

Odczulanie w leczeniu alergii – spojrzenie na terażniejszość, pytania o przyszłość

Opublikowane: 2006-11-15 w poradnikmedyczny.pl

Różne pory roku, różne alergie

Napadowe kichanie, bardzo obfity wodnisty katar, uczucie zatkanego nosa, dotkliwe swędzenie nosa, drapanie w gardle, łzawienie, zapalenie spojówek – wymienione dolegliwości mogą być objawami kataru siennego. Druga nazwa występującego sezonowo alergicznego nieżytu nosa – pyłkowica – precyzyjnie wskazuje przyczynę schorzenia. Najwcześniej w ciągu roku zaczynają cierpieć osoby uczulone na pyłek leszczyny: od końca lutego do połowy maja trwa sezon pylenia drzew liściastych (np. leszczyny, olchy, topoli, brzozy). Jednak najwięcej alergii wziewnych występuje w okresie wczesnoletnim, czyli od końca maja do połowy lipca, winowajcami są trawy o wdzięcznych nazwach: tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kupkówka pospolita. Z kolei przełom sierpnia i września to w Polsce okres pylenia ambrozji. Pyłek tej rośliny wykazuje bardzo silne właściwości uczulające i jest uważany za jeden z najsilniejszych alergenów pyłkowych na świecie. Ogromny problem stanowi w Ameryce Północnej, gdzie jest najczęstszą przyczyną pyłkowicy. Do niedawna wydawało się, że ambrozja w naszym kraju nie może powodować zagrożenia, jednak, jak się okazuje, wysiewana jest z importowanym zbożem. Choć więc ze względu na wymagania klimatyczne nie rozmnaża się poprzez nasiona, co roku udaje się znaleźć kilka jej okazów głównie w okolicach kolejowych stacji przeładunkowych, elewatorów zbożowych i punktów oczyszczania zbóż. Dlatego postuluje się nawet włączenie alergenu pyłku ambrozji do zestawu testów skórnych stosowanych w Polsce. Obecnie, wraz z nadejściem końca października zakończył się okres późnoletni – z atmosfery zniknęły pyłki chwastów: kłosówki, bylicy i nawłoci. Wielu alergików nie musi już dłużej pozostawać w domu, ale może swobodnie odetchnąć jesiennym powietrzem. Dla innych spacerować są wręcz szczególnie wskazane, gdyż większe zagrożenie czai się teraz w ich domach. Zaczyna się sezon kaloryferów, a ciepłe i rzadko przewietrzane powietrze sprzyja rozwojowi roztoczy bytujących w kurzu domowym. Białka zawarte w wydalinach roztoczy mogą wywołać objawy podobne do kataru siennego, pokrzywkę lub napad astmy. I choć objawy te mogą się nasilać właśnie zimą w pomieszczeniach rzadko wietrzonych i ogrzewanych, osoba uczulona na roztocza cierpi przez cały rok, bo organizmów tych nie da się wyeliminować z najbliższego otoczenia człowieka.

Glikokortykosteroidy i preparaty antyhistaminowe

Najstarszą i dotąd najskuteczniejszą metodą zapobiegania rozwojowi alergii jest unikanie substancji wywołującej reakcję nadwrażliwości – alergenu. O ile można zrezygnować całkowicie z jedzenia gruszek, czy orzeszków, o tyle popularnych alergenów wywołujących alergie wziewne mimo największych starań unikać się nie uda.

Pozostaje więc przyjmowanie leków: doustnych preparatów antyhistaminowych lub wziewnych glikokortykosteroidów, które niejednokrotnie okazują się bardzo skuteczne, dzięki czemu poprawiają jakość życia. Co więcej, udaje się tworzyć substancje długodziałające i pozbawione działań niepożądanych nieodłącznie związanych ze starymi preparatami. Dzięki temu np. leki antyhistaminowe można zażywać raz dziennie, a jednocześnie nie działają już one usypiająco. Z kolei przyjmowanie sterydów drogą wziewną

pozwała wyeliminować wiele spośród ich niekorzystnych ogólnoustrojowych oddziaływań. Jednak w dalszym ciągu nie wszystkie osoby odnoszą korzyści z leczenia farmakologicznego.

Czy alergja jest chorobą śmiertelną?

Ktoś porównał intensywną reakcję alergiczną do próby strzepnięcia owada, który przysiadł na skórze, przy użyciu kuli armatniej. Rzeczywiście reakcja nadwrażliwości jest zazwyczaj nieadekwatna: angażuje bardzo silne mechanizmy obronne do unieszkodliwienia substancji, która nie stanowi w rzeczywistości dużego zagrożenia.

Najbardziej obawiamy się zawsze wstrząsu anafilaktycznego. Ta gwałtowna reakcja alergiczna obejmująca cały organizm pojawia się 20 minut do godziny po dostaniu się alergenu do krwi uczulonej osoby. Początkowo rozwija się rozległa pokrzywka, świąd skóry dłoni i głowy, następnie obrzęki na twarzy, szyi, języku, podniebieniu. Obrzęk krtani, zwłaszcza u małych dzieci, może spowodować całkowitą niedrożność dróg oddechowych, która będzie przyczyną uduszenia się. W końcu dochodzi do znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi i jeśli chory nie otrzyma profesjonalnej pomocy, zginie z powodu ostrej niewydolności krążenia.

Bardzo często reakcja anafilaktyczna występuje u osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych: osowatych, pszczołowatych oraz mrówkowatych. U osoby, która doświadczyła wstrząsu anafilaktycznego, ryzyko wystąpienia tak silnej reakcji po kolejnym uządleniu wynosi 60%. Zagrożenie życia tej osoby zwiększa się jeszcze, jeśli jest ona stale narażona na kontakt z owadami błonkoskrzydłymi (np. pracuje jako ogrodnik) lub z racji swojego miejsca zamieszkania ma utrudniony dostęp do pomocy medycznej. Osoba ta jest idealnym kandydatem do rozpoczęcia immunoterapii alergenem, czyli tzw. odczulania. Lecz choć metodę tę uważa się za skuteczną – zmniejsza ryzyko powtórzenia się wstrząsu anafilaktycznego z 60 do 3% – nie jest ona pozbawiona działań niepożądanych, z których najpoważniejszym jest paradoksalnie możliwość wywołania wstrząsu anafilaktycznego.

Immunoterapia alergenem – jak działa?

Biała krwinka, nazywana limfocytym Th2, ma decydujące znaczenie dla rozwoju reakcji alergiczej. Obecnie uważa się, że to jej nadmierna aktywność i zakłócenie równowagi między nią a limfocytym typu Th1 leży u podstaw alergii. Limfocyt Th2 osiąga zdolność do działania dzięki cząsteczce o nazwie interleukina 4 (IL-4) i kieruje pracą zespołu, w którego skład wchodzi inne białe ciała krwi: limfocyty B, bazofole, komórki tuczne i eozynofile. Najwięcej szkód przynoszą swoiste przeciwciała klasy IgE produkowane przez pobudzone przez limfocyt Th2 limfocyty B. Można powiedzieć, że pozostałe spośród wcześniej wymienionych komórek uczestniczących w reakcji nadwrażliwości są po prostu najeżone receptorami dla tych przeciwciał. Przyłączenie przeciwciał pobudza komórki do uwalniania różnych substancji, które umożliwiają skuteczną walkę z alergenem. Poziom przeciwciał we krwi osoby uczulonej drastycznie wzrasta i właśnie jego oznaczenie pozwala wykryć alergię. Immunoterapia alergenem, która obecnie polega na powtarzanych wstrzyknięciach początkowo małych, potem stopniowo coraz większych dawek alergenu, również pobudza limfocyty B do produkcji przeciwciał. Są to jednak przeciwciała innych klas: IgA oraz IgG. Nazywamy je przeciwciałami blokującymi, gdyż wydaje się, że reagują one z alergenem uniemożliwiając wiązanie się cząsteczek alergenu z przeciwciałami klasy IgE. Wszystkie mechanizmy odpowiedzialne za skuteczność immunoterapii alergenem nie zostały jeszcze wyjaśnione. Podejrzewa się, że przeciwciała blokujące powstrzymują również limfocyty B od dalszej produkcji przeciwciał IgE – zaobserwowano, że poziom tych ostatnich wzrasta wolniej u osób poddawanych immunoterapii w porównaniu z innymi osobami narażonymi na kontakt z alergenem. Wyniki licznych badań pozwalają domniemywać, że zmniejszone wytwarzanie przeciwciał klasy IgE po immunoterapii może być spowodowane zwiększaniem

aktywności limfocytów Th1 i przywracaniem zachwianej wcześniej równowagi między nimi oraz limfocytami Th2.

Jak przebiega odczulanie?

Szczepionki zawierające antygen są niestabilne: muszą być przechowywane w lodówce w temperaturze 2-8 stopni Celsjusza nie dłużej niż 6 miesięcy. Przed użyciem należy taką szczepionkę wstrząsnąć, ale nie ogrzewać. Alergen zawarty w szczepionce to starannie oczyszczony ekstrakt naturalny lub substancja zsyntetyzowana dzięki technikom rekombinacji genetycznej.

Wstrzyknięcie podskórne wykonuje się w obecności lekarza, który jest przygotowany do tego, aby w razie wystąpienia reakcji natychmiastowej – wstrząsu anafilaktycznego podać pacjentowi adrenalinę i rozpocząć akcję ratunkową. Pacjent pozostaje pod obserwacją przez 60 minut – reakcja anafilaktyczna może wystąpić w ciągu kilku lub kilkunastu minut od kontaktu z alergenem. Przez około 6 do 8 godzin po przyjęciu szczepionki pacjent musi unikać znacznego wysiłku, uprawiania sportu, picia alkoholu, gorącej kąpieli ekspozycji na alergen.

Schemat dawkowania jest ściśle ustalony przez producenta danej szczepionki. Początkowa dawka jest bardzo mała. Podczas kolejnej wizyty pacjent zostanie szczegółowo wypytyany o stany gorączkowe lub niepokojące objawy pojawiające się po poprzednim wstrzyknięciu oraz o nagłą ekspozycję na alergen w ostatnim czasie. Jeśli wymienione czynniki wystąpią, może być konieczne zmniejszenie lub pominięcie kolejnej dawki szczepienia, ale wówczas i dawka następująca po tej zmodyfikowanej zostanie proporcjonalnie pomniejszona.

Odczulanie na pyłki traw rozpoczyna się przed okresem pylenia, natomiast, w okresie pylenia dawka alergenu musi być zredukowana.

Leczenie odczulające może zostać uznane za uciążliwe, gdyż wymaga ogromnej konsekwencji i regularności, i powinno być kontynuowane przez 3 do 5 lat. Ponadto w niektórych przypadkach postuluje się również kontynuowanie terapii przez dłuższy czas.

Komu zaleca się immunoterapię alergenem?

Podstawowym warunkiem rozpoczęcia leczenia jest wyrażona przez pacjenta gotowość do podjęcia terapii trwającej minimum trzy lata. Następujące czynniki: poważny przebieg alergii (przebyta w przeszłości reakcja anafilaktyczna), niemożność wyeliminowania alergenu z życia codziennego, brak prawidłowej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne objawów uczulenia, przemawiają za podjęciem immunoterapii.

Największe korzyści z leczenia odniesie osoba uczulona na jeden konkretny alergen. Jeśli są do tego wskazania, można jednocześnie prowadzić odczulanie dwoma alergenami, ale wówczas należy wykonywać wstrzyknięcia w dwa oddzielne miejsca. Jednak, aby odczulanie zadziałało, nie można być odczulanym na więcej niż 4 alergeny.

Rozpoznana alergologia powinna być udokumentowana testem skórnym lub oznaczeniem swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy.

Terapii nie podejmuje się u osób młodszych niż 5 lat lub starszych niż 50 lat. Jest ona również przeciwwskazana u pacjentów cierpiących na chorobę wieńcową, nadczynność tarczycy, choroby autoimmunizacyjne, nowotwory złośliwe. Choć donoszono, że leczenie odczulające może przynosić korzyści chorym z astmą, przy przewlekłej źle kontrolowanej lub nieopoddającej się leczeniu farmakologicznemu astmie jest ono zdecydowanie przeciwwskazane.

Nie uda się pomóc osobom z alergiami pokarmowymi oraz uczuleniem na pleśń, gdyż brakuje komercyjnych wystandaryzowanych alergenów do terapii.

Immunoterapia alergenem – nowe perspektywy i ich wstępna ocena

Nawet krótka analiza wad współczesnej immunoterapii alergenem umożliwi wskazanie przynajmniej kilku koniecznych kierunków rozwoju. Niezbędne wydają się próby zapewnienia większego bezpieczeństwa terapii. Stosuje się tzw. immunoterapię podjęzykową np. do leczenia pyłkowicy u dzieci. Jednak badania wskazują, że nie dorównuje ona skutecznością tradycyjnej szczepionce (np. Pollinex). Zastępowanie ekstraktów naturalnych zsyntetyzowanymi substancjami pozwala precyzyjniej dawkować alergen i wyklucza obecność jakichkolwiek zanieczyszczeń, dzięki temu rzeczywiście czyni szczepionkę bezpieczniejszą. Niestety nie wszystkie alergeny udaje się już syntetyzować. Trudno zaakceptować czas trwania terapii – perspektywa trzyletniego leczenia zniechęca. Należałoby też poprawić skuteczność tak, aby mogła ona zapewnić naprawdę długotrwały efekt. U około 7 do 17% osób odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych po 1 lub 2 latach obserwowano nawroty alergii. W takiej sytuacji najlepszym rozwiązaniem dla tych osób pozostaje noszenie przy sobie ampułkostrzykawkki z adrenaliną (w Polsce dostępna pod nazwą Fastject) na wypadek, gdyby po kolejnym ukąszeniu wystąpiła u nich reakcja natychmiastowa. Odczulanie na roztocza niejednokrotnie też musi być powtarzane. Można się również zastanawiać, czy 6-letnia odporność na pyłki roślin po leczeniu trwającym 3 lata to wynik zadowalający. Wreszcie ostatni problem: w dalszym ciągu są grupy chorych, którym immunoterapia alergenem nie może zostać zaproponowana. Dotąd nie udało się przygotować alergenów dla chorych z alergiami pokarmowymi, a przecież to u nich najczęściej rozwija się wstrząs anafilaktyczny. Podobnie lekarze pozostają bezradni wobec, niestety bardzo popularnych, uczuleń na zarodniki pleśni. Miejsce immunoterapii alergenem w leczeniu astmy w dalszym ciągu pozostaje niejednoznaczne.

Szczepionka z adjuwantem

Pewnego rodzaju odpowiedzią na przedstawione wyżej problemy mogą być wyniki opublikowanego ostatnio badania nad nową szczepionką stosowaną do leczenia alergicznego nieżytu nosa u osób uczulonych na pyłek ambrozji. Peter Creticos, dyrektor John Hopkins Astma and Allergy Center w Baltimore na łamach październikowego numeru The New England Journal of Medicine przedstawił wyniki badania drugiej fazy przeprowadzonego na 25 ochotnikach z dodatnim wynikiem testu skórniego oraz donorowego testu prowokacyjnego z alergenem ambrozji.

Nowa szczepionka zawiera antygen ambrozji, czyli właściwy alergen, połączony z małym fragmentem zsyntetyzowanego DNA, który ma właściwości immunomodulujące. Częsteczką DNA ma działać jako adjuwant – substancja wzmacniająca immunogenność zastosowanego alergenu. Immunogenność, czyli zdolność wywołania przeciw sobie swoistej reakcji układu immunologicznego.

Uczestnicy badania zostali podzieleni na dwie grupy: część osób w ciągu sześciu tygodni otrzymała sześć zastrzyków, pozostałe osoby stanowiły grupę kontrolną, więc podano im placebo. Następnie po zakończeniu okresu pylenia ambrozji porównano samopoczucie osób z obu grup za pomocą wizualnych skal analogowych, na których chorzy oceniali występujące u nich objawy uczulenia, porównano także zapotrzebowanie na leki przeciwhistaminowe. Oznaczono stężenie przeciwciał klasy IgE oraz przeciwciał blokujących we krwi wszystkich osób oraz wykonano testy skórne. Samopoczucie części osób udało się ocenić również po drugim sezonie pylenia ambrozji.

U badanych, którzy otrzymali szczepionkę, zaobserwowano mniejszy wzrost poziomu przeciwciał klasy IgE oraz zmniejszenie objawów alergii o około 65-70% w stosunku do osób z grupy placebo. Jednak także poziom przeciwciał innych klas, czyli przeciwciał blokujących odpowiedzialnych za sukces standardowego odczulania, wzrósł tylko nieznacznie. Autorzy badania wynik ten interpretują w następujący sposób: osiągnięta długotrwała modulacja

układu immunologicznego była niezależna od powstania przeciwciał blokujących. Dokładne mechanizmy działania nowej szczepionki nie są znane. W wywiadzie dla tygodnika „Newsweek” Peter Creticos domyśla się, że leczenie może wpływać na eozynofile, które nie wytwarzają interleukiny 4, przez co nie są zdolne do pobudzania syntezy przeciwciał IgE i potęgowania procesu zapalnego.

Autorzy podkreślają, że podczas badań nie wystąpiły groźne objawy niepożądane oraz, że dobroczynne efekty szczepionki u niektórych chorych można było obserwować przez dwa lata.

Czy rzeczywiście mamy do czynienia z rewolucyjną metodą leczenia? Czy nowa szczepionka uderza w przyczynę alergii i radykalnie łagodzi jej objawy? Czy jest skuteczna przez 2 lata lub nawet działa jeszcze dłużej?

Chyba za wcześnie na takie sądy. Pamiętajmy, że szczepionkę przyjęło ostatecznie 14 osób (11 osób dostało placebo), z tego tylko 10 osób udało się ocenić po pierwszym sezonie, a 6 ostatecznie zgłosiło się do ponownej oceny w drugim roku próby. Jak widać nie wszyscy chorzy zostali objęci analizą po zakończeniu badania, dlatego nie można stwierdzić, że terapia skutecznie chroniła badanych przed objawami pyłkowicy w czasie drugiego sezonu pylenia ambrozji. Ponadto wyniki uzyskane na podstawie obserwacji tak małej grupy mogą być mylące, nie pozwalają też wykluczyć niebezpiecznych działań niepożądanych.

Z drugiej strony perspektywa szczepienia, które wystarczyłoby przyjąć w sześciu zastrzykach, którego nie trzeba by powtarzać przed drugim sezonem pylenia oraz które nie niosłoby ze sobą żadnych zagrożeń, wydaje się bardzo dobrym rozwiązaniem dla licznej grupy chorych uczulonych na ambrosję bylicolistną. Wydaje się również, że jeśli ogólna zasada działania szczepionki się sprawdzi, alergeny w niej stosowane będzie można wymieniać, więc pojawią się nowe wskazania do jej stosowania. W takim razie z tym większym zainteresowaniem będziemy czekać na wyniki zapowiedzianych już przez Petera Creticos badań trzeciej fazy.