu *head-to-head* na dużej populacji, w którym skonfrontowano całoroczną i przedsezonową immunoterapię podskórną (SCIT) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, jest publikacja Tworcka i wsp.



Ryc. 1 – Średnia tygodniowa punktacja SMS (Symptom-medication score) przed rozpoczęciem leczenia oraz w kolejnych sezonach immunoterapii w grupie leczonej przedsezonowo (PSIT) i całorocznie (PIT). Różnica pomiędzy grupami w 2. i 3. roku leczenia wyniosła odpowiednio 27,9% i 42,7%

Fig. 1 – Mean weekly combined symptom-medication score (SMS) at baseline and in each consecutive season of treatment (PSIT – preseasonal immunotherapy, PIT – perennial immunotherapy). The difference between both groups in second and third year of therapy – 27.9% and 42.7%, respectively

[6], w której monitorowano skuteczność SCIT u chorych z nadwrażliwością na alergen traw i żyta. Do trzyletniej obserwacji włączono pacjentów z alergicznym nieżytem nosa potwierdzonym dodatnim wywiadem i testami skórnymi, wymagających leczenia objawowego w sezonie od maja do czerwca. Głównym punktem końcowym badania była różnica w natężeniu objawów i zużyciu leków, liczona w punktacji SMS (*Symptom medication score*) w kolejnych latach terapii. Ponadto obserwowano reakcje niepożądane, zmiany w średnich dziennych poziomach objawów ze strony oczu i nosa, a także zużycie leków doraźnych i poziomy sIgG4 w surowicy. W badaniu wzięło udział 120 pacjentów, którzy zostali losowo podzieleni na 2 grupy: całoroczną i przedsezonową. Wszyscy otrzymywali identyczny preparat zawierający alergoidy traw i żyta w proporcjach 80/20. Autorzy rozwiązali problem zaślepienia randomizacji przez podawanie pacjentom z grupy przedsezonowej preparatu placebo pomiędzy okresami właściwego leczenia.

Porównanie skuteczności schematu całorocznego i przedsezonowego – punktacja SMS

Analiza statystyczna wyników badania wykazała istotną skuteczność obu schematów immunoterapii, co potwierdziło obniżenie zużycia leków, natężenia objawów i punktacji w skali SMS już w pierwszym roku leczenia. Wyniki te były początkowo porównywalne w obu grupach, jednak w kolejnych sezonach redukcja objawów w grupie odczulanej całorocznie była zauważalnie lepsza. W drugim roku obserwacji różnica w średnich SMS wynosiła 27,9% na korzyść PIT

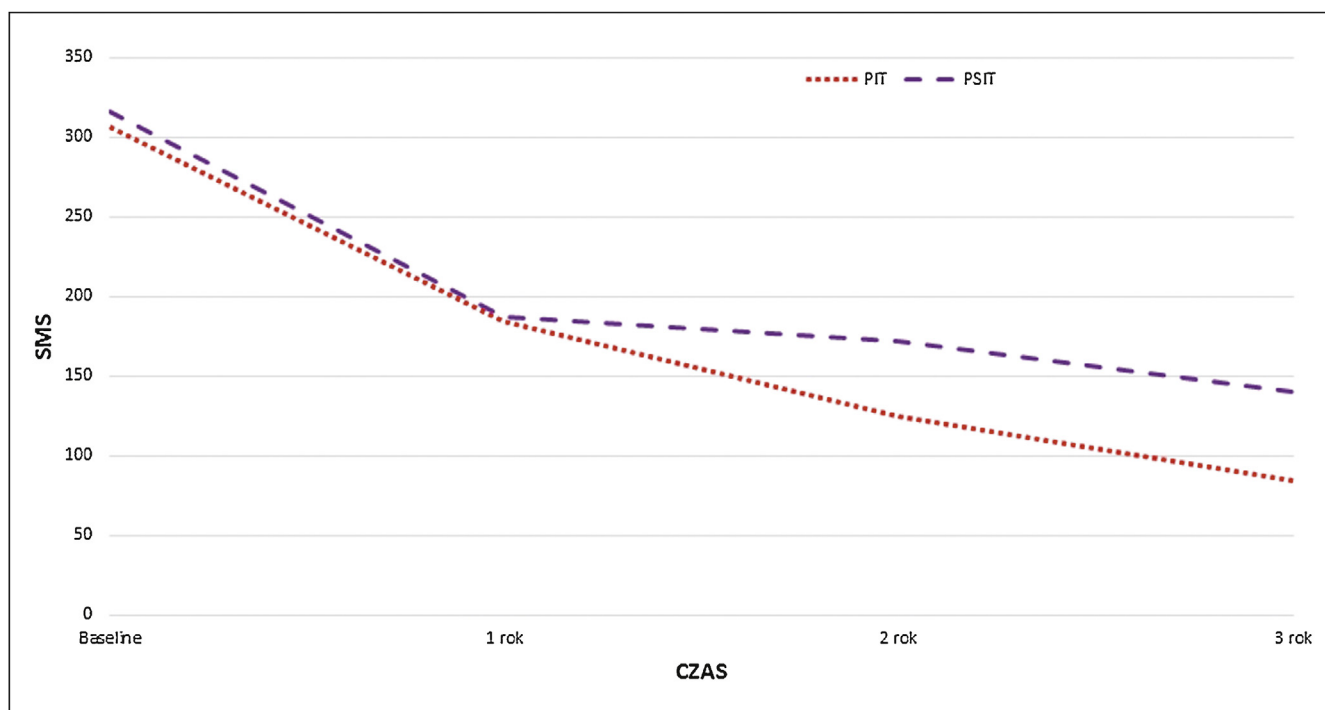
($p = 0,063$), a w trzecim aż 42,7% (wynik istotny statystycznie; $p = 0,012$) (Ryc. 1).

Tendencja do coraz skuteczniejszej redukcji objawów w kolejnych latach stosowania immunoterapii podskórnej została potwierdzona badaniach klinicznych [7, 8], jednak w przytoczonej pracy po raz pierwszy ukazano różnice w dynamice zmian pomiędzy różnymi schematami dawkowania alergenu (Ryc. 2). Skuteczność leczenia w grupie całorocznej rosła zdecydowanie szybciej, niż miało to miejsce w przypadku terapii przedsezonowej. Różnicę tę tłumaczyć może fakt, że w kolejnych latach grupa PIT otrzymała zdecydowanie wyższą dawkę kumulacyjną, co wyjaśniać może silną korelację pomiędzy całkowitą podaną dawką alergenu i obniżeniem punktacji SMS.

Punkty drugorzędowe badania

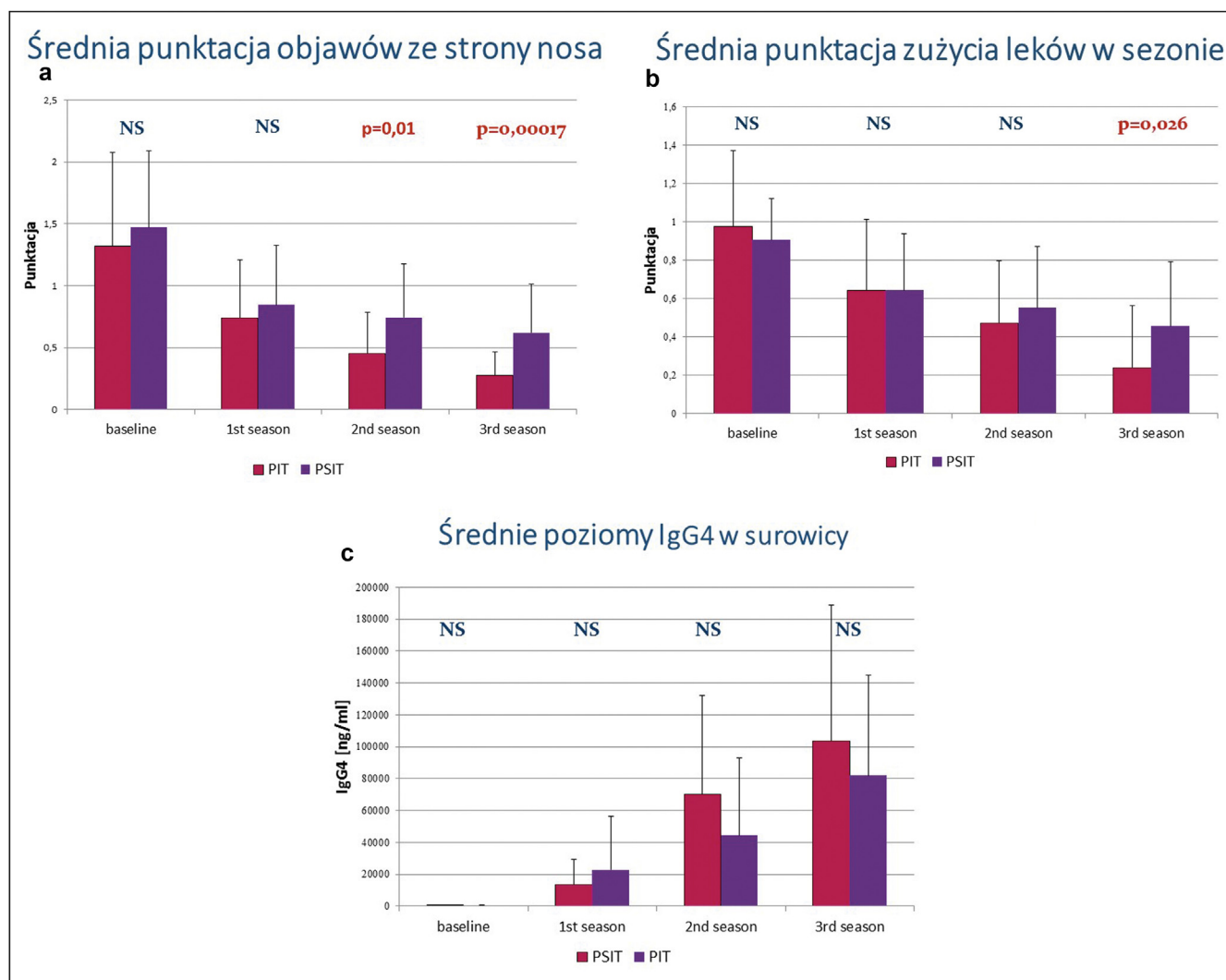
Autorzy już w drugim sezonie zauważyli istotną różnicę w natężeniu objawów ze strony nosa na korzyść grupy całorocznej (Ryc. 3a). Zapotrzebowanie na leki objawowe było porównywalne w pierwszych dwóch sezonach, ale w trzecim roku zauważono prawie dwukrotnie większe ich zużycie wśród pacjentów odczulanych przedsezonowo w porównaniu z całorocznym ramieniem badania (Ryc. 3b).

Oprócz analizy objawów i zużycia leków, autorzy mierzyli u odczulanych pacjentów poziomy sIgG4 w surowicy, używane w badaniach klinicznych jako marker ekspozycji na alergen. Zgodnie z oczekiwaniami, w obu grupach poziom tego wskaźnika rósł w trakcie leczenia. Różnice w poziomach sIgG4 nie osiągnęły istotności statystycznej w żadnym momencie



Ryc. 2 – Średnia całkowita punktacja SMS przed rozpoczęciem leczenia oraz w kolejnych sezonach immunoterapii w grupie leczonej przedsezonowo (PSIT) i całorocznie (PIT)

Fig. 2 – Mean total combined symptom-medication score at baseline and in each consecutive season of treatment (PSIT – preseasonal immunotherapy, PIT – perennial immunotherapy)



Ryc. 3 – Średnia dzienna punktacja objawów ze strony nosa (a), punktacja zużycia leków (b) oraz średnie poziomy IgG4 w surowicy (c) przed rozpoczęciem leczenia oraz w kolejnych sezonach immunoterapii w grupie leczonej przedsezonowo (PSIT) i całorocznie (PIT)

Fig. 3 – Mean daily rhinitis symptom score (a), medication score (b), and IgG4 levels (c) at baseline and in each consecutive season of treatment (PSIT – preseasonal immunotherapy, PIT – perennial immunotherapy)

badania, zauważono jednak tendencję do szybszego wzrostu w grupie odczulanej całorocznie (Ryc. 3c).

Bezpieczeństwo i objawy uboczne

Bezpieczeństwo immunoterapii swoistej jest równie istotne, jak jej skuteczność. Podskórna podaż alergenu zawsze wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych objawów ubocznych, włącznie z anafilaksją. Pomimo większej liczby iniekcji i wyższej dawki kumulacyjnej alergenu w grupie całorocznej, oba schematy odznaczały się równie dobrym profilem bezpieczeństwa. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku reakcji ogólnoustrojowej III i IV stopnia. Większość zanotowanych objawów ubocznych stanowiły przypadki nieżyty nosa i spojówek.

Schemat odczulania a współpraca z pacjentem

Jednym z najważniejszych czynników decydujących o długofalowej skuteczności immunoterapii, oprócz odpowiedniego doboru alergenu i drogi podania, jest regularne prowadzenie odczulania przez minimum 3 do 5 lat. Przedwczesne przerwanie terapii przez pacjenta należy do najczęstszych przyczyn niepowodzeń w stosowaniu AIT [9], dlatego dokonując wyboru pomiędzy schematami dawkowania, należy wziąć również pod uwagę indywidualne preferencje chorego, aby wybrać schemat o największej szansie powodzenia. Protokół przedsezonowy może wydawać się pod tym względem bardziej optymalny, ze względu na niższy koszt i mniejszą liczbę wymaganych wizyt. Badania obserwacyjne wykazały jednak,

że chorzy odczulani całorocznie wykazują lepszą adherencję i zdecydowanie rzadziej przerywają terapię przed ukończeniem minimum 3 lat leczenia [10]. W praktyce klinicznej można zauważyć, że pacjentom łatwiej jest przestrzegać terminów wizyt wyznaczanych w regularnych, miesięcznych odstępach przez cały okres trwania leczenia, co zmniejsza ryzyko pominięcia wizyty. W przypadku terapii przedsezonowej częściej zdarza się, że pacjent nie pamięta o planowanym terminie rozpoczęcia indukcji w kolejnym sezonie i zgłasza się na odczulanie dopiero po pojawieniu się pierwszych objawów alergicznych. Skutkuje to zwykle brakiem możliwości osiągnięcia dawki podtrzymującej i może prowadzić do całkowitego zaprzestania terapii, czego efektem jest niepełna skuteczność odczulania.

Który schemat immunoterapii wybrać?

Wyniki dostępnych badań klinicznych i metaanaliz pozwalają nam stwierdzić, że immunoterapia alergenowa jest skuteczniejsza od leczenia objawowego i powinna być brana pod uwagę u wszystkich kwalifikujących się do niej pacjentów, w szczególności tych z krótkim wywiadem i świeżo rozpoznaną chorobą [2]. Ta forma leczenia stanowi jednak większe wyzwanie w praktyce klinicznej niż stosowanie farmakoterapii. Kwalifikacja pacjenta do odczulania wiąże się z, nie zawsze oczywistym, wyborem odpowiedniego składu alergenowego szczepionki, drogi podania, a także schematu dawkowania. Immunoterapia prowadzona w schemacie przedsezonowym jest niewątpliwie tańsza i w niektórych przypadkach może być wygodniejsza, na przykład u pacjentów często podróżujących. Za leczeniem całorocznym przemawia jednak wyższa skuteczność w redukcji objawów klinicznych i zużyciu leków, lepsza współpraca z pacjentem, szybsze osiągnięcie efektów odczulania i podanie wielokrotnie wyższej dawki kumulacyjnej alergenu przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Ostatecznie każdy pacjent powinien być rozpatrywany indywidualnie, jednak w świetle dostępnych doniesień można stwierdzić, że schemat całoroczny zapewnia większe szanse na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego w porównaniu z leczeniem przedsezonowym.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Piotr Kuna w czasie ostatnich 3 lat otrzymywał honoraria za udział w posiedzeniach zarządu lub doradczych, dając wykłady dla następujących spółek: Adamed, Allergopharma, Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim,

Celon Pharma, Chiesi, FAES, GSK, HAL, Meda, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharmex, Polpharma, Stallergen, Teva.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):502-508. e1-6.
- [2] Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(4):791-799. e796.
- [3] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61(2):198-201.
- [4] Hankin S, Cox L, Bronstone A, Wang Z, Small MB, Buck P. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1084-1091.
- [5] Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Kwang Hoon Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:110-117.
- [6] Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kuprys-Lipinska I, Kupczyk M, Kuna P. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(4):304-308.
- [7] Kuna P, Samolinski B, Worm M, Pfaar O, Klimek L. Sustained clinical efficacy of sublingual immunotherapy with a high-dose grass pollen extract. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(4):117-121.
- [8] Giovannini M, Braccioni F, Sella G, Contoli M, Perri G, Frati F, et al. Comparison of allergen immunotherapy and drug treatment in seasonal rhinoconjunctivitis: a 3-years study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37(2):69-71.
- [9] Kiel MA, Röder E, van Wijk RG, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:353-360.
- [10] Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S, Thum-Oltmer S. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Preference Adherence* 2014;8:1475-1481.