

VIENERIŲ METŲ TRUKMĖS ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS POVEIKIS ALERGINEI ASTMAI

Kamilė Porutytė¹, Laura Saudargaitė¹, Laura Tamašauskienė², Brigita Šitkauskienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Imunologijos ir alergologijos klinika

Raktažodžiai: alergenu specifinė imunoterapija (ASIT), alerginis rinitas, alerginė astma.

Santrauka

Alerginė astma yra viena iš labiausiai pasaulyje paplitusių lėtinių neužkrečiamųjų ligų. Net 60-78 proc. pacientų, sergančių šia liga, kartu serga ir alerginiu rinitu. Šiuolaikinis alerginio rinito gydymo būdas, galintis sumažinti ar pašalinti ligos simptomus ilgam laikui, yra alergenu specifinė imunoterapija (ASIT). Pastebėta, kad šis gydymas turi teigiamos įtakos ir alerginei astmai. Tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų alergine astma kartu su alerginiu rinitu vienerių metų gydymo ASIT poveikį alerginės astmos eigai. Atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukta 15 pacientų, sergančių alerginiu rinitu kartu su alergine astma, kuriems 2018-2019 m. buvo taikyta ASIT. Išanalizuoti pacientų duomenys: lytis, amžius, ASIT tipas, astmos kontrolės testo (AKT) balas ir inhaliuojamojo gliukokortikoido budesonido (ar ekvivalento) suminė paros dozė prieš ASIT paskyrimą ir po vienerių metų gydymo. Atlikto tyrimo rezultatai atskleidė tendenciją, kad po vienerių metų alerginės astmos kartu su alerginiu rinitu gydymo ASIT, gerėja astmos kontrolė ir mažėja inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikis. Siekiant tiksliau įvertinti gydymo veiksmingumą, reikėtų atlikti didesnės imties ir ilgesnės trukmės prospektyvinius tyrimus.

Įvadas

Alerginė astma yra dažna lėtinė liga, kurios paplitimas pasaulyje nuolat didėja [1]. Jau dabar pasaulyje šia liga serga apie 300 milijonų žmonių ir prognozuojama, kad 2025 metais ja sirgs 100 milijonų daugiau [2]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad 60-78 proc. pacientų, sergančių alergine astma, kartu serga ir alerginiu rinitu [3]. Šios dvi ligos pasauliniu mastu yra labiausiai paplitusios lėtinės neužkrečiamosios

ligos [4]. Alerginė astma ir alerginis rinitas dažnai lemia prastesnę gyvenimo kokybę, sergančiųjų neįgalumą, didina mirtingumą ir sveikatos priežiūros išlaidas [4-7].

Alerginių ligų gydymas susideda iš alergenu vengimo ir simptominio gydymo, tačiau sunku išvengti kontakto su alergenais, ypač esant įsijautrinimui žiedadulkėms ar gyvūnams, kai jų yra namuose. Medikamentinis gydymas, nors ir efektyvus, tačiau simptomus sumažina tik tam tikram laikotarpiui, o vaistai turi būti vartojami ilgą laiką. Be to, žmonės dažnai reguliariai nevartoja paskirtų vaistų [8-9]. Šiuolaikinis alerginių ligų gydymo būdas, galintis sumažinti ar pašalinti ligos simptomus ilgam laikui, yra alergenu specifinė imunoterapija (toliau – ASIT). Tai vienintelis gydymo būdas, galintis modifikuoti ligos eigą ir sumažinti įsijautrinimo naujiems alergenams riziką [2]. Skiriami du skirtingi ASIT taikymo būdai: poodinė (toliau – SCIT) ir poliežuvinė (toliau – SLIT) [2]. ASIT sukelia B ir T atminties ląstelių atsako pokyčius bei sustabdo putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvaciją, todėl formuojasi ilgalaikė tolerancija alergenams ir išnyksta alergijos simptomai [10]. Klinikiniam efektui pasiekti ir išsaugoti jį po gydymo pabaigos, ASIT įprasta taikyti 3-5 metus [2,11], tačiau gydymo trukmė gali būti ilgesnė, priklausomai nuo klinikinės situacijos [2].

ASIT rekomenduojama asmenims, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu alerginiu rinitu, lengva arba vidutinio sunkumo astma, sukelta įkvepiamųjų alergenu [2-12]. Remiantis 2020 metais paskelbtomis Pasaulinės astmos iniciatyvos (GINA) rekomendacijomis, SLIT rekomenduojama kaip papildoma gydymo priemonė alerginiu rinitu bei iš dalies kontroliuojama alergine astma sergantiems asmenims, įsijautrinusiems namų dulkių erkutėms [13]. Atlikta daug klinikinių tyrimų, kuriuose nustatyta, kad ASIT taikymas gali turėti teigiamą poveikį astmos eigai, nes pagerėja ligos kontrolė ir sumažėja vartojamų vaistų dozės [2, 14].

Tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų alergine astma kartu su alerginiu rinitu vienerių metų gydymo ASIT poveikį astmos eigai.

Tyrimo objektas ir metodai

Atliktas retrospektyvinis tyrimas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (toliau – LSMU) ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Tyrimui atlikti buvo gauti LSMU bioetikos centro ir Kauno klinikų leidimai. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, sergantys alerginiu rinitu kartu su alergine astma ir gydyti ASIT 2018-2019 metais. Pacientų duomenys buvo renkami iš ambulatorinių asmens sveikatos dokumentų ir ligoninės informacinės sistemos. Analizuoti šie nuasmeninti pacientų duomenys: lytis, amžius, ASIT tipas, astmos kontrolės testo (toliau – AKT) balas ir inhaliuojamo gliukokortikoido budezonido (ar ekvivalento) suminė paros dozė prieš ASIT paskyrimą ir po vienerių metų gydymo. Statistinė analizė atlikta naudojant Microsoft Excel 2010 ir SPSS 26.0 programas. Kokybiniai duomenys pateikti absoliučiomis reikšmėmis ir procentais, kiekybiniai duomenys pateikiami mediana \pm interkvartilinis plotis. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai

2018-2019 m. ASIT buvo taikyta 15 pacientų, sergančių alerginiu rinitu kartu su alergine astma. Tiriamųjų demografiniai duomenys ir skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje. 93 proc. tiriamųjų buvo skirta poodinė ASIT. Didžiausią dalį (60 proc.) sudarė namų dulkių erkių alergenai. Po vienerių metų gydymo vertinant AKT balo pokytį ir inhaliuojamojo

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai duomenys ir skirtas gydymas

Amžius, m\pmSN	29,8 \pm 2,8
Požymiai	n (proc.)
Lytis:	
Moterys	10 (67)
Vyrai	5 (33)
ASIT taikymo forma:	
Poodinė	14 (93)
Poliežuvinė	1 (7)
ASIT alergenai:	
Dulkių erkutės	9 (60)
Pelėsių, šuns ar katės	6 (40)

2 lentelė. AKT balo ir budezonido suminės paros dozės pokyčiai

Rodiklis	Mediana	Interkvartilinis plotis (min-max)
Astmos kontrolės testas	20	9 (14-23)
Astmos kontrolės testas po 1 metų	23	9 (16-25)
Budezonido paros dozė (mcg)	400	800 (0-800)
Budezonido paros dozė (mcg) po 1 metų	360	800 (0-800)

gliukokortikoido budezonido (ar ekvivalento) suminės paros dozės pokytį, stebėta teigiama dinamika, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (2 lentelė). Nepageidaujamų reakcijų gydymo metu dokumentuota nebuvo.

Diskusija

Tyrimas atskleidė tendenciją, kad vienerių metų trukmės gydymas ASIT teigiamai veikia alerginės astmos eigą – pagerina AKT rezultatus ir sumažina vartojamų inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikį. Šie rezultatai sutampa su kitų tyrimų duomenimis – atlikta metaanalizė, kurioje išanalizuoti 9 tyrimai, aprėpę 441 astma sergantį vaiką, atskleidė, kad astmos simptomų ir vartojamų vaistų dozių sumažėjimas buvo reikšmingai didesnis taikant gydymą SLIT, nei placebo [2]. Atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 146 tiriamieji, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų, vartojusių dideles inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozes (180000 TU), suminės paros dozės sumažėjimas, paskyrus gydymą ASIT [15]. Šio tyrimo metu stebėtas ir astmos kontrolės testo rezultatų pagerėjimas [15]. Atlikta klinikinių tyrimų sisteminė apžvalga atskleidė, kad SCIT ir SLIT efektyviai sumažino astmos simptomus ir vartojamų medikamentų kiekį, lyginant su simptominiu gydymu ir placebo [16]. Kitas atliktas tyrimas, kurio metu suaugusiems asmenims buvo skiriamas gydymas SLIT namų dulkių erkių alergenais, atskleidė, kad šis gydymas statistiškai reikšmingai sumažina vidutinės arba sunkios astmos paūmėjimo riziką, lyginant su placebo grupe [17].

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, pacientams dažniausiai taikyta ASIT namų dulkių erkių alergenais. Šis alergenai yra vienas dažniausių visame pasaulyje. Kinijoje atliktame epidemiologiniame tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems alerginiu rinitu ir (arba) astma, dažniausias nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkėms [18]. Nurodoma, kad įsijautrinimas namų dulkių erkių alergenams nustatytas apie 10 proc. visos populiacijos ir net 90 proc. sergančiųjų alergine astma [9].

Beveik visiems į mūsų tyrimą įtrauktiems pacientams buvo taikoma SCIT ir tik vienam – SLIT, todėl gydymo efektyvumo tarp skirtingų ASIT formų įvertinti nepavyko, tačiau atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės įrodė abiejų šių ASIT formų efektyvumą, gydant daug metų trukusias ir sezonines alergines kvėpavimo takų ligas [2,19]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad SCIT dažnai yra efektyvesnė, be to, pastebėta, kad astma sergančių vaikų gydymui taikant SCIT, greičiau pasiekiamas efektas [19]. Neseniai atliktoje apžvalgoje, lyginant SLIT ir SCIT efektyvumą gydant vaikų alerginę astmą, analizuoti 42 tyrimai ir nustatyta, kad SCIT reikšmingai sumažino namų dulkių erkių ir žiedadulkių sukeltus simptomus. Taip pat nustatyta, kad SLIT labiau su-

mažino švokštimą, o SCIT efektyviau mažino kosulį [2]. S. Durham ir kolegos, ištyrę 106 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ir sunkiu sezoniniu alerginiu rinitu, kuriems buvo taikytas gydymas SLIT, SCIT arba placebo dvejus metus, nustatė, kad SCIT efektyviau sumažino slogos simptomus, tačiau SLIT grupėje ženkliau sumažėjo alergijos simptomus mažinančių vaistų poreikis [20].

Mūsų tyrime nepageidaujamų ASIT reakcijų nebuvo dokumentuota. Panašūs rezultatai stebimi ir kitų autorių publikacijose – viename 3 metų trukmės atsitiktinių imčių prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 48 vaikai, sergantys alergine astma ar alerginiu rinitu, gydomi SLIT arba SCIT namų dulkių erkių alergenais, nepageidaujamų reakcijų palaikomosios gydymo fazės metu nebuvo stebėta, tačiau įvadinės fazės metu stebėtos dvi sisteminės reakcijos, skiriant SCIT [21]. Labai sunkios sisteminės reakcijos pasitaiko 1 iš milijono SCIT injekcijų [16]. Mirtinos reakcijos, susijusios su ASIT, labai retos: JAV registruotas 1 mirties atvejis iš 2,5 milijonų, susijęs su SCIT skyrimu, o Europoje neužregistruota nei vieno tokio atvejo per pastaruosius 30 metų [16]. SCIT susijusi su didesne vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika, todėl šis gydymas taikomas tik sveikatos priežiūros įstaigose, o SLIT yra saugesnė, nepageidaujamų reakcijų rizika mažesnė, tad gali būti vartojama namuose [19, 22]. M. Schiappoli ir kolegų Italijoje atliktame tyrime ištyrus 1738 pacientus, pastebėta, kad sisteminės reakcijos šiek tiek dažnesnės pacientams, sergantiems alerginiu rinitu su alergine astma, negu vien tik alerginiu rinitu [23]. R. Mösges ir bendraautorių metaanalizės išvadose nurodoma, kad gydant žiedadulkių arba namų dulkių erkių ASIT pacientus, kurie serga rinokonjunktyvitu ir alergine astma arba jos nesant, nebuvo reikšmingo medikamento saugumo ir tolerancijos skirtumo, lyginant su placebo [24].

Išvados

1. Alerginė astma ir alerginis rinitas yra dažnos lėtinės ligos, neigiamai veikiančios gyvenimo kokybę, todėl svarbu, kad skiriamas gydymas būtų efektyvus, saugus ir patogus pacientui.

2. Atlikto tyrimo rezultatai atskleidė tendenciją, kad po 1 metų alerginės astmos kartu su alerginiu rinitu gydymo ASIT, gerėja astmos kontrolė ir mažėja inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikis, tačiau siekiant tiksliau įvertinti gydymo veiksmingumą, reikėtų atlikti didesnės imties ir ilgesnės trukmės prospektyvinius tyrimus.

Literatūra

1. Asthma. <https://www-nhlbi-nih-gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/health-topics/asthma>
2. Tsaouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous

- and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front Pediatr* 2017;5:1-9. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00082>
3. Bunupuradah T, Siriaksorn S, Hinds D, Shantakumar S, Mulgirigama A, Aggarwal B. A survey of management practices in coexistent allergic rhinitis and asthma (Asia-pacific survey of physicians on asthma and allergic rhinitis): results from Thailand. *Asia Pac Allergy* 2019;9(3):e24. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e24>
 4. Eiringshaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-resolved diagnosis in allergic rhinitis and asthma. *J Appl Lab Med* 2019;3(5):883-98. <https://doi.org/10.1373/jalm.2018.026526>
 5. Nurmagambetov T, Khavjou O, Murphy L, Orenstein D. State-level medical and absenteeism cost of asthma in the United States. *J Asthma* 2017;54(4):357-370. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1218013>
 6. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr* 2019;7:1-15. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>
 7. Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. Quality of life in allergic rhinitis - children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01315-1>
 8. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int* 2019;28(7):255-76. <https://doi.org/10.1007/s40629-019-00110-9>
 9. Li L, Qian J, Zhou Y, Cui Y. Domestic mite-induced allergy: causes, diagnosis, and future prospects. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018;32(299). <https://doi.org/10.1177/2058738418804095>
 10. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0063-2>
 11. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014;23(8):282-319.
 12. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergen immunotherapy ii: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):358-68. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1300>
 13. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. *J Allergol Clin Immunol* 2020;36(6):685-704. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
 14. EAACI guideline on allergen immunotherapy - allergic asthma. *Allergy* 2017;6:5-9. https://www.eaaci.org/documents/AIT/Allergic_asthma_AIT_03_06_17.pdf
 15. Jutel M, Rudert M, Kreimendahl F, Kuna P. Efficacy and to-

- lerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial. *Immunotherapy* 2018;10(13):1149-61.
<https://doi.org/10.2217/imt-2018-0087>
16. Dominguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, Prieto L, Arroabarren E, Cimarra M, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:1-35.
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0149>
17. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2016;315(16):1715-25.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
18. Li J, Sun B, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64(7):1083-92.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x>
19. Pelaia C, Vatrella A, Lombardo N, Terracciano R, Navalesi P, et al. Biological mechanisms underlying the clinical effects of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children, *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(2):197-204.
<https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402003>
20. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(6):615-625.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.21040>
21. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(5):334-42.
22. Elliott J, Kelly SE, Johnston A, Skidmore B, Gomes T, Wells GA. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *C Open* 2017;5(2):E373-85.
<https://doi.org/10.9778/cmajo.20160066>
23. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, Costantino MT, Longo R, Musarra A, Netti E, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1569-1574.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03286.x>
24. Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, Jahed N, Astvatsaturov A, Sager A, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2019;9(1):1-15.
<https://doi.org/10.1186/s13601-019-0268-5>

EFFECT OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ASTHMA AFTER ONE YEAR TREATMENT

K. Porutytė, L. Saudargaitė, L. Tamašauskienė, B. Šitkauskienė

Keywords: allergen specific immunotherapy (ASIT), allergic rhinitis, allergic asthma.

Summary

Allergic asthma is one of the most common chronic non-contagious disease globally. This disease is diagnosed together with allergic rhinitis in 60-78 % cases. Allergic rhinitis can be treated by allergen specific immunotherapy (ASIT), which changes immune response to allergen and may decrease symptoms. There are evidences that ASIT can have positive effect on allergic asthma. The aim of this study was to evaluate impact of ASIT on allergic asthma for patients having both allergic rhinitis and allergic asthma after one year of treatment. Retrospective study was conducted and 15 patients with allergic rhinitis and allergic asthma, who were treated by ASIT in 2018-2019 were recruited. Patients data were analyzed: gender, age, form of ASIT, result of asthma control test (ACT) and total daily dose of inhaled glucocorticoid budesonide (or equivalent) before treatment and after one year of ASIT prescription. The results revealed a tendency, that control of asthma was better and need of inhaled glucocorticoids decreased one year after prescribing ASIT compared with baseline, but in order to evaluate the efficacy of treatment more precisely a larger pool and a longer duration prospective studies should be performed

Correspondence to: kamileporutyte@gmail.com

Gauta 2020-05-14