

Lek. Klementyna Łyżwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii swoistej białkiem orzeszka ziemnego (*Arachis hypogaea*) u dzieci z alergią pokarmową.

Streszczenie

Częstość występowania alergii pokarmowych u dzieci w krajach wysokorozwiniętych systematycznie wzrasta. Orzeszki ziemne (arachidowe), czyli nasiona orzecha ziemnego (*Arachis hypogaea*), stanowią jeden z najczęstszych alergenów pokarmowych wywołujących ciężkie, zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Obecne zalecenia dla pacjentów z alergią na orzeszki ziemne obejmują ścisłe unikanie alergenu oraz zabezpieczenie w leki stosowane w reakcji anafilaktycznej, przede wszystkim wstrzykiwacz automatyczny z adrenaliną. W ostatnich dekadach przeprowadzono wiele badań naukowych, dotyczących rozwoju swoistej immunoterapii alergenowej u pacjentów z alergią na orzeszki arachidowe. Immunoterapia pokarmowa stanowi przyczynową metodę leczenia alergii pokarmowej, mającą na celu zwiększenie progu reakcji na alergen oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych w następstwie przypadkowej ekspozycji. Towarzystwa alergologiczne, w tym Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI), rekomendują doustną immunoterapię jako metodę leczenia dzieci i młodzieży z alergią IgE-zależną na orzeszki ziemne. Pomimo rosnącej liczby dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej metody, do tej pory w Polsce terapia ta nie była prowadzona ani oceniana klinicznie. W niniejszej pracy po raz pierwszy w Polsce zastosowano doustną immunoterapię alergii na orzeszki ziemne u dzieci oraz oceniono jej skuteczność i bezpieczeństwo.

Immunoterapia alergenowa w alergii pokarmowej polega na regularnym podawaniu wzrastających dawek uczulającego pokarmu w celu wywołania tolerancji immunologicznej. Może być ona prowadzona drogą doustną (OIT), podjęzykową, przeznaskórkową i podskórną. Doustna droga podawania jest najlepiej przebadaną formą immunoterapii alergenowej. W jej przebiegu stosuje się orzeszki w różnej postaci, w tym mąkę, puder, masło orzechowe oraz całe orzeszki. Wprowadzenie do praktyki klinicznej (głównie w USA) preparatu Palforzia, zawierającego białko orzeszka ziemnego i przeznaczonego do terapii doustnej, stanowi istotny

etap w rozwoju swoistej immunoterapii alergii na orzeszki ziemne. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa OIT u pacjentów z alergią na orzeszki ziemne. Jednocześnie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa OIT w tym wskazaniu w populacji pediatrycznej Europy Środkowej i Wschodniej, w tym w populacji polskiej, pozostają ograniczone.

Istotnym wyzwaniem w stosowaniu OIT jest również brak standaryzacji postępowania, zarówno w zakresie kwalifikacji pacjentów, jak i prowadzenia procesu odczulania. W dostępnych badaniach stosowano różne protokoły terapeutyczne, obejmujące odmienne dawki początkowe i podtrzymujące, tempo zwiększania dawki oraz czas trwania poszczególnych etapów terapii. Zróżnicowanie stosowanych schematów utrudnia bezpośrednie porównywanie wyników badań oraz ocenę optymalnego sposobu prowadzenia OIT w codziennej praktyce klinicznej.

Wobec istniejących ograniczeń i zidentyfikowanej luki w dostępnych danych zaprojektowano badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa OIT w alergii na orzeszki ziemne w polskiej populacji pediatrycznej oraz porównanie skuteczności dwóch dawek podtrzymujących – 150 mg i 300 mg białka orzeszka ziemnego. Badanie miało również na celu ocenę, czy zastosowanie wyższej dawki podtrzymującej wiąże się z uzyskaniem większego poziomu ochrony przed reakcją alergiczną w przypadku przypadkowej ekspozycji na alergen. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do lepszego poznania możliwości zastosowania OIT w populacji pediatrycznej oraz dostarczyć danych pomocnych w ocenie optymalnej dawki podtrzymującej w tej grupie pacjentów.

Niniejsza rozprawa doktorska ma formę cyklu trzech powiązanych tematycznie publikacji, które łącznie przedstawiają kolejne etapy realizacji tego celu – od przeglądu aktualnego stanu wiedzy, przez analizę kryteriów kwalifikacji pacjentów, po ocenę wyników immunoterapii.

W pierwszej publikacji dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy dotyczącego immunoterapii białkiem orzeszka ziemnego. Omówiono główne drogi podawania alergenu stosowane w procesie odczulania – doustną, podjęzykową i przeznaskórkową. Dla każdej z metod przedstawiono dane dotyczące jej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, a także potencjalne ryzyka i korzyści związane z jej zastosowaniem.

W drugiej pracy analizie poddano kryteria kwalifikacji do immunoterapii swoistej. W większości opublikowanych badań naukowych, włączenie pacjentów do odczulania

poprzedzone jest przeprowadzeniem doustnej próby prowokacyjnej (DPP) potwierdzającej alergię. Procedura ta związana jest z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, łącznie z groźną dla życia ciężką reakcją anafilaktyczną. Poszukując bezpieczniejszej alternatywy dla prób prowokacyjnych, przeanalizowano dane pozyskane z 74 DPP przeprowadzonych celem kwalifikacji do immunoterapii. Zaproponowano punkty odcięcia dla poszczególnych markerów immunologicznych (punktowych testów skórnych - PTS, swoistych immunoglobulin E - sIgE), które łącznie z danymi z wywiadu klinicznego mogą stanowić podstawę do precyzyjniejszej kwalifikacji do leczenia, a w części przypadków pozwolić na rezygnację z konieczności przeprowadzania próby prowokacyjnej. W publikacji szczególną uwagę poświęcono zastosowaniu diagnostyki komponentowej. Analiza ta pozwoliła na ocenę przydatności oznaczeń swoistych IgE wobec poszczególnych komponentów w procesie kwalifikacji pacjentów do immunoterapii.

W kolejnej publikacji, podsumowującej wyniki z procesu odczulania, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej immunoterapii swoistej z zastosowaniem dwóch dawek podtrzymujących – 150 i 300 mg białka orzecha ziemnego. Immunoterapii poddano 44 pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 4 lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako tolerancja ≥ 300 mg białka orzecha ziemnego w pojedynczej dawce, osiągnęło 73,9% pacjentów otrzymujących dawkę podtrzymującą 150 mg oraz 71,4% pacjentów z grupy otrzymującej 300 mg. Oba schematy dawkowania wiązały się z korzystnymi zmianami markerów immunologicznej tolerancji. Obserwowano zmniejszenie reaktywności w PTS, obniżenie stężeń sIgE dla komponentów orzecha ziemnego oraz wzrost stężenia swoistej immunoglobuliny G w podklasie 4 (IgG4). Uzyskane wyniki wskazują na występowanie zmian immunologicznych charakterystycznych dla procesu nabywania tolerancji na alergen.

Zastosowana terapia charakteryzowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane miały w większości łagodny lub umiarkowany charakter.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że doustna immunoterapia skutecznie zwiększa próg tolerancji na alergen i indukuje korzystne zmiany w zakresie parametrów immunologicznych. Porównanie dwóch dawek podtrzymujących nie wykazało istotnych różnic w odsetku pacjentów osiągających założony pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki te sugerują, że obie oceniane dawki mogą być skuteczne w uzyskiwaniu desensytyzacji, przy zachowaniu

akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Diagnostyka komponentowa stanowi cenne, choć niewystarczające jeszcze uzupełnienie doustnej próby prowokacyjnej.

Całość uzyskanych danych stanowi argument za możliwością stopniowego wdrażania doustnej immunoterapii alergii na orzeszki ziemne do praktyki klinicznej, szczególnie w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu alergii pokarmowych.