

# Bezpieczeństwo

## immunoterapii alergenowej

– omówienie i komentarz do najnowszych publikacji

Safety of allergen immunotherapy - a discussion and commentary on the latest publications

### SUMMARY

The results of two recent prospective studies concerning on adverse systemic reactions (ASR) in allergen immunotherapy (AIT) are discussed. ASR was 5 times more common with subcutaneous immunotherapy (SCIT) than sublingual immunotherapy (SLIT). The most important risk factors for the appearance of severe ASR in children are: allergy to at least 3 pollen (including grass pollen) and SCIT with natural allergens. In adults, these risk factors include: pre-existing anaphylaxis, cluster method, use of natural extracts, animal allergy, asthma, and no symptomatic anti-allergy treatment. Current recommendations to increase AIT safety have been recalled.

Omówiono wyniki dwóch najnowszych badań prospektywnych dotyczących niepożądanych działań systemowych (NDS) w trakcie immunoterapii alergenowej (AIT). NDS występowały 5 razy częściej przy immunoterapii podskórnej (SCIT) niż podjęzykowej (SLIT). Najważniejsze czynniki ryzyka pojawienia się ciężkich NDS u dzieci, to: uczulenie na co najmniej 3 pyłki (w tym pyłki traw) oraz SCIT alergenami naturalnymi. U dorosłych te czynniki ryzyka, to: uprzednio występujący epizod anafilaksji, metoda zgrupowanego podawania preparatu, użycie ekstraktów naturalnych, uczulenie na sierści zwierząt, astma oraz niestosowanie objawowych leków p-alergricznych. Przypomniano aktualne zalecenia zwiększające bezpieczeństwo AIT.

Emeryk A: Bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej – omówienie i komentarz do najnowszych publikacji. *Alergia*, 2017, 2; 5-7

**B**ezpieczeństwo immunoterapii alergenowej (AIT) zarówno podskórnej (SCIT), jak i podjęzykowej (SLIT) jest kluczowym elementem przy stosowaniu tej metody postępowania w chorobach alergiczych IgE-zależnych. Szczególne obawy dotyczą możliwości wystąpienia ciężkich niepożądanych działań systemowych (NDS).

W bieżącym roku ukazały się pierwsze wyniki dwóch bardzo ważnych publikacji dotyczących bezpieczeństwa AIT u dzieci i dorosłych.

Chodzi o badania o akronimie EASSI (European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy) (1,2) przeprowadzone z inicjatywy i pod egidą European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Ich cele i założenia metodologiczne przedstawiono kilka lat wcześniej (3). Komentowane badania były pierwszymi badaniami prospektywnymi w Europie, które przeprowadzono bez związku z przedrejestracyjnymi badaniami klinicznymi. W obu pracach objęto badaniami chorych oraz ich lekarzy w Niemczech, Hiszpanii i Francji i miały one charakter kwestionariuszowy. Dotyczyły oceny NDS, w tym ciężkich w trakcie SCIT lub SLIT u dzieci i dorosłych leczonych w poradniach specjalistycznych (głównie alergologicznych).

Celem niniejszego omówienia jest przedstawienie najważniejszych wyników obu badań wraz z własnym komentarzem i zaleceniami zwiększającymi bezpieczeństwo AIT.

### Badania EASSI (European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy)

#### Badania Rodriguez del Rio i wsp.

Do badania Rodriguez del Rio i wsp. włączono 1563 dzieci w wieku 3-18 lat (średnia wieku 11.7 +/- 3.9 lat)(2). W grupie tej było 93.7% chorych na alergiczny nieżyt nosa (ANN), 56.1% na ANN i astmę oraz 5.2% na astmę (uczulenie na pyłki, roztozca, Alternaria i/lub sierści zwierząt). Analizie poddano w sumie 1 578 kursów AIT, podczas których podano 19 669 dawek w SCIT i 131 550 w SLIT. SCIT stanowiła 71.4% kursów, a większość dzieci (86.9%) otrzymywała terapię dłużej niż 1 rok. Publikacja Rodriguez del Rio i wsp. wykazała, iż ciężkie NDS doświadcza ok 1.5% dzieci (częstość = 0.017 NDS/chorego/rok), przy czym 79.0% tych przypadków zdarzyło się podczas SCIT, a jedynie 21.0% w trakcie SLIT. Większość takich NDS wystąpiła w fazie dawek rosnących, a u chorych dominowały objawy ze strony układu oddechowego (55.7%) i skóry (37.9%). NDS częściej (68.9%) występowały u chłopców ( $p = 0.041$  vs. dziewczęta). Ciężkie NDS objawiały się w 38% przypadków po 24 godzinach, w 28% w czasie pierwszych 30 min, w 27% w okresie od 2-24 godzin i jedynie w 7% w czasie 30 min do 2 godzin od podania preparatu. Zanotowano jedynie 3 ciężkie reakcje anafilaktyczne (w 2 przypadkach podano adrenalinę), co stanowiło jedynie ok. 10.0% NDS.

**Szczegółowa analiza wykazała, że najważniejsze niezależne czynniki ryzyka pojawienia się ciężkich NDS, to:**

**1. uczulenie na > 3 pyłki (OR = 3.79, 95% CI 1.60-8.98,  $p = 0.001$ ),**



Prof. dr hab. n. med.  
Andrzej Emeryk<sup>1</sup>

Dr n. med.  
Małgorzata  
Bartkowiak-Emeryk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Płuc  
i Reumatologii Dziecięcej  
UM Lublin

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med.  
Andrzej Emeryk

<sup>2</sup> Katedra i Zakład  
Immunologii Klinicznej  
UM Lublin

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med.  
Jacek Roliński

### Słowa kluczowe:

immunoterapia alergenowa, bezpieczeństwo, ciężkie zdarzenia niepożądane

### Key words:

allergen immunotherapy, safety, serious adverse effect

## TERAPIA

- uczulenie na pyłki traw (OR = 2.47, 95%CI 1.1–5.56, p = 0.033),
- SCIT z alergenami naturalnymi (OR = 8.41 95% CI 1.93–36.57, p = 0.001).

## Badania Caldereon i wsp.

Z kolei w pracy Caldereon i wsp. analizie poddano 4316 chorych dorosłych, którzy otrzymali łącznie 4363 kursów AIT (1). Zanotowano 109 ciężkich postaci NDS u 90 chorych, co stanowiło 2.1% badanych. Prawie wszystkie tego typu działania niepożądane wystąpiły podczas SCIT (89%, n = 97). Większość (75.8%) NDS wystąpiła w fazie dawek rosnących i miała łagodny charakter (w 71.6%). Najczęstsze objawy, to: pokrzywka, duszność i kaszel, przy czym objawy ze strony układu oddechowego wyprzedzały objawy skórne. W ocenie lekarzy konieczność podania podskórnie adrenaliny zaszła w 17 NDS, lecz 65% tych przypadków zostało później zakwalifikowanych jako wstrząs anafilaktyczny.

Podobnie jak w poprzedniej pracy obliczono niezależne czynniki ryzyka wystąpienia ciężkich postaci NDS podczas SCIT. Były to w kolejności wg wielkości ilorazu szans (OR):

- uprzednio występujący epizod anafilaksji (OR = 17.35, 95% CI 1.91-157.28, p = 0.01),
- metoda zgrupowanego podawania (OR = 4.18, 95% CI 1.21-14.37, p = 0.023), użycie ekstraktów naturalnych (OR = 2.74, 95% CI 1.61-4.87, p = 0.001),
- uczulenie na sierści zwierząt (OR = 1.93, 95% CI 1.21-3.09, p = 0.006),
- rozpoznanie astmy (OR = 1.74, 95% CI 1.05-2.88, p = 0.03),
- niestosowanie objawowych leków p-alergricznych (leki p-histaminowe) (OR = 1.71, 95% CI 1.01-2.89, p = 0.047),
- uczulenie na pyłki (OR = 1.16, 95% CI 1.03-1.30, p = 0.012).

W obu badaniach nie zanotowano zgonów w trakcie AIT.

## Komentarz i zalecenia zwiększające bezpieczeństwo AIT

W trakcie prowadzenia AIT możemy mieć do czynienia z dwoma rodzajami działań niepożądanych: miejscowymi oraz ogólnoustrojowymi (systemowymi).

**Niepożądane działania miejscowe (NDM) związane ze SCIT, to najczęściej: obrzęk, rumień i/lub ból w miejscu iniekcji (4,5).**

**Podczas SLIT najczęściej spotykane NDM, to: świąd, pieczenie, obrzęk okolicy podjęzykowej lub/i języka, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, nudności, biegunka (6,7).**

NDM są spotykane bardzo często: 40-70% wszystkich aplikacji w SLIT i 30-75% w SCIT (8). Pojawiają się głównie w pierwszych 30 minutach od podania preparatu i są zazwyczaj niegroźne z klinicznego punktu widzenia oraz krótkotrwałe (9). Mają zazwyczaj charakter dawko-zależny (10). Do oceny ciężkości NDM związanych ze SLIT służy specyficzna 3-stopniowa skala (11).

Niepożądane działania systemowe (NDS), w tym reakcje uogólnione (anafilaktyczne) stanowią główne ryzyko związane z AIT.

**Dane z wielu badań klinicznych związanych z rejestracją danego preparatu do AIT oraz analizy retrospektywne wskazują, iż NDS spotyka się głównie podczas SCIT i są to: pokrzywka i obrzęk naczyńworuchowy, łzawienie, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny.**

Potwierdzają to dwa badania będące przedmiotem tej publikacji. NDS związane ze SCIT powinno się oceniać wg 5-stopniowej specyficznej skali, zalecanej od kilku lat przez Światową Organizację Alergii (WAO)(12).

**Dane z badania Rodriguez del Rio i wsp. wskazują, iż ciężkie NDS mogą pojawić się po 2 godzinach od podania preparatu do SCIT u znacznego odsetka chorych (65% dzieci)(2). Ta informacja wydaje się szczególnie istotna w przekazie dla pacjenta.**

**Najczęstsze NDS związane ze SLIT to: wymioty, bóle brzucha, nudności, biegunka oraz kaszel i nieżyt nosa (2,6,7). Mają one najczęściej charakter łagodny i przemijają z reguły bez interwencji farmakologicznej. Dotychczas opisano kilka przypadków ciężkich reakcji anafilaktycznych w trakcie SLIT z alergenami inhalacyjnymi (13).**

Analiza 25 badań klinicznych wskazuje, iż użycie adrenaliny było konieczne u 8 chorych na 8152 otrzymujących SLIT w formie tabletek (trawy, bylica, roztozca), głównie w pierwszym tygodniu terapii (najczęściej po przyjęciu pierwszej dawki)(14).

Prowadząc AIT należy przestrzegać bezwzględnie zaleceń minimalizujących ryzyko wystąpienia NDS. Najważniejsze zalecenia zwiększające bezpieczeństwo AIT zebrano w tabelach nr. 1 i 2 (2,10,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25):

1  
Tab.

## Najważniejsze zalecenia zwiększające bezpieczeństwo AIT – SLIT

- Każdemu choremu podawanemu SLIT wskazane jest przepisać adrenalinę w autostrzykawce (2 opakowania)
- Pierwsza dawka preparatu do SLIT powinna być podana w gabinecie lekarskim (dotyczy to bezwzględnie tabletek) z dalszą obserwacją chorego przez 15-30 minut. Kolejne dawki muszą być podawane zgodnie z zaleceniami producenta
- Nie powinno się przyjmować żadnych posiłków lub napojów razem z preparatem do SLIT (tabletki) oraz w okresie co najmniej 5 minut po przyjęciu takiego preparatu (zgodnie z danymi w ChPL)
- Chory otrzymujący SLIT powinien uzyskać odpowiednią instrukcję (najlepiej pisemną) dotyczącą postępowania przy pojawieniu się NDM lub NDS, w tym także warunków nieplanowanego przerwania (zakończenia) terapii
- Brak dowodów na skuteczność premedykacji w SLIT lekami p-histaminowymi II generacji przed ryzykiem NDM lub/i NDS



- AIT musi poprzedzić prawidłowo przeprowadzona diagnostyka alergologiczna, w tym w wybranych przypadkach diagnostyka molekularna (szczególnie ważna u chorych uczulonych na pyłki)
- AIT należy rozpoczynać (w miarę możliwości) w okresie wolnym od dolegliwości i w czasie niskiej ekspozycji na odczulany alergen. W sezonie pylenia zalecana jest redukcja dawki do 5-25% maksymalnie tolerowanej (dotyczy wybranych preparatów, zgodnie z ChPL) u chorych z bardzo silnym uczuleniem na takie pyłki
- Przed podaniem preparatu do SCIT należy: określić stopień reakcji po ostatniej dawce, ocenić aktualny stan ogólny pacjenta, zwłaszcza występowanie objawów choroby alergicznej w ostatnich dniach, ew. objawy które wstąpiły po poprzedniej dawce, stopień ekspozycji na alergen w ostatnim czasie, planowaną wielkość dawki preparatu w strzykawce i jej datę ważności, u chorych na astmę należy zmierzyć wartość PEF lub FEV1
- Iniekcję preparatu do SCIT powinien wykonywać lekarz specjalista alergolog lub odpowiednio przeszkolona i doświadczona pielęgniarka alergologiczna w gabinecie specjalistycznym. Zawsze w gabinecie alergologicznym prowadzącym szczepienia powinny być zabezpieczone warunki umożliwiające leczenie wstrząsu, duszności lub/i objawów miejscowych (dostępny pełny zestaw p-wstrząsowy) oraz z możliwością szybkiego przekazania chorego do OIOM
- Preparat do SCIT należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w obrębie zewnętrznej powierzchni ramienia po sprawdzeniu, czy nie został podany do światła naczynia. Zbyt płytkie podanie lub podanie śródskórne jest nieefektywne klinicznie i może zaostrzać objawy alergii
- Konieczna jest obserwacja pacjenta przez co najmniej 30 minut po każdej iniekcji. W tym czasie należy ocenić wielkość odczynu miejscowego i w razie potrzeby podjąć natychmiastowe działania. W przypadku stosowania schematu przyspieszonego ten okres powinien wynosić co najmniej 2 godziny od podania ostatniej dawki
- Należy uprzedzić chorego o możliwości wystąpienia działań niepożądanych nawet w 2 dobie po podaniu preparatu do SCIT
- Każdemu choremu podawanemu SCIT wskazane jest przepisać adrenalinę w autostrzykawce (2 opakowania)
- Należy unikać wysiłku fizycznego oraz sytuacji nasilających reakcje alergiczne (basen, sauna, alkohol) krótko przed i po podaniu preparatu metodą SCIT
- Przy jednoczesnym szczepieniu przeciwko chorobom infekcyjnym należy zachować przerwę ok. 14 dni pomiędzy AIT a szczepieniem ochronnym
- Wydłużenie się okresu między planowanymi iniekcjami wymaga redukcji kolejnej dawki lub ponownego rozpoczęcia AIT od najniższej dawki (zgodnie z ChPL)

**Prace nadesłano**  
**20.05.2017**  
**Zaakceptowano do**  
**druku 22.05.2017**

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

**Piśmiennictwo:** 1. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017; 72: 462-472. 2. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 60-70. 3. Calderón MA, Rodríguez Del Río P, Vidal C et al. An EAACI "European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)": the methodology. *Clin Transl Allergy* 2014; 21: 4:22. doi: 10.1186/2045-7022-4-22. 4. [http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Phostal\\_all.pdf](http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Phostal_all.pdf). 5. [http://leki.urpl.gov.pl/files/16\\_NovoHelisenDepot.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf). 6. <http://docplayer.pl/9448421-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>. 7. [http://www.stallergenes.pl/fileadmin/images/filiales/pl/pl/Files\\_docs/Zal18\\_STALORAL\\_300\\_Ulotka\\_dla\\_pacjenta\\_2012.08.21.pdf](http://www.stallergenes.pl/fileadmin/images/filiales/pl/pl/Files_docs/Zal18_STALORAL_300_Ulotka_dla_pacjenta_2012.08.21.pdf). 8. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-1035. 9. Maloney J, Durham S, Skoner D et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy* 2015; 70: 302-309. 10. Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGA), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014; 23: 282-319. 11. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 93-98. 12. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 569-574. 13. Van Dyken AM, Smith PK, Fox TL. Clinical case of anaphylaxis with sublingual immunotherapy: house dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 485-486. 14. Nolte H, Casale TB, Lockey RF et al. Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 84-89. 15. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1-20. 16. Burks AW, Calderon MA, Casale T et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-1296. 17. Caminati M, Dama AR, Djuric I et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11: 233-245. 18. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7: 6. 19. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 354-359. 20. Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii Część IV. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegl Alerg* 2005; 2: 43-49. 21. Li JT, Bernstein DI, MD, Calderon MA et al. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: Clinical considerations - a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 369-376. 22. Madsen F, Sidenius K, Enevoldsen H et al. Safety of allergen immunotherapy: A 10-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1494-1495. 23. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32. 24. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 565-570. 25. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-1530.