

Praktyczne aspekty prowadzenia immunoterapii podjęzykowej

Rekomendacje, zalecenia, praktyczne wskazówki

The practical aspects of sublingual immunotherapy

SUMMARY

Sublingual immunotherapy (SLIT) is a widely applied method of etiology-based treatment for allergic rhinitis/ conjunctivitis and asthma due to aeroallergens sensitization. In the paper some practical aspects of SLIT based on actual recommendations and author's experience have been described.

Immunoterapia podjęzykowa jest szeroko stosowaną metodą przyczynowego leczenia alergicznego nieżyty nosa/ spojówek i astmy związanej z IgE-zależną nadwrażliwością na alergeny powietrzno pochodne. W pracy opisano praktyczne aspekty stosowania tej metody leczenia chorób alergicznych, oparte na aktualnych rekomendacjach i doświadczeniu własnym autora.

Błażowski Ł.: Praktyczne aspekty prowadzenia immunoterapii podjęzykowej. Rekomendacje, zalecenia, praktyczne wskazówki. *Alergia*, 2019, 4; 35-40

Miejsce immunoterapii podjęzykowej (SLIT, sublingual immunotherapy) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i spojówek czy astmy związanej z uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne jest bezsporne i udokumentowane w kilkudziesięciu randomizowanych badaniach kontrolowanych od czasu pierwszego z nich, które ukazało się jeszcze w 1986 roku [1][2]. Obecnie nie dyskutuje się już o skuteczności SLIT, gdyż w świetle opublikowanych badań, skuteczność immunoterapii podjęzykowej, zarówno ta krótko, jak i długoterminowa jest niewątpliwa [3]. W wytycznych EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) z 2018 roku (EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis) rekomendacje dla skuteczności SLIT w leczeniu ANN zaliczone zostały do poziomów od I A do I C [4]. Z kolei najnowsze wytyczne EAACI z 2019 roku (EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma) rekomendują immunoterapię podjęzykową w leczeniu astmy alergicznej związanej z uczuleniem na roztozce kurzu domowego. [5]. I wreszcie w aktualnych algorytmach leczenia astmy (GINA 2019), immunoterapia podjęzykowa jest uwzględniona jako jedyna rekomendowana w tym dokumencie metoda immunoterapii alergenowej [6]. Całkowicie traci na znaczeniu akademickim w swoim charakterze spór dotyczący porównania skuteczności SLIT i immunoterapii iniekcyjnej (SCIT, subcutaneous immunotherapy).

We wspomnianym już dokumencie EAACI z 2018 r. oba sposoby immunoterapii alergenowej (AIT, aller-

gen immunotherapy), SCIT i SLIT, są rekomendowane w leczeniu sezonowego i całorocznego ANN, przy czym, ze względu na poziom dokumentacji klinicznej, ta rekomendacja jest najsilniejsza dla tabletek podjęzykowych z alergenami pyłku traw [4].

I nawet jeżeli dokument ten potwierdza porównywalną skuteczność obu metod w zakresie redukcji objawów i zużycia leków, to niewątpliwie bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej przeważa nad bezpieczeństwem immunoterapii iniekcyjnej. Stwierdzenie to znajduje również potwierdzenie w praktyce i jest zgodne z 24-letnim doświadczeniem w stosowaniu podjęzykowej immunoterapii alergenowej autora tego opracowania.

Dlaczego warto stosować SLIT

Niezaprzeczną wartością immunoterapii podjęzykowej jest jej nieinwazyjność, nowoczesność oraz podążanie za ogólnymi trendami w medycynie. Jest oczywiste, że jeżeli są dwie równie skuteczne metody leczenia, to wybiera się tę mniej inwazyjną i o większym profilu bezpieczeństwa. SLIT eliminuje konieczność częstych wizyt w gabinecie lekarza w celu podawania szczepionki podskórnej, co w dobie permanentnego pośpiechu, braku czasu, nauki lub pracy w wielu miejscach jest niezaprzeczanym atutem. SLIT zmniejsza też koszty leczenia dla pacjenta (konieczność dojazdu do gabinetu, opuszczenie dnia pracy) oraz daje niezwykle istotny komfort leczenia w domu.



Dr n. med.
Łukasz Błażowski^{1,2,3}

¹ Oddział Pediatrii i Alergologii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
² Klinika Alergologii i Pneumonologii, IGIChP OT w Rabce-Zdroju
³ Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

Słowa kluczowe:

immunoterapia podjęzykowa, skuteczność długoterminowa, edukacja,

Key words:

sublingual immunotherapy, long-term efficacy, education

Korzyści ze stosowania SLIT dla pacjenta

- Metoda nieinwazyjna i przyjazna pacjentowi
- Bez regularnych, stresujących szczególnie dla dzieci iniekcji
- Metoda bezpieczniejsza i nowoczesna
- Komfort leczenia w domu
- Nie ogranicza codziennych aktywności i obowiązków
- Oszczędność czasu i kosztów związanych z koniecznymi w SCIT częstymi dojazdami do gabinetu

Często lekarz alergolog prowadzący immunoterapię alergenową nie zastanawia się, jakie potencjalne korzyści dla jego praktyki mogą wynikać ze stosowanie metody podjęzykowej. Stosując SLIT można leczyć znacznie większą grupę pacjentów, na przykład tych, którzy nigdy nie zaakceptują immunoterapii iniekcyjnej i dlatego nigdy nie byłoby skutecznie i przyczynowo leczeni. Można leczyć także pacjentów mobilnych, często wyjeżdżających w związku z pracą czy nauką. Ponadto stosowanie różnych metod immunoterapii (iniekcje, roztwór podjęzykowy, tabletki) poszerza spektrum oferowanych w gabinecie usług, zwiększa konkurencyjność i prestiż gabinetu.

Istotny jest też fakt, iż wyższy stopień bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej niż podskórnej oznacza bezpieczniejsze leczenie dla pacjenta, ale również większe bezpieczeństwo dla lekarza i jego praktyki.

Wybór SLIT ogranicza do minimum prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych w gabinecie i poza nim, które rzadko, ale jednak zdarzają się w trakcie immunoterapii podskórnej i mogą wiązać się z koniecznością opieki prawnej w przypadku powikłań możliwej reakcji anafilaktycznej. SLIT pozwala również na znacznie większą elastyczność organizacji pracy praktyki alergologicznej, dużą swobodę planowania wizyt czy urlopów. Warto zaznaczyć, że koszty wyposażenia i utrzymania gabinetu związane ze stosowaniem metody podskórnej i koniecznością zatrudnienia anestezjologa oraz pielęgniarki zabiegowej są wyższe niż w przypadku immunoterapii podjęzykowej, gdzie takiej konieczności nie ma, a wartość punktowa wizyty w ramach kontraktu jest taka sama.

W niespodziewanych i trudnych do przewidzenia sytuacjach (np. możliwy brak dostępności preparatów do immunoterapii alergenowej), posiadanie umiejętności i doświadczenia w stosowaniu obu metod immunoterapii wydaje się być opcją bezpieczniejszą i bardziej pożądaną.

Korzyści ze stosowania SLIT dla lekarza

- Rozszerzenie opcji terapeutycznych oferowanych przez gabinet
- Zwiększenie konkurencyjności i prestiżu gabinetu
- Powiększenie grupy pacjentów (dzieci, studenci, pacjenci mobilni)
- Zmniejszenie ryzyka anafilaksji związanej ze SCIT i konsekwencji z tym związanych
- Mniejszy koszt obsługi gabinetu (pielęgniarka, anestezjolog)
- Większa elastyczność organizacji pracy w gabinecie

Co decyduje o bezpieczeństwie metody podjęzykowej

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem SLIT w zdecydowanej większości dotyczą miejscowych reakcji w obrębie jamy ustnej i gardła pod postacią świądu, uczucia niewielkiego obrzęku i podrażnienia.

W zależności od badania klinicznego, częstość występowania objawów miejscowych waha się od 5 do 80%, jednak w praktyce dotyczą one niewielkiej grupy pacjentów. Objawy miejscowe są przejściowe, nie wymagają leczenia farmakologicznego, aczkolwiek można je rozwiązać, i ustępują zazwyczaj po kilku lub kilkunastu kolejnych dawkach. Nie są też przeciwwskazaniem do kontynuacji SLIT i wyjątkowo wymagają modyfikacji dawkowania. [7] W przypadku sporadycznych trudności z uzyskaniem tolerancji w fazie wstępnej zazwyczaj pomocne jest jej wydłużenie i wolniejsze zwiększanie liczby dawek poprzez przyjmowanie dawki dobrze tolerowanej przez kilka kolejnych dni. W trakcie leczenia jest również możliwe pogorszenie tolerancji dawki podtrzymującej. Typowym i zwykle wystarczającym postępowaniem jest redukcja dotychczas przyjmowanej dawki.

Jedynie w przypadku nieustępujących w czasie leczenia objawów dyskomfortu w obrębie przełyku lub żołądka - zdarzają się one wyjątkowo - immunoterapię należy przerwać, a przed decyzją o kontynuacji SLIT ocenić stan kliniczny pacjenta również pod kątem innych przyczyn, mogących mieć wpływ na tolerancję leczenia.

Trzeba pamiętać, że redukcja dawki podtrzymującej może być jedynie czasowa i powinna być możliwie jak najkrótsza. Zawsze należy dążyć do osiągnięcia rekomendowanej dawki podtrzymującej, będącej warunkiem osiągnięcia skuteczności długoterminowej.

Objawy miejscowe w SLIT

- nie są powodem do przerwania terapii
- nie wymagają z założenia leczenia farmakologicznego
- mijają zazwyczaj po kilku lub kilkunastu minutach po podaniu szczepionki
- zmniejszają się wraz z podawaniem kolejnych dawek SLIT i ustępują w ciągu 1-2 tygodni

Podawanie szczepionek alergenowych, co jest oczywiste, może wiązać się z ryzykiem reakcji systemowych, jednak opublikowane dotychczas przypadki reakcji anafilaktycznych związanych z immunoterapią podjęzykową wynikały w większości z błędów lekarzy (szczepionki bez standaryzacji, zawierające nawet kilkanaście alergenów) lub pacjentów (samowolna zmiana schematu dawkowania lub podanie zbyt dużej dawki). Nie odnotowano dotychczas zgonu po podaniu alergenowej szczepionki podjęzykowej, a biorąc pod uwagę szacowaną ilość podanych dotychczas dawek, teoretyczna możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej wynosi 1 na 100 milionów dawek [8]. Częstość tych reakcji jest zatem wielokrotnie mniejsza niż częstość anafilaksji po doustnych antybiotykach czy lekach przeciwbólowych, które pacjent również przyjmuje w domu [9].



Należy podkreślić, że bezpieczeństwo SLIT w dużej mierze zależy od przestrzegania zasad kwalifikacji do immunoterapii, ale także podania pierwszej dawki w gabinecie lekarskim, co nie tylko jest obowiązkiem wynikającym z zapisów w większości Charakterystyk Produktów Leczniczych, ale również rekomendacją EAACI [4]. Szczególne znaczenie dla bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej ma edukacja pacjenta przez lekarza, co niestety bywa pomijane.

Aktualnie edukacja pacjenta poddawanego SLIT nie jest opcją, ale koniecznością wynikającą z rekomendacji EAACI umieszczonej w wytycznych z 2018 roku.

Z doświadczeń autora wynika, że jeżeli pacjent jest poinformowany, jakie objawy niepożądane po podaniu SLIT mogą wystąpić, jak je rozpoznać i w jaki sposób ma wówczas postąpić – bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej jest zdecydowanie większe.

Nie ma uzasadnienia podawanie leków przeciwhistaminowych w profilaktyce ewentualnego wystąpienia objawów niepożądanych.

W Europie nie ma też zalecenia ani obowiązku zabezpieczenia pacjenta w adrenalinę do samodzielnego podania.

Natomiast w związku z teoretyczną możliwością wystąpienia objawów obturacji oskrzeli, pacjent powinien być zabezpieczony w lek wziewny rozszerzający mięśniówkę drzewa oskrzelowego.

Podstawy bezpiecznej immunoterapii podjęzykowej

- Pierwsza dawka szczepionki podjęzykowej musi być przyjęta w gabinecie lekarza z 30-minutowym czasem obserwacji po podaniu
- Kolejne dawki przyjmowane w domu najlepiej o takiej porze dnia, aby była możliwość obserwacji pacjenta przez inną osobę dorosłą przez 30 min.
- Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, którzy mieli wcześniejsze reakcje systemowe w trakcie immunoterapii podskórnej
- Edukacja pacjenta w zakresie: konieczności ścisłego przestrzegania schematu dawkowania; informacji, kiedy nie należy szczepionki podawać; zasad postępowania w przypadku nieoczekiwanej przerwy w immunoterapii; rozpoznania ewentualnych objawów niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia

Bezpieczeństwo SLIT zależy też od przekazania pacjentowi informacji o tym, w jakich sytuacjach szczepionki podjęzykowej nie należy podawać.

Przede wszystkim pacjent nie może przyjąć szczepionki w przypadku źle kontrolowanej astmy, aż do czasu uzyskania jej dobrej kontroli. W monitorowaniu stanu dróg oddechowych pomocny może być codzienny pomiar szczytowego przepływu wydechowego za pomocą prostego pikfometru. Szczepionki podjęzykowej nie należy również podawać w przypadku istotnej klinicznie infekcji, zmian zapalnych lub nadżerek i uszkodzeń błony śluzowej w jamie ustnej, po ekstrakcji zębów bądź po wypadnięciu zębów mlecznych oraz bezpośrednio po założeniu aparatu

ortodontycznego, aż do uzyskania pewności, że nie wywołuje on abrazyj śluzówki.

Sytuacje, w których szczepionki podjęzykowej nie można podawać

- Źle kontrolowana astma (do czasu uzyskania kontroli w wyniku leczenia zleconego przez lekarza)
- Zmiany zapalne lub uraz w obrębie jamy ustnej
- Bezpośrednio po zabiegach stomatologicznych
- Bezpośrednio po założeniu aparatu ortodontycznego
- Każda ostra choroba infekcyjna do czasu konsultacji przez lekarza
- W dniu podania szczepienia ochronnego

Czym dysponujemy w SLIT - produkty i schematy dawkowania

W Polsce dostępne są dwie formy preparatów do SLIT: roztwór podjęzykowy oraz tabletki do podawania podjęzykowego. W przypadku roztworu podjęzykowego dostępne są aktualnie ekstrakty alergenowe roztoczy kurzu domowego (D.ptę/D.far 50/50 i D.ptę 100%), ekstrakty pyłku pięciu traw, pyłku brzozy i pyłku bylicy. Formy tabletkowe – w zależności od preparatu - zawierają ekstrakty alergenowe pyłku pięciu traw bądź ekstrakt alergenowy jednej trawy – tymotki. Dostępne są również tabletki z alergenami roztoczy kurzu domowego.

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów [10], stosowanie szczepionek monowalentnych, zawierających jeden główny alergen źródłowy lub – jak jest w przypadku alergenów traw oraz roztoczy kurzu domowego - grupę alergenów o dużym stopniu podobieństwa (homologii) związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem terapii.

Z uwagi na brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność szczepionek będących mieszanką alergenów niehomologicznych (np. trawy/brzoza), dokument ICON AIT 2015 (International consensus on alergen immunotherapy) [10] oraz wytyczne EAACI 2018 [4] rekomendują stosowanie wyłącznie szczepionek monowalentnych, a w sytuacji polialergii – dwóch szczepionek z pojedynczymi alergenami, zamiast mieszanki alergenów. Rekomendacje te dotyczą zarówno SLIT, jak i SCIT.

W przypadku alergenów całorocznych (np. roztocze kurzu domowego) oczywiste jest leczenie w schemacie całorocznym.

W immunoterapii podjęzykowej alergii sezonowych zazwyczaj stosuje się schemat okołosezonowy (kilka miesięcy w roku - przed i w trakcie sezonu pylenia), w którym podawanie szczepionki podjęzykowej rozpoczyna się od 2 do 4 miesięcy przed sezonem i kontynuuje do końca głównego sezonu pylenia.

Okołosezonowy schemat leczenia powtarza się przez minimum 3 kolejne lata (sezony). Należy odróżnić schemat okołosezonowy od schematu przedsezonowego, stosowanego niekiedy w SCIT, w którym podawanie szczepionki kończy się przed sezonem pylenia. W przypadku SLIT schemat przedsezonowy nie znajduje zastosowania, gdyż skuteczność takiego schematu podawania nie ma podstaw naukowych i nie została udokumentowana.

Celem każdej immunoterapii jest skuteczność długoterminowa. W przypadku tabletek podjęzykowych z alergenami pyłku traw, skuteczność długoterminowa schematu okołosezonowego została udowodniona dla tabletek podjęzykowych z alergenami 5 traw [11, 12, 13]. Natomiast w przypadku tabletek podjęzykowych zawierających ekstrakt pyłku 1 trawy (tymotki), długoterminowa skuteczność leczenia została wykazana dla terapii w schemacie całorocznym, polegającym na przyjmowaniu tabletki codziennie, bez przerwy, przez 3 kolejne lata [13, 14, 15].

Zgodnie z rekomendacją EAACI 2018 [4] szczepionka podjęzykowa, niezależnie od formy (roztwór / tabletki), powinna być przyjmowana codziennie. Ułatwia to pacjentowi pamiętanie o regularnym przyjmowaniu szczepionki i pozytywnie wpływa na przestrzeganie zaleceń.

Co prawda ChPL szczepionki w formie roztworu dopuszcza przyjmowanie dawki trzy razy w tygodniu, ale takie dawkowanie, jako nierekomendowane, można rozważyć jedynie w bardzo szczególnych i uzasadnionych sytuacjach.

Wybierając szczepionkę podjęzykową dla konkretnego pacjenta należy pamiętać, że forma roztworu daje zdecydowanie większe możliwości modyfikacji dawki i lepiej sprawdza się w przypadku dzieci oraz dorosłych pacjentów wymagających indywidualnego dopasowania leczenia. Z uwagi na fakt, iż tabletki podjęzykowe nie może być dzielona, możliwość modyfikacji dawki (w ograniczonym stopniu) jest możliwa jedynie w przypadku szczepionek tabletkowych posiadających opakowanie do leczenia wstępnego, zawierające tabletki o niższym stężeniu niż maksymalne.

Co jest kluczowe dla skuteczności długoterminowej SLIT

Aby immunoterapia podjęzykowa była metodą bezpieczną i przyniosła oczekiwany efekt kliniczny muszą być spełnione określone warunki oraz przestrzegane określone reguły, zarówno przez pacjenta, jak też przez lekarza.

Sukces SLIT zależy przede wszystkim od współpracy na linii lekarz – pacjent oraz od szczegółowej i zrozumiałej dla pacjenta edukacji prowadzonej przez lekarza.

Brak edukacji lub niepełna edukacja jest najczęstszą przyczyną błędów popełnianych przez pacjenta, może prowadzić do przerwania cyklu immunoterapii oraz stwarza niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych. Kluczowe jest, aby wybór tej metody immunoterapii był wspólną decyzją pacjenta i lekarza, z pełną akceptacją i zrozumieniem zasad leczenia przez pacjenta. Pacjent powinien być świadomy współodpowiedzialności za efekty leczenia, jak również konsekwencji nieprzestrzegania zasad lub przerwania immunoterapii.

Zasadnicze znaczenie ma wizyta edukacyjna, w trakcie której lekarz wyjaśnia dlaczego zdecydował się na zastosowanie SLIT, jaki rezultat ma przynieść zaproponowane leczenie, co jest warunkiem powodzenia terapii, a także jakie są zasady bezpiecznego kontynuowania immunoterapii w domu przez samego pacjenta.

W trakcie pierwszej wizyty pacjent powinien otrzymać nie tylko receptę na szczepionkę alergenową, ale również dzienniczek odczulania, który znakomicie wyjaśnia zasady przygotowania szczepionki do użycia (w przypadku roztwo-

ru podjęzykowego), akcentuje główne elementy prowadzenia leczenia oraz zawiera informacje zapobiegające popełnianiu błędów wynikających z niewiedzy pacjenta. Podobny materiał edukacyjny powinien otrzymać pacjent stosujący tabletki podjęzykowe. Pacjent powinien mieć również możliwość zapoznania się z treścią zgody na podjęcie immunoterapii podjęzykowej oraz wystarczający czas na dokładną analizę tej zgody i zrozumienie jej treści. Podpisana przez pacjenta i/lub opiekuna prawnego zgoda na immunoterapię podjęzykową jest ważnym elementem dokumentacji medycznej.

Zadaniem edukacji jest, aby pacjent zakwalifikowany do SLIT w pełni zrozumiał i zaakceptował:

- Powód i cel immunoterapii
- Czas leczenia (3-5 lat)
- Codzienne przyjmowanie szczepionki
- Cenę szczepionki i koszt całego leczenia
- Konieczność przestrzegania reguł ustalonych przez lekarza
- Zasady warunkujące bezpieczeństwo i skuteczność
- Konsekwencje samowolnego, przedwczesnego zakończenia terapii

Będąc w zgodzie z wytycznymi EAACI z 2018 r. autor niniejszego opracowania rekomenduje, aby po zakupieniu preparatu do immunoterapii podjęzykowej pacjent zgłosił się na wizytę, w trakcie której pod nadzorem lekarza przygotowuje szczepionkę do podania (w przypadku roztworu podjęzykowego) oraz przyjmie pierwszą dawkę szczepionki (roztwór lub tabletki) pozostając 30 minut pod obserwacją lekarza lub personelu medycznego [4]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego roztworu podjęzykowego takiego wymogu nie ma, jednak zgodnie z wytycznymi EAACI takie postępowanie powinno być standardem. Czas obserwacji można wykorzystać na przypomnienie zasad prowadzenia SLIT w domu. Takie postępowanie ma kardynalne znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Praktyczne wskazówki podawania szczepionki podjęzykowej

- Szczepionkę alergenową przyjmuje się trzymając roztwór lub tabletkę w okolicy podjęzykowej przez około 1-2 minuty, po czym preparat należy połknąć.
- Szczepionka nie musi być przyjmowana na czczo, ale nie w trakcie jedzenia. Po przyjęciu szczepionki, posiłek może być przyjęty najszybciej po 5 min.
- W przypadku roztworu podjęzykowego, przez pojedynczą dawkę należy rozumieć objętość szczepionki uzyskaną poprzez jednokrotne, mocne naciśnięcie pompki dozującej (kropla nie jest miarą dawkowania i nie jest równoważna dawce)
- Nie należy zmniejszać standardowo dawki szczepionki alergenowej w sezonie pylenia. Głównym kryterium decydującym o podaniu szczepionki w tym okresie jest ewentualna obecność oraz intensywność objawów klinicznych uczulenia.



Kluczowe dla osiągnięcia skuteczności długoterminowej jest prowadzenie immunoterapii tak, aby pacjent ukończył cały zaplanowany cykl leczenia.

Analiza ponad 80 opublikowanych badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy przegrali immunoterapię podjęzykową w grupie leczonej aktywnym preparatem jest niewiele większy od grupy, której podawano placebo (odpowiednio 17,3% i 15,8%) [16]. Pomimo braku potwierdzenia w piśmiennictwie, możliwość przerywania SLIT przez pacjenta wymieniana jest jako jeden z głównych argumentów przeciwko immunoterapii podjęzykowej.

Jest oczywiste, że podstawą odpowiednio długiego, a tym samym skutecznego okresu leczenia jest prawidłowa współpraca pomiędzy pacjentem i lekarzem.

Jak przedstawiono powyżej, edukacja pacjenta dotycząca zasad podawania szczepionki, informacja, kiedy należy oczekiwać efektów leczenia, jak postępować w przypadku choroby czy przerwy w leczeniu oraz zapewnienie kontaktu telefonicznego z lekarzem w przypadku wątpliwości i pytań są podstawowym warunkiem powodzenia SLIT.

Pacjent powinien być świadomy, że konsekwencją samowolnego, zbyt szybkiego zakończenia immunoterapii jest brak skuteczności leczenia, nawrót objawów oraz utrata dotychczas osiągniętych efektów.

Jest to bardzo istotne, ponieważ cechą immunoterapii podjęzykowej jest szybka, widoczna nawet w pierwszym roku leczenia poprawa kliniczna. Bez odpowiedniej informacji, pacjent już po pierwszym roku leczenia może uznać uzyskany efekt za trwały i zaprzestać dalszej terapii. Dlatego oprócz edukacji pacjenta, istotnym elementem warunkującym ciągłość leczenia są regularne, kontrolne wizyty lekarskie. Służą one nie tylko wypisaniu kolejnych recept zapewniających kontynuację immunoterapii, ale również pozwalają na ocenę tolerancji szczepionki alergenowej, ocenę skuteczności leczenia oraz ewentualną modyfikację dotychczasowego leczenia farmakologicznego.

Według rekomendacji EAACI wizyty kontrolne w trakcie SLIT powinny odbywać się nie rzadziej niż co trzy miesiące [4], co oznacza około 2-3 wizyty w trakcie leczenia okołosezonowego oraz cztery wizyty w czasie leczenia całorocznego.

Ważnym elementem dyscyplinującym pacjenta i porządkującym proces leczenia jest wyznaczenie konkretnych terminów wizyt z wpisaniem daty do dzienniczka odczulania, podobnie jak to ma miejsce podczas immunoterapii podskórnej. Dotyczy to zwłaszcza wizyty wznowiającej immunoterapię w następnym sezonie.

Ogromną wagę ma wizyta podsumowująca każdy sezon lub rok immunoterapii, gdyż pozwala ona na uświadomienie pacjentowi osiągniętych dotychczas rezultatów oraz daje lekarzowi możliwość przypomnienia o konieczności kontynuacji leczenia, jako niezbędnego warunku długotrwałej skuteczności.

Przestrzeganiu systematyczności przyjmowania szczepionki sprzyja także możliwość przechowywania roztworu podjęzykowego (stężenia podtrzymującego) oraz tabletek w temperaturze pokojowej, bez konieczności przechowywania ich w lodówce, co umożliwia stosowania szczepionki również poza miejscem zamieszkania.

Postępowanie w sytuacjach szczególnych

Jest oczywiste, że przestrzeganie schematu immunoterapii podjęzykowej jest konieczne, jednak w trakcie SLIT mogą wystąpić nieoczekiwane sytuacje, które wymagają elastyczności w podawaniu szczepionki np. w przypadku nasilenia objawów miejscowych, wystąpienia objawów choroby zakaźnej czy równoczesnego szczepienia ochronnego. W każdym takim przypadku decyzję o zmianie schematu dawkowania podejmuje wyłącznie lekarz alergolog po osobistym lub telefonicznym kontakcie z pacjentem.

• Przerwy w podawaniu szczepionki podjęzykowej

W przypadku przerywania (z różnych względów) podawania alergenowej szczepionki podjęzykowej na okres krótszy niż jeden tydzień, zasadą jest podanie takiej samej dawki jak ostatnio przyjęta pod warunkiem, że pacjent w dniu podania jest zdrowy.

W przypadku przerwy dłuższej niż 7 dni, przed podaniem kolejnej dawki szczepionki alergenowej pacjent powinien skontaktować się (np. telefonicznie) z lekarzem prowadzącym w celu ustalenia indywidualnego postępowania. Przed podjęciem decyzji o dawce, od której należy wówczas wznowić terapię, lekarz powinien wziąć pod uwagę przyczynę przerywania SLIT, tolerancję poprzednich dawek oraz aktualny stan zdrowia pacjenta. W przypadku roztworu podjęzykowego, pacjent zazwyczaj wznowia leczenie w domu od jednej dawki stężenia podtrzymującego i kontynuuje SLIT zgodnie ze schematem. W przypadku tabletek podjęzykowych, przerwa dłuższa niż 7 dni wymaga podania tabletki w gabinecie alergologa. Niekiedy wznowienie leczenia wymaga zastosowania stężenia niższego niż maksymalne. Tego typu postępowanie, zwiększające bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej, możliwe jest jedynie w przypadku roztworu lub tabletek podjęzykowych posiadających dawkę wstępną.

Postępowanie w przypadku przerwy w podawaniu podjęzykowej szczepionki alergenowej

- Przerwa do 7 dni – kontynuacja taką samą dawką jak ostatnio przyjęta
- Przerwa powyżej 7 dni – pacjent powinien skontaktować się z lekarzem
 - roztwór: wznowienie w domu od jednej dawki stężenia podtrzymującego i kontynuacja wg schematu
 - tabletki: wznowienie dawką podtrzymującą w gabinecie lekarza
- Należy tak zaplanować rozpoczęcie immunoterapii, aby w fazie wstępnej (kilka dni) nie było konieczności przerywania schematu dawkowania.

• Podawanie dwóch szczepionek podjęzykowych równocześnie

Zaleca się podanie obu szczepionek o różnych porach dnia lub o tej samej porze dnia w odstępie 30 minut. Wprowadzanie drugiej szczepionki (dawki wstępne) powinno odbywać się po osiągnięciu dawki podtrzymującej dla pierwszej szczepionki.

• Zmiana drogi podawania szczepionki alergenowej z iniekcyjnej na podjęzykową i odwrotnie

Należy zawsze rozpocząć podawanie od leczenia wstępnego zgodnie ze schematem dawkowania danego preparatu.

• Podawanie szczepionki podjęzykowej i iniekcyjnej równocześnie

Możliwe jest podanie obu szczepionek o różnych porach dnia lub o tej samej porze dnia w odstępie 30 minut. Ale dla oceny ewentualnych działań niepożądanych zasadna jest 1-dniowa przerwa w SLIT w dniu podania szczepionki SCIT.

Wprowadzanie jako drugiej szczepionki iniekcyjnej (faza wstępna) powinno odbywać się po osiągnięciu dawki podtrzymującej dla szczepionki podjęzykowej.

Wprowadzanie jako drugiej szczepionki podjęzykowej (dawki wstępne – okres kilku dni) powinno odbywać się w przerwie pomiędzy kolejnymi iniekcjami szczepionki podskórnej.

• Szczepienie ochronne i SLIT

Aktualnie nie ma żadnych dostępnych danych z piśmiennictwa regulujących to zagadnienie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego zalecające przerwanie SLIT na okres 7 dni przed i 7 dni po szczepieniu ochronnym, bazujące na zaleceniu dla SCIT, jest bardzo restrykcyjne (2 tyg. przerwy w odczulaniu) [17]. Z kolei Charakterystyki Produktów Leczniczych pozwalają na podanie szczepionki podjęzykowej w dniu szczepienia ochronnego, po ocenie stanu zdrowia. Ze względów bezpieczeństwa wydaje się jednak zasadne niepodawanie podjęzykowej szczepionki alergenowej w dniu szczepienia ochronnego.

• Immunoterapia podjęzykowa alergenami pyłku roślin w przypadku zespołu pyłkowo-pokarmowego związanego z alergenem wchodzącym w skład szczepionki

Immunoterapia podjęzykowa u pacjentów z PFS (PFS, pollen-food syndrome), dawniej określanym nazwą zespołu alergii jamy ustnej (OAS, oral allergy syndrome) jest tak samo skuteczną jak w przypadku pacjentów bez tego zespołu, badania nie potwierdzają również większej częstości miejscowych objawów niepożądanych [18]. Jednak w przypadku ich nasilenia konieczna może być modyfikacja dawkowania przez wydłużenie czasu podawania mniejszych dawek

szczepionki alergenowej (np. w fazie podawania dawek wstępnych podawanie tej samej dawki przez kilka kolejnych dni i zwiększanie dawki co kilka dni, a nie codziennie).

SLIT u pacjentów z OAS może prowadzić do uzyskania tolerancji pokarmów krzyżowo reagujących z uczulającym alergenem pyłku roślin.

• Modyfikacja dawki w przypadku gorszej tolerancji szczepionki

Warunkiem skuteczności immunoterapii podjęzykowej jest osiągnięcie dawki końcowej, podawanej przewlekłe, jednak warunkiem nadrzędnym jest bezpieczeństwo leczenia. W nielicznych przypadkach z powodu gorszej tolerancji szczepionki (np. nasilone objawy miejscowe, powtarzające się objawy świszczącego oddechu, nasilenie nieżytu nosa bezpośrednio po podaniu szczepionki) dojście do dawki maksymalnej może wymagać zmiany schematu dawkowania z wydłużeniem fazy wstępnej. Wyjątkowo może zdarzyć się sytuacja, że dawką końcową będzie maksymalna dawka tolerowana przez pacjenta, chociaż będzie ona mniejsza od dawki zalecanej w schemacie podawania. Jednak nawet w takiej sytuacji, po kilku tygodniach podawania mniejszej, tolerowanej dawki wskazane jest osiągnięcie docelowej, zalecanej dawki podtrzymującej.

Podsumowanie

Bogate piśmiennictwo dotyczące immunoterapii podjęzykowej, najnowsze rekomendacje oraz długoletnia praktyka w stosowaniu SLIT pozwalają na przedstawienie 5 podstawowych, autorskich rekomendacji, będących podsumowaniem rozważań na temat praktycznych aspektów tej formy leczenia chorób alergicznych:

1. Kluczem do skutecznej, bezpiecznej i odpowiednio długiej immunoterapii podjęzykowej jest edukacja pacjenta oraz jego świadomość współodpowiedzialności za efekty leczenia.
2. Pierwszą dawkę SLIT należy podać w gabinecie alergologa z 30-minutową obserwacją po podaniu.
3. W trakcie SLIT u pacjentów, którzy wcześniej mieli objawy systemowe w trakcie SCIT należy zachować szczególną ostrożność.
4. Wielkość kolejnej dawki szczepionki po dłuższej przerwie w leczeniu należy zawsze dobrać indywidualnie, a w razie potrzeby wykorzystać możliwość podania niższego stężenia lub modyfikacji dotychczasowej dawki.
5. Należy pamiętać o wyznaczaniu dat wizyt kontrolnych oraz wizyt wznawiających SLIT w kolejnych sezonach, gdyż porządkują one leczenie i motywują pacjenta do kontynuacji odczulania. ■

Adres do korespondencji:
Łukasz Błazowski
ul. Lwowska 22
38-200 Jasło
Tel. +48 13 446 20 41
l.blazowski@gmail.com

Prace nadesłano
13.11.2019
Zaakceptowano do
druku 19.11.2019

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Canonica GW, Cox L, Pawankar R. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *WAO Journal* 2014;7:6 2. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Exp Allergy*. 1986;16:483-491. 3. Pepper AN, Calderon MA, Casale TB. Sublingual Immunotherapy for the Polyallergic Patient. *J Allergy Clin Immunol in Pract* 2016;5:41-5 4. Roberts G. et al: EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73:765-798 5. Agache I. et al.: EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-873 6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org 7. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:13-21 8. Calderon MA, Simons FER, Malling HJ. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-11 9. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: A review. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1:11-7 10. Jutel M. et al: International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68 11. Charakterystyka produktu leczniczego ORALAIR 100 IR/300 IR, tabletki podjęzykowe 12. Didier et al: Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy* 2015;5:12 13. Passalacqua G. et al: Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU). *Expert Review of Clinical Immunology* 2016;12:733-39 14. Charakterystyka produktu leczniczego GRAZAX 75000 SQ-T, liofilizat doustny 15. Durham et al: SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25 16. Makatsori M, Scadding GK, Lombardo C. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials – a systematic review. *Allergy* 2014;69:571-80 17. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa – stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergologia Polska* 2014;1:30-37 18. Worm M. et al: Sustained efficacy and safety of a 300 IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:7 <http://www.ctajournal.com/content/4/1/7>