

Utjecaj Allergoff® spreja na alergiju na grinje iz kućne prašine



Autori:

PROFESOR **JERZY JARZĄB** DR. SC. MED.

ANDRZEJ BOŻEK DR. SC. MED.

Sveučilište i klinički odjel za unutarnje bolesti,
dermatologiju i alergologiju u Zabrzama
Šleski medicinski fakultet u Katowicama

SAŽETAK

Kućna je prašina detaljno proučavani izvor lebdećih alergena kao što su alergeni grinja i insekata, spora pljesni i čestica sline, kože i izlučevina kućnih ljubimaca itd. Cjelogodišnje izlaganje ljudi sa sklonošću atopiji alergenima iz kućne prašine pogoduje razvoju bronhijalne astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa i kroničnog alergijskog konjunktivitisa.

Allergoff® sprej korišten je u domovima odabrane skupine pacijenata s alergijom radi smanjenja razine izloženosti udisanju alergena iz kućne prašine.

Dobiveni rezultati pokazuju sljedeće:

- značajno smanjenje razine glavnog alergena *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p 1*),
- značajno smanjenje kliničkih simptoma alergijskog rinitisa i konjunktivitisa,
- te smanjenje potrebe korištenja protualergijskih lijekova i salbutamola u odnosu na prijašnje stanje.



Allergoff®

UVOD

Plan ovih studija prihvatio je Povjerenstvo za bioetiku Šleskog medicinskog fakulteta u Katowicama.

Grinje iz kućne prašine izvor su lebdećih alergena koji uzrokuju alergije u obliku alergijskog rinitisa, konjunktivitisa i bronhijalne astme. Također postoje dokazi da alergeni grinja značajno utječu na pojavu alergijske upale kože. Alergeni ovih paučnjaka imaju složenu strukturu koja se sastoji od komponenti. Dvije najčešće vrste grinja, tj. Dermatophagoidespteronyssinus i D. farinae imaju otprilike 20 komponenti. Neke od njih igraju ključnu ulogu u izazivanju alergija, npr. Der p 1, Der p 2, Der p 10, Der p 23, Der f 1 (2). Radi se uglavnom o bjelančevinstim tvarima ili njihovim spojevima. Neke komponente imaju obilježja enzima.

Trenutna medicinska literatura naglašava **velik značaj za zdravlje izloženosti alergenu Der p 1 koji uzrokuje razvoj alergijskih bolesti. Visoka koncentracija ovog antigena u okolini može povećati ozbiljnost simptoma kao što su astmatski napad, kihanje, začepljenost nosa**

i ostale simptome pacijenata s alergijom.

Pokušaji uklanjanja alergena grinja iz kućanstva utječu na smanjenje simptoma bolesti, što je potvrđeno znanstvenim studijama te se ogleda u preporukama za liječenje koje se izdaju gore navedenim pacijentima.

Odnedavno se pažnja počela pridavati učinku uklanjanja glavnog alergena Der p 1 iz okoline pacijenta te razini poboljšanja kliničke slike alergije. Takvo istraživanje, uključujući istraživanja koja uključuju druge komponente alergena, trenutno je u tijeku.

Cilj ove studije je procijeniti učinkovitost uklanjanja alergena Der p 1 iz okoline pacijenta koji je alergičan na prašinu, uz procjenu razine smanjenja intenziteta simptoma korištenjem proizvoda Allergoff® za neutralizaciju alergena iz kućne prašine koji je proizvelo društvo ICB Pharma.

CILJEVI STUDIJE

Cilj ove studije je **procijeniti vrijednost sekundarne profilakse korištenjem Allergoff® spreja u domovima** pacijenata koji su osjetljivi na alergene iz kućne prašine,

s posebnim osvrtom na mogućnost smanjenja koncentracije alergena grinja iz kućne prašine vrste Dermatophagoides pteronyssinus (Der p 1).

METODA ISTRAŽIVANJA

U prvoj fazi istraživanja koje je provedeno tijekom sezone grijanja, odnosno između prosinca 2016. i travnja 2017., studija je obuhvatila 42 osobe, i to 17 žena i 25 muškaraca, uključujući 14 osoba mlađih od 18 godina.

Druga faza obuhvatila je skupinu od 64 pacijenta u dobi između 18 i 75 godina, i to u razdoblju od studenog 2017. do travnja 2018. godine. Obilježja pacijenata koji su sudjelovali u drugoj fazi studije nalaze se u Tablici 1.

Tablica 1. Obilježja pacijenata koji su sudjelovali u 2. fazi studije

| Dob pacijenta: 18-75 | N = 64 |
|--|-------------|
| Dob +/- standardno odstupanje | 31,8 ± 6,17 |
| Žene (%) | 29 (45,3) |
| kronični alergijski rinitis | 64 (100) |
| alergijska bronhijalna astma | 19 (29,7) |
| mjesto stanovanja: grad | 41 (64) |
| alergija na druge alergene | 8 (12,5) |
| alergija zbog obiteljske povijesti bolesti | 36 (56,3) |
| pušači i bivši pušači | 24 (37,5) |

Istraživačka je skupina uključivala ukupno 106 osoba, pri čemu su sve osobe stanovnici regije Šleska.

Kriteriji za uključivanje pacijenata u studiju bili su sljedeći:

1. Simptomi alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa
2. Povezanost simptoma bolesti s izloženošću kućnoj prašini na temelju zapažanja pacijenta
3. Protualergijska terapija

Sukladno protokolu studije, postupak je proveden na pacijentima u obliku jednomjesečnog promatranja simptoma alergijske bolesti i procjene korištenja lijekova za simptome prije i nakon preventivne radnje. U isto je vrijeme praćena prisutnost i koncentracija glavnog alergena grinje D. pteronyssinus (Der p 1) u uzorcima prašine s madraca koji su prikupljeni, kao i razina IgE za specifični alergen u krvnom serumu promatranih osoba.

POSTUPAK ISTRAŽIVANJA

1. Procjena kliničkog stanja pacijenta prije postupka uklanjanja alergena.
2. Uzorkovanje prašine iz pacijentove okoline sukladno Prilogu 1*.
3. Uporaba proizvoda Allergoff® u pacijentovoj okolini (krevet i okolni prostor) sukladno uputama proizvođača.
4. Procjena kliničkog stanja pacijenta nakon mjesec dana postupka uklanjanja alergena
5. Uzorkovanje prašine iz pacijentove okoline mjesec dana nakon uporabe proizvoda Allergoff®.

Faze procjene kliničkog stanja pacijenta prije i nakon postupka uklanjanja alergena:

1. Fizički pregled.
2. Zdravstveni upitnik.
3. Vađenje krvi radi procjene razine IgE protutijela za grinje iz kućne prašine.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

1. Procjena razine alergena Der p 1 u uzorcima prašine iz okoline promatranih pacijenata.

S ciljem procjene izuzeti su uzorci prašine iz pacijentove okoline sukladno uputama, prije te mjeseca dana nakon uporabe proizvoda Allergoff®. Uzorci su uzeti s madraca i iz prostora oko kreveta (usisavanjem prostora od 1 m² tijekom 3 minute). Korišten je uzorak prašine od 100 miligrama. Uzorak je suspendiran u 1 ml obične fiziološke otopine u propilenskoj epruveti. Svi su uzorci smrznuti na -20°C do njihove analize.

Nakon otapanja, svaki je uzorak tretiran s 2 ml pufera 0,05%-tne otopine Tween-20 te je inkubiran 120 minuta pri sobnoj temperaturi, a zatim centrifugiran 20 minuta pri 3500 o/min na 6°C. Alergen Der p 1 utvrđen je u izuzetim uzorcima korištenjem monoklonskih protutijela iz pribora ELISA (Indoor Biotechnologies, Charlottesville, SAD). Utvrđena referentna razina Der p 1 iznosila je (0,11 µg/g). Za procjenu su korišteni

spektrofotometar i trake od 387 i 390 nm.

2. Procjena koncentracije IgE antitijela alergena Der p 1 u serumu promatranih pacijenata.

Antitijela su utvrđena imunoenzimskim testom koristeći metodu Immuno CAP (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Švedska) sukladno uputama proizvođača. Rezultati su smatrani pozitivnim ako je IgE vrijednost bila veća od 0,35 IU/ml (kako navodi proizvođač).

Kako bi se smanjila razina izloženosti lebdećim alergenima iz kućne prašine kod pacijenata, proizvod „Allergoff® sprej za neutralizaciju alergena“ primijenjen je na prostore za spavanje, uključujući jastuke i prekrivače, podove ispod prostora za spavanje, tepihe i sagove, tapecirani namještaj, zastore, posteljinu,

Tablica 2. Procjena koncentracije Der p 1 u uzorcima prašine prije i poslije uporabe Allergoff® spreja.

| pacijent | prije | poslije | p |
|----------|-------|---------|-------|
| 1 | 0,672 | 0 | <0,05 |
| 2 | 0,098 | 0 | <0,05 |
| 3 | 0,178 | 0,035 | <0,05 |
| 4 | 0,411 | 0,321 | NS |
| 5 | 0,098 | 0 | <0,05 |
| 6 | 0,056 | 0 | <0,05 |
| 7 | 0,102 | 0,071 | <0,05 |
| 8 | 0,075 | 0 | <0,05 |
| 9 | 0,238 | 0,008 | <0,05 |
| 10 | 0,278 | 0,076 | <0,05 |
| 11 | 0,10 | 0 | <0,05 |
| 12 | 0,437 | 0 | <0,05 |
| 13 | 0,187 | 0 | <0,05 |
| 14 | 0,138 | 0,161 | NS |
| 15 | 0,044 | 0,044 | NS |
| 16 | 0,101 | 0,036 | <0,05 |
| 17 | 0,893 | 0 | <0,05 |
| 18 | 1,461 | 0,156 | <0,05 |
| 19 | 0,789 | 0 | <0,05 |
| 20 | 0,009 | 0 | <0,05 |
| 21 | 0,027 | 0,012 | <0,05 |
| 22 | 0,802 | 0,456 | <0,05 |
| 23 | 0,546 | 0 | <0,05 |
| 24 | 0,117 | 0,099 | NS |
| 25 | 0,107 | 0 | <0,05 |
| 26 | 0,32 | 0,018 | <0,05 |
| 27 | 0,455 | 0 | <0,05 |
| 28 | 0,298 | 0,032 | <0,05 |
| 29 | 0,781 | 0 | <0,05 |
| 30 | 1,141 | 0,056 | <0,05 |
| 31 | 0,094 | 0 | <0,05 |
| 32 | 0,335 | 0,079 | <0,05 |
| 33 | 0,403 | 0 | <0,05 |
| 34 | 0,211 | 0 | <0,05 |
| 35 | 0,058 | 0 | <0,05 |
| 36 | 0,094 | 0,045 | <0,05 |
| 37 | 0,055 | 0 | <0,05 |
| 38 | 0,012 | 0,034 | NS |
| 39 | 0,033 | 0,009 | <0,05 |
| 40 | 0,921 | 0,067 | <0,05 |
| 41 | 0,137 | 0,051 | <0,05 |
| 42 | 0,102 | 0,033 | <0,05 |
| 43 | 0,098 | 0,023 | <0,05 |
| 44 | 0,561 | 0 | <0,05 |
| 45 | 0,045 | 0,011 | <0,05 |
| 46 | 0,428 | 0,101 | <0,05 |
| 47 | 0,379 | 0,034 | <0,05 |
| 48 | 0,362 | 0,022 | <0,05 |
| 49 | 0,409 | 0,291 | <0,05 |

plišane igračke itd. Nadalje, kako bi se neutralizirali i uklonili alergeni iz tkanina, tijekom pranja posteljine i odjeće korišten je proizvod pod nazivom „Allergoff® Wash“. U prvoj fazi studije, prije i nakon uporabe proizvoda Allergoff®, razina koncentracije alergena grinje u sklopu testova prašine madraca procijenjena je korištenjem „Acarex testa“ društva Allergopharma.

OCJENA PROIZVODA

Allergoff® je novo rješenje zasnovano na mikroinkapsulaciji s dvostrukim zaštitnim djelovanjem:

1. Veže čestice prašine smanjujući rizik od kontakta s lebdećim alergenima
2. Neutralizira glavne alergene grinje iz kućne prašine

Tehnologija mikroinkapsulacije omogućava polagano otpuštanje aktivnog sastojka (benzil benzoat), osiguravajući dugoročno zaštitno djelovanje.

REZULTATI

1. Prije poduzimanja preventivnih radnji korištenjem Allergoff® spreja, utvrđeno je da je koncentracija glavnog alergena grinje D. pteronyssinus (Der p 1) u uzorcima prašine s madraca bila visoka u većini slučajeva (najviša vrijednost iznosila je 0,802 µg/g) ili u srednjem rasponu od 0,2 do 0,4 µg/g. Samo je u pojedinačnim slučajevima koncentracija alergena Der p 1 bila veoma niska (1 µg/g) ili na granici detekcije (0,009 µg/g).
2. Nakon primjene Allergoff® spreja, test je ponovljen. Rezultati su pokazali odsutnost glavnog alergena Der p 1 u uzorcima prašine s madraca koji su analizirani testom s bojama naziva „Acarex test“ kod svih pacijenata (100%). S druge strane, na temelju detaljne detekcije alergena u drugoj fazi studije, prosječna koncentracija Der p 1 u 1 gramu analizirane prašine značajno se smanjila, i to na $0,176 \pm 0,066 \mu\text{g}$ (Tablica 2. - tablica ne uključuje uzorce kod kojih nije moguće utvrditi razinu alergena u prikupljenim uzorcima prašine).
3. Dokazano smanjenje sadržaja glavnog alergena grinje D. pteronyssinus povezano je sa subjektivnom procjenom pacijenata iznesenom u sklopu zdravstvenog upitnika. U prvoj fazi, pacijenti su naveli značajno smanjenje simptoma bolesti u prosjeku za $5,4 \pm 0,8$ (\pm standardno odstupanje) bodova na ljestvici od 10 bodova u odnosu na početni test, pri čemu je rezultat najjačih simptoma 10, a 0 označava potpuni nestanak

simptoma. Ovaj je rezultat statistički značajan ($p<0,05$).

Druga je faza pokazala korelaciju između smanjenja koncentracije alergena Der p 1 i poboljšanja dobrobiti pacijenata (poboljšanje kliničke slike izraženo smanjenjem simptoma povezanih s nosom): $R = 0,7$ za $p<0,05$ (Grafikon 1.).

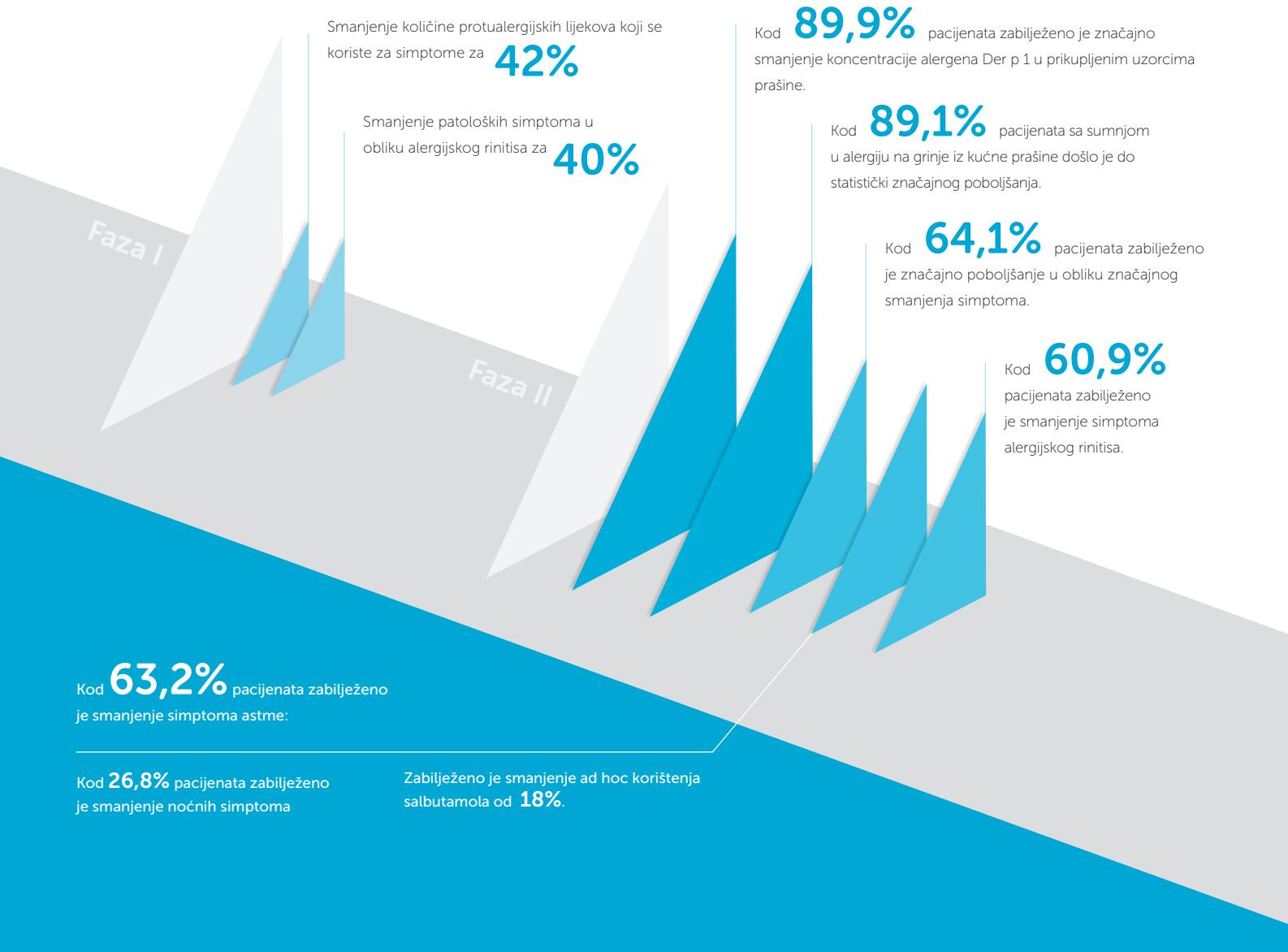
4. Značajno poboljšanje izraženo kao značajno smanjenje patoloških simptoma i smanjenje korištenja lijekova u razdoblju od mjesec dana nakon primjene proizvoda Allergoff® zabilježeno je kod 64,1 % pacijenata, s umjerenim učinkom kod još 14,1 % pacijenata. 21,8 % njih nije prijavilo nikakvu razliku nakon primjene proizvoda.

5. Smanjenje simptoma alergijskog rinitisa zabilježeno je kod 60,9 % pacijenata, simptoma astme kod 63,2 % paci-

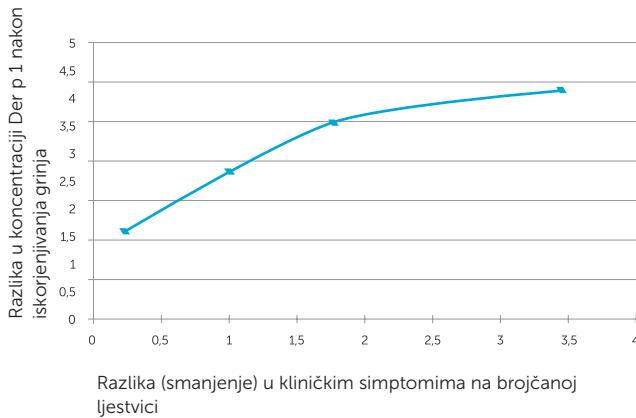
jenata, uključujući smanjenje noćnih simptoma kod 26,8 % pacijenata.

6. Nadalje, značajno smanjenje od otprilike 42 % zabilježeno je u količini lijekova koji se koriste.
7. U skupini pacijenata sa simptomima bronhijalne astme, zabilježeno je smanjenje uporabe salbutamola od 18 % u odnosu na mjesec prije primjene Allergoff® spreja.
8. Prosječne koncentracije IgE Der p 1 ponešto su se smanjile, ali to nije statistički značajno. Slična je analiza provedena kod pacijenata s alergijom na grinje koji nisu uključeni u postupak uklanjanja alergena te je ista pokazala malo povećanje prosječne koncentracije IgE za Der p 1. Međutim, to povećanje također nije bilo statistički značajno.

Prikaz nekih rezultata istraživanja

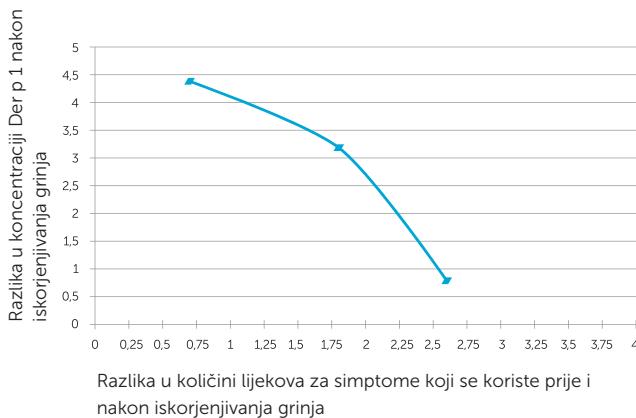


Slika 1. Korelacija između stupnja smanjenja koncentracije Der p 1 u uzorcima prašine nakon uklanjanja alergena i stupnja poboljšanja kliničkih simptoma.



U isto vrijeme, utvrđena je korelacija između smanjenja koncentracije Der p 1 i smanjenja korištenja lijekova za simptome $R = -0,56$ za $p < 0,05$ (Sl. 2.).

Slika 2. Korelacija između stupnja smanjenja koncentracije Der p 1 u uzorcima prašine nakon uklanjanja alergena i stupnja korištenja lijekova za simptome.



REFERENCE

- Samoliński B., Raciborski F. i inni. 2014. *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce* (ECAP)1: 1, 10-17.
- Bjorksten B. Clayton T. i inni. 2002. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr. Allergy Immunol. 19: 100-124.
- <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/lsthm/asthgdln.pdf>; pag 129
- <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/lsthm-guidelines.aspx>
- Brozek J. L., Bousquet J. i inni. 2010. *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J. Allergy Clin Immunol. 126: 466-476.
- Samoliński B. 2017. Profilaktyka uczulenia na roztoče kurzu mieszkaniowego – rola nowoczesnego akarycydu Allergoff. Alergia, 4, 31-34.
- Fain A., Guerin B. 1990. *Mites and allergic disease*. Ed. B. Guerin, Allerbio, Varennes en Argonne.
- Voorhorst R., Spieksma-Boezeman M. L. A. i inni. 1964. Is a mite (*Dermatophagoides sp.*) the producer of the house-dust alergen? Allerg. Asthma 10: 329-334.
- Calderon M. A., Kleine-Tebbe J. i inni. 2015. *House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies*. J. Allergy Clin. Immunol. 3, 843-855.
- Wan H., Winton H.L. i inni. 1999. *Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions*. J.Clin.Investig. 104, 123-133.
- Józefowicz G., Kuna P. 1998. *Rola limfocytów Th 1 i Th 2 w chorobach atopowych*. Alergia Astma Immunologia. 3 (2), 76-80.
- Kelly D., Stone K. i inni: 2010. *IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils*. J Allergy Clin Immunol. 125(2 Suppl 2): S73-S80.
- Deb R., Shakib F. i inni: 2007. *Major House Dust Mite Allergens Dermatophagoides pteronyssinus 1 and Dermatophagoides farinae 1 Degrade and Inactivate Lung Surfactant Proteins A and D*. J. Biol. Chem. 282, 36808-36819.
- Platts-Miles T. A., Tovey E. R. i inni: 1982. *Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance*. Lancet. 2: 675-8.
- Solarz K., Szilman P., Szilman E. 2005. Badanie aktywności wybranych preparatów Allergoff (shell 1 i shell 2) w celu redukcji (neutralizacji) alergenów kurzowych roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* oraz *Dermatophagoides farinae*.
- Samoliński B., Arcimowicz M., red. 2013. *Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN)*. Medycyna Praktyczna, 167 s.

ZAKLJUČCI

Uporaba spreja za neutralizaciju alergena u kućanstvima pacijenata rezultirala je smanjenjem količine glavnog alergena grinja, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1).

Kao rezultat preventivnih mjera, kod promatranih pacijenata zabilježeno je značajno smanjenje kliničkih simptoma alergijskog rinitisa i konjunktivitisa, kao i simptoma astme, uključujući noćne simptome.

Kod promatranih pacijenata zabilježeno je smanjenje potrebe za protualergijskim lijekovima za 42 % u odnosu na početnu procjenu.

Kod skupine pacijenata sa simptomima bronhijalne astme zabilježeno je smanjenje ad hoc uporabe salbutamola za 18 % u odnosu na mjesec koji prethodi preventivnoj mjeri.

Nisu zabilježene statistički značajne razlike u razinama IgE antitijela prije preventivne mjere i u završnim studijama.

Uporaba proizvoda Allergoff® nije uzrokovala nikakve neželjene učinke kod promatranih pacijenata

Poboljšanje kliničke slike u promatranoj skupini zabilježeno je već u roku od 30 dana od primjene Allergoff® spreja.

ZAVRŠNE NAPOME NE

Najvažniji cilj liječenja astme je staviti bolest pod kontrolu. To uključuje normalan rad pluća, potpunu odsutnost noćnih simptoma, smanjenje intenziteta i nastanka simptoma ili smanjenje potrebe za korištenjem antihistaminika na najviše dva puta tjedno.

Rani rezultati dobiveni kod skupine pacijenata s alergijskom bronhijalnom astmom pokazuju značajno poboljšanje kvalitete života pacijenata. Zabilježeno je smanjenje noćnih simptoma te smanjenje količine lijekova koji se koriste.

Poboljšanje kliničke slike u promatranoj skupini zabilježeno je već u roku od 30 dana od primjene Allergoff® spreja.

Zbog iznenadujuće kratkog razdoblja u kojem se kvaliteta života pacijenata poboljšala te se smanjila količina lijekova koji se koriste, studija učinkovitosti profilakse korištenjem Allergoff® spreja nastaviti će se na većoj skupini pacijenata.



Poželjni klinički učinak liječenja bronhijalne astme može se postići kombinacijom imunoterapije, koja povećava prag osjetljivost na alergene, i učinkovitih metoda sekundarne profilakse čija je uloga smanjiti koncentraciju lebdećih alergena.

Samoliński B. (2017)

Odgovoran za RH/distibuter:



KOWLANATUR d.o.o., Heinzelova 62/A, 10000
Zagreb, Hrvatska, Tel: +385 1 551 64 15
www.kowlagroup.com



KONTAKTIRAJTE NAS

ICB PHARMA

ul. Stanisława Lema 10, 43-603 Jaworzno

+48 32 74 54 700

www.icbpharma.com