

Działania niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej

Side effects during allergen immunotherapy

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk¹, Andrzej Emeryk²

¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

W artykule omówiono działania niepożądane miejscowe i systemowe, które mogą wystąpić w trakcie immunoterapii alergenowej. Oparto się na danych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego preparatów do immunoterapii alergenowej oraz wynikach największych badań retrospektywnych i prospektywnych. Przedstawiono także czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w różnych grupach chorych.

SŁOWA KLUCZOWE:

immunoterapia alergenowa, działania niepożądane miejscowe i systemowe.

ABSTRACT

The article discusses local and systemic side effects that may occur during allergen immunotherapy. It is based on the data contained in the summary of product characteristics of preparations for allergen immunotherapy and the results of the largest retrospective and prospective studies. There are also presented the risk factors for adverse reactions in various groups of patients.

KEY WORDS:

allergen immunotherapy, local and systemic side effects.

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

MIEJSCOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W przebiegu immunoterapii alergenowej (*allergen immunotherapy* – AIT) mogą wystąpić dwa rodzaje działań niepożądanych: miejscowe oraz ogólnoustrojowe (systemowe). Najczęstszymi miejscowymi działaniami niepożądanymi (MDN) związanymi z immunoterapią alergenową podskórną (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) są obrzęk, rumień i/lub ból w miejscu iniekcji [1, 2]. Podczas immunoterapii alergenowej podjęzykowej (*sublingual immunotherapy* – SLIT) najczęściej stwierdzanymi MDN są świąd, pieczenie, obrzęk okolicy podjęzykowej i/lub języka, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, nudności i biegunka [3, 4]. Miejscowe działania niepożądane występują bardzo często i dotyczą 40–70% wszystkich przypadków zastosowania SLIT i 30–75% SCIT [5, 6]. Pojawiają się głównie w pierwszych 30 minutach od podania preparatu (na dowolnym etapie terapii), a ich przebieg kliniczny jest zazwyczaj łagodny i krótkotrwały [4, 6, 7]. Zwykle zależą od dawki [6]. Do oceny ciężkości MDN związanych ze SLIT służy specyficzna 3-stopniowa skala [8].

SYSTEMOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Systemowe działania niepożądane (SDN), w tym reakcje uogólnione (anafilaktyczne), stanowią główne ryzyko związane z AIT. Stwierdza się je przede wszystkim podczas SCIT i obejmują one pokrzywkę, obrzęk naczyńwioruchowy, łzawienie, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny [6]. Systemowe działania niepożądane związane ze SCIT należy oceniać w 5-stopniowej skali zalecanej przez Światową Organizację Alergii (*World Allergy Organization* – WAO) [9]. Do najczęstszych SDN związanych ze SLIT zalicza się: wymioty, bóle brzucha, nudności, biegunkę, kaszel i nieżyt nosa [10]. Mają one najczęściej charakter łagodny i ustępują z reguły bez interwencji farmakologicznej.

Analiza retrospektywna z lat 2008–2012 (USA, 28,9 mln iniekcji) wskazuje, że SDN o różnym stopniu ciężkości występują u ok. 1,9% chorych, ale jedynie 0,08% z nich doświadcza reakcji 3. stopnia i 0,02% reakcji 4. stopnia wg klasyfikacji WAO [11]. Zgony zdarzają się raz na 2,0–2,5 mln iniekcji [12]. Według najnowszych danych europejskich pochodzących z badania prospektywnego SDN występują u ok. 1,5% dzieci (ok. 0,017 SDN/pacjenta/rok) i u ok. 2,1% dorosłych. Spośród tych przypadków 79,0–89,0% stanowiły SCIT, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne (w 2 przypadkach podano adrenalinę), jedynie ok. 10,0% SDN [10, 13].

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Do niezależnych czynników ryzyka wystąpienia SDN u dorosłych należą wcześniejszy epizod anafilaksji pod-

czas SCIT (OR = 17,35, $p = 0,01$), AIT przeprowadzona metodą klasterową vs metodą szybką (*rush*) (OR = 4,18, $p = 0,023$), użycie ekstraktów naturalnych (OR = 2,74, $p = 0,001$), uczulenie na sierść zwierząt (OR = 1,93, $p = 0,006$), astma (OR = 1,74, $p = 0,03$), nieprzyjmowanie objawowych leków przeciwalergicznymi (OR = 1,71, $p = 0,047$) oraz uczulenie na pyłki (OR = 1,16, $p = 0,012$) [13]. Ryzyko wystąpienia SDN u dzieci jest mniejsze wśród pacjentów uczulonych na alergeny roztocza i poddawanych AIT preparatami z alergenami roztocza vs inne alergię. Ryzyko jest znacznie większe u osób uczulonych na co najmniej 4 grupy alergenów pyłkowych oraz podczas SCIT ekstraktami naturalnymi vs alergoidami [10].

Dotychczas opisano kilka przypadków ciężkich reakcji anafilaktycznych w trakcie SLIT z alergenami inhalacyjnymi [14]. Analiza 25 badań klinicznych wskazuje jednak, że użycie adrenaliny było konieczne u 8 chorych spośród 8152 (ok. 0,1%) otrzymujących SLIT w formie tabletek (alergeny traw, bylicy lub roztocza), głównie w pierwszym tygodniu terapii (najczęściej w 1. dniu) [15]. Podobnie jak w SCIT, także w SLIT istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia takich reakcji jest astma niekontrolowana [16]. Duże ryzyko wystąpienia SDN powoduje SLIT z pokarmami u dzieci z alergią pokarmową, zwłaszcza chorych na astmę [17]. Największe ryzyko wystąpienia SDN stwierdza się u chorych poddawanych immunoterapii z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych (VIT). Dotyczy ono 8–20% chorych i jest większe w przypadku uczulenia na jad pszczoły niż osy oraz u chorych na astmę (niezależnie od rodzaju stosowanego alergenu) [18–20]. Większość zgonów i ciężkich postaci SDN podczas SCIT występuje u chorych z astmą niekontrolowaną, wcześniejszą reakcją systemową, w sezonie pylenia (szczyt), po błędach w technice zastosowania preparatu, po przypadkowym podaniu innego preparatu oraz po opóźnieniu we wdrożeniu właściwego postępowania ratunkowego [21–23]. Ciężkie SDN obserwowano w różnym czasie od podania preparatu alergenowego: u 7% chorych w czasie 30 minut do 2 godzin, u 27% w czasie 2–24 godzin, u 38% chorych po 24 godzinach, jedynie u 28% podczas pierwszych 30 minut [13]. Ta informacja wydaje się szczególnie istotna dla pacjenta.

PODSUMOWANIE

Miejscowe działania niepożądane zdarzają się często w trakcie SLIT i SCIT, jednak mają łagodny przebieg. Systemowe działania niepożądane występują częściej w trakcie SCIT w porównaniu ze SLIT. Większość zgonów i ciężkich postaci systemowych działań niepożądanych podczas SCIT stwierdza się u chorych z astmą niekontrolowaną, z wcześniej występującą reakcją systemową, w sezonie pylenia, po błędach w aplikacji preparatu oraz

po opóźnieniu we wdrożeniu właściwego postępowania ratunkowego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Phostal_all.pdf. Pobrano 20.10.2017 r.
2. http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf. Pobrano 20.10.2017 r.
3. <http://docplayer.pl/9448421-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>. Pobrano 20.10.2017 r.
4. http://www.stallergenes.pl/fileadmin/images/filiales/pl/pl/Files_docs/Zal18_STALORAL_300_Ulotka_dla_pacjenta_2012.08.21.pdf. Pobrano 20.10.2017 r.
5. Casale TB, Cox LS, Wahn U, et al. Safety review of 5-grass pollen tablet from pooled data of clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1717-27.
6. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
7. Maloney J, Prenner BM, Bernstein DI, et al. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 59-65.
8. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 93-8.
9. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 569-74.
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. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berends 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.
12. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 571-6.
13. 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.
14. Van Dyken AM, Smith PK, Fox TL. Clinical case of anaphylaxis with sublingual immunotherapy: house dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 485-6.
15. Nolte H, Casale TB, Lockey RF, et al. epinephrine use in clinical trials of sublingual immunotherapy tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 84-9.
16. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012; 67: 302-11.
17. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 482-4.
18. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
19. Kołaczek A, Skorupa D, Antczak-Marczak M, et al. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34: 159-67.
20. Dhama S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-65.
21. 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.
22. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 169-75.
23. 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.