

Alergenová imunoterapie u alergií na pyl stromů

Allergen immunotherapy in tree pollen allergies

DANIELA POTYSZOVÁ

Alergomed, s.r.o., Třinec

SOUHRN

Alergie na pyl stromů představuje významný problém každoročně postihující miliony lidí po celém světě a je jedním z hlavních vyvolávajících faktorů alergické rýmy a astmatu. Zásadní je vysoká prevalence senzibilizace na pyl břízy, olše a lísky v severní a střední Evropě. Základem úspěchu léčby je identifikace specifických alergenů a individuální přizpůsobení léčby pro jednotlivé pacienty. Alergenová imunoterapie představuje léčebný postup, který má za cíl nejen zmírnit symptomy, ale může i výrazně ovlivnit přirozený vývoj alergického onemocnění s efektem přetrvávajícím i roky po ukončení léčby.

Klíčová slova: alergie na pyl stromů, alergická rinokonjunktivitida, sublingvální imunoterapie

SUMMARY

Tree pollen allergy is a significant problem affecting millions of people worldwide every year and is one of the main triggers of allergic rhinitis and asthma. The high prevalence of sensitization to birch, alder and hazel pollen in northern and central Europe is crucial. The foundation of successful treatment is identification of specific allergens and the individual adaptation of treatment for each patient. Allergen immunotherapy is a medical procedure that not only aims to alleviate symptoms but can also significantly influence the natural course of the allergic disease, with effect persisting even years after the treatment has ended.

Key words: tree pollen allergy, allergic rhinoconjunctivitis, sublingual immunotherapy

Úvod

Pyl stromů je jedním z předních spouštěčů alergické rýmy a astmatu patřících k nejčastějším respiračním onemocněním ovlivněných alergenů. Onemocnění se vyvíjí u predisponovaných osob v důsledku inhalace pylových zrn některých druhů dřevin. Alergie na pyl stromů postihuje značnou část populace a významně ovlivňuje kvalitu života související se zdravím (Health – Related Quality of Life, HRQoL). Spolu s pylem trav a roztoči domácího prachu patří pyly stromů mezi nejdůležitější zdroje inhalačních alergenů. Sezonní exacerbace alergické rýmy a astmatu během jarních měsíců, kdy dochází k intenzivnímu pylení mnoha druhů stromů, významně ovlivňuje denní aktivity, školní docházku a pracovní produktivitu. Pacienti s alergií na pyl břízy často trpí také PFS (pollen food syndrom), kdy po požití určitých potravin dochází k alergickým projevům v oblasti dutiny ústní v podobě orálního alergického syndromu (OAS). Pacienti alergičtí na březový pyl mohou vykazovat zkřížené reakce na řadu potravin, jedná se například o jablka, hrušky, třešně, mrkev, lískové ořechy, kiwi, celer, arašíd nebo sóju (1).

Rozvoj alergických onemocnění způsobených pylem stromů je komplexním procesem, kde hrají klíčovou roli IgE zprostředkované imunologické reakce, iniciované kontaktem s proteiny obsaženými v pylových zrnech. Tyto reakce vedou k uvolňování zánětlivých mediátorů, které způsobují charakteristické symptomy, jako jsou kýčání, nazální kongesce a sekrece, svědění očí, patra a astmatické projevy. Právě porozumění těmto

procesům může napomoci lepší prevenci a cílené terapii, která by pacientům umožnila lépe zvládat jejich symptomy během období vysoké koncentrace pylových alergenů v ovzduší.

Přestože je alergie na pyl stromů známá již dlouhou dobu, stále představuje výzvu jak v oblasti diagnostiky, tak v oblasti léčby. Porozumění taxonomickému zařazení jednotlivých druhů stromů umožňuje predikovat zkříženou reaktivitu mezi těmi, které sdílejí homologní molekuly. Nejrozšířenějším typem stromového pylu vyskytujícím v severní a střední Evropě je pyl břízy a dalších příbuzných stromů z čeledi Betulaceae (bříza, olše, líska a habr) a Fagaceae (buk, dub a kaštan) (2, 3). Pyly břízy, následované olší a lískou, představují hlavní zdroje alergenů z této skupiny. Období pylové sezony stromů homologních s břízou se liší v závislosti na druhu a zeměpisné šířce. Načasování je podobné v západní a střední Evropě, kde obvykle pylová sezona břízy začíná počátkem března a může trvat až do půlky května. Líska a olše začínají uvolňovat pyl již v lednu, následuje bříza, dub a buk. K posunu o několik týdnů později dochází v severní Evropě (2).

V současnosti je kladen důraz na rozvoj a zdokonalení diagnostických metod, které by umožnily přesněji identifikovat specifické alergeny zodpovědné za alergické reakce a na základě těchto informací lépe přizpůsobit léčebné strategie pro každého pacienta.

Léčba alergické rýmy má za cíl kontrolu příznaků a redukci zánětu. Zahrnuje mimo jiné i eliminaci alergenu, což u pylu není často možné. Ke zmírnění symptomů jsou používána zejména systémová a topická

antihistaminika, nazální kortikosteroidy a lokální aplikace kromoglykátu. Tato léčba však neovlivňuje přirozený vývoj onemocnění a mnoho pacientů má obtěžující projevy i přes symptomatickou léčbu (4). Alergenová imunoterapie (AIT) je účinný způsob léčby alergické rýmy u pacientů s astmatem nebo bez něj senzibilizovaných k aeroalergenům (5). Jak subkutánní (SCIT), tak sublingvální (SLIT) formy imunoterapie mohou významně zmírnit symptomy a potřebu symptomatických léčiv. Oba způsoby podání cílí na modifikaci imunitní odpovědi zvyšováním tolerance alergenu. Účinnost těchto léčebných přístupů může být znatelná i roky po ukončení léčby (6).

Alergenová imunoterapie a její praktické aspekty

AIT představuje léčebnou metodu, kdy jsou pravidelně podávány definované dávky alergenu, obvykle po dobu několika let. Jedná se o v současnosti jediný dostupný terapeutický postup, který cílí přímo na patofyziologické mechanismy a modifikuje průběh onemocnění s cílem navození tolerance příčinného alergenu. Pacient by měl být léčen pomocí AIT pouze za předpokladu, že potvrzený alergenní zdroj je v kauzálním vztahu s klinickými projevy. Běžně dostupné jsou subkutánní (SCIT) a sublingvální (SLIT) cesty podání. Pro terapii stromové alergie pomocí SLIT je aktuálně v ČR dostupná forma tablet i roztoku.

AIT indikuje lékař se specializací v oboru alergologie a klinická imunologie. Základem úspěchu léčby je správně posoudit indikace, kontraindikace, komplexně informovat pacienta a ve spolupráci s pacientem zvážit také praktické aspekty léčby a vhodnou formu podání. AIT je indikována pouze za předpokladu, že symptomy alergického onemocnění korelují s expozicí alergenu a zároveň je prokázána senzibilizace (pozitivní kožní prick test nebo specifické IgE). Nutností je dostupnost terapeutického alergenu s prokázanou účinností. Identifikace příčinných alergenů je prvním krokem k zajištění použití správného alergenu pro AIT. V případech, kdy u polysenzibilizovaných pacientů nemusí vést výsledek kožního testu nebo specifického IgE k jednoznačnému závěru, může pomoci diagnostika pomocí alergenových komponent.

V rámci pylové alergie je AIT indikována u alergické rýmy a alergické rinokonjunktivitidy se středně těžkými až těžkými příznaky, které ovlivňují denní aktivity nebo spánek navzdory farmakoterapii. Mnoho pacientů trpí zároveň i astmatem. AIT může být zvážena i u pacientů s méně závažnými symptomy, kteří preferují léčbu s dlouhodobým efektem a potenciálně modifikujícím účinkem k prevenci astmatu (7, 8).

Hodnocení účinnosti AIT (na základě posouzení symptomů a spotřeby medikace) je možné z krátkodobého hlediska po dobu, kdy je AIT podávána, a z hlediska dlouhodobého, kdy je posuzován efekt léčby alespoň rok po ukončení podávání AIT. AIT je jedinou léčebnou metodou ovlivňující přirozený průběh onemocnění s prokázaným dlouhodobým efektem po jejím vysazení. Může být také účinnou prevencí rozvoje astmatu (8, 9).

Účinnost a bezpečnost léčby sublingválním roztokem s extraktem z březového pylu 300 IR u alergické rinokonjunktivitidy vyvolané pylem břízy byla prokázána

mimo jiné v rámci randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie provedené v 56 centrech v 11 evropských státech. Randomizováno bylo 574 pacientů ve věku 18–65 let s dokumentovanou alergickou rinokonjunktivitidou související s pylem břízy do aktivní nebo placebo skupiny. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti nebo absence OAS s cílem zajistit podobné množství pacientů s OAS i bez něj v každé skupině. Podávání terapeutického roztoku bylo zahájeno přibližně čtyři měsíce před očekávaným začátkem pylové sezony břízy a během ní po dobu dvou po sobě jdoucích let. Každý rok byla léčba zahájena titrační fází s postupným zvyšováním dávek na 300 IR denně. U pacientů léčených roztokem 300 IR došlo k průměrnému snížení symptomů o 30,6% ve srovnání s placebem. Signifikantně byla také snížena potřeba symptomatické medikace. Léčba byla dobře tolerována a byla stejně efektivní u pacientů s orálním alergickým syndromem i bez něj. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě podání přípravku, jako jsou svědění v dutině ústní, otok rtů nebo dráždění hrdla, nebyla dokumentována žádná anafylaxe ani závažné lokální reakce (10). Na základě účinnosti, bezpečnosti a možnosti domácí aplikace může být tato léčba alternativou k subkutánní imunoterapii. SLIT ve formě roztoku s možností postupného zvyšování dávky může představovat benefit pro pacienty, kteří netolerují tabletovou formu pro možné výraznější lokální nežádoucí účinky.

Sublingvální terapie s extraktem z březového pylu se ukazuje jako efektivní způsob léčby alergické rýmy. Odpověď na otázku, jaké konkrétní benefity z léčby získává pacient, přináší prospektivní studie provedená v 75 centrech Německa u 291 dospělých pacientů. Pacienti byli zařazeni do studie po rozhodnutí o zahájení sublingvální imunoterapie. Léčení bylo SLIT s extraktem z březového pylu ve formě roztoku 300 IR (v titrační fázi v koncentraci 10 IR, dále 300 IR) v režimu celoročním nebo předsezonním/sezonním v rámci jednoho roku. Pomocí nástroje Patient Benefit Index pacienti hodnotili své potřeby a očekávané benefity terapie před léčbou a během léčby nebo po jejím ukončení. Jako nejdůležitější cíle léčby bylo hodnoceno: být schopen pobývat venku bez příznaků (docela nebo velmi důležité pro 87,3% pacientů), nemít rýmu nebo ucpaný nos (86,9%), volněji dýchat nosem (86,9%) a zapojit se do běžných volnočasových aktivit (80,3%). Většina pacientů vnímala léčbu jako alespoň částečně úspěšnou v dosahování vlastních léčebných cílů. Pacienti zaznamenali zlepšení nejen v symptomatické rýmce, ale také v kvalitě života, což zahrnovalo mimo jiné i snížení únavy a zlepšení spánku. Nebyly zjištěny významné rozdíly v přínosu léčby mezi pohlavími, poly- a monoalergickými pacienty nebo mezi pacienty s různou závažností rýmy. Hlavní výhody léčby SLIT s březovým pylovým extraktem z pohledu pacientů byly prokázány aspekty jako zlepšení fyzických příznaků a nízká zátěž léčbou. Studie potvrzuje účinnost a bezpečnost této léčby v reálných podmínkách klinické praxe, čímž poskytuje cenné informace pro optimalizaci terapie alergické rýmy (11).

Vlivem zkřížené reaktivity je u většiny evropských pacientů senzibilizovaných na pyl břízy také přítomna senzibilizace na pyl olše a/nebo lísky. Lehký časový posun doby maximálního výskytu pylů těchto stromů

navíc výrazně prodlužuje období, během kterého pacienti s alergickou rýmou pociťují příznaky. Z tohoto důvodu pro ně může být výhodná léčba pomocí AIT se směsí tří stromů pokrývající širší spektrum epitopů. V německé studii byl hodnocen vliv SLIT obsahující pyl ze tří stromů na progresi alergické rýmy a zhoršení nebo vznik astmatu vyvolaných pyly z čeledi břízovitých. Studie byla provedena na základě retrospektivní komparativní kohortové analýzy dlouhodobé databáze preskripce antialergické medikace, která pokrývala devět pylových sezon. Část pacientů, kteří byli léčeni SLIT ze tří stromů (\pm symptomatická léčba) po dobu alespoň dvou sezon, byla porovnána s kontrolní skupinou léčenou pouze symptomaticky. Studie zahrnovala celkem 8 967 pacientů léčených AIT, z nichž 493 bylo léčeno SLIT s obsahem pylu tří stromů, 311 SLIT s obsahem pylu břízy a 44 835 pacientů bylo v kontrolní skupině. Během sledování trvajícího až 6 let výsledky ukázaly, že 74,6 % pacientů léčených SLIT s obsahem pylu tří stromů bylo bez sezonní medikace pro alergickou rýmu ve srovnání s 47,3 % v kontrolní skupině a 54,3 % pacientů léčených SLIT s obsahem pylu břízy bylo bez sezonní medikace pro astma ve srovnání s 35,1 % v kontrolní skupině. SLIT s obsahem pylu břízy i tří stromů byly pro sledované ukazatele podobně účinné. SLIT ve formě roztoku obsahující pyl tří stromů (bříza, olše, líska) je efektivní během léčby a až do 6 let po jejím ukončení u pacientů s alergickou rýmou a/nebo astmatem vyvolaným pylem z rodiny břízy. Tato léčba může zabránit progresi alergické rýmy a astmatu a také vzniku nového astmatu (12, 13).

Adherence k AIT je klíčová pro dosažení dlouhodobé účinnosti léčby. Dodržování správného léčebného postupu po dobu alespoň tří let je zásadní. Hlavními faktory ovlivňujícími adherenci jsou nesprávné očekávání ohledně účinnosti, vedlejší účinky nebo ekonomické aspekty. Posouzení těchto faktorů může pomoci zlepšit přístup pacientů a vytvořit strategie pro personalizovaný přístup k léčbě. Tyto strategie by měly zahrnovat intenzivní komunikaci mezi lékařem a pacientem, zejména v počáteční fázi terapie, možné je také využití technologických nástrojů (14).

Kazuistika

Očekávaný průběh a efekt léčby můžeme demonstrovat na chlapci s alergickou rinokonjunktivitidou, kde spouštěč potíží představuje pyl stromů. Poprvé byl odeslán k alergologickému a imunologickému vyšetření praktickým lékařem pro děti a dorost ve věku tří let pro recidivující infekce dýchacích cest opakující se od nástupu do dětského kolektivu. Rodinná anamnéza je pozitivní ze strany matky, která má alergickou rýmu s projevy v pylovém období. Chlapec trpěl na opakované katary horních cest dýchacích, tonzilitidy, 3× měl zánět středouší a ve třech letech prodělal radiologicky verifikovanou jednostrannou bronchopneumonii. V rámci vstupního laboratorního vyšetření nebyla prokázána deficiencie v oblasti humorální imunity, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů byl bez výrazných odchylek. V kožních prick testech byly pozitivní pyly břízy, lísky, olše, směs bukovité, bojínek, lipnice a žito. Otorinolaryngologické vyšetření odhalilo

mírně zvětšenou adenoidní vegetaci, zatím bez indikace k adenotomii. K ústupu potíží došlo po léčbě bakteriálním lyzátem, nicméně pro další opakované otitidy v následujícím roce byla provedena adenotomie. Chlapec byl dále bez zvýšené frekvence nemocnosti. V průběhu dalších let se u něj rozvíjejí mírné nazolakrimální potíže ve smyslu svědění očí a občasných kýchnutí, a to zejména v období dubna. V devíti letech věku došlo ke zvýraznění potíží v období března a dubna (obtěžující nazální sekrece, kýchání a svědění očí). Symptomatická léčba v podobě nazálních kortikosteroidů, perorálního antihistaminika a kromoglykátu k lokálnímu očnímu podání měla pouze částečný efekt. Chlapec byl po celou dobu bez astmatických projevů, potraviny toleroval. V rámci recentně provedených kožních prick testů byla potvrzena senzibilizace k pylu stromů, trav, pelyňku a ambrozie. Bylo zahájeno podávání alergenové imunoterapie v sublingvální formě roztoku s postupným navýšením dávky dle doporučení (Staloral® bříza 300 IR/ml). Chlapec léčbu dobře toleroval. Již následující pylovou sezonu došlo ke zmírnění projevů a snížení potřeby medikace. Alergické projevy v pylové sezoně po druhé sérii půlročního podávání hodnotí matka i chlapec jako velmi mírné, potíže měl jen minimální, a to po dobu pouze několika dní ke konci března. Bylo doporučeno pokračovat v zavedené léčbě po celkovou dobu tří let.

Závěr

Alergenová imunoterapie představuje klíčovou terapeutickou metodu pro pacienty trpící alergickou rýmou vyvolanou pylem stromů. Je to jediný dostupný postup, který umožňuje dlouhodobě modifikovat průběh onemocnění. Pro dosažení optimálních výsledků je zásadní adherence k léčebnému plánu po dobu alespoň tří let. Efektivní komunikace mezi lékařem a pacientem je nezbytná. Dlouhodobá podpora a vzdělávání pacientů jsou nutné pro udržení motivace a zajištění správného průběhu léčby. Informovanost pacientů ohledně nežádoucích účinků a přizpůsobení léčby individuálním potřebám pacienta mohou významně zvýšit šance na úspěch. Správně aplikovaná AIT může významně zlepšit kvalitu života pacientů trpících alergií na pyl stromů, minimalizovat potíže a potřebu symptomatické léčby, což potvrzují i klinické studie a reálné zkušenosti z praxe.

Prohlášení o střetu zájmů:

Práce vznikla s podporou společnosti Stallergenes Greer.

LITERATURA

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34(Suppl 28):e13854.
2. Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy* 2019; 74:1237-1248.
3. Asam C, Hofer H, Wolf M, et al. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective. *Allergy* 2015; 70:1201-11.
4. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378(9809):2112-22.

5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Suppl 86):8-160.
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:556-568.
7. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73:765-798.
8. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:728-745.
9. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021; 72:1597-1631.
10. Worm M, Rak S, de Blay F, et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:7.
11. Blome C, Hadler M, Karagiannis E, et al. Relevant patient benefit of sublingual immunotherapy with birch pollen allergen extract in allergic rhinitis: An open, prospective, non-interventional study. *Adv Ther* 2020; 37:2932-2945.
12. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019; 74:594-604.
13. Zielen S, Zieglmayer P, Gerstlauer M, et al. Impact of a 3-tree sublingual immunotherapy liquid formulation in birch family pollen-allergic patients on prevention of disease progression and/or asthma onset. (Data byla převzata z abstraktu kongresu EAACI Valencie 2024.)
14. Ridolo E, Nicoletta F, Barone A, et al. Causes of non-adherence to allergen-specific immunotherapy: A foundation towards a patient-personalized approach. *J Person Med* 2023; 13:1206.

MUDr. Daniela Potyszová
Alergomed, s r.o.
Nám. Svobody 528
739 61 Třinec
e-mail: daniela.potyszova@alergomed.cz

Obdrženo: 14. 6. 2024
Revidováno: 14. 8. 2024
Přijato k tisku: 15. 8. 2024