

Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej i jego monitorowanie

Safety and monitoring of allergen immunotherapy

Andrzej Emeryk¹, Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono czynniki determinujące bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej (AIT) u chorych na alergiczny nieżyt nosa, astmę oraz uczulonych na jady owadów błonkoskrzydłych. Podano najważniejsze zasady postępowania zwiększające bezpieczeństwo AIT.

SŁOWA KLUCZOWE:

immunoterapia alergenowa, bezpieczeństwo, monitorowanie, alergiczny nieżyt nosa, astma, alergia na jad owadów błonkoskrzydłych.

ABSTRACT

The article presents the factors determining the safety of allergen immunotherapy (AIT) in patients with allergic rhinitis, asthma and hymenoptera-sensitized venoms. The most important rules of conduct that increase the safety of AIT are given.

KEY WORDS:

allergen immunotherapy, safety, monitoring, asthma, allergic rhinitis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Gębali 6, 20-093 Lublin, e-mail: emerykandrzej@gmail.com

CZYNNIKI DETERMINUJĄCE BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Na bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej (*antigen immunotherapy* – AIT) wpływają [1–10]:

- prawidłowa kwalifikacja do AIT (pełna diagnostyka alergologiczna, w tym molekularna, uwzględnienie wskazań i przeciwwskazań);
- choroby, w których stosuje się AIT, takie jak alergiczny nieżyt nosa (ANN), astma, alergia na jad owadów błonkoskrzydłych;
- choroby towarzyszące (zwłaszcza astma);
- stopień uczulenia na alergen lub alergeny zastosowane w AIT;
- wielouczuleniowość (szczególnie ważna w alergii na pyłek roślin);
- przebyta reakcja anafilaktyczna na dany alergen;
- prawidłowa wydolność układu oddechowego w momencie zastosowania preparatu;
- przyjmowanie leków (w tym niezwiązanych z terapią chorób alergicznych, np. długoterminowo β -adrenolityki);
- stopień naturalnej ekspozycji na dany alergen;
- rodzaj zastosowanego alergenu (np. alergeny jadu owadów błonkoskrzydłych vs alergeny roztocza);
- sposób aplikacji alergenu (immunoterapia podskórna (SCIT) vs immunoterapia podjęzykowa (SLIT), a w SLIT krople vs tabletki);
- rodzaj stosowanego preparatu (naturalne ekstrakty alergenowe vs alergoidy);
- metoda prowadzenia AIT (szybka i ultraszybka vs zgrupowana vs klasyczna w przypadku AIT z alergenami wziewnymi);
- faza AIT (okres wstępny vs podtrzymujący);
- technika zastosowania preparatu w SCIT.

Pojawienie się reakcji miejscowej po zastosowaniu określonej dawki preparatu podczas SCIT nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia kolejnej reakcji przy podaniu następnej dawki oraz wystąpienia reakcji ogólnoustrojowej. Częste pojawianie się znacznych reakcji miejscowych (niepożądanych działań miejscowych – NDM) w trakcie SCIT może być zwiastunem reakcji ogólnoustrojowej [11]. Ciężkie niepożądane działanie systemowe (NDS) w trakcie SCIT jest czynnikiem ryzyka takiej reakcji także w SLIT [12, 13].

BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W ALERGICZNYM NIEŻYCIENOSI

Bezpieczeństwo AIT jest prawdopodobnie największe u chorych na ANN. Immunoterapię podskórną cechuje

większe lub porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu z SCIT u chorych na pyłkowy ANN [14, 15]. Nie ma danych porównujących bezpieczeństwo AIT w ANN wywoływanym przez różne pyłki (np.: pyłek drzew vs pyłek traw) oraz AIT u chorych na ANN pyłkowy w porównaniu z ANN związanym z alergenami całorocznymi (roztocza) [16].

BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W ASTMIE

Bezpieczeństwo AIT jest szczególnie ważne u chorych na astmę, a największe obawy budzi dość duże ryzyko wystąpienia poważnych NDS [17]. Ryzyko zgonu podczas SCIT jest 4-krotnie większe u chorych na astmę niż u chorych na ANN, chociaż ciężkie NDS obserwuje się z podobną częstością w obu grupach chorych [18]. Ogólnie SLIT wydaje się metodą bezpieczniejszą niż SCIT [19].

BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W ALERGII NA JAD OWADÓW BŁONKOSKRZYDŁYCH

Działania niepożądane w trakcie immunoterapii jadami owadów błonkoskrzydłych (*venom immunotherapy* – VIT) występują średnio u 29% chorych, w tym u ok. 50% pacjentów stwierdza się NDS [20]. Ryzyko rozwoju NDS jest ok. 5-krotnie większe u chorych poddawanych VIT z jadami pszczoły niż osy [21, 22]. Potrzeba użycia adrenaliny z powodu NDS może dotyczyć 0,2–5,0% chorych poddawanych VIT [23]. Do istotnych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia NDS w trakcie VIT należą: faza dawek wzrastających i rodzaj użytego schematu, starszy wiek (głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych), mastocytoza lub duże wyjściowe stężenie tryptazy [23–26]. Dlatego też przed VIT z jadem pszczoły zaleca się ocenę aktywacji bazofilów na alergen (BAT, odsetek bazofilów CD 63+) w celu identyfikacji chorego z dużym ryzykiem rozwoju ciężkich NDS [25]. Także odstęp czasowy (< 5 min) między ukąszeniem przez pszczołę a pojawieniem się pierwszych objawów oraz niski poziom surowiczych IgE przeciwko rApi m1 łączy się z ryzykiem wystąpienia ciężkich NDS w trakcie VIT z jadem pszczoły [25]. Ocena chorych ze średnio ciężkimi i ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi po użądleniu przez owada błonkoskrzydłego powinna obejmować oznaczenie podstawowego stężenia tryptazy w surowicy [27].

BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ U DZIECI

Bezpieczeństwo SCIT i SLIT u dzieci jest takie samo lub podobne jak u dorosłych [9]. Do głównych czynników

ryzyka wystąpienia NDS u dzieci należą: uczulenie na pyłek, stosowanie naturalnych ekstraktów pyłku traw (vs alergoidy) oraz płęć męska [10]. Immunoterapia podjętych jest bezpieczną procedurą nawet u dzieci poniżej 5. roku życia [9, 13].

MONITOROWANIE I ZALECENIA ZWIĘKSZAJĄCE BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Najważniejsze zalecenia zwiększające bezpieczeństwo AIT oraz dotyczące monitorowania AIT zebrano poniżej [2, 3, 8, 13, 28–33].

- Immunoterapię alergenową należy rozpoczynać (w miarę możliwości) w okresie wolnym od dolegliwości i w czasie niskiej ekspozycji na odczulany alergen. W sezonie pylenia zaleca się redukcję dawki do 5–25% maksymalnej tolerowanej (dotyczy wybranych preparatów, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego – ChPL) u chorych z bardzo silnym uczuleniem.
- Iniekcję preparatu do SCIT powinien wykonywać lekarz specjalista alergolog lub odpowiednio przeszkolona i doświadczona pielęgniarka alergologiczna w gabinecie specjalistycznym. Zawsze należy zapewnić możliwość leczenia wstrząsu, duszności i/lub objawów miejscowych (dostępny pełny zestaw przeciwwstrząsowy) oraz szybkiego przekazania chorego na oddział intensywnej opieki medycznej.
- Przed podaniem preparatu do SCIT należy każdorazowo: określić stopień reakcji po ostatniej dawce, ocenić aktualny stan ogólny pacjenta, zwłaszcza występowanie objawów choroby alergicznej w ostatnich dniach, określić ewentualne objawy, które wystąpiły po poprzedniej dawce, stopień ekspozycji na alergen w ostatnim czasie, planowaną wielkość dawki preparatu w strzykawce i jej datę ważności, a u chorych na astmę wykonać pomiar szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF) lub pierwszosekundowej objętości wydechowej (*forced expiratory volume in 1 s* – FEV₁).
- Preparat do SCIT należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w obrębie zewnętrznej powierzchni ramienia po sprawdzeniu, czy nie został podany do światła naczynia. Zbyt płytkie podanie lub podanie śródskórne jest nieefektywne klinicznie i może zaostrzać objawy alergii.
- Konieczna jest obserwacja pacjenta przez co najmniej 30 minut po każdej iniekcji. W tym czasie należy ocenić wielkość odczynu miejscowego i w razie potrzeby podjąć natychmiastowe działania. W przypadku stosowania schematu przyspieszonego okres obserwacji powinien wynosić co najmniej 2 godziny od podania ostatniej dawki.

- Pierwszą dawkę preparatu do SLIT należy podać w gabinecie lekarskim (dotyczy to bezwzględnie tabletek), a następnie obserwować chorego przez 15–30 minut. Kolejne dawki muszą być podawane zgodnie z zaleceniami producenta.
- Nie należy przyjmować żadnych posiłków lub napojów wraz z preparatem do SLIT (tabletki) oraz w czasie co najmniej 5 minut po przyjęciu takiego preparatu (zgodnie z danymi w ChPL).
- Chory leczony SLIT powinien otrzymać odpowiednią instrukcję (najlepiej pisemną) dotyczącą postępowania przy pojawieniu się NDM lub NDS, w tym warunków nieplanowanego przerwania (zakończenia) terapii.
- W szczególnych przypadkach można rozważyć przepisanie adrenaliny w autostrzykawce.
- Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi (LPH) II generacji przed SCIT może w niewielkim stopniu zmniejszyć ryzyko wystąpienia NDM i/lub NDS. Nie ma dowodów na skuteczność takiego postępowania u chorych poddawanych SLIT (tabletki).
- Należy unikać wysiłku fizycznego oraz sytuacji nasilających reakcje alergiczne (basen, sauna, alkohol) krótko przed podaniem i po podaniu preparatu metodą SCIT.
- Powinno się zachować przerwę ok. 14 dni pomiędzy AIT a szczepieniem ochronnym przeciwko chorobom infekcyjnym.
- Wydłużenie się okresu między planowanymi iniekcjami wymaga redukcji kolejnej dawki lub ponownego rozpoczęcia AIT od najmniejszej dawki (zgodnie z ChPL).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, et al. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-33.
2. Caminati M, Dama AR, Djuric I, et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11: 233-45.
3. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
4. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
5. Temino VM, Wu P, Konig J, Fahrenholz JM. Safety of multiple aeroallergen rush immunotherapy using a modified schedule. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 255-60.
6. Moral A, Moreno V, Giron F, et al. Adverse reactions and tolerability of high-dose sublingual allergen immunotherapy. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 129-33.

7. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: national surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 354-9.
8. Madsen F, Sidenius K, Enevoldsen H, et al. Safety of allergen immunotherapy: a 10-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1494-5.
9. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017; 72: 462-72.
10. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 60-70.
11. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-96.
12. De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009; 64: 963-4.
13. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 6.
14. Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse events during immunotherapy against grass pollen-induced allergic rhinitis – differences between subcutaneous and sublingual treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117: 73-84.
15. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract* 2014; 20: 225-38.
16. Oktemer T, Altıntoprak N, Muluk NB, et al. Clinical efficacy of immunotherapy in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2016; Suppl. 1: 4-7.
17. Nittner-Marszalska M. Immunoterapia alergenowa w astmie. *Med Dopl* 2011; 9: 76-80.
18. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 169-75.
19. Maloney J, Durham S, Skoner D, et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy* 2015; 70: 302-9.
20. Park JH, Yim BK, Lee JH, et al. Risk associated with bee venom therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126971.
21. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD008838.
22. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2527-32.
23. Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy: certainties and pitfalls. *Immunotherapy* 2012; 4: 1153-63.
24. Kosnik M, Korosec P. Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 877-84.
25. Korošec P, Žiberna K, Šilar M, et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1579-89.
26. Cichocka-Jarosz E, Sanak M, Szczeklik A, et al. Serum tryptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children. *Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 260-9.
27. Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-65.
28. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
29. Li JT, Bernstein DI, Calderon MA, et al. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: clinical considerations – a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 369-76.
30. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 161-7.
31. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 565-70.
32. Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J, et al. Standardy w alergologii. Część IV. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegl Alerg* 2005; 2: 43-9.
33. Slovick A, Douiri A, Muir R, et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases Th2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1830-9.