

Wybrane problemy immunoterapii u dzieci

Selected problems of immunotherapy in children

Anna Stańczyk-Przyłuska

Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 339–341

Streszczenie

Immunoterapia jako jedna z metod przyczynowego leczenia pacjentów z chorobami alergicznymi ma już prawie 100-letnią historię. Mimo tak długiej praktyki, obserwacji i badań w tym zakresie, nie rozwiązano wszystkich problemów. Dotyczy to zwłaszcza wykorzystania immunoterapii w leczeniu dzieci. Wskazania do zastosowania tej terapii w wieku rozwojowym są takie same, jak u pacjentów dorosłych. W kwalifikacji do tej formy leczenia należy zawsze jednak brać pod uwagę – z jednej strony – możliwość naturalnej ewolucji choroby alergicznej w tym wieku, natomiast z drugiej – większy udział atopii w patogenezie astmy dziecięcej. Decyzja o wdrożeniu immunoterapii u dziecka musi być więc zawsze poprzedzona wnikliwą i indywidualną oceną. Nie zaleca się jej stosowania u dzieci w wieku młodszym niż 5 lat. Podyktowane jest to ryzykiem ingerencji w rozwijający się i dojrzewający układ immunologiczny małego dziecka. Poza tym u małych dzieci objawy kliniczne często wyprzedzają rozwój jawnej atopii, co również dyskwalifikuje je z tej formy leczenia. Skuteczność immunoterapii u dzieci jest znaczna. Wynika to prawdopodobnie z większej zdolności dojrzewającego układu odpornościowego do modyfikowania odpowiedzi immunologicznej. Podkreśla się również profylaktyczny wpływ immunoterapii dziecięcej wyrażający się zahamowaniem progresji choroby i rozwoju dalszych uczuleń. Częstość występowania objawów ubocznych w trakcie immunoterapii jest podobna we wszystkich grupach wiekowych. Ciężkie reakcje systemowe zdarzają się jednak rzadziej u dzieci. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi immunoterapia podjęzykowa. Uzyskane tą drogą efekty kliniczne w postaci redukcji objawów są zachęcające, a przyjazny dla dziecka sposób podawania jest trudny do przecenienia w praktyce pediatrycznej.

Słowa kluczowe: immunoterapia, dzieci, wskazania, skuteczność, objawy niepożądane.

Abstract

As one of the causal treatment methods in patients with allergic diseases immunotherapy has almost a 100-year history. In spite of such a long period of practice, observation and research in this field, not all relevant problems have been solved. This concerns mainly immunotherapy in treatment of children. Indications for immunotherapy during development age are the same as in maturity. While qualifying for this form of treatment a possibility of allergic disease natural evolution in this age should always be taken into consideration, as well as the greater part of atopy in pathogenesis of asthma in children. Therefore the decision about starting immunotherapy in children should always be preceded by deep and individual assessment. Immunotherapy in children under the age of 5 is not recommended. This is because of the risk of an influence on the developing and growing immune system of a young child. Besides, in young children clinical symptoms often precede development of manifest atopy; therefore these children are also disqualified from this form of treatment. Efficacy of immunotherapy in children is significant. Probably it is a result of greater ability of the growing immune system to modify the immunological response. Preventive influence of immunotherapy in children such as inhibition of illness progress and development of further allergies is also stressed. Frequency of side effects during immunotherapy is similar in all age groups. However, acute systemic reactions happen in children rarely. Sublingual immunotherapy is a case of interest lately. The reduction of clinical symptoms that is gained by using this method is very encouraging. Also the way of application is acceptable to a child and valuable in paediatric practice.

Key words: immunotherapy, children, indication, efficacy, adverse reaction.

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Stańczyk-Przyłuska, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej, Immunologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Rzgowska 281/286, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 16 27, e-mail: anastanczyk@wp.pl

Immunoterapię alergenową, będącą jedną z dwóch metod przyczynowego leczenia pacjentów z chorobami alergicznymi, stosuje się w praktyce medycznej od blisko 100 lat. Mimo tak długiego czasu obserwacji klinicznych, praktycznego wykorzystania i przeprowadzonych badań naukowych, nie wszystkie problemy immunoterapii są wyjaśnione.

Zasady kwalifikacji do immunoterapii, dobór szczepionek, schematy prowadzenia leczenia oraz warunki bezpieczeństwa opisano szczegółowo w wytycznych opracowanych przez międzynarodowe grupy ekspertów [1–5].

Tradycja i doświadczenie w prowadzeniu immunoterapii u dzieci są nieco uboższe i stąd prawdopodobnie wynika większa powściągliwość w zalecaniu tej formy leczenia jako obowiązującego kanonu terapii [1, 2]. Biorąc pod uwagę profilaktyczne oddziaływanie szczepionek alergenowych, polegające na hamowaniu rozwoju nowych uczuleń i powstrzymaniu ewolucji alergicznego nieżyty nosa w astmę, należałoby immunoterapię zalecać możliwie najwcześniej, a więc na początku choroby, czyli często w wieku dziecięcym [3, 6, 7].

Wskazania do zastosowania immunoterapii u dzieci są takie same, jak u dorosłych pacjentów. Schematy podawania oraz dawki szczepionek stosowanych u dzieci i dorosłych również się nie różnią.

Immunoterapię zaleca się dzieciom i młodzieży w różnym wieku, a dolną granicę ustalono na 5. rok życia [3, 4, 6–8]. Wyjątek stanowią dzieci uczulone na jady owadów żądliwych. Udokumentowana poważna reakcja uogólniona w wywiadzie uzasadnia podjęcie immunoterapii bez względu na wiek dziecka [3, 8].

Dyskwalifikacja dzieci w wieku poniżej 5 lat z tej terapii wynika z kilku przestanków. Jedną z nich jest obawa o to, czy niedojrzały układ immunologiczny małego dziecka (fizjologiczny niedobór IgG) może pod wpływem immunoterapii ulec oczekiwanej modulacji. Obecnie, kiedy lepiej znane i rozumiane są mechanizmy immunologiczne towarzyszące nabywaniu tolerancji alergenowej, obawy te stają się mniej istotne [8–11].

Nie można jednak lekceważyć innych argumentów przemawiających za brakiem uzasadnienia dla immunoterapii u dzieci poniżej 5. roku życia. Dotyczą one zarówno ograniczonej możliwości prawidłowej kwalifikacji, co wynika z wieloprzyczynowości obturacji u małych dzieci, nieznanego związku atopii z występowaniem objawów klinicznych, zmieniającego się wraz z wiekiem statusu atopowego dziecka oraz zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i trudnych do leczenia w tym wieku powikłań.

Istnieją oczywiście prace wykazujące skuteczność immunoterapii u dzieci w wieku poniżej 5 lat [9, 10]. Ich autorzy przedkładają wartość wczesnej modulacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku LTh1 i zahamowania progresji zarówno samej choroby, jak i atopii nad trudności w kwalifikacji i monitorowaniu przebiegu immunoterapii. Podkreślają m.in. fakt, że w licznych badaniach oceniających immunoterapię u dzieci nie odnotowano powikłań śmiertelnych [10].

Być może z czasem zostaną zebrane dane, które pozwolą na obniżenie wieku pacjentów kwalifikowanych do immunoterapii. W świetle współczesnej wiedzy takie decyzje mogą być podejmowane jedynie indywidualnie, po bardzo wnikliwej analizie historii choroby każdego pacjenta [4].

Pewnym problemem w realizacji immunoterapii u dzieci jest zwiększona zapadalność na choroby infekcyjne w tym okresie życia, co zmusza do modyfikowania schematu podawania alergenu. Wydłużenie przerw między poszczególnymi aplikacjami alergenu pociąga za sobą konieczność odpowiedniego zmniejszenia kolejnej dawki, w sposób który regulują wytyczne EAACI [3]. Postępowanie takie nie zmniejsza ostatecznej skuteczności immunoterapii.

Biorąc pod uwagę ryzyko obecności infekcji u dziecka zgłaszającego się na immunoterapię, konieczne jest przeprowadzenie badania przedmiotowego, poprzedzającego każdorazową kwalifikację do podania szczepionki. Dane uzyskane z wywiadu mogą okazać się niedostateczne.

Kolejnym dyskusyjnym zagadnieniem związanym z realizacją immunoterapii u dzieci jest jednoczesna realizacja programu szczepień ochronnych. Wiadomo, że indukcja tolerancji alergenowej odbywa się zupełnie inną drogą i angażuje inne mechanizmy immunologiczne niż indukcja odpowiedzi przeciwinfekcyjnej [8, 11]. W związku z tym procedury te nie powinny wpływać wzajemnie na uzyskane efekty kliniczne. Jednak, aby móc jednoznacznie ocenić związek odczynów poszczepiennych z podaniem określonej szczepionki, nie zaleca się jednoczesnego podawania obu rodzajów antygenów.

W ostatnich latach ogromne zainteresowanie alergologów skupiło się wokół metod miejscowej immunoterapii, zwłaszcza podjęzykowej. Liczne publikacje dotyczące tej formy leczenia podkreślają jej wysoki profil bezpieczeństwa, sposób aplikacji alergenu przyjazny dla dziecka oraz wysoką skuteczność kliniczną [5, 9, 10, 12–18]. W obowiązujących rekomendacjach opracowanych przez zespoły specjalistów immunoterapia podjęzykowa nie jest jednak zalecaną formą terapii [1, 2, 4]. Jest to wynikiem niedostatecznej liczby dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań z randomizacją, które potwierdzałyby skuteczność tego leczenia [19]. Dokładna analiza publikacji dotyczących skuteczności immunoterapii podjęzykowej wykazuje, że wątpliwe efekty terapii wykazywano częściej w starszych pracach, które charakteryzowała duża heterogeniczność badanych grup [13, 14]. Wyniki badań z ostatnich 5 lat wyraźnie wskazują na istotną redukcję objawów klinicznych oraz zużycia leków w wyniku immunoterapii podjęzykowej [5, 13]. Można więc mieć nadzieję, że niedługo ta właśnie forma leczenia będzie wiodącą w terapii dzieci. Bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej ocenia się wysoko. Odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniach dotyczących immunoterapii jest o połowę mniejszy w grupie odczulanych podjęzykowo w porównaniu z otrzymującymi immunoterapię konwencjonalną [13]. Tym niemniej, biorąc pod uwa-

gę fakt, że immunoterapię podjęzykową realizuje się w warunkach domowych, bez nadzoru lekarskiego, ryzyko popełnienia błędu może być duże. Potwierdzają to pojedyncze doniesienia o poważnych powikłaniach wynikających z nieprzestrzegania schematu leczenia [20]. Z tego też powodu kwalifikacja do tej formy immunoterapii musi szczególnie uwzględniać poziom odpowiedzialności prezentowany przez opiekunów dziecka.

Immunoterapia zarówno konwencjonalna, jak i podjęzykowa powinna być prowadzona przez 5 lat [1–3, 21]. Wcześniejsze zakończenie leczenia jest uzasadnione w przypadku braku efektu klinicznego po 2 latach. Poprawa kliniczna po skutecznie prowadzonej immunoterapii utrzymuje się również po zakończeniu leczenia. Nawrót objawów chorobowych bywa poprzedzony wzrostem reaktywności skóry pod wpływem alergenów [21].

Aby rozwiązać wszystkie wątpliwości związane z immunoterapią u dzieci, konieczne są dalsze kontrolowane badania, których realizacja napotyka liczne trudności, wynikające m.in. z aspektów etycznych.

Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases WHO Position Paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1-42.
2. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy. Position Paper. *Allergy* 1998; 53: 933-44.
3. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 82): 1-20.
4. Li JT, Lockey IL, Bernstein JM, et al. Allergy immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 1-40.
5. Campbell DE. Sublingual immunotherapy for children: Are we there yet? Defining its role in clinical practice. *Pediatr Respir Rev* 2009; 10: 69-74.
6. Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (2 Suppl 1): S22-5.
7. van Wijk RG. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease. Lessons from the paediatric studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 565-70.
8. Kowalski ML. Immunoterapia alergenowa. Mediton, Łódź 2003.
9. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 698-705.
10. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 571-6.
11. Jutel M, Małolepszy J. Mechanizmy immunoterapii swoistej. *Alergia Astma Immunologia* 2001; 6: 7-11.
12. Kemp AS. Allergic rhinitis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 63-8.
13. Durham SR. Sublingual immunotherapy: what have we learnt from the "big trials"? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 577-84.
14. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 168-76.
15. Rodriguez SO. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year old children sensitized to mites. *Rev Allerg Mex* 2008; 55: 71-5.
16. Rodger E, et al. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allerg Immunol* 2008; 19 (Suppl 19): 60-70.
17. Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allerg Immunol* 2008; 19 (Suppl 19): 60-70.
18. Wahn U, et al. Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160-6.
19. van Wijk RG. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 291-8.
20. Błazowski Ł. Wstrząs anafilaktyczny związany z immunoterapią podjęzykową. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 165-7.
21. Cox L, John R. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 416-26.