

SLIT w alergiach układu oddechowego – status quo 2017

SLIT in respiratory allergy – status quo 2017

MARITA NITTNER-MARSZALSKA

Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Artykuł przedstawia miejsce SLIT w immunoterapii alergii układu oddechowego w oparciu o (1) wytyczne EAACI z 2017 roku opracowane z wykorzystaniem instrumentu AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), a dedykowane ocenie efektywności immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy alergicznej, (2) wytyczne AAAAI dotyczące SLIT oraz (3) w oparciu o wyniki opublikowanych w roku 2017 przeglądów systematycznych i metaanaliz autorstwa Dhama i wsp. W kontekście powyższych dokumentów przedstawiono: aktualne wskazania i przeciwwskazania do SLIT w alergiach układu oddechowego, ocenę skuteczności krótko- i długoterminowej SLIT, rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych form SLIT tj. roztworów wodnych i tabletek podjęzykowych, rekomendacje dotyczące poszczególnych protokołów SLIT oraz problem bezpieczeństwa SLIT. Przedstawiono również opinie ekspertów na temat stosowania SLIT w przypadkach uczulenia i alergii poliwalentnej. Problem adherencji do SLIT zilustrowano wynikami najnowszego badania typu „real life” – badania „Breath”.

Słowa kluczowe: immunoterapia alergenowa, immunoterapia podjęzykowa, alergiczny nieżyt nos, astma alergiczna, atopia, AGREE II, bezpieczeństwo SLIT, adherencja

Summary

The article presents the utilization of SLIT in the immunotherapy of respiratory allergies based on: (1) EAACI 2017 guidelines formulated using AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), dedicated to the assessment of the efficacy of allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma, (2) current AAAAI recommendations concerning SLIT, (3) systematic reviews and meta-analyses by Dhama et al., published in 2017. Drawing on these sources, the following issues have been dealt with: current recommendations and contra-recommendations for SLIT in respiratory allergies, short- and long-term efficacy of SLIT, recommendations regarding the use of specific forms of SLIT application, viz. aqueous solutions and sublingual tablets, recommendations regarding different SLIT protocols and safety of this form of therapy. Additionally, expert opinions on the uses of SLIT in the case of polyvalent allergy and sensitization. Adherence in SLIT has been highlighted based on the most recent “real life” Breath study.

Keywords: allergen immunotherapy, sublingual immunotherapy, allergic rhinitis, allergic asthma, allergy, atopy, AGREE II, safety of SLIT, adherence

© *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22 (2-3): 24-29

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Marita Nittner-Marszalska, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław

tel. 71 784 22 32;

e-mail: marita.nittner-marszalska@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów:

AIT (*allergen immunotherapy*) - immunoterapia alergenowa

AGREE - *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*

DBPC (*double blind placebo controlled*) - badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo

EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) - Europejska Akademia Alergologii i Immunologii

EOE (*Eosinophilic esophagitis*) - eozynofilowe zapalenie przełyku

SMD (*standardized mean difference*) - standaryzowana średnia różnic

SCIT (*subcutaneous immunotherapy*) - immunoterapia iniekcyjna

SLIT (*sublingual immunotherapy*) - immunoterapia podjęzykowa

SPT (*Skin Prick Test*) - testy skórne

Znaczenie immunoterapii alergenowej (AIT) jako dodatkowej opcji terapeutycznej w alergiach układu oddechowego jest obecnie niekwestionowane. Skuteczności AIT dowodzą wysokiej jakości publikacje, przeglądy systematyczne, metaanalizy, a najbardziej aktualną i kompleksową jej ocenę przyniosła seria opublikowanych w tym

roku przeglądów systematycznych i metaanaliz autorstwa Dhama i wsp. oraz wytycznych EAACI [1-12]. W konstrukcji rekomendacji EAACI wykorzystano instrument AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) gwarantujący profesjonalizm metodologii i minimalizację ryzyka stronniczości formułowanych opinii. Zgodnie

z ideą AGREE w projekcie i publikacji tego dokumentu zaangażowano przedstawicieli wielu krajów i wielu dyscyplin medycznych, między innymi metodologów, alergologów, immunologów, pielęgniarki i farmaceutów.

Tradycyjną drogą immunoterapii była przez wiele lat droga podskórna (SCIT). Pomimo wczesnych doniesień o metodzie doustnej (OIT), podjęzykowej (SLIT) i epizodzie krótkotrwałej ekscytacji drogą donosową, w praktyce klinicznej przez blisko 80 lat dominowała immunoterapia iniekcyjna. Równocześnie gromadzono obserwacje kliniczne i dowody merytoryczne na skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii drogą podjęzykową. Konsekwencją tego były kolejne wytyczne rekomendujące SLIT: zarówno europejskie jak światowe [3-12]. Wszystko to sprawiło, że popularność SLIT i jej znajomość przez lekarzy wzrosła. Istotnym walorem SLIT stanowiącym o akceptacji tej metody przez pacjentów jest możliwość bezpiecznej terapii prowadzonej przez odpowiednio poinstruowanego pacjenta w jego domu, unikanie iniekcji i ograniczenie ilości wizyt lekarskich. W SLIT stosowane są roztwory wodne wyciągów alergenowych (SLIT-roztwór) oraz szybko rozpuszczalne tabletki (SLIT-tabletki) zawierające ekstrakty jednego rodzaju wyciągu alergenowego (szczepionki monowalentne). Alergenami o najlepiej udokumentowanej skuteczności w SLIT są: alergeny pyłków traw, drzew, chwastów (w tym ambrozji) i roztoczy kurzu domowego. Szczepionki podjęzykowe zyskały akceptację agencji leczniczych w Europie, Rosji, USA (FDA), Kanadzie, Australii i w krajach Azji.

Udokumentowane wskazania do stosowania SLIT obejmują obecnie alergie układu oddechowego: alergiczny nieżyt nosa (ANN) (ze współistniejącymi objawami lub bez objawów alergicznego zapalenia spojówek) i alergiczną astmę oskrzelową (lekką lub umiarkowaną ciężką, według klasyfikacji GINA). Trwają badania nad zastosowaniem SLIT w alergii pokarmowej, choć większe nadzieje w tym wskazaniu wiązane są z immunoterapią doustną. SLIT nie znajduje zastosowania w alergii na jad owadów.

Przeciwwskazania do SLIT zostały przedstawione i szczegółowo omówione w dokumencie sekcji immunoterapii EAACI opublikowanym w 2015 roku [13]. W moim przekonaniu bardzo istotne praktycznie, a pominięte w dokumencie EAACI, są przeciwwskazania do SLIT zawarte w wytycznych amerykańskich „*Sublingual immunotherapy. A focused allergen immunotherapy practice parameter update*” z 2017 roku [5]. Za przeciwwskazanie do SLIT eksperci amerykańscy uważają również ciężkie, systemowe reakcje alergiczne występujące podczas immunoterapii w przeszłości niezależnie od drogi podania szczepionki, ciężkie reakcje miejscowe po SLIT, eozynofilowe zapalenie przełyku oraz wszystkie schorzenia mogące pogorszyć przebieg reakcji anafilaktycznej i wpływać na niepowodzenie jej leczenia (ciężkie schorzenia płuc, układu sercowo-naczyniowego, złośliwe nadciśnienie tętnicze, etc.).

Mając na względzie coraz powszechniejsze stosowanie SLIT, celem tego opracowania jest przedstawienie aktualnych danych o skuteczności, bezpieczeństwie i optymalnych sposobach aplikacji szczepionek SLIT w alergiach układu oddechowego głównie w oparciu o przeglądy systematyczne i metaanalizy Dhmi i wsp. oraz rekomendacje EAACI z 2017 roku [1, 2, 11, 12].

SLIT w ANN

Głównym wskazaniem do SLIT pozostaje nadal alergiczny nieżyt nosa z umiarkowanymi i ciężkimi objawami

klinicznymi z/lub bez objawów towarzyszącego alergicznego zapalenia spojówek, z/lub bez współistniejącej astmy, u pacjenta uczulonego i reagującego klinicznie na jeden lub kilka alergenów i lezonego farmakologicznie bez pełnego powodzenia. Autorzy rekomendacji EAACI dodają również, że immunoterapia może być wdrożona w ANN o mniej nasilonych objawach w celu wykorzystania jej prewencyjnych właściwości (prewencja astmy). Objawy ANN muszą mieć związek z ekspozycją na alergen wytypowany do odczulania, a badania immunologiczne dowodzą obecności sIgE skierowanych przeciwko niemu. Diagnostyka molekularna może być pomocna w typowaniu alergenu wybranego do immunoterapii. U pacjentów z uczuleniem wieloważnym, szczególnie w wypadkach alergii całorocznych, pomocne w typowaniu alergenu do immunoterapii mogą być próby prowokacyjne: dospojówkowa lub donosowa [11].

Jak wykazała ostatnia analiza skuteczności immunoterapii w ANN, przeprowadzona przez Dhmi i wsp. w 2017 r., do której zakwalifikowano tylko randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, SLIT wykazuje skuteczność krótkoterminową w odniesieniu do wszystkich trzech parametrów stanowiących punkty końcowe badań oceniających immunoterapię [1]. Wykazano istotną statystycznie redukcję objawów ANN w przebiegu SLIT („symptom score”): u dzieci SMD -0,42 (95% CI -0,63, -0,21) i u dorosłych SMD -0,47 (95%CI -0,64, -0,29), odczulanych tak alergenami sezonowymi jak i całorocznymi (SMD odpowiednio -0,35 i -0,81). Dla zilustrowania wielkości efektu leczniczego SLIT wobec SCIT, w SCIT redukcja objawów w ocenie krótkoterminowej osiąga wynik SMD -0,65 (95%CI -0,86, -0,43). Analiza pozostałych parametrów skuteczności krótkoterminowej SLIT wykazała zmniejszenie ilości stosowanych leków przez pacjentów z ANN (zmniejszenie „medication score”) oraz poprawę wskaźnika „combined symptom i medication score”.

Skuteczność krótkoterminową wykazano dla obu rodzajów preparatów: zarówno roztworów jak i tabletek: SMD odpowiednio: -0,41 (95% CI -0,65, -0,18) i -0,56 (95% CI -0,90, -0,33). Dalsza analiza wpływu SLIT na objawy ANN dowiodła, że skuteczny okazał się zarówno model leczenia całorocznego jak i rozpoczynanego przed sezonem, a następnie kontynuowanego podczas sezonu pylenia (tzw. protokół przed/okołosezonowy) [1].

Przegląd badań Dhmi i wsp. potwierdził także wpływ immunoterapii alergenowej (obie formy łącznie) na skuteczność długoterminową (definiowaną tu jako utrzymywanie się efektu leczniczego immunoterapii po roku od momentu zaprzestania pełnego cyklu leczenia) chociaż autorzy podkreślają niewielką liczbę badań umożliwiających taką ocenę (trzy badania SLIT i jedno badanie SCIT). Łącząc je, wykazano korzystny efekt AIT w długoterminowej redukcji objawów ANN [1].

W tym roku opublikowany został drugi istotny dla praktyki immunoterapii dokument – wytyczne EAACI dotyczące immunoterapii alergenowej [11]. Wytyczne EAACI są dla nas ważnym narzędziem, ponieważ pełnią rolę translacyjną, „tłumacząc” jak korzystać z wyników mnożących się badań, tak podstawowych jak i klinicznych. W dokumencie EAACI sformułowano zalecenia ogólne dotyczące AIT, a także odrębne dla SLIT w ANN wywołanym przez alergeny sezonowe i dla SLIT w ANN wywołanym przez alergeny całoroczne, odrębnie w terapii stosowanej u dzieci, u dorosłych według różnych protokołów (przedsezonowy

tj. rozpoczynany i kończony przed sezonem pylenia, przed/okołosezonowy tj. rozpoczynany przed i kontynuowany w trakcie sezonu pylenia i całoroczny tj. trwający nieprzerwanie przez cały rok) oraz odrębnie dla SLIT z obecnej różnymi rodzajami szczepionek (SLIT-roztwór, SLIT-tabletki).

Podsumowując wytyczne dla SLIT w ANN:

- Immunoterapia podjęzykowa metodą przed/okołosezonową jest rekomendowana w sezonowym nieżycie nosa u dorosłych (I A; silna rekomendacja) i u dzieci (I A; silna rekomendacja). Podkreślono, że optymalne efekty leczenia metodą przed/okołosezonową uzyskuje się rozpoczynając SLIT, co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem sezonu pylenia (protokół „2+2” tj. rozpoczynanie SLIT 2 miesiące przed sezonem i kontynuowanie SLIT przez 2 miesiące sezonu tj. do końca sezonu pylenia), a najlepiej 16 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (protokół „4+2” tj. rozpoczynanie SLIT 4 miesiące przed sezonem i kontynuowanie SLIT przez 2 miesiące sezonu tj. do końca sezonu pylenia) [11]. Podkreślić należy, że zastosowanie protokołu przed/okołosezonowego dotyczy tych szczepionek, których wskazania rejestracyjne uwzględniają ten schemat leczenia. Wskazania rejestracyjne powstają bowiem w oparciu o wyniki badań klinicznych, w których udokumentowana jest skuteczność określonej szczepionki, w określonej dawce, stosowanej według określonego schematu i przez określony czas.
- Immunoterapia podjęzykowa metodą całoroczną jest rekomendowana w sezonowym nieżycie nosa zarówno u dorosłych (I A; silna rekomendacja) jak i u dzieci (I B; umiarkowanie silna rekomendacja) [11]. Ponownie, podkreślić należy, że zastosowanie protokołu całorocznego dotyczy tych szczepionek, których wskazania rejestracyjne uwzględniają ten schemat leczenia.
- Immunoterapia podjęzykowa w alergicznym nieżycie nosa jest rekomendowana zarówno za pomocą roztworów (SLIT-roztwór) jak i preparatów SLIT w postaci tabletek (SLIT-tabletki). SLIT-roztwór i SLIT-tabletki zapewniają skuteczność krótkoterminową z redukcją objawów klinicznych nieżyty nosa (redukcja „symptom score” dla roztworów: SMD -0,41 (95% CI -0,65, -0,18) i tabletek SMD -0,56 (95% CI -0,80, -0,33) [1]. Skuteczny jest też wpływ obu typów preparatów SLIT na indeks leków stosowanych w leczeniu ANN [1]. Wyniki badań klinicznych mogą sugerować, że w wypadku ANN z uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego dla osiągnięcia poprawy objawów klinicznych potrzebny jest dłuższy okres leczenia niż dla leczenia alergenami sezonowymi [14, 15]. Leczenie wyciągami roztoczy trwające zbyt krótko może być niewystarczające dla uzyskania redukcji objawów ANN pomimo modyfikacji odpowiedzi immunologicznej na alergen (redukcja SPT, redukcja próby prowokacji donosowej i dospójkowej).
- W odniesieniu do leczenia całorocznego ANN różnymi preparatami SLIT najbogatszą dokumentacją skuteczności (badania RCT) dysponują szczepionki roztworowe w formie tabletek, co jest podstawą ich wysokiej ceny przez ekspertów [11]. W maju bieżącego roku, już po opracowaniu wytycznych EAACI, Bożek i wsp. opublikowali w *Annals of Allergy Asthma & Immunology* wyniki randomizowanego badania klinicznego DBPC, które dowodzą skuteczności zarówno krótkoterminowej (3 lata leczenia) jak i długoterminowej (w każdym z kolejnych 3 lat po zakończeniu leczenia) wyciągów alergenowych

roztoczy w roztworze (SLIT-roztwór) stosowanych całorocznie w ANN u dorosłych (N=46; średnia wieku w grupie badanej 65.78+/- 4.89) [16].

- SLIT w ANN musi trwać co najmniej przez trzy lata dla uzyskania efektów długoterminowych a najbardziej aktualnym potwierdzeniem tej rekomendacji jest wspomniane badanie Bożka i wsp. [16]. Co najmniej trzyletni czas trwania immunoterapii jest kluczowy dla uzyskania efektów długotrwałych. Wyniki badania Scanding i wsp., opublikowanego w bieżącym roku w *JAMA*, wskazują, że krótszy, bo dwuletni okres leczenia wyciągiem tymotki (metodą podskórną lub podjęzykową) nie spowodował długotrwałej tolerancji alergenu. Rok po zakończeniu leczenia, zarówno w grupie SCIT jak SLIT, wynik prowokacji donosowej z alergenem tymotki był ujemny [17].

Immunoterapia podjęzykowa wykazuje również działanie prewencyjne, tzn. zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy u pacjentów z ANN. Ten efekt dokumentują dwa ostatnie badania „GAP” i „Breath” [18, 19]. W pierwszym z nich pacjenci leczeni SLIT-tabletki trawy, z powodu sezonowego nieżyty nosa byli oceniani pod kątem czasu rozpoznania u nich astmy (pierwszorzędowy punkt końcowy) i intensywności jej objawów (drugorzędowy punkt końcowy). Badanie GAP nie wykazało wprawdzie, aby czas do wystąpienia objawów astmy, wg kryteriów zdefiniowanych w momencie randomizacji, uległ wydłużeniu w badanej grupie, ale odsetek pacjentów z astmą był mniejszy w grupie SLIT niż w grupie placebo. Co więcej, objawy astmy były rzadsze w grupie SLIT niż w grupie placebo [18]. Z kolei badanie „Breath” opublikowane w bieżącym roku w *Allergy* wykazało długotrwałą skuteczność w SLIT-tabletki w sezonowym ANN wywołanym uczuleniem na pyłki traw oraz prewencyjne właściwości tego leczenia. „Breath” jest badaniem typu „real life”, które przeprowadzono wśród 2 851 pacjentów otrzymujących SLIT-tabletki traw. Grupa kontrolna, nieleczonych pacjentów z sezonowym ANN liczyła 71 275 osób. Wyniki badania potwierdziły dane o długoterminowej skuteczności SLIT. Wykazano ponadto zmniejszenie ryzyka wystąpienia astmy i poprawę jej kontroli w grupie leczonej podjęzykowo w stosunku do grupy pacjentów z ANN nieotrzymujących immunoterapii [19].

SLIT w astmie

Wytyczne EAACI z 2017 roku nie zmieniły wskazań dla immunoterapii podjęzykowej w astmie [12]. W ich świetle do SLIT kwalifikują się pacjenci z astmą alergiczną o łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości, astmą kontrolowaną, leczoną farmakologicznie, w której udowodniono istotność kliniczną uczulenia na określony alergen (nie wystarczy zatem udowodnić występowania uczulenia na alergeny wziewne u pacjenta chorującego na astmę, ale należy być pewnym związku pomiędzy objawami astmy, a ekspozycją na ten czynnik). W opinii ekspertów SLIT można rekomendować w leczeniu astmy alergiczej, a zastosowanie roztworów (SLIT-roztwór) lub tabletek podjęzykowych (SLIT-tabletki) pozwala na:

- zmniejszenie nasilenia objawów choroby w ocenie krótkoterminowej (I B), gdzie SCIT uzyskała rekomendację na poziomie I A;
- redukcję ilości zażywanych leków przeciwastmatycznych w ocenie krótkoterminowej (I B), gdzie SCIT uzyskała rekomendację na poziomie I A;

- poprawę kontroli astmy w ocenie krótkoterminowej u dorosłych i u dzieci z łagodną i umiarkowaną ciężką astmą wywołaną uczuleniem na roztocze kurzu domowego (I B); efektu tego nie udokumentowano dla SCIT;
- zmniejszenie ilości zaostrzeń astmy (I B); efektu tego nie udokumentowano dla SCIT;
- poprawę niektórych wskaźników spirometrycznych (FEF 25-75) (I B); nie udowodniono dotychczas, aby SCIT wpływała na parametry wentylacji płuc.

Brak jest wystarczających danych dla udokumentowania wpływu SLIT na swoistą i nieswoistą nadreaktywność oskrzeli i na jakość życia pacjentów z astmą. Brak również dostatecznej dokumentacji dla udowodnienia długoterminowej skuteczności immunoterapii w astmie, zarówno w wypadku stosowania SLIT jak SCIT. Badania dedykowane temu problemowi są w toku.

SLIT u pacjentów z uczuleniem poliwalentnym i alergią poliwalentną

Grupa pacjentów z ANN i astmą jest różnorodna klinicznie i immunologicznie. Wyróżnić wśród nich można pacjentów z uczuleniem mono- i poliwalentnym (tj. z obecnością sIgE przeciwko jednemu lub kilku niespokrewnionym alergenom, jak np. trawy i roztocza) oraz z alergią mono- lub poliwalentną (tj. objawami alergii po kontakcie z jednym lub kilkoma alergenami). Eksperti rekomendują stosowanie immunoterapii w obu grupach [11].

W grupie pacjentów z uczuleniem poliwalentnym i alergią na alergeny homologiczne za skuteczną uważana jest SLIT mieszanka alergenów homologicznych (np. mieszanka pyłków traw). W grupie pacjentów uczulonych na alergeny niespokrewnione i z objawami alergii na więcej niż jeden z nich, eksperti EAACI podkreślają, że należy stosować najistotniejsze klinicznie alergeny w odrębnych szczepionkach [11].

SLIT a adherencja

Rezultaty badań oceniających adherencję w immunoterapii podjęzykowej są bardzo rozbieżne; radykalnie skrajne wyniki szacują, że od 18% do 98% pacjentów stosuje immunoterapię zgodnie z zaleceniami lekarskimi.

Podsumowując dotychczasowe dane dotyczące adherencji w SLIT [11, 20-22]:

- Odsetek pacjentów nieprzestrzegających reguł leczenia nie różni się znacząco pomiędzy pacjentami leczonymi przy pomocy SLIT i SCIT, a leczonymi z powodu chorób przewlekłych. Dane dotyczące adherencji osób leczonych z powodu chorób sercowo-naczyniowych wskazują, że tylko 50% z nich zażywa regularnie i we właściwy sposób zapisane leki.
- Odsetek pacjentów nieprzestrzegających zaleceń dotyczących regularnego zażywania szczepionek podjęzykowych jest wyższy w badaniach typu „real life” niż w badaniach klinicznych. Wskazuje to na konieczność okresowego monitorowania pacjentów zażywających szczepionki podjęzykowe i planowania im okresowych wizyt kontrolnych. Autorzy rekomendacji EAACI sugerują, aby wizyty kontrolne pacjentów otrzymujących SLIT odbywały się co 3 miesiące (I B).
- Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia zwiększa się proporcjonalnie do czasu leczenia. Aby zapobiec

przedwczesnemu zakończeniu leczenia, pacjenci powinni być instruowani, że optymalne i długotrwałe efekty kliniczne SLIT występują po trzech latach terapii.

- Czynniki sprzyjające występowaniu odstępstw od reguł i zaleceń leczenia za pomocą SLIT są wiek i poziom wykształcenia, dlatego rodzaj i intensywność edukacji należy dostosować do indywidualnych pacjentów.
- Zidentyfikowanymi przyczynami niskiej adherencji są: występowanie objawów ubocznych podczas SLIT, obawa o nieskuteczność leczenia i zapominanie o zażyciu kolejnych dawek. W rekomendacjach EAACI eksperci sugerują, aby pacjenci byli wyczerpująco informowani o regułach leczenia, sposobie dawkowania szczepionki, uprzedzani o możliwości wystąpienia działań ubocznych i instruowani o sposobach ich opanowywania. Dodatkowo, pożądane jest stosowanie wszelkiego rodzaju środków przypominających pacjentom o konieczności zażycia codziennej dawki szczepionki (alarmy w telefonach komórkowych, naklejki na lodówki, etc.) (V D) [11].
- Konieczna jest regularna edukacja pacjentów na temat zasad działania immunoterapii. Edukacja jest jedną z najbardziej skutecznych metod walki z „nie-adherencją” [11].

SLIT - bezpieczeństwo

Jednym z głównych atrybutów SLIT, co podkreślają wszystkie wytyczne, jest bezpieczeństwo tego leczenia, przewyższające bezpieczeństwo SCIT. Autorzy wytycznych EAACI wyrażają opinię, że wysoki profil bezpieczeństwa SLIT, może być powodem dla wyboru tej metody, szczególnie dla pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań podczas immunoterapii (II B) [11]. Najczęściej powikłania SLIT występują przy pierwszych dawkach szczepionki, dlatego eksperci sugerują obserwację pacjenta po pierwszej dawce szczepionki przez trzydzieści minut (III C). Eksperti zalecają także informowanie pacjentów o zasadach rozpoznawania powikłań i postępowania w razie ich wystąpienia (V D). Wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego podczas SLIT nakazuje rozważenie zaprzestania dalszych szczepień.

Bezpieczeństwo SLIT jest poddawane stałej ewaluacji, stąd celowe wydaje się przedstawienie najnowszych badań ilustrujących to zjawisko oraz przedstawienie go w kontekście bezpieczeństwa SCIT. Ogólna liczba powikłań, na którą składają się alergiczne powikłania miejscowe i systemowe, jest podobna dla obu metod immunoterapii, natomiast częstość systemowych powikłań alergicznych jest zdecydowanie mniejsza w SLIT [1, 11].

Powikłania miejscowe podczas SLIT są obserwowane u 40% do 75% pacjentów [4, 23, 24]. Występują głównie w pierwszych dniach leczenia, mają łagodne nasilenie i ustępują w miarę kontynuacji leczenia. Ten typ zdarzeń może być przyczyną przerwania leczenia u 4-8% leczonych SLIT [24].

Częstość alergicznych powikłań systemowych SLIT podsumowano analizując wyniki bezpieczeństwa leczenia 4000 pacjentów uczestniczących w 66 badaniach (łącznie 1000000 dawek szczepionki podjęzykowej) [23]. Wykazano, że jedno powikłanie systemowe występuje co cztery lata leczenia, a jedno ciężkie powikłanie systemowe jeden raz na 384 lata leczenia. Wystąpienie ciężkich powikłań systemowych obserwowano zwykle w przypadkach stoso-

wania szczepionki niezgodnie ze standardami oraz u osób, które uprzednio miały powikłania podczas immunoterapii drogą iniekcyjną lub podjęzykową.

Jednym z ostatnich i najbardziej kompleksowych opracowań profilu bezpieczeństwa SLIT jest badanie Casale i wsp. z 2017 roku dotyczące bezpieczeństwa leczenia tabletkami zawierającymi alergeny traw [25]. W wyniku przeprowadzonej oceny 250 000 dawek tej szczepionki nie obserwowano przypadków anafilaksji, w 3 przypadkach występowały ciężkie reakcje systemowe, ale żadna z nich nie wymagała iniekcji adrenaliny. Częstość powikłań nie różniła się pomiędzy dziećmi i dorosłymi, pomiędzy osobami z towarzyszącą astmą a pacjentami bez astmy, ani pomiędzy osobami z cechami uczulenia mono- i poliwalentnego. Częstość systemowych powikłań alergicznych immunoterapii iniekcyjnej jest znacznie wyższa. W przebiegu SCIT powikłania systemowe występują w przebiegu 0,1% wizyt (iniekcji) [26]. Większość z nich (74%) to reakcje pierwszego stopnia, definiowane jako objawy ze strony skóry lub/i błon śluzowych. Znacznie rzadsze są reakcje drugiego stopnia (23%) manifestujące się objawami astmy lub zaburzeniami wskaźników wentylacyjnych, a 3% reakcji po SCIT to objawy trzeciego stopnia, czyli zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego i/lub układu krążenia. Anafilaksja w przebiegu SCIT występuje w 3/1000000 iniekcji szczepionki alergenowej i bywała przyczyną zgonów.

Przyczyny rzadszego występowania systemowych powikłań alergicznych w przebiegu SLIT niż w SCIT upatruje się w charakterze odpowiedzi na alergen w jamie ustnej. W SLIT alergen jest prezentowany i fagocytowany przez tolerogenne komórki dendrytyczne jamy ustnej z pominięciem ekspozycji na komórki immunologiczne krwi. Poza tym w błonie śluzowej jamy ustnej znajdujemy niższą niż w skórze reprezentację komórek proalergicznymi (np. mastocytów).

Wytyczne europejskie nie zalecają wyposażania pacjentów poddanych SLIT w autostrzykawkę z adrenaliną z uwagi na dane świadczące o małym ryzyku anafilaksji w przebiegu SLIT. Przeciwnie, zalecenia FDA nakładają na lekarzy amerykańskich obowiązek zaopatrzenia pacjentów poddanych SLIT w preparaty adrenaliny do iniekcji [5]. W ostatnich publikacjach eksperci amerykańscy wyrażają wątpliwość, co do zasadności tego wskazania wobec pacjentów SLIT (u których anafilaksja jest rzadkością) przy braku takiego zalecenia wobec pacjentów poddanych SCIT (u których anafilaksja jest częstsza i w 30% zdarzeń ma miejsce po opuszczeniu przez pacjenta przychodni lekarskiej) [27].

Niezależnie od niskiego ryzyka systemowych powikłań wszyscy pacjenci poddani immunoterapii podjęzykowej powinni być instruowani o możliwości wystąpienia powikłań podczas tego leczenia, o konieczności zgłaszania objawów ubocznych lekarzowi alergologowi i o sposobach postępowania w razie wystąpienia objawów ubocznych. Pacjenci muszą być informowani, że przyjmowanie szczepionki podjęzykowej powinno być czasowo przerwane jeśli występują objawy zaostrzenia/utruty kontroli astmy oraz w sytuacjach wystąpienia zmian chorobowych w zakresie jamy ustnej. Przerwanie zażywania szczepionki podjęzykowej na okres dłuższy niż 7 dni wymaga kontaktu z lekarzem alergologiem.

Przerwania SLIT wymaga wystąpienie objawów eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE). Jak wspomniano we wstępie artykułu, rozpoznanie EoE (aktualne lub w przeszłości) stanowi przeciwwskazanie do podjęcia SLIT. Przeciwwskazanie to nie pojawia się wprawdzie *expressis verbis* w dokumencie EAACI z 2015 roku (przeciwwskazania do immunoterapii), ale jest obowiązujące dla alergologów w kontekście bardziej aktualnych wytycznych amerykańskich dotyczących SLIT i informacji rejestracyjnych dla szczepionek SLIT [5]. Wystąpienie objawów EoE jest możliwe podczas SLIT. Nie ustalono dotychczas, czy SLIT może zaostrzyć objawy schorzenia, które występowało w formie skąpoobjawowej poprzednio, ale hipotetycznie należy brać pod uwagę taką możliwość. Opisano pojedyncze przypadki EoE, które zmanifestowały się klinicznie w momencie rozpoczęcia SLIT alergenami traw i roztoczy. EoE jest natomiast stosunkowo często obserwowane w trakcie immunoterapii doustnej (OIT) alergenami pokarmowymi. Jak podaje metaanaliza badań OIT, 2,7% (95% CI 1.7–4.0%) pacjentów poddanych immunoterapii doustnej alergenami pokarmowymi, rozwija podczas OIT objawy EoE [28-31].

Podsumowując, ostatnie wytyczne EAACI są wartościowym narzędziem, które będzie przydatne w codziennej praktyce. Wytyczne te potwierdzają znaczenie SLIT w leczeniu alergii układu oddechowego. Konieczna będzie z pewnością okresowa aktualizacja tego dokumentu, uzupełnienie i rewalucja zaleceń. Opublikowane w tym roku badania, jak i publikacja wyników badań SLIT toczących się obecnie, mogą wpłynąć na zmianę kategorii niektórych z zaleceń. Doceniając wagę prezentowanych wytycznych należy pamiętać, że ostateczna decyzja o metodzie i sposobie leczenia, obok respektowania wytycznych, powinna uwzględniać doświadczenia lekarza i preferencje pacjenta.

Piśmiennictwo

- Dhamsi S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; doi: 10.1111/all.13201 [Epub ahead of print].
- Dhamsi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; doi: 10.1111/all.13208 [Epub ahead of print].
- Bousquet J. Sublingual immunotherapy: validated. *Allergy* 2006; 61(supplement 81): 5-6.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. . The World Allergy Organization Journal 2014; 7: 6.
- Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 276-82.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(supplement): S1-S55.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
- Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT)--indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med* 2016; 23: 44-53.

10. Li JT, Bernstein DI, Calderon MA, Casale TB, Cox L, Passalacqua G, Pfaar O, Papadopoulos NG. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: Clinical considerations-a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 369-76.
11. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. In press.
12. EAACI Guidelines on Allergic asthma. In press.
13. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
14. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 444-51.
15. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 471-7.
16. Bożek A, Starczewska-Dymek L, Jarzab J. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy for house dust mites in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 77-82.
17. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 615-25.
18. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, Klink R; GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; S0091-6749(17)31088-6.
19. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2017; doi: 10.1111/all.13213 [Epub ahead of print].
20. Röder E, Berger MY, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1659-67.
21. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy* 2010; 65: 668-9.
22. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2: 280-4.
23. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-35.
24. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy 9 grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 64-71.
25. Casale TB, Cox LS, Wahn U, et al. Safety Review of 5-Grass Pollen Tablet from Pooled Data of Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 19: S2213-2198.
26. Klimek L, Pfaar O, Bousquet J, et al. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 897-906.
27. Portnoy J, Cox LS. Is the Benefit From Prescribing Epinephrine Autoinjectors for Sublingual Immunotherapy Worth the Cost? Lessons Learned From Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 90-9.
28. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 624e629.
29. Mielhke S, Alpan O, Schröder S, Straumann A. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 363e368.
30. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1155-7.
31. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 73-4.