

Miejsce swoistej immunoterapii alergenowej w alergicznych chorobach oczu

Placement of allergen specific immunotherapy in ocular allergy

EWA BOGACKA

DOBROSTAN, Ośrodek Badań Klinicznych, Wrocław

Streszczenie

Zachorowalność na alergiczne choroby oczu rośnie na świecie wraz ze wzrostem innych chorób alergicznych, szczególnie z alergicznym nieżytem nosa. Niestety badania nad epidemiologią i immunoterapią w alergii oczu są nadal nieliczne w porównaniu z badaniami dotyczącymi wszystkich aspektów alergicznego nieżytu nosa. Autor przedstawia 3 prace ze swoistej immunoterapii alergenowej dotyczące alergii oczu i omawia niektóre, z licznych badań, dotyczące immunoterapii nieżytu alergicznego nosa i spojówek, które oceniały osobno poprawę objawów ocznych. Artykuł próbuje wykazać zasadność dalszych badań nad właściwym miejscem w alergologii wiedzy o alergii oczu, a w szczególności ustalenia wskazań do swoistej immunoterapii w alergicznych zapaleniach spojówek.

Słowa kluczowe: *alergiczne zapalenie spojówek, alergiczny nieżyt nosa i spojówek, immunoterapia podjęzykowa, immunoterapia iniekcyjna, sezonowe alergiczne zapalenie spojówek*

Summary

Morbidity of ocular allergic diseases has been growing all over the world alongside with other allergic diseases, especially the allergic rhinitis. Unfortunately epidemiologic data and studies about immunotherapy in ocular allergy have so far been scarce in comparison to extensive research of various aspects of allergic rhinitis. The author presents three studies of allergen-specific immunotherapy in ocular allergy and certain of numerous studies on allergic conjunctivitis (AC) and allergic rhinoconjunctivitis (ARC) that included separate evaluation of ocular symptoms. This article emphasizes the need for further research on the proper placement of ocular allergies in allergology and establishing indications for allergen-specific immunotherapy of allergic conjunctivitis

Keywords: *Allergic Conjunctivitis, Rhinoconjunctivitis, SLIT, SCIT, SAC*

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (3): 124-127

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Ewa Bogacka

DOBROSTAN, Ośrodek Badań Klinicznych

Ul. Ślężna 27, 53-301 Wrocław

e-mail: bogacka@alergia.gigabox.pl

Wykaz skrótów:

AC (*Allergic Conjunctivitis*) – alergiczne zapalenie spojówek

ARC (*Allergic Rhinoconjunctivitis*) – alergiczne zapalenie śluzówki nosa i spojówki

AIT (*Allergen-specific Immunotherapy*) – alergenowa immunoterapia swoista

SLIT (*Sublingual Immunotherapy*) – immunoterapia podjęzykowa

SCIT (*Subcutaneous Immunotherapy*) – immunoterapia iniekcyjna

SAC (*Sesonal Allergic Conmjunctivitis*) – sezonowe alergiczne zapalenie spojówek

VKC (*Vernal Keratoconjunctivitis*) – wiosenne zapalenie rogówki i spojówek

DBPC (*Double-Blind Placebo-Control*) – podwójnie ślepa próba z kontrolą placebo

Wprowadzenie

O alergii oczu czytamy już w Papirusie Smitha z 1650 p.n.e. Od tego czasu łączono problem czerwonego oka z nieżytem nosa, a średniowieczny okulista z Salerno – Grapheus stworzył nazwę *oculorhinitis* [1]. Czyli choroba była znana od dawna, ale rzeczywiste jej postrzeganie jako problemu narządu wzroku, a nie jako objawu towarzyszącego nieżytowi nosa zaczęło się dopiero w XX wieku! Budzi zdziwienie, że tak powszechna dolegliwość, odpowiedzialna w 1/3 przypadków „czerwonego oka”, współwystępująca w 94-97% z sezonowym alergicznym nieżytem nosa,

nie wzbudza należytego zainteresowania wśród alergologów. A powinna, ponieważ wraz ze wzrostem chorób alergicznych na świecie rośnie zachorowalność na alergiczne zapalenia spojówek (*Allergic Conjunctivitis*, AC). Zwiększa ją zarówno rozpowszechnienie szkieł kontaktowych jak i rosnące zanieczyszczenie środowiska [2, 3]. Tymczasem zarówno badania nad epidemiologią chorób alergicznych wzroku jak i skutecznością alergenowej immunoterapii swoistej (*Allergen-specific Immunotherapy*, AIT) są nieliczne i w większości pochodzą z bogatej literatury dotyczącej

alergicznego zapalenia śluzówki nosa i spojówki (*Allergic Rhinoconjunctivitis*, ARC). Większość tych prac oceniając skuteczność AIT w ARC stosuje sumaryczną ocenę objawów nosa, czasami łącznie z dolegliwościami ocznymi lub podobnie sumaryczny wskaźnik redukcji leków donosowych i dospojówkowych łącznie. Nie daje to możliwości rzeczywistej oceny skuteczności AIT w alergii oczu jako towarzyszącej (lub samodzielnej) jednostki alergologicznej. Tymczasem sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (*Seasonal Allergic Conjunctivitis*, SAC) i wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (*Vernal Keratoconjunctivitis*, VKC) mogą na wiele lat wyprzedzać inne manifestacje narządowe alergii lub być wiodącym obrazem w ARC. Mantelli w 2011 r. podjął próbę oszacowania skutecznego diagnozowania i leczenia AC we Włoszech: okazało się, że aż 65% chorych była niewłaściwie leczona, a AIT wdrożono jedynie w 13% [4].

Pomimo nielicznych prac, próbujących ocenić skuteczność AIT w opanowaniu objawów alergii oczu, ich wyniki są zachęcające a AC wydaje się wdzięcznym celem AIT. Kiedy w 2003 roku próbowałam poszukać prac, w których poprawa objawów była oceniana osobno dla oczu, poza objawami nosa i/lub oskrzeli to do rozważenia było jedynie siedem prac [5]. Pięć prac stosowało wymóg podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (*Double-Blind, Placebo-Controlled, DBPC*), z czego 4 z immunoterapii iniekcyjnej SCIT (*Subcutaneous Immunotherapy*) i 1 podjęzykowej SLIT (*Sublingual immunotherapy*). Poprawę objawów ocznych w tych pracach, istotniejszą niż nosowych wykazano w dwóch: (Drachenberg – SCIT/pyłek traw, Papageorgiou-Saxoni – SLIT/pyłek oliwki), gorszą niż nosa w dwóch: (Pastorello i Wolf – obie SCIT/pyłek traw), brak skuteczności w jednej: (Drachenberg, SCIT/mieszanka pyłków drzew, traw i chwastów) [6-9]. Pozostałe dwie prace, fińska i macedońska, dotyczą niestety niewielkiej liczby pacjentów. Kari ocenił skuteczność SCIT w otwartej próbie u pacjentów uczulonych na pyłki roślin. 7 pacjentów z uczuleniami na pyłki brzozy, tymotki i/lub bylicy po rocznej immunoterapii wykazywało istotny spadek ECP w filmie łzowym [10]. Arsovski ocenił efektywność AIT w otwartej próbie u 24 pacjentów z ARC w przebiegu uczulenia na pyłki traw. Skuteczność immunoterapii oceniania była zarówno punktową skalą objawów, osobno dla nosa (N) i oczu (O) oraz testem prowokacyjnym dospojówkowym CPT (*Conjunctival Provocation Test*). Po roku odczulania stwierdzono istotną redukcję objawów: $N > O$ oraz spadek reaktywności spojówek w teście CPT [11].

Bardziej zachęcające wyniki dostarczają badania bez procedury DBPC, które z tego powodu nie weszły do późniejszej metaanalizy Calderona. Schlinzing ocenił skuteczność SCIT w terapii Pollinexem Quatro. Po pierwszym roku immunoterapii zanotował 40% redukcję objawów spojówkowych i 37% redukcję objawów nieżyty nosa, po 2 latach immunoterapii - dalszą poprawę objawów ocznych o 11%, a nosowych o 8% [12].

Prace omawiające skuteczność AIT w chorobach oczu są nieliczne. Do takich należą prace Danek i Fauquerta, bez schematu DBPC. W polskiej pracy do SIT włączono 80 osób z SAC w przebiegu uczulenia na pyłki traw i drzew. W ciągu 3-letniej terapii uzyskano poprawę objawów ocznych u 70% pacjentów i zanotowano zmniejszenie się tych objawów w miarę trwania AIT [13].

Fauquert odczuła 6 dzieci z VKC. Było to nowatorskie podejście do tej ciężkiej alergii oczu, ponieważ do dzisiaj nie ma udokumentowanych wskazań do AIT w VKC (brak prac).

Uczulenie wykazano na podstawie dodatknych testów skórnych, sIgE i ECP we łzach. Potwierdzenie wiodącego alergenu uzyskano po wykonaniu CPT. Poprawa kliniczna jaką uzyskano w wyniku odczulania pozwoliła na odstawienie leczenia miejscowego kroplami sterydowymi [14].

Jednym z pierwszych dokumentów systematyzujących wiedzę o skuteczności AIT a ARC było opracowanie WHO (*World Health Organization*) z roku 1998 [15]. Wskazania do AIT w ARC lub *Allergic Rhinitis* (AR) w przebiegu uczulenia na pyłki traw i drzew uznano za posiadające kategorię dowodową A, co pozostaje nadal aktualne po weryfikacji bazy badań z AIT w ARC nowymi narzędziami badawczymi: *AGREE II* i *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* [16, 17]. W ten sposób poszerzono udokumentowane wskazania o uczulenie na roztozca kurzu domowego i niektóre chwasty (bylica, Parietaria). Jednak nadal w najnowszym konsensusie EAACI, dotyczącym AIT w ARC, nie ma ani słowa o ocenie objawów ocznych.

Tymczasem w 2009 r. Canonica w zbiorowej pracy: *Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper* [18] docenił wagę objawów ocznych, cytując prace (niestety nieliczne) badające objawy oczne jako równorzędny parametr skuteczności immunoterapii:

1. Sabbah – SLIT - trawy przez 4 m-ce - poprawa objawów ocznych i zużycia leków, mniejsza redukcja objawów nosa,
2. Caffarelli – SLIT - trawy przez 3 m-ce - brak poprawy objawów ocznych i redukcji leków okulistycznych,
3. Pajno – SLIT - Parietaria przez 13 m-cy - poprawa objawów ocznych, brak poprawy objawów nosa,
4. Mosges – SLIT - trawy przez 9 m-cy - poprawa objawów ocznych o 47%, a sumaryczne nos i oczy tylko 37%,
5. Stelmach - trawy przez 2 lata - brak poprawy objawów ocznych w drugim roku odczulania.

Przełomem w wiedzy o skuteczności AIT w AC była metaanaliza Calderona [19]. Autor z grupą badaczy przejrzał 811 prac DBPC, dotyczących SLIT w ARC, z czego zakwalifikowano do dalszej analizy tylko 42. Były to prace oceniające efekt SLIT w sumie u 3958 pacjentów (dzieci i dorośli) następującymi narzędziami: TOSS (*Total Ocular Symptom Score*) oceniający łzawienie, świąd, przekrwienie i obrzęk spojówek łącznie lub skale oceniające każdy z objawów osobno, efekt odczulania skalą CIAS (*Conjunctival Immediate Allergen Sensitivity*) oraz zużycie kropli dospojówkowych. W SLIT dotyczącym odczulania na alergeny sezonowe stwierdzono istotną redukcję TOSS średnio o 59% (u dorosłych o 67%, a o 39% u dzieci) jak i objawów ocenianych indywidualnie oraz istotny spadek CIOS. Wykazano związek redukcji TOSS z czasem trwania SLIT - 58% dla 12 miesięcy i 68% ponad 13 miesięcy. Nie wykazano istotnej redukcji zużycia kropli dospojówkowych. Natomiast nie odnotowano istotnych korzyści w badaniach nad alergenami całorocznymi, ale jak sami autorzy zaznaczają - wynikało to ze zbyt małej liczby badań (6) i pacjentów (109 leczonych i 110 placebo).

Zaraz po opublikowaniu metaanalizy Calderona, która wreszcie zwróciła uwagę środowiska alergologów na konieczność równoległej oceny objawów ocznych w ARC, pojawiły się kolejne:

- Frølund badając jakość życia w SLIT na trawy, ocenił dodatkowo objawy oczne i nosowe oddzielnie [20]. Po roku

odczulania tabletką Grazax redukcja objawów ocznych wynosiła 31,2%, a nosowych tylko 14,9%, aby po trzech latach osiągnąć odpowiednio 45% i 25% w porównaniu z oceną objawów przed odczulaniem. Po roku od zaprzestania SLIT korzystna redukcja objawów dotyczyła głównie jakości snu (40%) i objawów ocznych (35%)!

- Mussler w 2010 roku opublikował wyniki SLIT u 261 dorosłych uczulonych na pyłek traw [21]. Badanie DBPL za pomocą tabletki podjęzykowej AllerSlit (6 traw, Allergopharma) oceniało osobno objawy oczne (świąd, łzawienie, przekrwienie) i nosowe (świąd, kichanie, wydzielina, obrzęk). Wykazano redukcję objawów ocznych o 36% po 4 miesiącach i 42% po 1,5 roku odczulania, a nosowych odpowiednio 24% i 39% versus placebo.
- Fiocchi w 2010 roku omawiając długoletni efekt AIT w badaniu PAT (*Preventive Allergy Treatment*), cytując 3 autorów, którzy wykazali wieloletnią poprawę objawów ocznych u pacjentów z verum za pomocą skali VAS (*Visual Analog Scale*) w 3. roku SLIT (Moller), 2 lata po zakończeniu SLIT (Niggemann) i po 7 latach od zakończenia odczulania (Jacobson) [22].

Amerykański rynek długo bronił swoich metod SCIT przed nowościami SLIT z Europy. Pierwsze prace amerykańskie z zastosowaniem SLIT, uwzględniające objawy oczne to publikacje Nelsona i Malloney. Nelson w 2011 roku opublikował wyniki odczulania tabletkami (Grazax), DBPC u 439 dorosłych, w schemacie 16 tyg. przed sezonem i 7 tyg. w czasie sezonu [23]. Wykazał redukcję objawów ocznych (łzawienie i świąd) o 26%, nosowych (wydzielina, kichanie, swędzenie) o 15% w porównaniu z placebo. Malloney z zespołem przeprowadziła SLIT (Grazax) na dużej populacji Amerykanów [24]. Włączono 749 osób (w tym 127 dzieci) w grupie placebo i 752 osób (w tym 123 dzieci) w grupie verum. Oceniano oddzielnie objawy oczu i nosa, poza tym parametr TCS (*Total Combined Score*) dla leków i objawów z nosa i oczu. Uzyskano nieznacznie lepsze efekty u dzieci – redukcję TCS o 32%, a o 21% u dorosłych, redukcję objawów ocznych o 24%, a nosowych o 23% w porównaniu z placebo.

W 2013 roku pojawiła się polska praca porównująca skuteczność SCIT w ARC pomiędzy schematami: sezonowym i całorocznym [25]. Uwzględniono w niej również objawy oczne (świąd, przekrwienie i łzawienie), które poprawiały się niezależnie od schematu odczulania (sezonowe/całoroczne) po roku o 42%-45%, a po trzecim roku o 76,7% (całoroczne) i 62,5% (sezonowe) w porównaniu z wyjściowymi objawami.

Didier w 2015 roku prowadząc SLIT z Oralair, DBPC, oceniał poprawę objawów ARC po 2 latach od zakończenia 3-letniego odczulania. Wykazał istotną poprawę objawów ocznych w stosunku do placebo: redukcja świądu 26% i łzawienia 36% oraz 27% redukcja sumarycznych objawów nosa i oczu [26].

Ciekawa praca pojawiła się w 2017 roku i dotyczyła SLIT tabletką Acarizax DBPC, prowadzona równocześnie w USA i Japonii (189 Amerykanów przez 9 miesięcy i 946 Japończyków przez 12 miesięcy) [27]. Uzyskano poprawę objawów, ocenianych za pomocą DSS (*Daily Symptom Score*) o 25%, a nosa o 20%. Zmniejszone zużycie leków dośpójwkowych i donosowych o 60% wykazano parametrem DMS (*Daily Medication Score*).

Podsumowanie

Na podstawie powyższego przeglądu prac widać lukę w badaniach nad AIT w alergii ocznej. Lista potrzeb jest duża:

- brakuje wystarczającej liczby badań oceniających skuteczność AIT w opanowywaniu objawów ocznych oddzielnie od pozostałych (nosa, astmy), a to jest niezbędne do ustalenia niezależnych wskazań do AIT w alergii ocznej;
- w obecnie opublikowanych badaniach, oceniających objawy oczne, panuje duża niejednorodność w zakresie stosowanych narzędzi badawczych (TOSS, skale VAS, CIAS itp.), liczby i wieku badanych osób, rodzaju uczulenia i schematów odczulania co uniemożliwia dokonanie rzetelnych porównań;
- potrzebne są dalsze badania nad immunoterapią SAC, jako wiodącej/niezależnej jednostce w uczuleniu na alergeny sezonowe, aby odpowiedzieć na pytanie czy zapobiega ona rozwojowi pełnoobjawowej pyłkowicy u szczepionych osób;
- potrzebne jest poprawienie metod diagnozowania PAC, choroby znacznie częstszej niż to wynika z dostępnych statystyk i ocena skuteczności AIT w PAC w uczuleniu na roztocza kurzu domowego i na alergeny zwierząt domowych (często PAC jest pierwszym lub jedynym objawem tej alergii);
- brakuje nadal prac nad skutecznością AIT w tak ciężkich jednostkach alergii ocznej jak VKC i AKC, gdzie obecnie leczenie polega na steroidoterapii miejscowej lub leczeniu cyklosporyną;
- zainicjowanie badań nad lokalną alergią spojówek - wiadomo, że w około 30% PAC występuje jedynie miejscowa produkcja sIgE, możliwa do wykrycia we łzach chorego [28]. Nie wiemy, czy miejscowa produkcja sIgE poprzedza alergię wielonarządową i czy jest wskazaniem do immunoterapii klasycznej. Rondon wykazuje w swoich pracach, że AIT w przypadku alergii lokalnej w nosie jest skuteczna [29]. Być może w przyszłości będzie to też opcja terapeutyczna lokalnej alergii ocznej.

Piśmiennictwo

1. Del Prete A. A history of allergic oculorhinoconjunctivitis. *Allergy* 2002; 57(suppl 73), abstr. 1152.
2. Novaes P, Nascimento S, Kara-Jose N, et al. Ambient levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1753-6.
3. Rummenie VT, Matsumoto Y, Drogu M, et al. Tear cytokine and ocular surface aberrations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008; 43: 200-8.
4. Mantelli F, Lambiase A, Bonini S, Bonini S. Clinical trials in allergic conjunctivitis: a systematic review. *Allergy* 2011; 66: 919-24.
5. Bogacka E. Immunoterapia alergicznych chorób oczu. *Alergologia Współczesna*, 2003.

6. Drachenberg KJ, et al. Short-course specific Immunotherapy (SIT) adjuvanted by Monophosphoryl Lipid A (MPL). A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study. Poster 103, Posters of Allergy Therapeutics of XIX Congress EAAACI, Lisbon, 2000.
7. Drachenberg KJ, et al. Three-year short-term Specific Immunotherapy (SIT). A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study with L-Tyrosine-adsorbed Pollen Allergoids. Poster 107, Posters of Allergy Therapeutics of XIX Congress EAAACI, Lisbon, 2000.
8. Papageorgiou-Saxoni F. Double blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive tree pollen extract in patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive tree pollen sensitization. *Allergy* 1977; 37(57 suppl): 161.
9. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 153-61.
10. Kari O. Tear fluid ECP and specific immunotherapy. *All Clin Immunol Int* 1997; suppl 4, poster 127.
11. Arsovski Z. The effect of specific immunotherapy (SIT) on grass pollen - induced rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2002; 57(suppl 73), abstr. 131.
12. Schlinzig EM. Short-term immunotherapy with a tyrosine-adsorbed pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL) in the practice of an allergologist. Posters of Allergy Therapeutics, XXI Congress of the EAACI, Naples, 2002: 16-17.
13. Danek K. Effectiveness evaluation of the specific immunotherapy in seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 2002; 57(suppl 73), abstr. 738.
14. Fauquet JL. Allergy in vernal kerato-conjunctivitis in children. *All Clin Immunol Int* 1997; suppl 4, poster 137.
15. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy. *Allergy* 1998; 44: 13-14.
16. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.
17. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
18. Canonica W. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64: 1-59.
19. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1263-72.
20. Frølund L, Durham SR, Calderon M, et al. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy* 2010; 65: 753-7.
21. Mussler S, Thum-Ottmer S, Meyer H, Narkus A. Influence of high-dose grass pollen sublingual immunotherapy on allergic eye and nose symptoms. *Allergy* 2010; suppl 92: 73-4.
22. Focchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Prac Ed* 2011; 96: 91-100.
23. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 72-80.
24. Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 146-53.
25. Tworek A, Bocheńska-Marciniak M, Kupryś-Lipińska I, et al. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 304-8.
26. Didier A, Mailing HJ, Worm M, et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 12.
27. Matsuoka T, Bernstein DI, Masuyama K, et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 661-7.
28. Leonardi A, Bogacka E, Fauquet JL, et al. Ocular Allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Position paper. *Allergy* 2012; 67: 11.
29. Rondon C, Blanca-Lopez N, Campo P, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis. AS randomised double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy* 2018; 73: 905-15.