

# Standardy w alergologii *Część IV.*

Opracowane pod patronatem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przez Komisję ds. Standardów Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Grupa robocza w składzie:

**Prof. dr hab. med. Marek Jutel, prof. dr hab. med. Marek L. Kowalski, prof. dr hab. med. Jerzy Kruszewski, prof. dr hab. med. Barbara Rogala, prof. dr hab. med. Anna Bręborowicz**

## Swoista immunoterapia alergenowa

Swoista immunoterapia (SIT) alergenowa polega na podawaniu osobie uczulonej stopniowo wzrastających, potem podtrzymujących dawek szczepionki zawierającej alergen(-y), w celu wywołania tolerancji, różnej co do skuteczności (brak reakcji – złagodzenie jej objawów) i czasu trwania.

Metoda została wprowadzona przez Noona i Freemana w 1911 roku. SIT będąc postępowaniem prowadzącym do modyfikacji odpowiedzi immunologicznej jest tylko jednym z wielu elementów leczenia chorób alergicznych, które obejmuje także unikanie ekspozycji na alergen, farmakoterapię oraz psychoterapię i ma na celu złagodzenie objawów alergii w maksymalnie możliwym stopniu.

### 1. Mechanizmy

SIT wpływa na swoistą odpowiedź immunologiczną przywracając jej prawidłowe funkcjonowanie i w konsekwencji homeostazę uczulonego organizmu. Pojawienie się klinicznej tolerancji alergenów w wyniku SIT jest procesem złożonym, związanym z jednoczesnym lub sekwencyjnym uruchomieniem kilku mechanizmów. Podstawową rolę odgrywa modulacja funkcji alergenowo swoistych limfocytów T. Warunkująca objawy alergii m.in. wzmożona synteza przeciwciał klasy IgE oraz eozynofilia są wywoływane czynnikami uwalnianymi przez aktywowane limfocyty pomocnicze typu Th2. Zmiana funkcjonalnego fenotypu swoistych limfocytów T z dominującego Th2 w kierunku Th1 następuje poprzez indukowaną przez SIT anergię tych komórek z następową reaktywacją pod wpływem cytokin obecnych w mikrośrodkowisku komórkowym. Ponieważ cytokliny wydzielane przez poszczególne populacje limfocytów odgrywają podstawową rolę w regulacji syntezy immunoglobulin oraz aktywacji komórek efektorowych, SIT poprzez wpływ na limfocyty może hamować zarówno humoralne, jak i komórkowe mechanizmy zapalenia alergicznego. W kon-

sekwencji funkcjonalna modulacja limfocytów T prowadzi do zmian syntezy immunoglobulin i obniżenia aktywności komórek efektorowych. Ostatecznym efektem jest ograniczenie zapalenia alergicznego i kliniczna poprawa stanu pacjentów.

### 2. Wskazania

SIT jest zalecana u chorych:

- o potwierdzonym IgE-zależnym mechanizmie objawów wywoływanych alergen(-y), których wyciągi są dostępne w postaci szczepionek,
- o ograniczonej indywidualnej skuteczności unikania ekspozycji na uczulający alergen i leczenia farmakologicznego,
- wyrażających świadomą zgodę na ten rodzaj leczenia i konieczną współpracę po wyjaśnieniu korzyści, ryzyka, uciążliwości, czasu trwania i kosztów SIT.

Wskazania do SIT powinny być ustalane przez specjalistów alergologów z odpowiednim doświadczeniem w zakresie

stosowania tej metody. SIT jest wskazana w takich schorzeniach, jak:

- Alergiczny nieżyt nosa – zwłaszcza w ciężkich przypadkach, jeśli farmakoterapia jest nieskuteczna lub występują poważne objawy uboczne jej stosowania, jak również przy braku zgody pacjenta na długotrwałą farmakoterapię.
- W wybranych przypadkach atopowej astmy oskrzelowej – jest tu jedynym, obok unikania ekspozycji na alergen, rodzajem leczenia, które może wpływać na naturalny przebieg choroby i powinna być stosowana wcześniej, zanim dojdzie do nieodwracalnych zmian związanych z przebudową (remodeling) dróg oddechowych, jak również przed wystąpieniem objawów astmy u osób z alergicznym nieżytem nosa. SIT jest zalecana u młodych chorych z lekką lub umiarkowaną, dobrze

Wskazania do swoistej immunoterapii należy rozważyć w przypadkach klinicznie jawnego uczulenia IgE-zależnego i powinny być one ustalone przez lekarzy alergologów.

kontrolowaną (wartość FEV1 < 70% wartości należnej) atopową astmą oskrzelową, uczulonych na pojedyncze alergeny, natomiast w przypadku uczulenia na wiele alergenów i u osób starszych, wskazania powinny być ustalone ostrożnie.

- W atopowym zapaleniu skóry SIT nie powinna być rutynowo zalecana. Istnieje jednak pogląd, że w przypadkach o ciężkim przebiegu, zwłaszcza z dobrze udokumentowanym monowalentnym IgE-zależnym uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne nie reagujących na klasyczne leczenie, można uzyskać korzystne efekty.
- W IgE-zależnej alergii na jady owadów żądłujących (dodatnie testy skórne i/lub obecność swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy) manifestującej się ciężkimi reakcjami uogólnionymi.

Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują:

- jady owadów błonoskrzydłych,
- pyłki roślin,
- roztocze kurzu domowego.

Uczulenia na alergeny zwierzęce (sierść i naskórek kota i psa) oraz alergeny pleśniowe (*Cladosporium*, *Alternaria*) można kwalifikować do SIT przy braku możliwości lub nieskuteczności unikania ekspozycji na alergen, przy czym należy się liczyć z mniejszą skutecznością. Wyciągi niewystandaryzowane zawierające kurz domowy, bakterie, *Candida*, *Trichophyton* itp. nie powinny być stosowane w SIT.

Swoista immunoterapia powinna być stosowana w skojarzeniu z wszystkimi dostępnymi formami profilaktyki i leczenia chorób alergicznych, w celu złagodzenia objawów w maksymalnie możliwym zakresie.

### 3. Przeciwwskazania

Bezwzględne przeciwwskazania do SIT obejmują:

- brak współpracy i świadomej zgody ze strony pacjenta,
- współistnienie klinicznie jawnych chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz ciężkich, zwłaszcza niestabilnych postaci chorób układu krążenia (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze itp.),
- konieczność stosowania blokerów receptorów-β.

Względne przeciwwskazania do SIT obejmują:

- ciężę, podczas której nie należy rozpoczynać SIT, jednak możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego, o ile podczas poprzednich iniekcji alergenu nie obserwowano reakcji uogólnionych,
- wiek poniżej 5 lat,
- ciężki przebieg choroby, np. astma z wartościami FEV1 poniżej 70% wartości należnej,
- ciężkie atopowe zapalenie skóry.

### 4. Szczepionki alergenne

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w zakresie poprawy jakości stosowanych firmowych szczepionek, dzięki wprowadzeniu nowoczesnych metod standaryzacji. Szczepionki te charakteryzuje silne działanie i poprawa skuteczności, co jednak może wiązać się z wy-

stępowaniem reakcji niepożądanych. Zatem przy wyborze szczepionki należy przede wszystkim zwrócić uwagę na jej jakość, bowiem warunkuje to w znacznym stopniu powodzenie i bezpieczeństwo SIT. Szczepionki te powinny być przygotowywane zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, np. IUIS (International Union of Immunologic Societies). Obecnie preferuje się określanie zawartości głównego alergenu w jednostkach wagowych. W praktyce można spotkać się z różnymi jednostkami określającymi aktywność ekstraktów alergenowych. Dla celów praktycznych większość firm stosuje obecnie oznaczenia mocy szczepionek w arbitralnych jednostkach terapeutycznych (TU). Należy jednak zwrócić uwagę, że brak jest ujednoliczonego wzorca dla TU, zatem moc poszczególnych preparatów może w istotny sposób różnić się od siebie w zależności od producenta.

#### 4.1. Szczepionki modyfikowane

Szczepionki do SIT mogą występować w postaci wyciągów wodnych oraz modyfikowanych (np. typu depot). Wyciągi wodne cechuje szybkie i krótkie działanie (konieczne częstsze podawanie) oraz częstsze występowanie powikłań w porównaniu z preparatami depot. W wyciągach depot alergeny są wiązane z odpowiednim nośnikiem, np. wodorotlenkiem glinu, tyrozyną, fosforanem wapnia, liposomami na drodze adsorpcji, absorpcji lub inkluzji.

Obecnie, z powodzeniem (np. w pyłkowicy) stosuje się także wyciągi alergenne modyfikowane chemicznie (alergoidy). Zmiany struktury przestrzennej cząsteczek alergoidów unie-

możliwiają aktywację komórek efektorowych w mechanizmie IgE-zależnym, przy poprawie skuteczności zależnej od zmian aktywności limfocytów T. W przyszłości dostępne będą także szczepionki zawierające alergeny uzyskane na drodze rekombinacji genetycznej DNA, które, podobnie jak alergoidy, również charakteryzują się mniejszym ryzykiem wystąpienia IgE-zależnych reakcji uogólnionych przy zwiększonej zdolności do modulacji funkcji limfocytów T.

#### 4.2. Szczepionki zawierające mieszanki alergenne - zasady doboru składu szczepionek alergenowych

Najlepsze efekty SIT obserwuje się w alergii monowalentnej i zastosowaniu jednego alergenu w szczepionce. Nie należy stosować szczepionek zawierających więcej niż 4 różne alergeny (udział poszczególnych alergenów w szczepionce nie powinien być mniejszy niż 25%), bo w takich mieszankach stężenie poszczególnych alergenów jest niskie. Ponadto wiele alergenów cechuje się aktywnością enzymatyczną (szczególnie pleśnie), czego wynikiem może być degradacja innych alergenów. Z tego względu nie należy również mieszać alergenów pyłkowych z alergenami roztoczy, pleśni i karalucha. Nie należy też stosować mieszanin alergenów sezonowych i całorocznych oraz sezonowych alergenów wczesnych i późnych. Dopuszczalne jest stosowanie firmowych mie-

szanin zawierających pyłki różnych gatunków traw lub drzew, a także różnych gatunków roztoczy. W każdym przypadku należy uzyskać informacje od producenta co do zawartości poszczególnych alergenów oraz stabilności chemicznej danej mieszanki alergenowej.

Szpeciólnie zalecane mieszanki alergenowe:

- wyciągi *Dermatophagoides* i *Dermatophagoides pteronyssinus*,
- wyciągi traw i zbóż,
- wyciągi z rodziny *Betulacae*: Brzoza, olcha, leszczyca, grab,
- wyciągi z rodziny *Fagaceae*: buk, dąb.

## 5. Metody swoistej immunoterapii

### 5.1. Metody klasyczne

W klasycznych schematach SIT wzrastające dawki szczepionki są podawane parenternie w odstępach 1-2 tygodni. Ostatnio coraz popularniejsze są przyspieszone schematy SIT, w których faza wstępna ulega skróceniu. Np. w schemacie typu zgrupowanego (cluster) podaje się kilka iniekcji szczepionki tego samego dnia, w trakcie kolejnych wizyt w odstępach 7-dniowych. Takie przyspieszone schematy można bezpiecznie stosować w przypadku szczepionek zawierających aeroalergeny. Natomiast w alergii na jady owadów żądliących możliwe jest także codzienne podawanie szczepionki, a nawet połączenie schematu zgrupowanego i codziennego, w którym codziennie podaje się kilka iniekcji szczepionki, a dawka podtrzymująca osiągana jest po kilku dniach (schemat typu rush). Skrajnym przykładem jest schemat typu ultra-rush, w którym dawka podtrzymująca alergenu zostaje osiągnięta po kilku godzinach trwania SIT.

W dalszym etapie, dla każdej z wymienionych metod, dawka podtrzymująca szczepionki jest podawana w równych odstępach czasu (najczęściej co 4-8 tygodni) przez kilka lat. Powszechnie praktykowana w naszym kraju przedsezonowa SIT (w pyłkowicach) wydaje się mniej skuteczna niż SIT całoroczna.

### 5.2. Metody z zastosowaniem innych dróg podania alergenu

SIT z zastosowaniem innych dróg podania alergenu, np. donosowej, dooskrzelowej, doustnej i doustnej podjęzykowej są nadal kontrowersyjne. Metody takie są znacznie wygodniejsze i dlatego są preferowane przez chorych. Pomimo wzrastającego zainteresowania, jak dotąd brakuje wystarczającej liczby starannie wykonanych badań klinicznych, które przekonująco dokumentowałyby skuteczność tych metod. Przy doustnym sposobie podawania szczepionek szczególnie polecana jest metoda podjęzykowa, ponieważ alergen dostaje się do krążenia już po 30 minutach od podania i jego biodostępność jest bardzo duża. SIT doustna i podjęzykowa mogą stanowić alternatywę dla parenteralnego podawania szczepionek w wybranych przypadkach.

## 6. Bezpieczeństwo swoistej immunoterapii

Główne ryzyko związane z SIT stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Z tego względu szczepionki powinny być podawane pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy, w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych - zestaw przeciwwstrząsowy i możliwość szybkiego przekazania chorego do leczenia w warunkach OIOM. Należy także przestrzegać przeciwwskazań do prowadzenia SIT. Przy zachowaniu tych warunków SIT jest postępowaniem stosunkowo bezpiecznym. Większość zgonów podczas SIT jest związana z błędami przy podawaniu szczepionek. W Stanach Zjednoczonych w latach 1985-1993 wykonano ponad 52 miliony iniekcji różnych szczepionek, w wyniku czego wystąpiło 35 zgonów (0,67/milion iniekcji). Jest to częstość znacznie niższa od częstości zgonów związanych z zastosowaniem środków kontrastowych w radiologii (1/75 tys. iniekcji) oraz zbliżona do częstości zgonów w wyniku podania penicyliny (0,45/milion iniekcji).

### 6.1. Ogólne zalecenia dotyczące bezpieczeństwa SIT

- Najlepiej, aby iniekcję wykonał specjalista, zawsze w warunkach zabezpieczenia możliwości leczenia wstrząsu i duszności (przygotowana strzykawka z adrenaliną).
- Przed wstrzyknięciem należy: określić stopień reakcji po ostatnim szczepieniu, ocenić aktualny stan ogólny pacjenta, zwłaszcza występowanie objawów choroby alergicznej i stopień ekspozycji na alergen w ostatnim czasie, jak również sprawdzić nazwisko pacjenta oraz dawkę szczepionki w strzykawce.
- Szczepionkę należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w obrębie zewnętrznej powierzchni ramienia po sprawdzeniu, czy nie zostanie podana do światła naczynia.
- Obowiązuje obserwacja pacjenta przez co najmniej 30 minut po szczepieniu.
- W tym czasie należy ocenić wielkość odczynu miejscowego.
- W miarę możliwości SIT należy rozpoczynać w okresie wolnym od dolegliwości. W sezonie pylenia konieczna jest redukcja dawki do 5-25% maksymalnie tolerowanej.
- Przy jednoczesnym szczepieniu przeciwko chorobom infekcyjnym należy zachować przerwę ok. 14 dni pomiędzy tymi szczepieniami.
- Wydłużenie okresu między planowanymi iniekcjami wymaga redukcji kolejnej dawki lub ponownego rozpoczęcia SIT od najniższej dawki.

### 6.2. Wymagane wyposażenia sprzętowe

- aparat do pomiaru ciśnienia krwi,
- wenflony, igły, strzykawki,
- źródło tlenu,

○ skuteczności swoistej immunoterapii decyduje prawidłowa diagnostyka uczulenia i ustalenie wskazań, zapewnienie współpracy ze strony pacjenta, zastosowanie wysokiej jakości szczepionki zawierającej odpowiednio wysoką dawkę głównego alergenu oraz odpowiedni czas stosowania.

- aparat do nebulizacji,
- aparat Ambu,
- maski twarzowe Venturiego i cewniki donosowe
- rurki dotchawicze, laryngoskop (zestaw do intubacji),
- zestaw do przetchawiczego wprowadzania rurki (np. Quick-Trach).

### 6.3. Zaopatrzenie w leki

- adrenalina (Adrenalinum 0,1%, amp. 0,001g/ml),
- płyny infuzyjne (PWE, 0,9% NaCl, Dekstran, butelki 500 ml),
- dopamina (Dopaminum hydrochloricum, amp. 0,2g/5ml),
- salbutamol do nebulizacji (SteriNeb Salamol, amp. 0,0025g/2,5ml lub 0,005g/2,5ml, Ventolin, amp. 0,001/2,5ml, 0,005/2,5ml, 0,005/1,0ml),
- glikokortykosteroidy (Hydrocortisonum hemisuccinat, amp. 0,1g/2ml, SoluMedrol, amp. 0,04g/1ml),
- leki przeciwhistaminowe (Clemastinum, amp. 0,002g/2ml, Phenazolum, amp. 0,1/2ml)

Zaleca się prowadzenie swoistej immunoterapii przez 3-5 lat, jednak decyzja o zaprzestaniu terapii powinna być odejmowana na podstawie indywidualnej oceny efektu u każdego pacjenta.

### 6.4. Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia reakcji uogólnionej

Przemijające objawy miejscowe zwykle nie wymagają specjalnego traktowania (okład z lodu). U chorych z dużymi odczynami miejscowymi można poprzedzić iniekcję podaniem doustnego leku przeciwhistaminowego.

Uogólniona reakcja anafilaktyczna w wyniku podania szczepionki do SIT jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowego leczenia. Zastosowane środki powinny być adekwatne do nasilenia objawów klinicznych.

W każdym przypadku należy:

- Ograniczyć penetrację alergenu lub innego czynnika wywołującego reakcję (opaska uciskowa powyżej miejsca wstrzyknięcia).
- Ułożyć chorego w pozycji z nieco uniesionymi nogami.
- Zabezpieczyć stały dostęp dożylny.
- Podać tlen przez cewnik donosowy lub maskę twarzową.
- Monitorować w sposób ciągły tętnicze ciśnienie krwi i częstość akcji serca.

W ciężkich reakcjach systemowych lekiem z wyboru jest adrenalina (Adrenalinum 0,1%, amp. 0,001g/ml). Lek należy podawać podskórną, a w cięższych przypadkach dożylnie. Przy braku dostępu dożylnego można podawać go przez rurkę dotchawiczą.

Niezbędne jest równoległe dożylne podawanie płynów, szczególnie przy towarzyszącym spadku ciśnienia tętniczego krwi. Najkorzystniej jest stosować płyny koloidowe (5% albumina, dekstran), a także elektrolitowe (PWE, 0,9% NaCl). Utrzymywanie się hipotonii lub wstrząsu jest wskazaniem do kontynuowania leczenia adrenaliną lub dopaminą w postaci wlewu dożylnego. Zwężenie dróg oddechowych prowadzące do niewydolności oddechowej wymaga natychmiastowego rozpoczęcia wentylacji

mechanicznej z wykorzystaniem worka Ambu i maski twarzowej oraz wykonania intubacji dotchawiczej.

Obrzęk naczynioruchowy Quinckego górnych dróg oddechowych może uniemożliwić założenie rurki intubacyjnej i w takich sytuacjach należy wprowadzić rurkę oddechową przetchawiczo (wykonać koniktomię lub tracheostomię).

Lekki i umiarkowany skurcz oskrzeli, bez niewydolności oddechowej, wymaga podania  $\beta$ 2-antagonistów w nebulizacji (SteriNeb Salamol, Adrenalina).

Przyjęte jest podawanie dożylnie leków przeciwhistaminowych (np. Clemastinum, amp. 0,002g/2ml), choć skuteczność takiego postępowania jest niepewna.

W każdym przypadku należy podać glikokortykosteroidy systemowe (np. Hydrocortisonum hemisuccinat, amp. 0,1g/2ml; SoluMedrol, amp. 0,04g/1ml). Ich podanie nie przynosi natychmiastowego efektu, lecz zabezpiecza przed późną fazą reakcji anafilaktycznej i przedłużeniem się objawów klinicznych.

Podjęte postępowanie lecznicze nie zwalnia od konieczności

przekazania chorego do oddziału intensywnego nadzoru (OIOM), gdzie powinien być obserwowany przez min. 24 godziny.

## 7. Skuteczność i czas prowadzenia swoistej immunoterapii

SIT zastosowana we wczesnym etapie choroby może hamować rozwój zapalenia alergicznego. Wykazano, że SIT znamienne zmniejsza objawy alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz astmy u osób uczulonych na pyłki traw i drzew. Jednak wpływ SIT na swoistą i nieswoistą nadreaktywność oskrzeli nie jest jednoznaczny. Niewielka liczba prac potwierdza skuteczność SIT u osób uczulonych na sierść i naskórek zwierząt, zwłaszcza kota, jeszcze niższą skuteczność obserwowano u pacjentów uczulonych na Alternaria i Cladosporium. Czynniki, które zmniejszają skuteczność SIT, to wiek powyżej 50 lat, FEV1 poniżej 70% wartości należnej i ciężki przebieg choroby. Również pacjenci z uczuleniem na wiele alergenów, z przewlekłym zapaleniem zatok oraz nietolerancją aspiryny, wykazują wyraźnie gorszą odpowiedź na SIT.

Nie opracowano laboratoryjnego wskaźnika, który informowałby o skuteczności SIT. Do tego celu stosuje się różne skale obiektywizujące dane wynikające z obserwacji klinicznej.

Czas trwania SIT nie powinien być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji alergenu, utrzymującej się po zaprzestaniu SIT. Jednak decyzja o przerwaniu SIT powinna zostać podjęta indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym dla większości optymalny czas stosowania SIT powinien wynosić co najmniej 5 lat.

## 8. Swoista immunoterapia u dzieci

Wczesne rozpoczęcie SIT u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby oraz korzystnie wpływać na jej

naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny. Obecnie przyjmuje się, że SIT nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5 roku życia. Zawsze jednak należy brać pod uwagę stres psychiczny, jaki wywołują iniekcje szczepionki u małych dzieci i w tym kontekście określić korzyści terapeutyczne SIT. W takiej sytuacji należy zalecać SIT z zastosowaniem innych dróg podawania szczepionki.

## 9. Odrębność swoistej immunoterapii w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych

SIT w alergii na jady owadów błonkoskrzydłych charakteryzują odrębności co do mechanizmów skuteczności, wskazań, schematów odczulania, monitorowania skuteczności oraz zalecanego czasu trwania. Ze względu na odrębne mechanizmy SIT oraz dobre zdefiniowanie alergenów, metoda jest skuteczniejsza niż w przypadku alergenów wziewnych. Stosowana przez doświadczonych specjalistów jest także stosunkowo bezpieczna.

Badania epidemiologiczne wskazują, że u około 5% populacji występują objawy alergii po użądleniu przez owady, przy czym u niektórych są to stany zagrażające życiu. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej już w ciągu pierwszych minut po użądleniu. Z reguły wycofują się one całkowicie po kilku godzinach. Rzadko występuje dwufazowy przebieg reakcji alergicznej z ponownym wystąpieniem objawów po wolnym od objawów okresie trwającym od kilku godzin do kilku dni. W bardzo rzadkich przypadkach ciężkich reakcji anafilaktycznych dochodzi do uszkodze-

Swoista immunoterapia jest stosunkowo bezpieczna, jeśli przestrzega się ustalonych zasad postępowania, jednak powinna być prowadzona w warunkach umożliwiających prawidłowe leczenie w razie wystąpienia działań niepożądanych.

nia centralnego układu nerwowego manifestującego się objawami ubytkowymi lub też do zawału mięśnia serca. Zgony po użądleniu występują najczęściej u osób starszych i nakładają się na istniejące choroby układu krążenia i oddechowego. Mogą być one również następstwem wielokrotnych użądleń jako skutek zatrucia jadem, jednak dorosły człowiek bez cech alergii znosi do stu użądleń. SIT jadami owadów, w przeciwieństwie do SIT alergenami powietrzno pochodnymi, jest w praktyce jedyną możliwością uzyskania tolerancji i zabezpieczenia pacjentów przed skutkami kolejnych użądleń. Bez względu na wskazane jest wyposażenie wszystkich pacjentów w zestawy pierwszej pomocy zawierające adrenalinę, jednak praktyka wskazuje, że podczas dramatycznych reakcji ich prawidłowe użycie znacznie ograniczone.

### 9.1. Diagnostyka

W większości przypadków krótki odstęp pomiędzy użądleniem a wystąpieniem objawów alergii nie pozostawia wątpliwości co do związku użądlenia z reakcją alergiczną. Zawsze jednak konieczne jest oznaczenie swoistych dla jadu owadów przeciwciał IgE i/lub testów skórnych celem udokumentowania IgE-zależnego mechanizmu reakcji. Pozwala to na zróżnicowanie reakcji rzekomych (naczyniowo-ruchowych lub psychogennych i toksycznych). Czulość badania swoistych przeciwciał IgE metodą RAST dla osy i pszczoły wynosi odpowiednio 50-70% oraz 70-90%, natomiast swoistość 80-90%. Badanie CAP cechuje się wyższą czulością, wynoszącą dla jadu osy ok. 90%, przy nieco niższej swoistości. Czulość oraz swoistość testów śródskórnych przy stężeniu 0,1 µ/ml (10-4g/l) jadu wynoszą dla osy i pszczoły odpowiednio powyżej 90% i 80-90%. Zauważalna jest większa czulość testu skórnego w przypadku dłuższego upływu czasu pomiędzy użądleniem a czasem wykonania testu skórnego, a także u starszych pacjentów (tuż po przebyciu ciężkiej reakcji po ukąszeniu może on być ujemny). Nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem swoistych przeciwciał klasy IgG, zwłaszcza IgG4, a nasileniem objawów alergii. Ich stężenie jest związane z ekspozycją na jady. Wykazano, że po użądleniu poziom tych przeciwciał zwykle wzrasta. Ta obserwacja może być pomocna w identyfikacji rodzaju owada, który był odpowiedzialny za użądlenie. Inne bardziej pracochłonne rodzaje postępowania, jak np. test uwalniania histaminy z bazoofilów pod wpływem stymulacji alergenem nie przewyższają testów skórnych ani pod względem czulości, ani też swoistości.

### 9.2 Wskazania

SIT jadami owadów jest wskazana, jeśli chory w wyniku użądlenia przeżył ciężką uogólnioną reakcją alergiczną z zaburzeniami oddechowymi i naczyniowo-sercowymi, w mechanizmie której udokumentowano udział swoistych przeciwciał IgE. SIT jest szczególnie wskazana u chorych narażonych na częste użądlenia oraz z nawracającymi

**Tabela I**  
Wskazania do immunoterapii swoistej jadami owadów

RODZAJ REAKCJI (test skórny i/lub RAST)	TESTY DIAGNOSTYCZNE	DECYZJA O SIT
Ciężka	Dodatnie	Tak
Zaburzenia krążeniowo-oddechowe	Ujemne	Nie
Lekka do średnio ciężkiej pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy itp.	Dodatnie	Nie (wyjątek: duża ekspozycja, powtarzające się reakcje alergiczne)
	Ujemne	Nie
Duże reakcje miejscowe	Dodatnie	Nie
	Ujemne	Nie
Reakcje nietypowe	Dodatnie	Nie
	Ujemne	Nie

**Tabela II**  
**Schematy immunoterapii jadami owadów**

DZIEŃ	GODZINA	ULTRARUSCH	RUSCH	KONWENCJO- NALNA	DEPOT
		Dawka µg białka zawartego w jadzie*			
1	0	0,1	0,01	0,01	0,02
0,5		1	0,1	0,1	
1		10	1		
1,5		20			
2,5		30	2		
3,5		50			
2	0			4	
1			8		
2			10		
3			20		
3	0			40	
1			60		
2			80		
4	0			100	
8	0		100	1	0,04
1				2	
15	0	50	100	4	0,08
1		50	100	8	
22	0			10	0,2
1			20		
29			100	40	0,4
36			60	0,8	
43		100	100	80	2
50				100	4
57				100	6
64					8
71		100	100	100	10
78					20
85				100	40
92					60
99		100	100		80
106				100	100

odczynami uogólnionymi. W przypadkach, w których objawy po użądleniu są ograniczone do skóry (pokrzywka, obrzęk naczyńoruchowy), SIT nie jest wskazana, nawet jeśli wyniki testów dokumentują uczulenie. Nasilone odczyny miejscowe, pod postacią rumieni i obrzęków o średnicy większej niż 10 cm, nawet utrzymujące się dłużej niż 24

godziny, też nie stanowią wskazania do SIT, podobnie jak rzadkie reakcje pod postacią choroby posurowiczej, alergicznego zapalenia naczyń lub trombocytopenii. U dzieci reakcje po użądleniu często zmniejszają się wraz z dorastaniem i dlatego w tej grupie wiekowej należy szczególnie ostrożnie rozważyć wskazania do SIT.

### 9.3. Schematy swoistej immunoterapii

W odróżnieniu od alergenów powietrzopochodnych, SIT jadami owadów stwarza możliwości stosunkowo bezpiecznego stosowania szybkich i bardzo szybkich schematów odczulania. Możliwe jest osiągnięcie dawki podtrzymującej już po kilku dniach lub nawet kilku godzinach terapii. Stosowania takich schematów wymaga jednak dużego doświadczenia i odpowiedniego zaplecza klinicznego i powinno być prowadzone tylko w określonych wysoko specjalistycznych placówkach.

### 9.4. Skuteczność i czas prowadzenia SIT jadami owadów

Skuteczność SIT jadami owadów jest bardzo dobrze udokumentowana i znacznie wyższa niż w przypadku innych alergenów. Wynika to z właściwości antygenowych jądów owadów i ich oddziaływania na układ immunologiczny. Skuteczność SIT jadem osy jest wyższa od SIT jadem pszczoły i wynosi odpowiednio ponad 95% i około 80%.

Szczególnym problemem podczas SIT przy użyciu jądów owadów jest monitorowanie skuteczności. Podobnie jak w przypadku alergenów wziewnych, brak jest pewnych parametrów laboratoryjnych, świadczących o skuteczności SIT. Ocena kliniczna, stosunkowo prosta w przypadku alergenów wziewnych, jest tu bardzo trudna, bowiem wiarygodna ocena może się opierać tylko na reakcji po użądleniu przez owada, przeprowadzonym w warunkach szpitalnych, o ile pacjent nie został użądlniony przypadkowo.

Brak skuteczności SIT przy użyciu alergenów wziewnych jest wskazaniem do jej zaprzestania, natomiast skuteczność SIT jadem owadów jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki i ewentualnego zwiększenia dawki jadu. Wykazano, że po upływie 1 roku po zaprzestaniu 3-5-letniego kursu SIT jadem osy lub pszczoły u większości pacjentów użądlenie odpowiedniego owada nie wywołuje jakiegokolwiek reakcji. Jednak pod wpływem powtarzających się reekspozycji po zaprzestaniu SIT wzrasta liczba pacjentów, u których rozwijają się uogólnione reakcje aler-

giczne. Najczęściej dotyczy to pacjentów z alergią na jad pszczoły oraz tych, u których wystąpiły reakcje uogólnione podczas fazy wprowadzającej SIT. SIT jadami owadów może zostać przerwana po upływie 3-5 lat przy braku jakiegokolwiek reakcji niepożądanych. Ponadto zalecane jest wskazanie skuteczności zastosowanej terapii poprzez dobrze tolerowane użądlenie odpowiedniego owada. U pacjentów z nawracającymi reakcjami alergicznymi powinno się kontynuować terapię do uzyskania efektu w postaci ujemnych testów skórnych oraz zniknięcia swoistych przeciwciał IgE w surowicy pacjentów. W związku z utrzymującym się zagrożeniem wystąpienia anafilaksji, zalecane jest stałe posiadanie przez pacjenta zestawu pierwszej pomocy, zawierającego adrenalinę (Fastject).

### WNIOSKI

1. Wskazania do swoistej immunoterapii należy rozważyć w przypadkach klinicznie jawnego uczulenia IgE-zależnego i powinny być one ustalone przez lekarzy alergologów.
2. Swoista immunoterapia powinna być stosowana w skojarzeniu z wszystkimi dostępnymi formami profilaktyki i leczenia chorób alergicznych, w celu złagodzenia objawów w maksymalnie możliwym zakresie.
3. O skuteczności swoistej immunoterapii decyduje prawidłowa diagnostyka uczulenia i ustalenie wskazań, zapewnienie współpracy ze strony pacjenta, zastosowanie wysokiej jakości szczepionki zawierającej odpowiednio wysoką dawkę głównego alergenu oraz odpowiedni czas stosowania.
4. Zaleca się prowadzenie swoistej immunoterapii przez 3-5 lat, jednak decyzja o zaprzestaniu terapii powinna być odejmowana na podstawie indywidualnej oceny efektu u każdego pacjenta.
5. Swoista immunoterapia jest stosunkowo bezpieczna, jeśli przestrzega się ustalonych zasad postępowania, jednak powinna być prowadzona w warunkach umożliwiających prawidłowe leczenie w razie wystąpienia działań niepożądanych.