

Wskazania do immunoterapii alergenowej – algorytm kwalifikacji

Qualifications for allergen specific immunotherapy – an algorithm

Marek L. Kowalski

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Immunoterapię alergenową (AIT) stosuje się u chorych z objawowym, zależnym od IgE uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne, jeśli objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez dotychczasowe leczenie farmakologiczne, a korzyść wynikająca z zastosowania AIT przewyższa ryzyko. Immunoterapia alergenowa jest skuteczna u chorych na alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, atopową astmę oskrzelową i alergię na jad owadów. Proponowany algorytm kwalifikacji do AIT obejmuje cztery następujące po sobie kroki wraz z oceną spełnienia przez pacjenta warunków bezwzględnych, prawdopodobieństwa skuteczności AIT, jej możliwości profilaktycznych oraz istnienia przeciwwskazań.

SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia alergenowa, alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa.

ABSTRACT

Allergen immunotherapy (AIT) is effective in patients with allergic respiratory symptoms related to IgE-mediated sensitization; effectiveness of pharmacological treatment and potential risk/benefit ratio should be assessed before the AIT is started. Effectiveness of AIT has been documented in patients with allergic rhinitis and conjunctivitis, atopic asthma, and Hymenoptera venom allergy. To facilitate qualification of a patient with respiratory symptoms for AIT, we propose to follow four steps algorithm, which includes: fulfillment by a patient of basic criteria (symptomatic, IgE-mediated allergy), assessment of effectiveness probability, chances for preventive effects and lack of contraindications to immunotherapy.

KEY WORDS

allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Marek L. Kowalski, Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, budynek 5, 92-213 Łódź, e-mail: marek.kowalski@csk.umed.lodz.pl

WSTĘP

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy* – AIT) powinna być rozważana u pacjentów, u których stwierdza się występowanie objawów choroby w kontakcie z konkretnymi alergenami oraz obecność swoistych przeciwciał IgE przeciwko tym alergenom. Należy pamiętać, że immunoterapia nie jest postępowaniem pierwszego rzutu w chorobach alergicznych. Powinna być poprzedzona edukacją chorego i redukcją narażenia na alergeny, a także powinna uwzględniać skuteczność dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Choć skuteczność immunoterapii w leczeniu chorób alergicznych może być wysoka, to zależy ona od wielu czynników. Część z nich jest możliwa do przewidzenia, dlatego powinny być one uwzględnione w procesie kwalifikacji. Ponieważ ocena skuteczności immunoterapii możliwa jest dopiero po dłuższym okresie leczenia (2–3 lata), a procedura jest kosztowna i obciążona potencjalnym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, powinno się rozpoczynać immunoterapię tylko wtedy, gdy

stwierdza się wysokie prawdopodobieństwo jej skuteczności u chorego.

Ogólne zasady kwalifikacji pacjentów do odczulania metodą podskórną są niezmiennie od lat i były przedstawiane w licznych dokumentach opracowanych przez grupy ekspertów europejskich [1], amerykańskich [2, 3], a także instytucje międzynarodowe [4–6] i krajowe [7]. Podobne opracowania dotyczą immunoterapii podjęzykowej [8–11]. Ostatnie modyfikacje tych zasad dotyczą głównie rozszerzenia zakresu chorób alergicznych, w których możliwa jest AIT (np. o atopowe zapalenie skóry), oraz konieczności uwzględniania profilaktycznego działania immunoterapii.

ALGORYTM KWALIFIKACJI CHOREGO DO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń i dostępnych zaleceń proponujemy lekarzowi algorytm kwalifikacji do immunoterapii, który obejmuje analizę wskazań i przeciwwskazań w postaci czterech kolejnych kroków (ryc. 1) [12]:

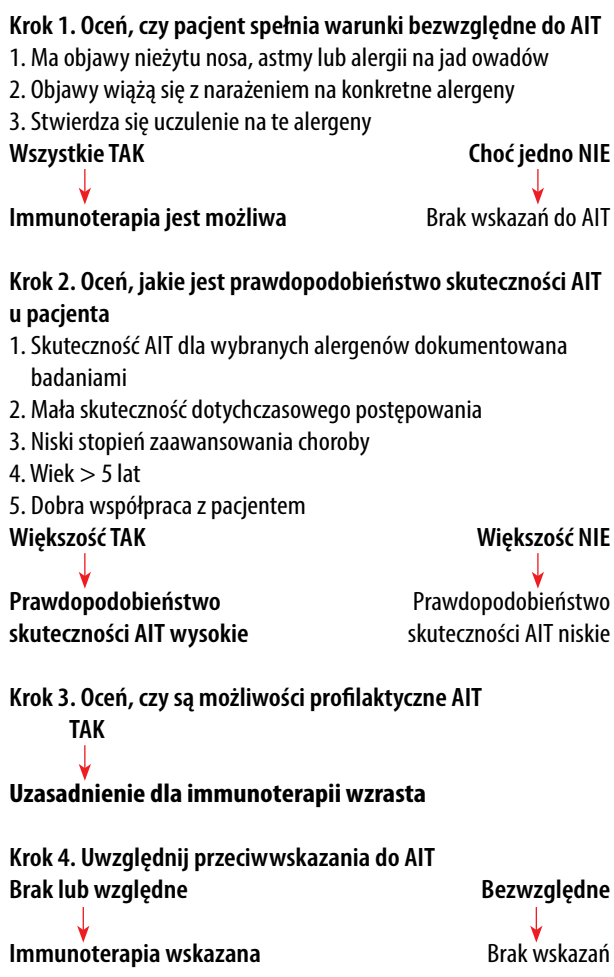
- krok 1 – ocena istnienia warunków bezwzględnych,
- krok 2 – ocena prawdopodobieństwa skuteczności AIT,
- krok 3 – ocena możliwości profilaktycznych,
- krok 4 – uwzględnianie przeciwwskazań.

Proces kwalifikacji zaczynamy od oceny spełnienia przez chorego warunków bezwzględnych (krok 1). Brak ich spełnienia wyklucza podjęcie immunoterapii i kończy proces kwalifikacji. Następnie należy rozważyć prawdopodobieństwo powodzenia AIT (krok 2) oraz dodatkowe spodziewane u danego pacjenta korzyści profilaktyczne (krok 3). Krok 4 zawiera ocenę warunków bezpieczeństwa i omówiony zostanie bardziej szczegółowo w odrębnym artykule.

KROK 1 – OCENA ISTNIENIA WARUNKÓW BEZWZGLĘDNYCH

W pierwszym etapie kwalifikacji lekarz powinien rozważyć, czy pacjent spełnia następujące kryteria określone jako bezwzględnie konieczne do rozpoczęcia immunoterapii:

- rozpoznanie choroby alergicznej, dla której stwierdzono skuteczność immunoterapii,
- wywiad wskazujący na związek objawów choroby z konkretnymi alergenami,
- obecność uczulenia potwierdzona przez stwierdzenie u pacjenta swoistych przeciwciał klasy IgE (w uzasadnionych przypadkach także sIgE dla komponentów alergenowych) przeciwko wywołującemu objawy alergowemu (alergenom).



RYCINA 1. Algorytm kwalifikacji do immunoterapii alergenowej (AIT) – cztery kroki do podjęcia decyzji (wg [12] – zmodyfikowany)

Rozpoznanie kliniczne

Tylko niektóre choroby alergiczne zależne od IgE mogą być skutecznie leczone za pomocą AIT, co wynika z badań klinicznych. Wskazania do immunoterapii można rozważać po rozpoznaniu u pacjenta jednej z następujących chorób alergicznych:

- alergiczny nieżyt nosa,
- astma oskrzelowa alergiczna,
- sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (współistniejące z nieżytem nosa),
- atopowe zapalenie skóry (warunkowo),
- alergia na jad owadów błonkoskrzydłych.

Tylko dla wyżej wymienionych jednostek klinicznych (chorób alergicznych) skuteczność immunoterapii została potwierdzona w badaniach klinicznych w stopniu wystarczającym, aby dać wysokie prawdopodobieństwo (ale nie pewność) jej powodzenia, gdy zostanie zastosowana w rutynowej praktyce alergologicznej. Immunoterapia w innych chorobach alergicznych, takich jak alergia na pokarmy, pozostaje jeszcze poza rutynowym postępowaniem alergologa [13, 14].

Wywiad wskazujący na związek objawów choroby z konkretnymi alergenami

W wywiadzie istotne jest potwierdzenie występowania zaostrzenia objawów w kontakcie z alergenem lub pogorszenia objawów choroby w dłuższym czasie w związku z ekspozycją na alergen. Wartościowa jest również informacja o korzystnym wpływie unikania lub eliminacji alergenu z otoczenia. Do uzyskania takich informacji konieczna może być obserwacja chorego przez dłuższy czas, np. z wykorzystaniem karty samoobserwacji (dzienniczka objawów) umożliwiającej notowanie nasilenia objawów w porównaniu ze stwierdzaną lub domniemaną ekspozycją na alergen. Pomocne są także wyniki monitoringu pyłkowego, z których może korzystać lekarz i pacjent.

Wybór alergenów do immunoterapii powinien być dokonany na podstawie ich udokumentowanego udziału w wywoływaniu i/lub podtrzymywaniu objawów choroby.

Uczulenie potwierdzone poprzez stwierdzenie u pacjenta swoistych przeciwciał klasy IgE przeciwko wywołującemu objawy alergenowi (alergenom)

Obecność swoistych IgE dla alergenów można potwierdzić za pomocą testów skórnych przeprowadzonych metodą nakłucia naskórka (testy punktowe, *prick*) lub poprzez oznaczenie poziomu swoistych IgE (w tym, w uzasadnionych przypadkach, swoistych IgE dla komponentów alergenowych) w surowicy. Trzecią metodą jest przeprowadzenie prowokacji narządowej z alerge-

nem (patrz rozdział *Test dospójówkowej prowokacji alergenem* oraz *Donosowa próba prowokacyjna z alergenem*), co ma szczególne znaczenie w przypadku wystąpienia choroby alergicznej objawiającej się narządowo i mediowanej IgE przy braku swoistych przeciwciał IgE na komórkach tucznych w skórze (ujemne *prick* testy) oraz w surowicy. Przykładem takiej sytuacji jest „miejscowy alergiczny nieżyt nosa”, w którym stwierdzono skuteczność immunoterapii [15]. W przypadkach diagnostycznie wątpliwych (brak potwierdzenia reakcji zależnej od IgE pomimo sugestyjnego wywiadu) alternatywą dla próby prowokacji jest test aktywacji bazoofilów (*basophil activation test* – BAT) z zastosowaniem cytometrii przepływowej.

Stwierdzenie zdefiniowanej choroby alergicznej, związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy jej objawami a narażeniem na istotne klinicznie alergeny oraz obecność swoistych IgE przeciwko tym alergenom stanowią trzy warunki bezwzględne do podjęcia decyzji o AIT. Niespełnienie przez pacjenta choćby jednego z powyższych kryteriów bezwzględnych wyklucza decyzję o immunoterapii, a także zasadność analizy kryteriów względnych.

KROK 2 – OCENA PRAWDOPODOBIENSTWA SKUTECZNOŚCI

Po spełnieniu przez pacjenta warunków bezwzględnych należy rozważyć czynniki dodatkowe, których obecność wpływa na podjęcie decyzji o immunoterapii, takie jak:

- a) rodzaj uczulających alergenów (potwierdzona skuteczność odczulania danym alergenem),
- b) dotychczasowy przebieg choroby (aktywność i ciężkość),
- c) skuteczność dotychczasowego postępowania polegającego na unikaniu alergenu i farmakoterapii,
- d) wiek pacjenta (u dzieci powyżej 5 lat),
- e) gotowość pacjenta do współpracy.

Każdy z powyżej wymienionych czynników powinien być niezależnie i szczegółowo rozważony. Przykładowo, odczulanie niektórymi alergenami, takimi jak większość grzybów pleśniowych, jest nieskuteczne, a immunoterapia u chorego z niewielkimi objawami sezonowymi dobrze kontrolowanymi farmakologicznie nie jest uzasadniona. Z kolei zbyt młody wiek pacjenta lub brak gotowości do współpracy mogą wykluczać podjęcie immunoterapii.

KROK 3 – OCENA PROFILAKTYCZNYCH MOŻLIWOŚCI IMMUNOTERAPII

Immunoterapia jest postępowaniem leczniczym, które prowadzi do złagodzenia lub ustąpienia objawów choro-

by. Ma również istotne działanie profilaktyczne. Profilaktyczne skutki immunoterapii podskórnej obejmują:

- a) możliwość zapobiegania rozwojowi astmy u chorych z alergicznym nieżytem nosa,
- b) zmniejszenie prawdopodobieństwa pojawienia się uczuleń na nowe alergeny,
- c) utrzymywanie się remisji po zakończeniu immunoterapii.

Profilaktyczne skutki immunoterapii dotyczą przede wszystkim dzieci i nie mogą jeszcze stanowić niezależnych wskazań do podejmowania odczulania. Powinny jednak być brane pod uwagę jako kryteria dodatkowe.

KROK 4 – UWZGLĘDNIENIE PRZECIWWSKAZAŃ

Przeciwwskazania do AIT mogą mieć charakter bezwzględny (wykluczający ten sposób leczenia u pacjenta) lub względny, kiedy immunoterapia jest możliwa po spełnieniu określonych warunków [16]. Przeciwwskazania do immunoterapii zostaną szczegółowo omówione w odrębnym artykule.

PODSUMOWANIE

Lekarz, podejmując decyzję o rozpoczęciu AIT, powinien rozważyć wiele czynników, które warunkują jej zasadność i skuteczność. Posłużenie się proponowanym algorytmem kwalifikacji do immunoterapii zwiększa prawdopodobieństwo jej skuteczności i może poprawić bezpieczeństwo leczenia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. *Allergy* 2018; 73: 739-74.
2. Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter – Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 Suppl. 1: 1-40.
3. Allergen immunotherapy: a practice parameter. Third Update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: Suppl. 1-55.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 Suppl. 54: 558-62.
5. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma; Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-96.
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.

7. Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J, et al. Standardy w alergologii: część IV. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegl Alergol* 2006; 43-9.
8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA³LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
9. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl. 91: 1-59.
10. Calderón MA, Casale TB, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 30-8.
11. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, et al.; IT Section, PTA. Sublingual immunotherapy (SLIT): indications, mechanism, and efficacy. Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med* 2016; 23: 44-53.
12. Kowalski ML. Zasady prowadzenia immunoterapii alergenowej. W: *Immunoterapia alergenowa*. Kowalski MLK, Rogala B (red.), Mediton, Łódź 2012; 81-92.
13. Wood RA. Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 973-82.
14. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Oral immunotherapy for food allergies. *Ann Nutr Metab* 2016; 68 Suppl. 1: 19-3
15. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1069-71.
16. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement.