

Bezpieczeństwo immunoterapii swoistej

Dr n. med.
Joanna Nizio-Mąsior

kierownik ds. medycznych
Allergopharma-Nexter

T E R A P I A

The safety of specific immunotherapy

S U M M A R Y

The safety of allergen-specific immunotherapy is a key parameter in the overall assessment of the treatment. Subcutaneous specific immunotherapy (SCIT) is a highly effective therapeutic approach but its main drawback is the risk of inducing systemic, even fatal, reactions. The main risk factors of serious adverse events are: not optimally controlled bronchial asthma, inadequate dosage modification, dosing errors, performing SCIT in setting inappropriate for optimal treatment of anaphylaxis. One of the distinguishing features of sublingual immunotherapy (SLIT) is its good safety profile. The introducing of tablets with high major allergen content may change this comfortable situation. Reports of anaphylactic reactions after the first dose of Grazax (grass allergen tablet) were published. It's not recommended to start SLIT in patients who experienced severe systemic side-effects after SCIT. The occurrence of severe systemic reactions should be taken into consideration.

Bezpieczeństwo jest kluczowym aspektem oceny alergenowo swoistej immunoterapii jako procedury terapeutycznej. Immunoterapia podskórna (SCIT) jest wysoce skuteczną metodą leczniczą, ale jej główną wadą jest ryzyko wywołania reakcji systemowych, nawet śmiertelnych. Do głównych czynników ryzyka ciężkich działań niepożądanych należą: źle kontrolowana astma oskrzelowa, brak adekwatnej do sytuacji klinicznej modyfikacji schematu dawkowania, błędy w podawaniu szczepionki, prowadzenie SCIT w ośrodkach nieprzystosowanych do leczenia reakcji anafilaktycznych. Jedną z wyróżniających cech immunoterapii podjęzykowej jest dobry profil bezpieczeństwa. Jednakże sytuację tę może zmienić wprowadzeniem na rynek tabletek o wysokiej zawartości alergenu głównego. Opublikowano doniesienia o reakcjach anafilaktycznych po zażyciu pierwszej dawki Grazax (tabletki z alergenem pyłku traw). Z tego względu nie należy zalecać podejmowania SLIT u pacjentów, którzy przebyli ciężkie reakcje systemowe po podaniu SCIT. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich reakcji podczas SLIT.

Nizio-Mąsior J.: Bezpieczeństwo immunoterapii swoistej. *Alergia*, 2009, 3: 19-24

Alergiczne reakcje niepożądane wynikają z samej istoty immunoterapii swoistej, jako metody polegającej na podawaniu wzrastających dawek alergenu, na który pacjent jest uczulony, celem uzyskania tolerancji układu immunologicznego.

Statystyki ich występowania są rozbieżne, ze względu na różnorodność źródeł, z których czerpiemy o nich wiedzę. Są to na ogół badania kliniczne prowadzone celem rejestracji szczepionek alergenowych, w których odczuła się wyselekcjonowaną grupę pacjentów

przy zachowaniu szczegółowego protokołu. Wszelkie działania niepożądane, nawet miejscowe, są w tych badaniach szczególnie wnikliwie notowane. Ich poważne ograniczenie stanowi jednak wielkość grup badanych rzędu najwyżej kilkuset pacjentów, co zmniejsza szansę na uchwycenie rzadziej występujących, niekiedy ciężkich reakcji ubocznych. Ujawniają się one w badaniach obserwacyjnych IV fazy lub w spontanicznych zgłoszeniach, przesyłanych do lokalnych władz i/lub podmiotów odpowiedzialnych, po wprowadzeniu szczepionki do codziennej praktyki.

Immunoterapia podskórna (SCIT)

Reakcje niepożądane SCIT dzieli się na miejscowe i ogólnoustrojowe. Ze względu na czas wystąpienia wyróżnia się reakcje wczesne (do 30 minut po wstrzyknięciu) i późne. Reakcje miejscowe mają na ogół charakter przemijającego obrzęku i rumienia w miejscu wstrzyknięcia.

W zaleceniach Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) zaproponowano redukcję dawki, jeśli średnica reakcji miejscowej przekracza 8cm i pojawia się do 30 minut po wstrzyknięciu. Reakcje późne wymagają korekty schematu dawkowania, jeśli są uciążliwe dla pacjenta. W przypadku mniejszych odczynów można kontynuować leczenie według schematu lub powtórzyć ostatnią dawkę [1].

Należy podkreślić, że standard EAACI zawiera jedynie propozycje ekspertów. Niejednokrotnie odmienne szczegółowe zalecenia tworzą lokalne towarzystwa alergologiczne lub wytwórcy szczepionek w swoich drukach informacyjnych. Występowanie odczynów miejscowych zależy też od techniki wstrzyknięcia. Warto zwrócić uwagę na ściśle podskórną depozycję szczepionki, która wymaga uniesienia fałdu skóry i odpowiedniego ułożenia igły zależnie od grubości tkanki tłuszczowej (u dzieci i szczupłych dorosłych kąt powinien być bardziej ostry, poniżej 45o).

Ból lub siniec w miejscu wstrzyknięcia, bez reakcji obrzękowo-rumieniowej, nie mają podłoża alergicznego, lecz są wywołane przypadkowym uszkodzeniem drobnych naczyń krwionośnych lub zakończeń nerwowych.

Ocena reakcji miejscowych i wdrożenie odpowiedniego postępowania jest podyktowane nie tylko troską o komfort pacjenta, ale też obawą o narastanie reakcji przy kolejnych wstrzyknięciach. Według autorów amerykańskich pacjenci z częstymi reakcjami miejscowymi są bardziej zagrożeni reakcją systemową. Nie udało się jednak udowodnić, że stosowane modyfikacje schematu dawkowania zmniejszają to ryzyko. [2,3,4]. Sporadycznie, szczególnie po szczepionkach zawierających glin, obserwuje się przetrwałe guzki wywołujące ból lub świąd w miejscu iniekcji. U podłoża ich rozwoju leżą dwa mechanizmy: reakcja histiocytarna na ciało obce i reakcja nadwrażliwości typu późnego z tworzeniem ziarniników. U większości pacjentów guzki po pewnym czasie zanikają, niektórym sprawiają dyskomfort, który prowadzi do zakończenia leczenia [5].

Reakcje ogólnoustrojowe klasyfikuje się według stopnia ciężkości (tabela 1) [1]. Według metaanalizy badań dotyczących SCIT w sezonowym, alergicznym nieżycie nosa częstość reakcji systemowych wynosi od 0,76% (stopień IV) do 22% (stopień II) [6]. Podobnie jak w przypadku reakcji miejscowych, brak jest wytycznych co do dawkowania szczepionki po reakcji systemowej opartych na obiektywnych przesłankach. Zalecenia ekspertów i wytwórców szczepionek są zgodne, należy cofnąć się w schemacie dawkowania, tym bardziej, im cięższy przebieg miała reakcja.

W przypadku reakcji stopnia IV należy rozpocząć immunoterapię od początku lub ją przerwać, zwłaszcza, że pacjent po przebytych wstrząsach anafilaktycznym jest bardziej od innych zagrożony kolejnymi ciężkimi reakcjami [7,8].

Najtrudniejszym problemem związanym z immunoterapią iniekcyjną jest występowanie przypadków zgonu pacjenta po podaniu szczepionki alergenowej. Godne upowszechnienia są wszelkie inicjatywy służące minimalizowaniu liczby przypadków śmiertelnych i popularyzowaniu wiedzy o czynnikach ryzyka. Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii (AAAAI) prowadzi co kilka lat badanie ankietowe, w którym członkowie Akademii mogą zgłaszać przypadki zgonów oraz bardzo ciężkich, „niemal śmiertelnych” („near-fatal”) reakcji w przebiegu SIT i opisać ich okoliczności. Dobrowolność udzielania odpowiedzi na ankietę sprawia jednak, że jest ona obarczona błędem. Podobnie spontaniczny charakter mają zgłoszenia reakcji niepożądanych do Instytutu Paula Ehrlicha w Niemczech.

Raporty amerykańskie wskazują na stały odsetek zgonów w przebiegu immunoterapii, utrzymujący się w latach 1959-2001 na poziomie 1: 2,5-2,7mln iniekcji [7,9,10]. Częstość reakcji „niemal śmiertelnych” wyniosła w latach 1990-2001 1:1mln iniekcji [8].

Wśród czynników ryzyka tych najcięższych powikłań należy wymienić:

- brak pełnej kontroli astmy oskrzelowej oraz FEV1<70% wartości należnej;
- podawanie szczepionki w praktyce lekarza rodzinnego lub w domu;
- przebyte wcześniej reakcje systemowe i brak adekwatnej redukcji dawki;
- podawanie szczepionki w szczycie sezonu pylenia;
- błędy techniczne w dawkowaniu (pomylenie dawki, pacjenta, podanie domięśniowe).

Raport Instytutu Paula Ehrlicha (PEI) obejmujący lata 1991-2000 wymienia 3 przypadki śmiertelne, zbyt mało by pokusić się o analizę czynników ryzyka. Odnotowano 555 reakcji ciężkich, co stanowi 0,002%-0,008% liczby wstrzyknięć niemodyfikowanych szczepionek semidepot oraz 0,0005%-0,01% liczby iniekcji alergoidów.

Głównym czynnikiem ryzyka okazała się

- astma oskrzelowa,
- ponadto szeroko rozumiane błędy w dawkowaniu (przedawkowanie, zbyt szybkie zwiększanie dawki, przekroczenie indywidualnej dawki maksymalnej, brak redukcji dawki przy przekroczeniu dopuszczalnego odstępu między dawkami lub mimo objawów ubocznych przy poprzedniej iniekcji)
- prawdopodobne podanie donaczyniowe.

Wśród rzadszych czynników ryzyka odnotowano również

- prawdopodobną dodatkową ekspozycję na alergen,
- stres lub wysiłek fizyczny w dniu iniekcji.

- podanie w okresie wylęgania infekcji, równoczesne leczenie β -blokerami oraz duży stopień uczulenia
- alergja poliwalentna [11].

TABELA 1 Klasyfikacja reakcji ogólnoustrojowych [1]

Stopień ciężkości	Objawy
0	Brak objawów lub objawy niecharakterystyczne
I - łagodne reakcje ogólnoustrojowe	Ograniczona pokrzywka, nieżyt nosa lub lekka astma (spadek PEF o <20% wartości wyjściowej)
II - umiarkowane reakcje ogólnoustrojowe	Uogólniona pokrzywka o opóźnionym początku (>15 minut) lub umiarkowana astma (spadek PEF o <40% wartości wyjściowej)
III - ciężkie (niezagrażające życiu) reakcje ogólnoustrojowe	Uogólniona pokrzywka o wczesnym początku (<15 minut), obrzęk naczynioruchowy lub ciężka astma (spadek PEF o >40% wartości wyjściowej)
IV - wstrząs anafilaktyczny	Natychmiastowy świąd, rumień skóry, uogólniona pokrzywka, świst wdechowy -stridor (obrzęk naczynioruchowy), gwałtowny napad astmy, hipotensja, itd.

Częstsze występowanie objawów ubocznych u chorych na astmę jest prawdopodobnie związane z wielością narządu dotkniętego reakcją alergiczną oraz większą nadreaktywnością dróg oddechowych. Ponadto szczepionki alergenowe najczęściej stosowane astmie zawierają alergeny całoroczne, takie jak roztocze kurzu domowego czy naskórek zwierząt, na które pacjent mógł być narażony w okresie poprzedzającym wstrzyknięcie. Przetrwale zapalenie spowodowane słabym narażeniem na całoroczny alergen może także zwiększać ryzyko ogólnoustrojowych objawów ubocznych [1]. O ile w Stanach Zjednoczonych są stosowane wyłącznie wyciągi wodne, w Europie upowszechniły się szczepionki modyfikowane fizycznie - depot oraz fizycznie i chemicznie, tj. alergoidy depot.

W raporcie Instytutu Paula Ehrlicha odnotowano prawie identyczną liczbę 225 vs 230 ciężkich reakcji po podaniu alergoidów i ekstraktów niemodyfikowanych. Raport pokazuje jednak, że 75% ciężkich reakcji późnych (> 30 minut po wstrzyknięciu), najgroźniejszych dla pacjenta, wywołały wyciągi niemodyfikowane semidepot, a tylko 25% alergoidy. Ciężkie reakcje niepożądane występowały co 13000 - 50000 wstrzyknięć preparatów niemodyfikowanych i co 10000 - 200000 iniekcji alergoidów. Według własnych danych firmy Allergopharma reakcje te występują średnio raz na 7500 pacjentów leczonych szczepionką Allergovit (alergoid) i 5000 osób odczulanych preparatem Novo-Helisen Depot (ekstrakt niemodyfikowany). Statystycznie rzecz biorąc więcej pacjentów może być odczulanych alergoidami niż naturalnymi alergenami, zanim wystąpi ciężka reakcja niepożądana [11,12].

W retrospektywnej analizie działań niepożądanych zgłaszanych w latach 1992-2005 do firmy Stallergenes obserwowano więcej systemowych reakcji niepożądanych po

szczepionce niemodyfikowanej adsorbowanej na fosforanie wapnia, w porównaniu do ekstraktów tego samego producenta związanych z wodorotlenkiem glinu [13]. Wpływ na tę statystykę ma zapewne fakt, że fosforan wapnia wywiera prawie dwukrotnie słabszy efekt depot w porównaniu do wodorotlenku glinu, w związku z czym jest już obecnie bardzo rzadko stosowany jako adjuwant szczepionek.

Istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko reakcji systemowej jest rodzaj podawanego alergenu.

W opracowaniach, w których analizowano skład szczepionki wskazuje się na pyłek tymotki lub mieszanek pyłku traw jako najbardziej sprzyjające ciężkim działaniom niepożądanym [11,14].

Być może istnieje duża zmienność spektrum rozpoznawania epitopów określonych alergenów. Jeśli odpowiedź IgE jest w grupie pacjentów bardzo zróżnicowana, zwiększa to ryzyko przypadkowego przedawkowania określonej składowej alergenowej u kogoś z wysokim stopniem uczulenia na tę składową. Alergeny mniej złożone pod względem wzorca odpowiedzi IgE mogą być łatwiejsze do podawania w trakcie SIT [15]. Powszechnie uznaje się, że ryzyko reakcji niepożądanych jest większe w trakcie zwiększania dawek niż podczas leczenia podtrzymującego. Potwierdza to raport PEI, według którego tylko 16-24% (w poszczególnych okresach 5-letnich) ciężkich reakcji niepożądanych wystąpiło po podaniu dawki podtrzymującej [11]. Natomiast według źródeł amerykańskich ponad połowa zgonów i reakcji „niemal śmiertelnych” wystąpiła podczas leczenia podtrzymującego. Być może znaczenie ma specyfika lokalna - dawkę podtrzymującą podaje się niekiedy w praktyce lekarza rodzinnego, a nawet w domu pacjenta (!) [7,8].

Ryzyko reakcji niepożądanych zwiększa stosowanie skróconych schematów leczenia początkowego - zgrupowanego (cluster) bądź przyspieszonego (rush).

W pewnym stopniu można temu zapobiec stosując premedykację lekami przeciwhistaminowymi. Jak na razie nie wypracowano jednak szczegółowych wytycznych premedykacji, również dla schematów tradycyjnych [1].

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)

Immunoterapia podjęzykowa uchodzi za metodę bezpieczną, nie obciążoną ryzykiem ciężkich reakcji niepożądanych. Z tego względu może być stosowana samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych.

Reakcje uboczne mają na ogół łagodny, miejscowy charakter. Świąd jamy ustnej zgłasza ok. 50% pacjentów, ale jest to objaw przemijający, nie wykazujący progresji w kierunku reakcji systemowej. U połowy pacjentów świąd ustępuje w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, tylko u 1 z 12 pacjentów objawy miejscowe utrzymują się po 3 miesiącach leczenia [16].

Łagodne reakcje systemowe występują u 12-27% pacjentów [17,18]. Doniesienia o reakcjach anafilaktycznych mają charakter kazuistyczny, do końca 2008r. opublikowano opisy 4 przypadków. Dwa z nich przebiegały z objawami wstrząsu anafilaktycznego, z tego w jednym przypadku stosowano schemat rush z lateksem, w drugim doszło do przedawkowania szczepionki w fazie leczenia podtrzymującego [19,20,21,22].

W ostatnich latach wprowadzono do codziennej praktyki tabletki podjęzykowe o wyższej zawartości alergenu głównego w porównaniu do preparatów starszej generacji. W przypadku tabletki Grazax odnotowano 2 reakcje anafilaktyczne u pacjentów, którzy nie byli w stanie odczuć się podskórną - szczepionką Alutard SQ - ze względu na złą tolerancję. W obu przypadkach reakcje wystąpiły w domu po pierwszej dawce tabletki. U jednego pacjenta pojawił się obrzęk języka, powiek i uogólniona pokrzywka. U drugiego doszło do nasilonego bronchospazmu, kurczowych bólów brzucha i spadku RR do 90/50mmHg [23]. Tak nasilone reakcje spowodowały wprowadzenie do ulotki szczepionki zapisu o obowiązku podania pierwszej tabletki Grazax w gabinecie lekarskim, po czym pacjent podlega 30-minutowej obserwacji. Nie należy też stosować SLIT jako metody alternatywnej w przypadku nasilonych działań niepożądanych immunoterapii podskórnej, mimo że taka rekomendacja znalazła się w wytycznych ARIA [24].

Podsumowanie

Ryzyko reakcji niepożądanych SCIT, zwłaszcza ciężkich, można zminimalizować poprzez:

- 1. Staranną ocenę stanu pacjenta i tolerancji ostatniej dawki przed kolejnym wstrzyknięciem, stosowne modyfikacje schematu dawkowania według zaleceń producenta szczepionki lub standardów alergologicznych**
- 2. Zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów z astmą oskrzelową (ocena stopnia kontroli astmy i pomiar PEF przed wstrzyknięciem, unikanie podawania dwóch szczepionek w jednym dniu).**
- 3. Właściwą organizację ośrodka immunoterapii (procedura podwójnej kontroli dawki szczepionki przez lekarza i pielęgniarkę, personel przeszkolony we właściwej technice wstrzyknięć podskórnych oraz rozpoznawaniu i leczeniu objawów anafilaksji).**
- 4. Przestrzeganie zalecanego w standardach czasu obserwacji - 30 minut, który w uzasadnionych przypadkach należy wydłużyć, ocena reakcji pacjenta na wstrzyknięcie przed opuszczeniem poczekalni.**

Immunoterapii podjęzykowej, zwłaszcza nowoczesnymi szczepionkami o wysokiej zawartości alergenów głównych, nie można traktować jako metody zupełnie pozbawionej ryzyka reakcji anafilaktycznej. Nie jest to również bezpieczna alternatywa dla pacjentów źle tolerujących SCIT.

Piśmiennictwo: 1. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW i wsp. EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (suppl.82): 1-20. 2. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK i wsp. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 840-3. 3. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 225-7. 4. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J i wsp. Increased frequency of large local reactions in patients who experience systemic reactions on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 82-6. 5. Senna G, Crivellaro M, Schiappoli M i wsp. The safety of allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2007; 19: 95-9. 6. Calderon MA, Alves B, Jacobsen M i wsp. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1. Art. No.:CD001936. 7. Bernstein DI, Wanner M, Borish L i wsp. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129-36. 8. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 169-75. 9. Lockett RF, Benedict LM, Turkeltaub PC i wsp. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-77. 10. Reid MJ, Lockett RF, Turkeltaub PC i wsp. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15. 11. Luederitz-Puechel U, Keller-Stanislawski B, Hausteiner D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709-718. 12. Thum-Oltmer S, Jaeger L. Specific immunotherapy with allergoids: effective, safe and long-lasting. *Mod Asp Immunobiol* 2005; 15: 15-18. 13. Andre C, Bloch-Morot E, Sicard H. A fourteen-year-post-marketing-surveillance to assess the safety of sublingual and injective immunotherapy using Stallergenes extracts. *Abstract Book EAACI* 2006, 232. 14. Winther L, Arnved J, Malling H-J i wsp. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 254-60. 15. Frew AJ. Immunotherapy: how safe is safe? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 251-3. 16. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2259-64. 17. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H i wsp. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-35. 18. Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L i wsp. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 565-71. 19. Dunskey EH, Goldstein ME, Dvorin DJ i wsp. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1235. 20. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN i wsp. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62: 567-8. 21. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1236-7. 22. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008; 63: 374. 23. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2007; 62: 567-8. 24. Pasalacqua G, Durham DR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-91.

Zamknij

Drukuj