

Wybrane przykłady działań niepożądanych immunoterapii – nawet alergoidy wywołują reakcje ogólne

Prof. dr hab. n. med.

Zenon Siergiejko¹

Ewa Świebocka², Anna Płoszczuk², Anna Trofimowicz², Janusz Jurczyk³, Janusz Zakrzewski⁴, Adam Poszwiński⁵, Aleksander Zakrzewski⁵, Wojciech Barg⁶, Andrzej Dymek⁷, Elżbieta Szumilas⁸, Marta Chelmińska⁹, Krzysztof Specjalski⁹, Grzegorz Mincewicz⁹, Izolda Kołakowska¹⁰, Andrzej Emeryk¹¹, Małgorzata Bartkowiak-Emeryk¹², Ewa Trębas-Pietras¹³, Jolanta Mamcarz¹⁴, Grażyna Żywicka¹⁴, Piotr Rapiejko¹⁵.

¹ Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii AM w Białymstoku,

² Zakład Alergologii Dziecięcej AM w Białymstoku,

³ Praktyka Prywatna w Wyszkowie,

⁴ Prywatna Praktyka Pediatriczno-Alergologiczna w Starachowicach,

⁵ Klinika Chorób Zakaźnych i Alergologii w Warszawie,

⁶ Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu,

⁷ Prywatne Centrum Medyczne Zawadzkie,

⁸ Szpital Czerniakowski w Warszawie,

⁹ Klinika Alergologii AM w Gdańsku,

¹⁰ Atopia - Grupowa Praktyka Alergologiczna w Przemyślu,

¹¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii AM w Lublinie,

¹² Zakład Immunologii Klinicznej AM w Lublinie,

¹³ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie,

¹⁴ Dziecięcy Szpital Kliniczny w Lublinie,

¹⁵ Klinika Otolaryngologii w Warszawie.

T E R A P I A

Adverse events of allergen immunotherapy - chosen cases.
Systemic reactions evoke even allergoids

S U M M A R Y

Each remedial method bears so as allergenic immunotherapy adverse events. Four years ago the Centre of Allergenic Immunotherapy Adverse Events in Poland has been set up. Untill now 65 applications of adverse events needing a medical care was sent. The most frequently systemic urticaria was observed, on the second place was an asthmatic dyspnea. Vaccines containing mite allergens were the most frequent cause of adverse events during an allergenic immunotherapy. Asthmatics were the group of patients demonstrating adverse events most often. In paper two cases of systemic urticaria during immunotherapy in pollinosis patients, stimulated probably by natural allergen exposure were described. It belongs to remember that even allergoids can cause dangerous systemic reactions, and fast decision to employ the proper treatment can save patient.

Immunoterapia alergenowa, tak jak każda metoda lecznicza niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych. Od czterech lat działa w Polsce Ośrodek Monitorowania Zdarzeń Niepożądanych Immunoterapii Alergenowej. Dotychczas zgłoszono 65 przypadków reakcji ogólnych wymagających szybkiej reakcji medycznej. Najczęściej występowały uogólnione pokrzywki. Na drugim miejscu uplasowały się reakcje astmatyczne. Szczepionki zawierające alergeny roztoczy były najczęstszą przyczyną objawów niepożądanych, które najczęściej występowały chorych na astmę. W pracy przedstawiono także dwa przypadki uogólnionych pokrzywek, które wystąpiły prawdopodobnie na skutek uwrażliwienia poprzez naturalną ekspozycję. Należy pamiętać, że nawet alergoidy mogą wywoływać groźne reakcje ogólne, i tylko szybka decyzja o wdrożeniu właściwego postępowania zmniejsza ryzyko dla pacjenta.

Siergiejko Z.: Wybrane przykłady działań niepożądanych immunoterapii alergenowej, *Alergia*, 2007, 2: 21-23

Człowiek w swoim życiu boryka się ciągle z sytuacjami nieprzewidywanymi i tylko dzięki inteligencji oraz doświadczeniu potrafi je lepiej lub gorzej rozwiązywać. Reguła ta dotyczy wszelkich aktywności życiowych, a także działań medycznych. Immunoterapia alergenowa jako jedna z form leczenia chorób alergicznych oprócz działań oczekiwanych i pożytecznych niejednokrotnie zaskakuje zarówno lekarza, jak i pacjenta objawami, których nie chcemy. (1) Jeżeli założymy, że tych ostatnich nie da się wyeliminować, to dzięki poszerzaniu wiedzy można zmniejszać ryzyko dla pacjenta jakie one niosą ze sobą. W tym celu działa w naszym kraju od roku 2003 Ośrodek Monitorowania Zdarzeń Niepożądanych Immunoterapii Alergenowej powołany z inicjatywy Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii. Funkcję koordynatora od początku pełni Profesor Zenon Siergiejko z Samodzielnej Pracowni Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii Akademii Medycznej w Białymstoku. W czerwcu b.r. mijają już 4 lata działalności tego Ośrodka i warto byłoby podzielić się wiedzą, którą można wynieść z opisów zgłaszanych zdarzeń.

Serdecznie dziękuję Kolegom, którzy czynnie włączyli się do tego ze wszech miar pożytecznego przedsięwzięcia.

Dotychczas nadesłano 65 zgłoszeń, a ich rozkład geograficzny przedstawiono na rycinie 1., z analizy której wynika, że Koledzy ze wschodniej części Polski bardziej aprobują dotychczasowe działania i czynnie włączyli się do gromadzenia danych na temat zdarzeń niepożądanych immunoterapii alergenowej. Są oni współautorami prac dotychczas publikowanych z nadesłanego materiału (2, 3, 4, 5).

Zdarzenia niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej są sytuacjami losowymi i dlatego przewidywana częstość ich pojawiania się w całym kraju

powinna być podobna, a więc w ciągu ostatnich 4 lat w Polsce mogło być 2-3 razy więcej zdarzeń niepożądanych niż zostało zgłoszonych.

Jako Koordynator tego przedsięwzięcia jeszcze raz chciałbym podkreślić, że przysyłane przez Państwa dane pozwolą nam uzyskiwać nowe informacje na temat zjawisk sprzyjających rozwojowi różnych zdarzeń niepożądanych w trakcie odczulania, a przez to stale zmniejszać ryzyko dla pacjenta jakie one niosą ze sobą.

Z analizy nadesłanych przypadków wynika, że uogólnione objawy niepożądane w trakcie immunoterapii alergenowej najczęściej występują u chorych na astmę.

Stanowią one 51% wszystkich zgłoszonych sytuacji, 30% pojawiło się u chorych na pyłkowicę, 15% u osób odczulanych z powodu alergii na jad owadów żądliących, a tylko 4% u chorych leczonych z powodu innych chorób alergicznych.

Wśród nadesłanych zgłoszeń dominowały uogólnione objawy skórne pod postaciami pokrzywki lub obrzęku Quinke'go, na drugim miejscu uplasowała się wczesna duszność astmatyczna pojawiająca się w ciągu pierwszych 15-20 minut od podania kolejnej dawki szczepionki. Wstrząs anafilaktyczny występował znacznie rzadziej i z podobną częstością jak olbrzymie reakcje miejscowe tj. > 10cm średnicy i utrzymujące się dłużej niż 24 godziny.

Spośród alergenów szczególnie predysponujących do pojawienia się zdarzeń niepożądanych prym wiodły roztocza kurzu domowego, gdyż aż w 28 przypadkach to właśnie one były przyczyną wysłania zgłoszenia, pyłki traw wywołały o połowę mniej takich sytuacji.

Spośród preparatów komercyjnych najczęstszą przyczyną zdarzeń niepożądanych było odczulanie szczepionkami alergenowymi, ale to one dominują dotychczas na naszym rynku. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie alergoidów także nie było wolne od wywoływania zdarzeń niepożądanych, jednak zazwyczaj obserwowano wówczas nasilone zmiany skórne bez zaburzeń wentylacji lub spadków ciśnienia tętniczego (6).

Za wystąpienie objawów niepożądanych zazwyczaj odpowiadają czynniki dodatkowe, które w różnych zestawieniach stają się czynnikiem spustowym typowych reakcji alergicznych. Często jednak do takich wniosków dochodzimy dopiero po retrospektywnym rozpatrzeniu przebiegu zdarzenia niepożądanego, a wcześniej nie zwracaliśmy na nie uwagi.



Poniżej przedstawiono 2 wybrane sytuacje spośród nadesłanych, na podstawie których można zastanawiać się co rzeczywiście było przyczyną reakcji niepożądaney.

Przypadek 1

Pacjent A.B. 37 letni mężczyzna z Białegostoku od wielu lat chorujący na pyłkownicę z największym nasileniem objawów od maja do lipca. Skórne testy wykonane metodą punktową wykazały dodatnie odczyny z alergenami drzew, traw i chwastów. Wyniki badania spirometrycznego wykonanego w spoczynku - prawidłowe, wynik oskrzelowego testu prowokacyjnego z histaminą ujemny, natomiast test prowokacyjny z alergenem wykazał dodatnią reakcję wczesną i ujemną późną.

Pacjent zakwalifikowany do terapii metodą całoroczną, szczepionką zawierającą alergoidy pyłków traw (Allergovit®, Allergopharma). Terapię rozpoczęto 2 grudnia 2005 roku. Sześć pierwszych wzrastających dawek szczepionki podano bez żadnych problemów. Siódma iniekcja wstrzyknięta w dniu 15 marca 2006 r., zawierająca już po raz drugi dawkę docelową 6000TU, po 15 minutach od podania wywołała uogólnioną pokrzywkę. Od razu pacjentowi podano doustnie 30mg prednisonu i 2 mg dimetydyny (Fenistil®). W ciągu godziny objawy całkowicie ustąpiły. Po opanowaniu objawów nasunęło się pytanie - co mogło być przyczyną wystąpienia objawów niepożądanych? Przed podaniem kolejnej dawki szczepionki przeprowadzono wywiad i pacjent został zbadany. Oświadczył, że przed tygodniem wrócił z wyprawy na narty, po której utrzymują się bóle mięśniowe w okolicy łądzwiowo-krzyżowej i z tego powodu miejscowo stosował diklofenak. Wg pacjenta objawy powstały na skutek nadmiernego wysiłku. Żadnych objawów pyłkownicy nie miał.

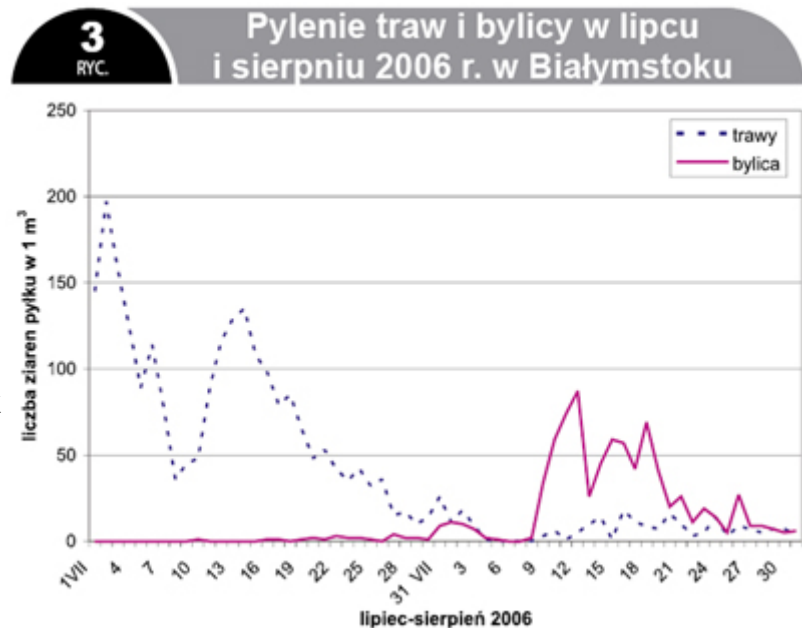
Po opanowaniu objawów ponownie zapytany o aktywność fizyczną w tym dniu oświadczył, że 30 minut przed podaniem szczepionki był na zabiegach fizykoterapeutycznych i miał stosowane „jakieś prądy”.

Retrospektywnie skorzystano także z danych uzyskanych od doktora Piotra Rapiejko na temat pylenia olchy w Białymstoku w marcu 2006 roku. Wyniki przedstawiono na rycinie 2.

Z ich analizy wynika, że wysokie stężenie pyłków olchy w powietrzu, chociaż nie wywołujące u chorego objawów pyłkownicy, mogło być dodatkowym czynnikiem wywołującym reakcję alergiczną. Obecnie jesteśmy prawie pewni, że te dwa skumulowane czynniki tj. zabieg fizykoterapeutyczny poprzedzający podanie szczepionki oraz wysokie stężenie pyłków olchy w powietrzu w okresie poprzedzającym były przyczyną tej sytuacji niepożądaney.

Przypadek 2

Pacjentka A.A. lat 35 z Białegostoku chorująca na pyłkownicę z dominującym uczuleniem na pyłki traw. Największe nasilenie objawów zgłasza od maja do lipca. Punktowe testy skórne wykazały nadwrażliwość na pyłki traw i chwastów. W wywiadzie podaje także nawracające infekcje układu oddechowego. Spirometria wyjściowa nie wykazuje żadnych



zaburzeń wentylacji, oskrzelowy test prowokacyjny z histaminą ujemny. Dodatnia wczesna reakcja astmatyczna w czasie oskrzelowego testu prowokacyjnego z alergenem pyłków traw. Została zakwalifikowana do immunoterapii metodą całoroczną szczepionką zawierającą alergoid pyłków traw (Allergovit®). Immunoterapię rozpoczęto 26 listopada 2005 roku. Pierwszych 13 dawek szczepionki było dobrze tolerowanych, natomiast 14 zmniejszona do 2/3 dawki podtrzymującej, podana 21 lipca 2006 roku wywołała dużą reakcję miejscową (odczyn > 10 cm utrzymujący się przez okres 4 dni). Następną dawkę – 5000 TU podana 23 sierpnia 2006 roku w wywołała reakcję natychmiastową pod postacią uogólnionej pokrzywki z kaszlem i świądem skóry. Wartości ciśnienia tętniczego oraz parametry spirometryczne nie uległy zmianie. Zastosowano lek antyhistaminowy, prednizon i salbutamol. Piętnaście minut później powyższe objawy zaczęły ustępować i po godzinie pacjentka już czuła się dobrze.

Rutynowe pytania odnośnie objawów pyłkowicy w dniach poprzedzających, badanie fizykalne oraz ocena aktualnego pylenia przed podaniem szczepionki nie pozwalały przewidzieć tej uogólnionej reakcji. Dopiero retrospektywna analiza dokładnego pylenia (ryc. 3.) pozwala przypuszczać, że pacjentka zarówno w lipcu 2006 (kiedy miała dużą reakcję miejscową), jak u sierpnia w ciągu kilkunastu dni poprzedzających szczepienie była poddana intensywnej ekspozycji na alergeny, na które jest uczulona.

Wnioski:

1. Stosując całoroczną metodę immunoterapii swoistej u chorych na pyłkowicę należy szczególną uwagę zwrócić na wysokość ekspozycji na alergeny w ciągu ostatnich 10 dni przed podaniem szczepionki.
2. Nie istnieją preparaty alergenowe wolne od ryzyka zdarzeń niepożądanych. Nawet alergoidy mogą wywołać reakcje niepożądane.
3. Rozsądne postępowanie po zaobserwowaniu objawów prodromalnych minimalizuje ryzyko zagrożenia życia.

Apel

Droży Koledzy stosujący immunoterapię alergenową!

Jeżeli w ciągu ostatnich 4 lat obserwowaliście Państwo niepożądane reakcje uogólnione w trakcie immunoterapii alergenowej wypełnijcie formularz zgłoszeniowy i przyslijcie na adres: Zenon Siergiejko, Ośrodek Monitorowania Zdarzeń Niepożądanych Immunoterapii Alergenowej, Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii Akademii Medycznej w Białymstoku, Waszyngtona 17, 15-274 Białystok lub drogą e-mailową: siergiejko@csk.pl. Pozwoli to Państwu podzielić się zdobytą wiedzą z szerszym gronem lekarzy.

Serdecznie dziękuję,
Zenon Siergiejko

Piśmiennictwo:

1. Kurek M. : Anafilaksja o fatalnym przebiegu w przebiegu immunoterapii. W: Stany nagłe w alergologii. Ed. Kurek M. , 2004. 2. Siergiejko Z. : Zgłoszenie działania niepożądanego immunoterapii alergenowej. Alergia, Jesień 2003, 36-40 3. Siergiejko Z. : Metody zbierania danych na temat objawów niepożądanych immunoterapii alergenowej. Alergia Astma Immunologia, 2004, 9 (suplement 1), 32-35 4. Siergiejko Z. , Zakrzewski J. , Płoszczuk A. , Trofimowicz A. , Niemiec W. , Zuzel-Kołąkowska I. , Pacewicz J. : Monitorowanie niepożądanych działań immunoterapii alergenowej – 1 rok doświadczeń. Alergia, Jesień 2004, 32-37 5. Siergiejko Z. , Świebocka E. , Płoszczuk A. , Trofimowicz A. , Jurczyk J. , Zakrzewski J. , Poszwiński A. , Zakrzewski A. , Barg W. , Dymek A. , Szumilas E. , Chelmińska M. , Specjalski K. , Mincewicz G. , Kołąkowska I. , Emeryk A. , Bartkowiak-Emeryk M. , Trębas-Pietraś E. , Mamcarz J. , Żywicka G. : Adverse effects of allergen immunotherapy in Poland – report from last 3 years. Pol. J. Environ. Stud. , 2007, 16, 1a, 74-78 6. Świebocka E. , Siergiejko Z. : Adverse events during first year of immunotherapy with allergoids in pollinosis patients. Pol. J. Environ. Stud. , 2007, 16, 1a, 86-88.

Zamknij

Drukuj