

IMUNOTERAPIE U ALERGIE A ASTMATU

doc. MUDr. Petr Panzner, CSc.

Ústav imunologie a alergologie LF UK a FN Plzeň

Účinnost injekční alergenové imunoterapie u alergické rhinitidy a astmatu byla jednoznačně prokázána mnoha studiemi. Tato léčba zlepšuje kvalitu života pacientů, snižuje potřebu další medikace a zlepšuje funkční parametry u astmatu. Snižuje riziko rozvoje astmatu u pacientů s alergickou rhinitidou a snižuje riziko rozšíření senzibilizace na další alergeny. Do budoucna se jeví perspektivní další imunoterapeutické postupy, např. léčba monoklonální protilátkou anti-IgE, jejíž zavedení do praxe se očekává v blízké budoucnosti.

Klíčová slova: alergie, astma, alergenová imunoterapie, anti-IgE.

IMUNOTHERAPY OF ALLERGY AND ASTHMA

Clinical efficacy of allergen immunotherapy was shown in many clinical trials for allergic rhinitis and asthma. Allergen immunotherapy improves quality of life and decreases medication requirement for allergic rhinitis and asthma and will assist in the prevention of the progression of allergic disease from rhinitis to asthma. It decreases also the risk of polysensitization. There are other immunotherapeutic procedures with high benefit potential, e.g. anti-IgE monoclonal antibody, which practical use is expected in the near future.

Key words: allergy, asthma, allergen immunotherapy, anti-IgE.

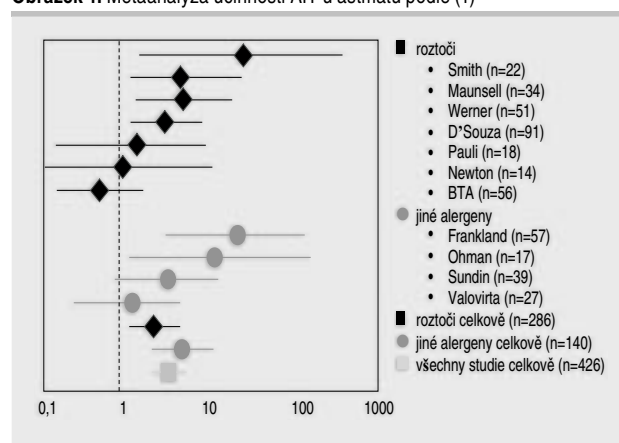
Imunoterapie je považována za jeden ze základních léčebných postupů u alergických onemocnění a její význam mnohdy přesahuje možnosti jiných terapeutických přístupů, kterými jsou režimová opatření a farmakoterapie. Dodržování režimových opatření je vždy doporučováno, ne v každém případě je však možné pouze tímto postupem dosáhnout cíle. Farmakoterapie je dnes realizována zejména pomocí nových antihistaminik, topických steroidů a dalších klinicky dobře účinných léků ve velké většině bez významnějších nežádoucích účinků. Tato farmaka prokazují často dobrý efekt ve smyslu blokády alergického zánětu, nepůsobí však hlouběji na mechanismy rozvoje alergické reakce. Bohužel tyto postupy nemají většinou vliv na dlouhodobý vývoj alergického onemocnění. Výhodou imunoterapeutických postupů je právě to, že kromě klinické účinnosti ovlivňují imunitní reakci na jejích hlubších úrovních, v případě imunoterapie alergóz se jedná zpravidla o oslabování zesílené Th2 imunitní odpovědi ve prospěch Th1 odpovědi.

V současné době je v oblasti léčby alergóz zkoušena řada imunoterapeutických postupů, které budou zmíněny v závěru tohoto přehledu. Jediným imunoterapeutickým postupem, který je v praxi běžně užíván, je specifická imunoterapie alergenem, neboli alergenová imunoterapie (AIT). Tato léčba, dříve označovaná jako „desenzibilizace“ nebo „hyposenzibilizace“, má potenciál ovlivnit imunitní reaktivitu pacienta ve smyslu odklonu od atopické reaktivity směrem k fyziologické imunitní odpovědi. Principem léčby AIT je podávání alergenové vakcíny v dávkách postupně se zvyšujících (tzv. fáze úvodní) až k dávce udržovací, což je dávka co nejvyšší, ale nevyvolávající u většiny pacientů ještě nežádoucí účinky. Tato dávka je pak aplikována v určitém časovém intervalu opakovaně (tzv. fáze udržovací). Tímto způsobem je zajištěno podání dostatečné kumulativní dávky alergenu, což vyústí v klinické zmírnění nebo vymizení potíží při opakované expozici danému alergenu.

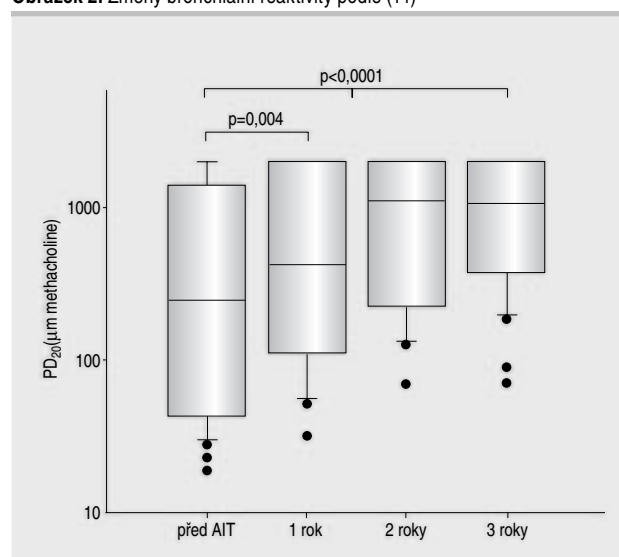
Účinnost AIT u alergického astmatu a rhinokonjunktivitidy byla prokázána řadou studií (1) (obrázek 1), a to dle

různých kritérií, např. snížením medikačního skóre, zlepšením subjektivního hodnocení potíží, ale i objektivním hodnocením změn bronchiální reaktivity (14) (obrázek 2).

Obrázek 1. Metaanalýza účinnosti AIT u astmatu podle (1)



Obrázek 2. Změny bronchiální reaktivity podle (14)



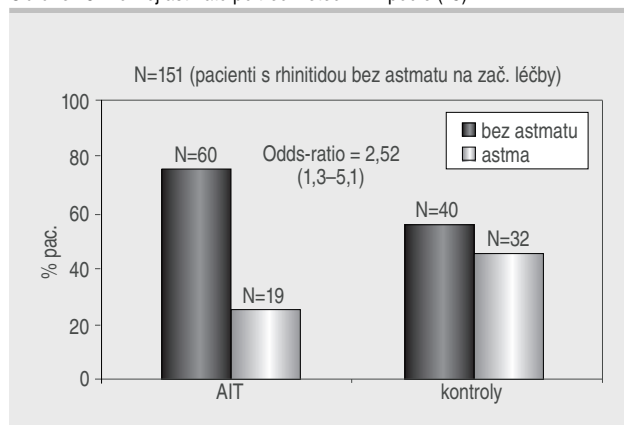
Byla prokázána i preventivní účinnost AIT ve smyslu omezení rizika rozvoje astmatu u pacientů s alergickou rhinitidou (13) (obrázek 3). AIT má i prokazatelně pozitivní účinky ve smyslu omezení senzibilizace na další alergen, tj. vzniku polyvalentní alergie (6) (obrázek 4).

Mechanismy účinku AIT nejsou dosud zcela objasněny. Předpokládá se v první řadě zásah do rovnováhy Th1 a Th2 lymfocytů. U alergiků převládá aktivita Th2 s produkcí příslušných cytokinů (např. IL-4, IL-5, IL-13), stimulací tvorby IgE a aktivací mastocytů, bazofilů a zejména eozinofilů (obrázek 5). AIT napomáhá vyrovnat tuto dysbalanci, posiluje Th1 odpověď s produkcí např. IFN- γ a se stimulací tvorby IgG. Z těchto změn vyplývá i snížení produkce mediátorů, a tím i snížení intenzity alergického zánětu a omezení tkáňového poškození.

Indikace AIT

Vzhledem k tomu, že AIT je léčbou ekonomicky i časově náročnou a může přinášet i určité nežádoucí účinky, je velmi důležitá správná indikace AIT. Je nutno prokázat příčinnou souvislost mezi senzibilizací k danému alergenovi a klinickými symptomy. To spočívá jednak v průkazu IgE zprostředkované přecitlivělosti k danému alergenovi kožními testy a laboratorním vyšetřením specifických IgE protilátek a dále je nutno zvážit anamnestické údaje potvrzující nebo zpochybňující souvislost senzibilizace na daný alergen se vznikem symptomů. Užití AIT závisí i na dostupnosti kvalitních alergenových vakcín. Vždy je třeba velmi pečlivě zvážit poměr očekávaného přínosu AIT s nároky a rizikem této léčby. Zpravidla se nedoporučuje provádět AIT tam, kde je možnost eliminace kontaktu s alergenem.

Obrázek 3. Rozvoj astmatu po třech letech AIT podle (13)



Obrázek 4. AIT jako prevence senzibilizace na další alergen podle (6)

	počet pacientů	nové senzibilizace				
		žádné	kočka	pes	alternaria	trávy
imunoterapie	22	10	6	4	2	1
kontroly	22	0	12	8	6	6

AIT je indikována u těchto klinických stavů:

1. alergie na jed blanokřídleho hmyzu (systémové reakce)
2. alergická rhinokonjunktivitida
3. alergické průduškové astma.

AIT není indikována u gastrointestinálních projevů alergie, u migrenózní cefalee a nefrotického syndromu, kde je možno v určitých případech nalézt též souvislost s přítomnou alergií. AIT není indikována ani v případech kožních alergických chorob. U atopické dermatitidy navíc často nebývá prokázán příčinný vztah mezi výskytem specifických IgE protilátek proti danému alergenovi a vznikem projevů.

Co se týče inhalačních alergenů, je AIT indikována jednoznačně při alergii na pyly nebo roztoče. Názory na AIT s plísňovými alergenymi jsou kontroverzní, ale existuje řada studií, které prokazují účinnost AIT na některé plísně (např. alternaria, cladosporium). AIT s alergenymi zvířecího původu (nejčastěji kočka) je prováděna v případě, není-li možno zajistit dostatečnou eliminaci těchto alergenů. Experimentálně jsou popisovány AIT při potravinové alergii, nejedná se však o rutinní léčbu. Jednoznačně se nedoporučuje provádět AIT s prachovým alergenem vzhledem k jeho nehomogenitě a nestandardnosti.

AIT je kontraindikována:

1. u imunopatologických onemocnění (zejména kolagenóz, autoimunit a závažných imunodeficiencí, zejména primárních)
2. u maligních onemocnění
3. při nedostatečné spolupráci pacienta nebo u pacienta s psychickou poruchou
4. u těžkého průduškového astmatu, které je špatně kontrolováno i při adekvátní léčbě (zpravidla při FEV1 konstantně pod 70 % náleží hodnoty, zpravidla léčeného systémovými kortikosteroidy)
5. v situacích, kdy je kontraindikována aplikace adrenalinu (koronární choroba, těžká hypertenze, léčba beta-blokátory), který je nutno podat jako lék první volby při případné anafylaktické reakci po aplikaci AIT
6. zpravidla věk pod pět let.

Výjimkou z těchto pravidel (kromě bodů 1 a 2) bývá pouze alergie na jed blanokřídleho hmyzu s život ohrožujícími projevy. Těhotenství je kontraindikace zahájení AIT, neboť ve fázi zvyšování dávek alergenové vakcíny je vyšší riziko nežádoucích reakcí. Ve fázi udržovacích dávek při dobré toleranci AIT není pokračování této léčby v těhotenství zpravidla považováno za kontraindikované.

Výběr pacientů vhodných pro AIT

Nejvýhodnější je zahájení AIT v časně fázi alergického onemocnění, neboť AIT brání vzniku chronického alergického zánětu a tím preventivně působí proti dalšímu zhoršování nemoci. Důležitým kritériem pro výběr pacientů je věk. Obecně se předpokládá větší účinnost AIT u mladších osob. Účinnost AIT nebývá optimální u polyvalentních alergií.

Před zahájením AIT je třeba zajistit stabilizaci onemocnění. To se týká zejména bronchiálního astmatu, kde se doporučuje, aby hodnoty FEV1 byly vyšší než 70 % n. h.

Délka AIT

Doporučená délka AIT je tři až pět let. Při AIT s pylovými alergeny bylo však pozorováno dlouhodobé zlepšení již po dvouleté aplikaci, kdežto u alergenů roztocových se doporučuje spíše delší trvání léčby. U alergie na jed blonokřídleho hmyzu se doporučuje trvání 5 let vzhledem k obtížné objektivizovatelnosti účinnosti léčby a vzhledem k vysokému riziku pro pacienta při přetrvávající alergii. Obecně se doporučuje AIT ukončit v situaci, kdy jsou symptomy alergie výrazně redukovány a tato redukce trvá již jeden až dva roky. V případě relapsu je možno AIT znovu zahájit. AIT je doporučeno ukončit též při klinické neúčinnosti této léčby po jednom roce udržovacích dávek. AIT bývá ukončena i při opakované závažnější nežádou-

cí reakci anafylaktického typu, případně při nedostatečné spolupráci pacienta.

Obecně je dnes doporučována celoroční aplikace AIT i u sezónních alergií. Je tak zajištěno prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi (lepší spolupráce pacienta), zvýšení kumulativní dávky alergenu a snížení rizika nežádoucích reakcí, neboť fáze úvodní (zvyšování dávek) probíhá pouze 1 × (tato fáze je rizikovější než fáze udržovací).

Nežádoucí reakce při AIT

Aplikace AIT přináší i možnost nežádoucích reakcí. Nežádoucí reakce jsou lokální nebo systémové.

Lokální reakce mohou být:

- okamžité (tj. do 30 minut po aplikaci) – tyto reakce větší intenzity přinášejí významnější riziko celkové anafylaktické reakce
- opožděné – většinou nezvyšují riziko celkové reakce, ale obtěžují pacienta (otoky v místě aplikace)
- podkožní granulomy (někdy svědící) jsou nejméně významné – vyskytují se zejména po použití depotních vakcín obsahujících aluminium-hydroxid a ve většině případů spontánně regredují.

Systémové reakce (počínající anafylaxe) se manifestují v časové souvislosti s aplikací AIT a mohou být:

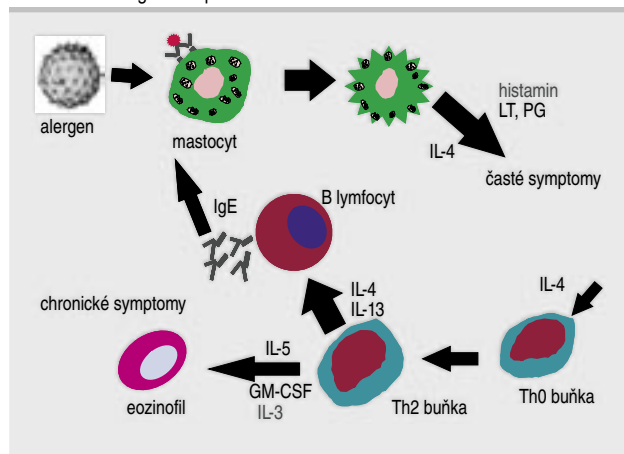
- fokální, zejména rhinitis nebo astma
- celkové, spočívající v pruritu, urtikárii, tvorbě edémů, bronchospasmu, častým příznakem bývá svědění palmární, plantární nebo v krku. Nejzávažnějším symptomem je celková anafylaxe.

Frekvence nežádoucích reakcí kolísá podle druhu aplikované vakcíny a udává se mezi 0,1 % a 20 % léčených osob. Život ohrožující anafylaxe je při použití kvalitních alergenních vakcín velmi vzácná.

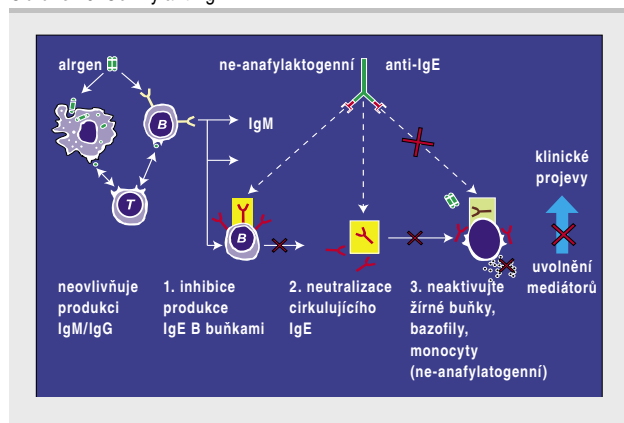
Nejčastějšími příčinami vzniku závažnějších alergických reakcí je omylem aplikovaná vyšší dávka alergenu, případně proniknutí alergenu i.v. Dalšími rizikovými faktory pro vznik nežádoucích reakce je aplikace vakcíny v období exacerbace alergických potíží, zejména průduškového astmatu, a léčba beta-blokátory. Nebezpečí se zvyšuje i při rozvíjejícím se respiračním infektu. Rizikovější jsou samozřejmě i pacienti se silnější senzibilizací vůči danému alergenu. Vyšší riziko přináší použití nemodifikovaných vodných vakcín, a to zejména při aplikaci v rychlém schématu (rush, cluster).

Závažné reakce vznikají nejčastěji do 30 minut po aplikaci, ale v případě použití depotních alergenů mohou vzniknout i později. Platí pravidlo, že čím dříve reakce nastoupí,

Obrázek 5. Alergická odpověď



Obrázek 6. Účinky anti-IgE



tím větší je riziko progresu až k anafylaxi. Pokračování AIT po takovéto reakci je vždy na individuálním zvážení.

Hodnocení účinku AIT

Účinnost AIT může být spolehlivě posuzována pouze podle klinického zlepšení stavu, zjišťovaného pomocí skóre symptomů, redukce farmakoterapie, případně funkčními testy u bronchiálního astmatu. Pomocnými kritérii pro hodnocení účinnosti AIT mohou být kožní testy, případně laboratorní stanovení specifických IgE a IgG protilátek. Účinnost AIT by měla být celkově hodnocena nejméně 1 × ročně, zpravidla ve stejném ročním období.

Praktické provádění AIT

Velmi významné je poučit pacienta předem o charakteru léčby, její dlouhodobosti a získat souhlas pacienta s tímto postupem vzhledem k nutnosti jeho spolupráce.

Nejčastější formou aplikace AIT je podkožní injekce zpravidla do zevní oblasti nadloktí. Aplikace AIT je nutno pečlivě monitorovat. Je třeba vyšetřit a zejména zdokumentovat stav pacienta před aplikací každé dávky AIT a to též provést 30 minut po aplikaci. U astmatiků se doporučuje monitorovat PEF. Je třeba poučit pacienta, aby sledoval svůj stav během následujících hodin a dnů po aplikaci. Je vhodné, aby pacient zaznamenával případné symptomy, medikaci, v případě bronchiálního astmatu i PEF.

Aplikace AIT musí být prováděna přísně subkutánně, nejlépe pomocí 1 ml tuberkulinové nebo inzulinové stříkačky. Je možno aplikovat i více alergenů během jedné návštěvy, je třeba je však aplikovat odděleně v nejméně 30 minutovém intervalu.

Během následujících hodin po aplikaci je třeba vyhnout se fyzické námaze a vyhnout se případné masivní expozici alergenům, což je významné zejména při alergii na hmyzí žihadlo.

Během fáze úvodní jsou alergenové extrakty obvykle aplikovány podle charakteru vakcíny 1 × za 2 týdny až 2 × týdně ve stále se zvyšujících množstvích a po dosažení udržovací dávky se přechází do udržovací fáze, kdy jsou intervaly mezi jednotlivými aplikacemi postupně prodlouženy dle druhu alergenů obvykle na 4–6 týdnů. Kromě tohoto klasického schématu jsou používána intenzivní schémata, tzv. clusterové nebo rush protokoly, kdy je úvodní fáze výrazně urychlena, ale obvykle se prokazuje zvýšená frekvence lokálních a systémových nežádoucích reakcí, zejména při imunoterapii s pylovými a roztočovými alergeny.

V případě nežádoucích účinků po aplikaci AIT jsou prvním lékem volby antihistaminika, při závažnější reakci adrenalin. Při vzniku nepříjemných lokálních reakcí se doporučují chladné obklady, případně lokálně antihistaminika.

Aplikace AIT je kontraindikována během respiračního infektu, během onemocnění se systémovými projevy, u astmatiků při poklesu PEF o více než 20 % a při exacerbaci atopické dermatitidy.

Zvýšení dávky alergenové vakcíny v úvodní fázi AIT je kontraindikováno, pokud při minulé aplikaci došlo k lokál-

ní reakci obtěžující pacienta, případně při vzniku opožděných lokálních reakcí, které byly pro pacienta nepříjemné. Přítomnost reakcí tohoto typu však nezvyšuje u daného pacienta riziko vzniku závažné anafylaxe.

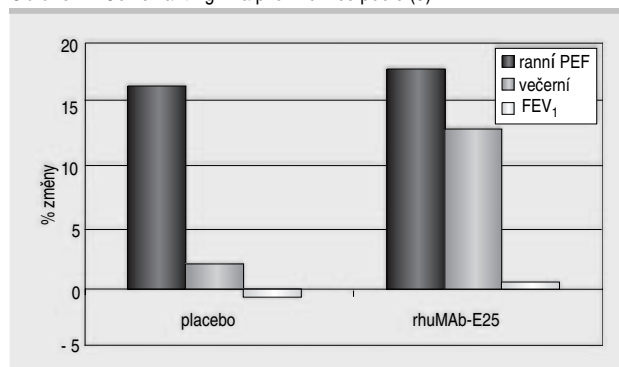
Dávku AIT je nutno snížit po systémové nežádoucí reakci. Někteří autoři uvádějí i vhodnost snížení dávky v situacích zvýšené přirozené expozice alergenům (pylová sezóna).

Vakcíny pro AIT

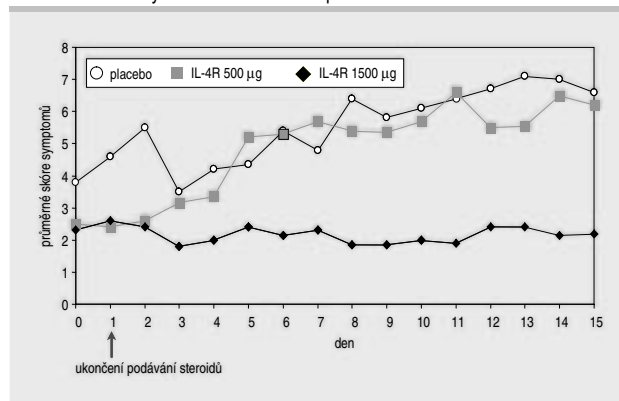
Významnou podmínkou pro užití AIT je dostupnost kvalitních purifikovaných a zejména standardizovaných alergenových vakcín. V současné době je doporučována standardizace vakcín na celkovou alergenní potenci, biologickou aktivitu a vyjádřením množství alespoň jednoho hlavního alergenů ve vakcíně ve hmotnostních jednotkách ($\mu\text{g/ml}$) (8). Vyjádření koncentrace alergenů pouze pomocí obsahu bílkovinného dusíku (PNU) není již v současné době považováno za dostačující.

Pro AIT je možno použít různých druhů alergenových vakcín. K injekční AIT jsou kromě vodných vakcín používány i vakcíny modifikované fyzikálním nebo chemickým způsobem. Tyto modifikace mají zajistit vyšší účinnost a redukovat riziko vedlejších účinků. Principem je redukce alergenicity (tj. schopnosti vyvolat IgE zprostředkovanou reakci) a zvýšení imunogenicity (tj. schopnosti ovlivnit imunitní odpověď) – a tím zlepšení klinické účinnosti. Chemickou modifikací lze získat tzv. alergoidy. Nejčastěji používané jsou však vakcíny modifikované fyzikálně, tzv.

Obrázek 7. Účinek anti-IgE na plicní funkce podle (9)



Obrázek 8. Účinky solubilního IL-4 receptoru u astmatu



depotní vakcíny, kde je alergen vázán na nosič ($\text{Al}_2(\text{OH})_3$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, tyrosin, lipozomy). Možná je též kombinace obou postupů – tedy fyzikální i chemické modifikace vakcín. U vakcín modifikovaných je zpravidla nutno dosáhnout vyšší kumulativní dávky než u vodných vakcín.

Významnou otázkou je použití směsných alergenů. Platí zásada, že lze použít pouze směsi příbuzných, z větší části zkříženě reagujících alergenů. Příkladem jsou pylly trav, kde se za optimum považuje 5 až 6 druhů pylů trav ve směsi, dále pylly časně kvetoucích stromů a směsi roztočů. Zejména v případě pylů trav se nedoporučuje léčba vakcinou z jednotlivého druhu pylu vzhledem k tomu, že se klinicky jedná téměř vždy o kombinaci reaktivity na různé druhy. V případě použití pylu pouze jednoho druhu trávy může dojít k tomu, že ve vakcíně chybí některé významné alergenní determinanty, na něž je pacient precitlivělý.

Použití směsi nepřibuzných alergenů pro AIT se nedoporučuje. Důvodem je možná interakce alergenů a případná enzymatická degradace jejich epitopů. V neposlední řadě je důvodem i nízká dávka jednotlivých alergenů při aplikaci směsi. V případě nutnosti provádět AIT na více nepřibuzných alergenů se proto doporučuje oddělená aplikace.

Alternativní cesty aplikace AIT

Aplikace alergenové vakcíny cestou podkožní injekce je základním přístupem při AIT. Tato forma aplikace však s sebou přináší mnohdy nepříjemně časté návštěvy u lékaře, samotná aplikace může být pro pacienta nepříjemná a přináší možnost vzniku nežádoucích reakcí. Proto byly hledány alternativní cesty aplikace vakcíny. Byly studovány tyto cesty aplikace: perorální, sublinguální s následným spolknutím, sublinguální s následným vyplivnutím, nasální a bronchiální. Účinnost perorálního, sublinguálního s následným vyplivnutím a bronchiálního podání alergenové vakcíny nebyla prokázána (15). Naopak mnohé studie potvrzují účinnost podání sublinguálního s následným spolknutím (kromě alergenů blanokřídlého hmyzu). Přestože se v poslední době stává tato cesta aplikace častou zejména pro svoji jednoduchost, je zřejmě stále nutno tuto formu aplikace považovat za indikovanou pouze tam, kde z různých příčin není možná nebo vhodná aplikace subkutánní (10). Faktem je i to, že compliance pacientů se sublinguální aplikací nebývá vzhledem k nutnému dlouhodobému podávání často příliš vysoká, a mnohdy je pak proto znehodnocen výsledek této léčby. Je třeba též zdůraznit, že ve studiích prokazujících účinnost této aplikační formy bylo nutno použít řádově vyšší dávky alergenu ve srovnání s aplikací subkutánní. Proto je nutno vždy užít takové vakcíny, která toto vysoké dávkování respektuje.

Je bohužel skutečností, že jsou v České republice stále v praxi mnohdy užívány postupy, které neodpovídají výše uvedeným požadavkům. Jedná se např. o ne zcela optimální indikaci AIT, užívání nestandardizovaných nebo nedefinovaných vakcín (např. prach), perorální podávání vakcín aj. Relativně častou chybou je i užití vakcín obsahujících

různé směsi nepřibuzných alergenů. U naprosto převažující většiny pacientů v ČR připadá v úvahu léčba směsným alergenem pylů trav, jarních stromů nebo roztočů. Z dalších alergenů připadajících v úvahu to jsou pylly některých bylin nebo plevelů (nejčastěji pelyněk), plísň (nejčastěji alternaria) nebo zvířata (nejčastěji kočka).

Nové a perspektivní imunoterapeutické postupy

Léčba alergického průduškového astmatu monoklonální humanizovanou protilátkou proti IgE rhuMAb-E25 (omalizumab) je velmi blízko zavedení do klinické praxe.

Charakteristika alergického zánětu dýchacích cest u průduškového astmatu je dána podobně jako u jiných alergóz hyperaktivitou Th2 lymfocytů s následnou sekrecí cytokinů podporujících aktivaci dalších buněk zánětu, zejména eozinofilů a žírných buněk. Druhým neméně významným efektem hyperaktivity Th2 lymfocytů je stimulace B lymfocytů k produkci protilátek třídy IgE, které se následně váží na povrch efektorových buněk a přímo zprostředkovávají uvolnění mediátorů po expozici spouštěčům alergické reakce (alergenům). Tato vazba se uskutečňuje pomocí specifických receptorů pro IgE – tzv. vysokoafinitních receptorů $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$. Kromě těchto vysokoafinitních receptorů existují tzv. nízkofafinitní receptory pro IgE – $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$ (CD23), které se vyskytují na celé řadě různých druhů buněk (např. na lymfocytech) a mají regulační aktivitu.

V současné době používaná protizánětlivá antiastmatika blokují alergický zánět na různých úrovních. Působí zejména na lymfocyty, eozinofily, žírné buňky atd. Funkce protilátky IgE zůstává však nezměněna. Monoklonální protilátka anti-IgE rhuMAb-E25 (omalizumab) je první možností ovlivnění alergického zánětu na této úrovni.

Mechanismus účinku této protilátky spočívá v její interakci s konstantní částí molekuly IgE v místě velmi blízkém místu vazby IgE na receptory $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ a $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$. Touto reakcí jsou tedy vyvázány volné molekuly IgE v séru tak, že je zamezeno jejich vazbě na výše zmíněné receptory, a je tím blokována jejich funkce při alergickém zánětu. Současně se anti-IgE váže i na membránové molekuly IgE na B lymfocytech, a tím inhibuje syntézu IgE. Důsledkem těchto dějů je snížení hladiny cirkulujících protilátek IgE a dále i snížení exprese $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ na efektorových buňkách. Monoklonální protilátka anti-IgE nemá však schopnost vazby na molekulu IgE, která je již navázána přes $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ na efektorové buňce (z důvodu podobné lokalizace vazebného místa), a proto nemá schopnost aktivovat tyto efektorové buňky. Je tedy neanafylaktogenní (obrázek 6).

Vzhledem k riziku senzibilizace pacienta na bílkovinu zvířecího původu byla myší monoklonální protilátka humanizována, to znamená že naprostá většina aminokyselinových sekvencí této protilátky odpovídá bílkovině lidské. Riziko vzniku nežádoucích účinků na podkladě imuno-komplexové reakce při dlouhodobém podávání je tak zcela minimalizováno.

Klinický účinek anti-IgE při léčbě průduškového astmatu byl prokázán řadou studií. Kromě astmatu má ten-

to preparát jistě potenciál využití i u jiných alergóz, publikovány byly studie týkající se alergické rhinitidy. Bylo jednoznačně prokázáno, že podávání anti-IgE blokuje jak časovou, tak pozdní fázi bronchiální odpovědi na inhalaci alergenu (7). Při léčbě astmatu snižuje skóre symptomů, zlepšuje plicní funkce (4) (obrázek 7), působí preventivně na výskyt exacerbací nemoci a redukuje potřebnou dávku inhalací i perorálních kortikosteroidů (11). Bezpečnost podávání byla ověřena definitivně studií zahrnující 1 500 pacientů, kteří byli léčeni po dobu nejméně jednoho roku. Bezpečnost a účinnost preparátu byla ověřena i pro léčbu dětských pacientů ve věku 6–12 let (12).

Tento nový preparát může získat významné místo v léčbě středně těžkého a těžkého průduškového astmatu, zejména v kombinované léčbě a u pacientů, kde IgE hraje významnější úlohu. Výhodou této léčby je i současné působení na symptomy alergické rhinokonjunktivitidy.

Zbývá ještě řada otázek ohledně možných budoucích aplikací imunoterapeutických postupů při léčbě atopických onemocnění. Např. otázky alergenové imunoterapie rekombinantními alergeny, peptidová nebo DNA imunoterapie, CpG imunostimulační oligodeoxynukleotidy, antagonisté adhezních molekul (např. VLA-4) nebo antagonisté receptorů pro IgE (CD23).

Významnou imunoterapeutickou perspektivou je ovlivnění cytokinové sítě. Th2 lymfocyty produkují cytokiny (např. IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 a IL-13), které jsou zásadní pro rozvoj alergického zánětu a obrany proti parazitům. Je obecně známo, že IL-4 a IL-13 jsou významné pro přesmyk izotypu na IgE produkci a že IFN- γ tento přesmyk inhibuje. Přirozeným pokračováním základního výzkumu byly studie zabývající se otázkou, zda skutečně inhibice specifického cytokinu zlepši symptomy a sníží intenzitu alergického zánětu u atopických onemocnění. V současné době bylo již studováno několik anticytokinových terapií, bohužel u většiny z nich nebyla klinická účinnost zatím prokázána.

IFN- γ : Podání nebulizovaného interferonu- γ snižuje jak primární, tak sekundární produkci specifických IgE protilátek a hyperreaktivitu dýchacích cest u ovalbuminem senzibilizovaných myši. V tomto modelu IFN- γ podaný po primární senzibilizaci inhiboval sekundární odpověď. Přesto však klinická studie neprokázala účinnost nebulizovaného rekombinantního IFN- γ u pacientů s astmatem.

IL-12: IL-12 stimuluje vývoj T buněk ve směru Th1, zatímco nedostatek tohoto cytokinu způsobuje Th2 diferenciaci. Na myším modelu inhibuje podání IL-12 hyperreaktivitu dýchacích cest a eozinofilii v plicích po provokaci alergenem. Podobné studie byly prováděny i na pacientech s alergickým astmatem. Bohužel, na rozdíl od zvířecího modelu, zde nebyl prokázán žádný signifikantní rozdíl v pozdní astmatické reakci a nebyl prokázán žádný významný rozdíl v histaminem indukované hyperreaktivitě dýchacích cest. Byl však zaznamenán signifikantní pokles počtu eozinofilů v periferní krvi i ve sputu (5).

IL-5: IL-5 je nejvýznamnější interleukin stimulující vyzrání eozinofilů, jejich uvolnění z kostní dřeně, chemotaxi, aktivaci a přežívání ve tkáni. Bylo prokázáno, že protilátky proti IL-5 inhibují eozinofilní zánět a hyperreaktivitu dýchacích cest na myším a opičím modelu astmatu. Po jedné injekci protilátky proti IL-5 trval inhibiční efekt až tři měsíce. Byla získána protilátka proti IL-5 zaměřená přímo na aminokyselinové sekvence, které reagují s receptorem pro IL-5. Ve studii provedené na lidech bylo zjištěno, že podání této protilátky snižuje počet eozinofilů v periferní krvi i ve sputu. Přesto však nebyl zaznamenán žádný efekt na pozdní astmatickou odpověď a na histaminem indukovanou hyperreaktivitu dýchacích cest (9). Ke zhodnocení perspektivnosti tohoto postupu budou třeba další studie detekující zejména klinické parametry účinnosti a sledující změny eozinofilie přímo ve tkáni.

IL-4: IL-4 může přispět k rozvoji alergického onemocnění několika možnými mechanismy zahrnujícími podporu přesmyku izotypu na tvorbu IgE, zvýšení exprese vysokoafinitních receptorů pro IgE na žírných buňkách a nízkoafinitních receptorů pro IgE na B buňkách. Dále zvyšuje expresi adhezních molekul (VCAM-1) na endotelu, což vede k selektivnímu vycestovávání eozinofilů do tkáně. IL-4 podporuje diferenciaci Th0 buněk do Th2 fenotypu. Rekombinantní solubilní γ řetězec lidského receptoru pro IL-4 byl užít jako kompetitivní inhibitor IL-4 u pacientů s astmatem. Jediná dávka nebulizovaného receptoru pro IL-4 způsobila výrazné zlepšení funkčních parametrů (FEV1). Po vysazení léčby steroidy nedošlo ke zhoršení skóre symptomů u pacientů léčených tímto postupem (2, 3) (obrázek 8). V současné době probíhají další klinické studie a tato léčba se jeví být nadějnou.

Další perspektivní oblastí možného zásahu se jeví být antagonisté chemokinů účastnících se alergického zánětu (eotaxin, RANTES, MCP-3 aj.).

Literatura

1. Abramson MJ. The Cochrane Library (internet files) 2002; 4.
2. Borish LC. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1816–1823.
3. Borish LC. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 963–970.
4. Boulet LP. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1835–1840.
5. Bryan SA. Lancet 2000; 356: 2149–2153.
6. Des Roches A. J Allergy Clin Immunol 1998; 99: 450–453.
7. Fahy JV. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1828–1834.
8. Finegold I. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 537–540.
9. Leckie MJ. Lancet 2000; 356: 2144–2148.
10. Maling HJ. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 523–531.
11. Milgrom H. N Eng J Med 1999; 341: 1966–1973.
12. Milgrom H. Pediatrics 2001; 108(2): E36.
13. Moeller C. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251–256.
14. Pichler W. Allergy 2001; 56: 301–306.
15. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53 (No 44 Suppl.).