

Reakcje niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej u chorych na astmę alergiczną

Dr hab. n. med.
Krzysztof Kowal

Klinika Alergologii i Chorób
Wewnętrznych UM Białystok

Kierownik Kliniki:
Prof dr hab. n. med. Anna
Bodzenta-Łukaszyk

T E R A P I A – P R A C A O R Y G I N A L N A

Adverse reactions during allergen immunotherapy in allergic asthma patients

S U M M A R Y

The aim of this study was to retrospectively evaluate the frequency of side effects during allergen immunotherapy in allergic asthma patients sensitized to house dust mite allergens. One hundred twenty five patients who underwent a 3-year course of allergen immunotherapy between 1997 and 2012 were included for analysis. Altogether 5754 injections of allergen vaccine were performed, including 1375 during the initial phase and 4379 during the maintenance phase of immunotherapy. Only 3 systemic side effects of very mild severity were seen (0.052%). Twenty six local reactions (0.452%) including 18 small local reactions (0.313%) and 8 large local reactions (0.139%) were found. No dose adjustment was done after appearance of local reactions. The side reactions were more frequent in patients with more severe asthma and more severe sensitization to house dust mite allergens. In conclusion side reactions during allergen immunotherapy are rare even in allergic asthma patients possibly due to good standardization of allergen vaccine used for treatment.

Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania działań niepożądanych podczas immunoterapii alergenowej u chorych na astmę uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego. Do analizy włączono 125 chorych poddanych 3-letniej immunoterapii alergenowej między 1997 a 2012. Łącznie podano 5754 wstrzyknięć szczepionki alergenowej, w tym 1375 w początkowej fazie i 4379 w fazie podtrzymującej immunoterapii. Obserwowano tylko 3 ogólnoustrojowe reakcje uboczne o bardzo łagodnym nasileniu (0,052%). Ponadto stwierdzono 26 reakcji miejscowych (0,452%), w tym 18 małych lokalnych reakcji (0,313%) i 8 dużych reakcji miejscowych (0,139%). Nie dokonywano redukcji dawki po wystąpieniu reakcji miejscowej. Reakcje niepożądane były częstsze u pacjentów z ciężką astmą i silniejszym uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego. Podsumowując reakcje uboczne podczas immunoterapii alergenowej są rzadkie nawet u chorych na astmę prawdopodobnie ze względu na stosowanie dobrze wystandaryzowanych szczepionek alergenowych.

Kowal K.: Reakcje niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej u chorych na astmę alergiczną. *Alergia*, 2013, 1: 10-13



Immunoterapia alergenowa jest jedyną metodą leczenia chorób alergicznych o działaniu przyczynowym [1]. W miarę rozwoju metod pozyskiwania alergenów i ich standaryzacji skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia zwiększa się [1]. Skuteczność immunoterapii alergenowej jest proporcjonalna do dawki podawanego alergenu, ale zwiększanie dawki wiąże się również z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych, w tym ogólnoustrojowych, zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych [1-4]. Badania epidemiologiczne prowadzone od wielu lat wskazują na szereg czynników, które związane są z większym ryzykiem działań niepożądanych podczas immunoterapii [2,3]. Zależą one od rodzaju szczepionki, schematu immunoterapii jak również od predyspozycji chorego [3-6].

Brak odpowiedniej standaryzacji szczepionki oraz schematy przyspieszonego jej podawania należą do częstych powodów wystąpienia działań niepożądanych. Ze strony chorego ważnymi czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu działań ubocznych są: wysoki stopień uczulenia, wykazany za pomocą dużych odczynów w testach skórnych lub wysokiej klasy stężenie swoistego IgE w surowicy oraz występowanie astmy, a szczególnie astmy niekontrolowanej [3-7].

Prowadzenie immunoterapii alergenowej u chorych na astmę obarczone jest zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych w tym zgonu [3-6]. W trakcie immunoterapii reakcje ogólnoustrojowe u chorych na astmę występują częściej i to nie tylko te związane z bronchospazmem [5,6]. Z kolei badania prowadzone w ciągu ostatnich lat wskazują, iż dobra standaryzacja alergenu, taka jaka ma miejsce w przypadku szczepionek stworzonych w oparciu o alergeny rekombinowane, jest w stanie znacznie zwiększyć tolerancję wysokich i bardzo wysokich dawek alergenu [8].

Codziennie podejmowane przez lekarza alergologa decyzje dotyczące dawki szczepionki z jednej strony muszą być związane z zachowaniem pełnego bezpieczeństwa chorego, z drugiej strony nie zakwalifikowanie chorego do szczepień lub stosowanie zbyt małych dawek związane jest z pozbawieniem chorego pełnego leczniczego działania immunoterapii alergenowej, jedyne go znanego leczenia przyczynowego chorób alergicznych.

Celem tej pracy była retrospektywna ocena występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia biologicznie standaryzowanymi szczepionkami alergenów roztoczy kurzu domowego u chorych na astmę alergiczną.

Metody

Chorzy do powyższej, retrospektywnej analizy zostali wyselekcjonowani w trakcie analizy dokumentacji medycznej chorych prowadzonych przez autora w latach 1997-2012 w Poradni Alergologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, Poradni Alergologicznej „Homeo Medicus”, Poradni Alergologicznej Specjalistycznej Spółdzielni Lekarskiej „Eskulap” oraz Indywidualnej Specjalistycznej Praktyce Lekarskiej. Do analizy zakwalifikowano jedynie chorych na astmę alergiczną uczulonych na alergeny *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, którzy leczeni byli przez co najmniej 3 lata preparatem standaryzowanej biologicznie szczepionki NovoHelisen Depot o składzie (708) *Dermatophagoides farinae* / (725) *Dermatophagoides pteronyssinus* = 50%/50% (Allergopharma, Niemcy). Chorzy z współistniejącymi objawami alergii sezonowych jak również chorzy uczuleni na inne alergeny wewnątrzdomowe nie byli włączani do analizy. Dopuszczono włączenie chorych, którzy wykazywali reaktywność skórną wobec innych alergenów wziewnych, ale warunkiem włączenia u tych chorych było występowanie dominujących reakcji skórnych z alergenami

roztoczy kurzu domowego oraz brak objawów klinicznych przy ekspozycji na pozostałe alergeny.

Uczulenie na poszczególne alergeny wziewne oceniane było stosując punktowe testy skórne z panelem podstawowych alergenów wziewnych firmy Allergopharma. W skład panelu wchodziły mieszanka alergenów drzew, traw oraz alergeny bylicy, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, psa, kota, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus* i *Penicillium notatum*.

Ocena spirometryczna chorych wykonana była przy użyciu spirometru MasterScreen (Viasys, Niemcy). U wszystkich chorych astma została zdiagnozowana w okresie poprzedzającym kwalifikację do immunoterapii poprzez wykazanie co najmniej jednego epizodu istotnego obniżenia parametrów wentylacyjnych wskazującego na zmiany o charakterze obturacji z poprawą FEV1 o co najmniej 12% i co najmniej 200 ml po zastosowanym leczeniu bronchodilatacyjnym. W okresie kwalifikacji, bezpośrednio przed rozpoczęciem jak również w trakcie immunoterapii chorzy przyjmowali leki wziewne zapewniające utrzymanie FEV1 powyżej 70% wartości należnej.

Immunoterapia alergenowa była rozpoczynana jedynie w okresie, kiedy astma pozostawała pod kontrolą w miesiącach niskiej ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego od kwietnia do sierpnia. Poszczególne iniekcje w okresie zwiększania dawki podawane były co tydzień, a po osiągnięciu dawki podtrzymującej co miesiąc (Tabela 1).

TABELA 1 Schemat prowadzenia immunoterapii preparatem Novo Helisen Depot

Numer iniekcji	Stężenie	Objętość	Dawkowanie
1	50 TU/ml	0.4 ml	Co tydzień
2	50 TU/ml	0.8 ml	
3	500 TU/ml	0.15 ml	
4	500 TU/ml	0.3 ml	
5	500 TU/ml	0.6 ml	
6	5000 TU/ml	0.1 ml	
7	5000 TU/ml	0.2 ml	
8	5000 TU/ml	0.4 ml	
9	5000 TU/ml	0.6 ml	

10	5000 TU/ml	0.8 ml	Co 4 tygodnie
11	5000 TU/ml	1.0 ml	
12	5000 TU/ml	1.0 ml	
↓	↓	↓	
46	5000 TU/ml	1.0 ml	

TABELA 2 Charakterystyka ocenianych chorych na astmę

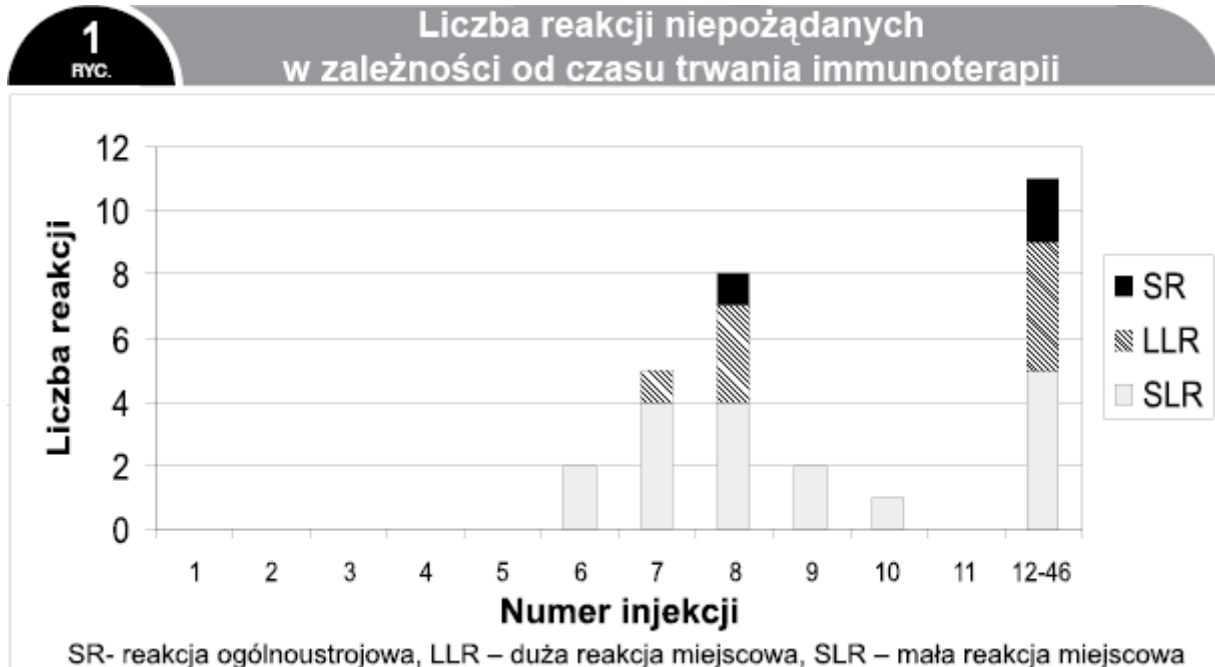
Płeć (M/K)	66/59
Wiek (lat)	29 +/- 8.5 lat
Odczyn skórny na Dp – średnica bąbla (mm)	9.6 +/- 3.9 mm
FEV1 (% w.n.)	86 +/- 16 % w.n.
MEF25-75 (% w.n.)	62 +/- 24 % w.n.

Działania uboczne podzielono na reakcje miejscowe (ang. local reaction – LR) i ogólnoustrojowe (ang. systemic reaction – SR) zgodnie z nomenklaturą proponowaną przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) [9]. Reakcje miejscowe dodatkowo podzielono na reakcje małe (<10 cm średnicy; ang. small local reaction – SLR) oraz reakcje duże (>10 cm średnicy; ang. large local reaction - LLR) [10,11]. Reakcje ogólnoustrojowe oceniano zgodnie z pięciostopniową skalą przedstawioną przez EAACI, gdzie 0 = brak reakcji , a 4 = wstrząs anafilaktyczny.

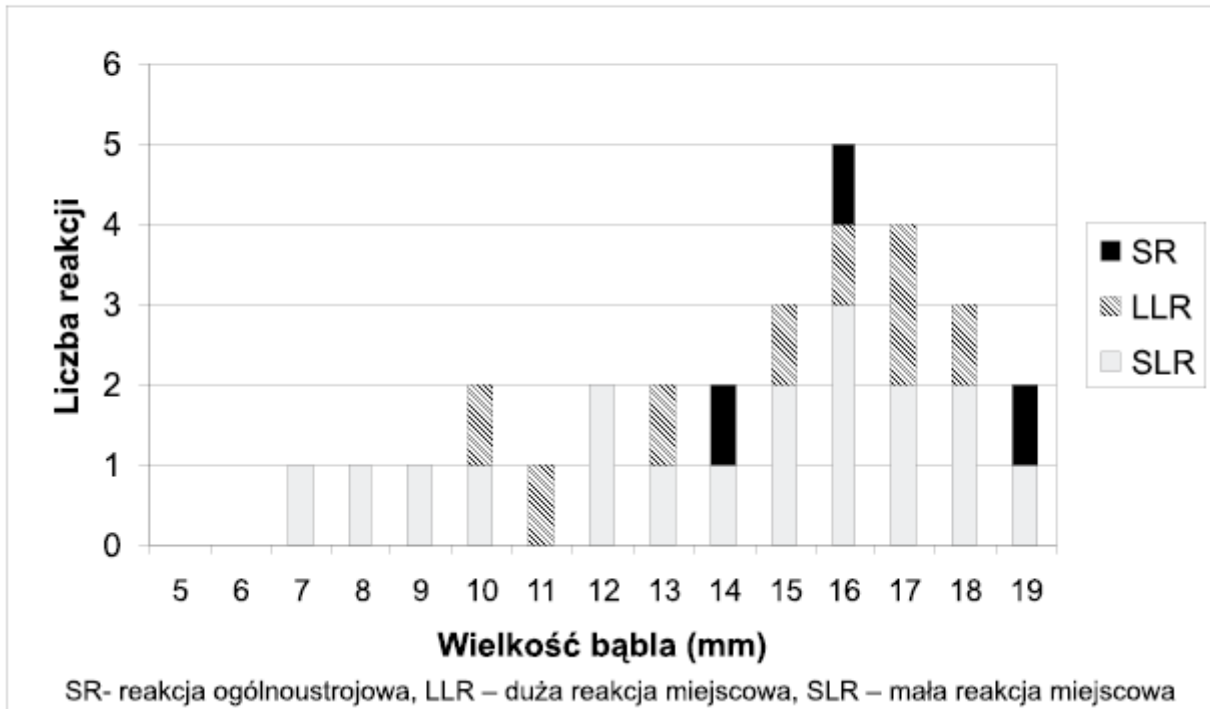
Wyniki

W sumie oceniono przebieg immunoterapii u 125 chorych na astmę alergiczną, uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego. W trakcie immunoterapii podano 5754 iniekcje szczepionki Novo Helisen Depot o składzie alergenowym (708) *Dermatophagoides farinae* / (725) *Dermatophagoides pteronyssinus* = 50%/50% . W okresie zwiększania dawki podano w sumie 1375 iniekcji szczepionki, a 4379 iniekcji wykonano podając dawkę podtrzymującą. W sumie stwierdzono 29 natychmiastowych reakcji niepożądanych co stanowiło 0.504% wszystkich iniekcji (Rycina 1), które wystąpiły u 28 chorych (22.4%). Stwierdzono trzy reakcje ogólnoustrojowe w trakcie całego 3 letniego kursu immunoterapii u trzech chorego (0.052% iniekcji). Były to reakcje I stopnia ciężkości wg EAACI i polegały na wystąpieniu objawów blokady nosa, nadmiernego wycieku z nosa, kichania, świądu nosa i/lub pieczenia spojówek. Reakcje ta ustępowały

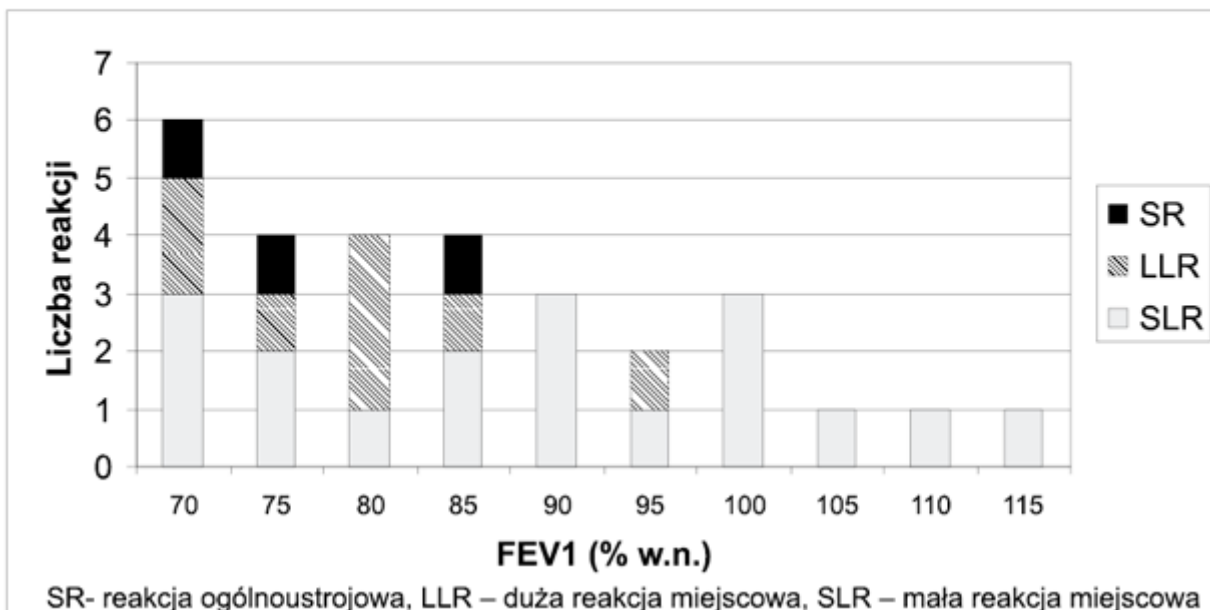
samoistnie w ciągu 24 godzin i nie wymagały dodatkowego leczenia. Jedna wystąpiła po podaniu 8 iniekcji w okresie zwiększania dawki, a dwie wystąpiły w okresie podawania dawek podtrzymujących. U chorego, u którego reakcja ogólnoustrojowa wystąpiła w okresie zwiększania dawki tą samą dawkę powtórzono na kolejnej wizycie bez powikłań i następnie kontynuowano immunoterapię według schematu. U chorych, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe w trakcie podawania dawek podtrzymujących ze względu na bardzo łagodny charakter reakcji nie zmieniano dalszego schematu immunoterapii.



- Stwierdzono 26 (0.452% wszystkich iniekcji) natychmiastowych reakcji miejscowych, które wystąpiły u 25 chorych (20%). U jednego chorego reakcja miejscowa powtórzyła się w trakcie immunoterapii. Spośród reakcji miejscowych 18 były to reakcje małe (0.313% wszystkich iniekcji), a 8 reakcje duże (0.139% wszystkich iniekcji). Większość reakcji miejscowych (n=17) pojawiła się w okresie zwiększania dawki szczepionki (1.236% iniekcji w tym okresie), a 9 reakcji miejscowych (0.206% iniekcji w tym okresie) pojawiło się w okresie podawania dawek podtrzymujących.
- Najwięcej reakcji miejscowych wystąpiło przy podawaniu 7 (n=5) i 8 iniekcji (n=7) szczepionki.
- Większość reakcji niepożądanych występowała u chorych, u których średnica bąbla testu z alergenem *Dermatophagoides pteronyssinus* była większa niż 10 mm, czyli powyżej średniej w badanej grupie (Rycina 2).
- Podobnie, pomimo regularnego przyjmowania leków przeciwastmatycznych wszystkie reakcje ogólnoustrojowe i większość dużych reakcji miejscowych wystąpiło u chorych z FEV1 poniżej 85% wartości należącej, czyli poniżej średniej dla ocenianej grupy (Rycina 3).
- Żadna z reakcji ogólnoustrojowych nie była poprzedzona przez reakcją miejscową.
- Ponadto wystąpienie reakcji miejscowej nie było powiązane z kolejnym wystąpieniem reakcji miejscowej pomimo kontynuowania immunoterapii alergenowej zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia.

2
RYC.Liczba reakcji niepożądanych w zależności od wyniku testów skórnych z alergenami *Dermatophagoides pteronyssinus*3
RYC.

Liczba reakcji niepożądanych w zależności od wartości FEV1



Dyskusja

Przedstawione wyniki wskazują na rzadkie występowanie reakcji niepożądanych w trakcie immunoterapii alergenowej szczepionką standaryzowaną biologicznie u chorych na astmę alergiczną. Przedstawione dane dotyczą codziennej praktyki lekarskiej i wydaje się, iż mogą mieć praktyczne znaczenie w podejmowaniu decyzji w trakcie leczenia chorych. Wybierając chorych skupiłem się na chorych na astmę uczulonych na roztocza kurzu domowego, czyli na grupie chorych stanowiących według publikowanych analiz grupę wysokiego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w trakcie immunoterapii. Nasze wyniki są zgodne z poprzednio publikowanymi wskazując częstsze występowanie reakcji

niepożądanych u chorych z cięższą postacią astmy i mających silniejsze uczulenie na dany alergen [4-7]. Częstość działań niepożądanych w trakcie immunoterapii alergenowej jest podobna do częstości opisywanych wcześniej w polskiej populacji chorych na alergiczny nieżyt nosa przy zastosowaniu różnych szczepionek alergenowych [12] i podobna do częstości reakcji niepożądanych u chorych na astmę [5].

W przeciwieństwie do badań oceniających preparaty alergoidów, gdzie większość reakcji niepożądanych stanowiły reakcje późne, w naszym badaniu wszystkie reakcje były reakcjami natychmiastowymi pojawiającymi się w ciągu 30 minut od podania iniekcji.

Związane jest to najprawdopodobniej z charakterem szczepionki raczej niż ze specyfiką badanej populacji.

Warto podkreślić, iż nasze badanie pokazuje, że w okresie zwiększania dawki szczepionki największa liczba miejscowych reakcji pojawiła się przy submaksymalnych dawkach szczepionki. Co ciekawe kontynuacja schematu immunoterapii mogła odbywać się bez przeszkód. Jest to zgodne z dotychczasowymi obserwacjami wskazującymi na brak powiązania pomiędzy wystąpieniem reakcji miejscowej po podaniu szczepionki a występowaniem reakcji ogólnoustrojowych [10,11]. Ponadto nie obserwowaliśmy ponownego pojawienia się reakcji miejscowych u chorych, u których taka reakcja pojawiła się w trakcie immunoterapii, pomimo kontynuowania schematu leczenia bez korekcji dawki. Jest to również zgodne z dotychczasowymi publikacjami [13]. W praktyce jednak większość alergologów (przeszło 90% ankietowanych) redukuje dawkę szczepionki po wystąpieniu reakcji miejscowych [14]. Co ciekawe, reakcje ogólnoustrojowe, chociaż ze strony górnych dróg oddechowych pojawiały się najczęściej w grupie chorych charakteryzujących się gorszymi parametrami wentylacyjnymi płuc, czyli mających cięższą postać astmy. Być może brak reakcji ze strony dolnych dróg oddechowych związany był z systematycznym przyjmowaniem przez tych chorych leków przeciwastmatycznych. Obserwacje te są zgodne z wcześniejszymi publikacjami, które wskazują większą częstość reakcji anafilaktycznych u chorych na astmę [5,6]. Warto podkreślić, iż w najnowszych badaniach epidemiologicznych nie obserwowano zgonów w trakcie immunoterapii alergenowej, co może być spowodowane lepszą standaryzacją szczepionek alergenowych stosowanych w ostatnich latach w praktyce klinicznej [15,16].

Podsumowując, powyższa analiza wskazuje na stosunkowo niewielką liczbę działań niepożądanych w trakcie immunoterapii alergenowej przy zastosowaniu biologicznie standaryzowanej szczepionki u chorych z grupy zwiększonego ryzyka jakim jest populacja chorych na astmę alergiczną. □ Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres autora:
Krzysztof Kowal
Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych UM Skłodowskiej-Curie 24a,
15-276 Białystok
e-mail: kowalkmd@umb.edu.pl

Pracę nadesłano. 2013.03.05
Zaakceptowano do druku. 2013.03.10

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)