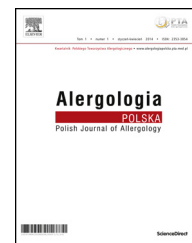


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Artykuł oryginalny/Original research article

Stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie prowadzenia alergenowo swoistej immunoterapii (AIT) u pacjentów zagrożonych wystąpieniem lub z rozpoznanymi chorobami na tle autoimmunizacji



Allergen specific immunotherapy (AIT) in patients at risk of autoimmune disease or with diagnosis of autoimmune disorder. Position paper prepared by Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy

Marek Jutel¹, Paweł Gonerko², Ewa Cichocka-Jarosz^{3,*},
Bolesław Samoliński⁴ grupa robocza Sekcji Immunoterapii PTA^a

¹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Wrocław, Polska

²SPS ZOZ „Zdroje”, Oddział I Pediatrii, Alergologii i Pulmonologii, Szczecin, Polska

³Katedra Pediatrii, Klinika Chorób Dzieci, Uniwersytet Jagielloński Wydział Medyczny, Kraków, Polska

⁴Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 09.02.2015

Zaakceptowano: 13.02.2015

Dostępne online: 26.02.2015

Słowa kluczowe:

- alergenzy wziewne
- alergenowo swoista immunoterapia

ABSTRACT

Allergen immunotherapy (AIT) in patients with airborne allergy is crucial as the only therapeutic approach of causal treatment. For this reason, establishing contradictions for this treatment remain key issue in many patients. The currently understood AIT mechanisms unambiguously point to the fact that it affects the immune system on the regulatory level. For this reason, we should consider its possible effect on the course of the disease in patients with concomitant immune diseases and especially autoimmune diseases. The presented position paper expresses expert's opinion on establishing

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Dzieci Katedra Pediatrii 30-336 Kraków, ul. Wielicka 265, Polska. Tel.: +48 12 658 2011 wew. 1655; fax: +48 12 658 44 46.

Adres email: mijarosz@cyf-kr.edu.pl (E. Cichocka-Jarosz).

^a Grupa robocza Sekcji Immunoterapii PTA: Dr med. Monika Antczak, Prof. Danuta Chmielewska-Szewczyk, Prof. Andrzej Emeryk, Dr med. Joanna Hermanowicz-Salamon, Dr med. Jadwiga Kaczmarek, Dr med. Krzysztof Kłos, Dr med. Agnieszka Krauze, Dr med. Aleksandra Kucharczyk, Dr hab. Grzegorz Mincewicz, Dr med. Joanna Nizio-Mąsior, Dr med. Renata Rubinstein, Dr med. Urszula Samolińska-Zawisza, Dr med. Katarzyna Wrotek.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2015.02.001>

2353-3854/© 2015 Polish Society of Allergy. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- przewlekłe choroby autoimmunologiczne

contradiction for allergen immunotherapy in in five separate groups of patients with autoimmune disorders.

© 2015 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Inhalant allergens
- Allergen-specific immunotherapy
- Chronic immune-related diseases

Założenia

Przedstawione poniżej stanowisko dotyczy immunoterapii u pacjentów uczulonych wyłącznie na alergen inhalacyjny. Immunoterapia alergenowa (AIT) u chorych z alergią wziewną nie jest metodą leczenia ratującą życie, może jednak znacząco wpływać na poprawę jego jakości i przebieg choroby alergicznej zależnej od IgE (typ I reakcji alergicznej), a zwłaszcza zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń oraz astmy [1-3]. Odmiennie jest u pacjentów uczulonych na alergeny jadów owadów, u których AIT stanowi podstawową metodę wywołania tolerancji kolejnych użądleń, a więc jest metodą leczenia ratującą życie.

Obecnie poznane mechanizmy AIT wskazują jednoznacznie, że wpływa ona na układ immunologiczny na poziomie regulacyjnym [4-8]. Rozwój immunoterapii zmierza w kierunku poszukiwań nowych hipoaergicznym rekombinowanych pochodnych lub immunogennych peptydów, nowych adjuwantów i białek nośnikowych, jak również nowych sposobów ich podania tak, aby osiągnąć największe bezpieczeństwo i skuteczność leczenia [5].

Z drugiej strony, próby terapii antygenowo swoistymi peptydami w chorobach autoimmunizacyjnych uruchamiają mechanizmy tolerancji immunologicznej, w tym wzmożoną syntezę IL-10, podobne do tych uruchamianych przez AIT [9, 10].

Niemniej jednak, z uwagi na immunomodulujące działanie AIT, należy rozważyć jej ewentualny wpływ na przebieg choroby u pacjentów cierpiących jednocześnie na inne choroby uwarunkowane immunologicznie, a zwłaszcza o podłożu autoimmunizacyjnym.

W zaakceptowanych wskazaniach ekspertów w zakresie AIT temat ten nie został ujęty jednoznacznie z uwzględnieniem jego złożoności, zwłaszcza w zakresie wyodrębnienia grup pacjentów pod względem ryzyka rozwoju lub pogorszenia przebiegu istniejącej choroby. Niestety przegląd dostępnych baz literaturowych nie wykazał badań klinicznych mogących stanowić podstawę dla systematycznego przeglądu. Odnaleziono niewielką liczbę prac kazuistycznych [9]. Natomiast grupa badaczy duńskich, która przeprowadziła pierwsze badanie epidemiologiczne z 10-letnim okresem obserwacji, wykazała 14% zmniejszenia występowania chorób autoimmunizacyjnych u pacjentów leczonych AIT w porównaniu z chorymi z alergią otrzymującymi wyłącznie leczenie farmakologiczne [11]. Jednak nie było to badanie randomizowane.

Ostatnio opublikowano wyniki polskiego prospektywnego badania z 20-letniej obserwacji 1144 chorych atopowych

(z astmą i/lub alergicznym nieżytem nosa) leczonych w przeszłości immunoterapią na roztocza kurzu domowego lub pyłek roślin. W przeciwieństwie do stwierdzonej odwrotnej korelacji pomiędzy faktem leczenia AIT a zapadalnością na wybrane choroby rozrostowe, w odniesieniu do chorób autoimmunizacyjnych nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą chorych leczonych i nieleczonych AIT [12].

Z powodu braku dalszych dobrze zaplanowanych badań epidemiologicznych opracowanie to z konieczności ma w głównej mierze charakter opinii ekspertów.

Hipoteza: Czy alergenowa immunoterapia może prowadzić do rozwoju lub nasilać przebieg reakcji nadwrażliwości?

Choroby alergiczne oraz choroby autoimmunologiczne są związane z różnymi typami nadwrażliwości. Typ I i IV b jest związany z atopią, typy II, III, IVa i IVd są związane z chorobami autoimmunizacyjnymi [13].

Nie wykazano, aby obecnie stosowane terapie chorób alergicznych, w tym AIT i terapie biologiczne, mogły indukować rozwój nadwrażliwości typu II, III, IVa i IVd. Obecnie dostępna wiedza nie wskazuje, na jakiej drodze mogłoby dojść do takiego przestrojenia układu immunologicznego u pacjentów bez obecności tła genetycznego predysponującego do rozwoju tych chorób. Wiadomo, że genotypy ze zwiększonym występowaniem autoprzeciwciał to HLA klasy II DRB1*04 (DR4), DQB1*0302 (DQ8), HLA-Bw4 i HLA-DQ [14-18]. W przebiegu chorób alergicznych można obserwować pojawienie się autoprzeciwciał np. przeciwko FcεRI, jednak często nie mają one znaczenia patologicznego lub odpowiadają za tzw. uwarunkowaną autoagresję. Z tego względu bardzo trudne jest jednoznaczne stwierdzenie, czy u danego pacjenta rozwija się proces autoimmunizacji [9].

Wyodrębnia się 5 grup pacjentów, do których należy zastosować obecnie obowiązujące rekomendacje

1. Grupa I – pacjenci bez objawów chorób autoimmunizacyjnych, bez wywiadu rodzinnego i tła genetycznego.

Rekomendacja: pacjenci mogą zostać poddani AIT bez ograniczeń, po dokonaniu ogólnej oceny stanu zdrowia.

2. Grupa II – pacjenci bez klinicznych cech choroby autoimmunologicznej z dodatnim wywiadem rodzinnym i ewentualnie z potwierdzonym tłem genetycznym.

Rekomendacja: zalecane jest uszczegółowienie wywiadu oraz zachowanie ostrożności w kwalifikacji do immunoterapii. W razie wątpliwości co do rozwoju choroby

Ramka 1. Informacja dla pacjenta na temat Alergenowej Immunoterapii (AIT)

Jest to metoda leczenia polegająca na podawaniu w iniekcjach szczepionki zawierającej alergen/y, na które dana osoba jest uczulona (czyli alergeny wywołujące u niej objawy chorobowe), o potwierdzonej w wielu badaniach skuteczności. Dawki szczepionki są początkowo małe, a następnie stopniowo zwiększane (leczenie początkowe co 7–14 dni), aż uzyskuje się dawkę powtarzaną w kolejnych iniekcjach (leczenie podtrzymujące co 4–6 tygodni). O ewentualnej zmianie schematu leczenia decyduje alergolog. Celem leczenia jest uzyskanie tolerancji na alergen, tak aby w przyszłości nie wywoływał objawów chorobowych (lub przynajmniej były one wyraźnie mniejsze). AIT może wpłynąć na hamowanie dalszego rozwoju choroby (np. wystąpienia astmy u dzieci z alergicznym nieżytem nosa). U większości pacjentów efekty leczenia utrzymują się przez wiele lat po zakończeniu szczepień.

Wskazania do zastosowania immunoterapii swoistej powinien ustalać specjalista alergolog. Stosuje się ją przede wszystkim w alergicznym nieżycie nosa, alergii na jady owadów żądliących (z ciężkimi objawami ogólnymi), u niektórych pacjentów chorujących na astmę oskrzelową i w wybranych przypadkach atopowego zapalenia skóry. Zaleca się ją, jeżeli unikanie alergenu jest niemożliwe, a skuteczność leczenia farmakologicznego ograniczona.

Aby zastosować takie leczenie, konieczne jest określenie alergenu wywołującego objawy chorobowe oraz potwierdzenie mechanizmu zależnego od IgE (za pomocą punktowych testów, oznaczenia sIgE w surowicy).

Ze względu na wpływ AIT na układ immunologiczny należy rozważyć jej ewentualny wpływ na przebieg choroby u pacjentów cierpiących jednocześnie na inne choroby uwarunkowane immunologicznie (zwłaszcza o podłożu autoimmunizacyjnym). Nie wykazano, aby obecnie stosowane terapie chorób alergicznych, w tym AIT, mogły wywoływać (bądź aktywować u pacjentów w stanie wyrównanym) choroby autoimmunologiczne.

Bardzo ważna jest współpraca pacjenta, zarówno przy określaniu alergenów wywołujących objawy chorobowe, jak i w trakcie kilkuletniego leczenia. Dla większości pacjentów optymalny czas stosowania immunoterapii powinien wynosić 3–5 lat. Regularne zgłaszanie się na kolejne wizyty w wyznaczonych terminach poprawia skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Po każdym szczepieniu obowiązuje co najmniej 30-minutowa obserwacja – trzeba wówczas zgłaszać każde pogorszenie samopoczucia, każdy objaw chorobowy. Niebezpieczne powikłania (jeżeli wystąpią) mają miejsce głównie bezpośrednio po szczepieniu, dlatego taka obserwacja jest niezbędna. Później, w ciągu 24 godzin po szczepieniu, należy unikać intensywnego wysiłku fizycznego, przebywania na słońcu, gorących kąpiei i alkoholu. Przy kolejnych wizytach konieczne jest informowanie lekarza nie tylko o objawach, które

wystąpiły po szczepieniu, ale także o nowych dolegliwościach, przyjmowanych lekach (niektóre z nich są przeciwwskazane podczas immunoterapii). Immunoterapia swoista jest bezpieczną metodą leczenia. W miejscu szczepienia mogą występować odczyny – świąd, zaczerwienienie, obrzęk. Czasami, u niektórych pacjentów, zdarzają się większe reakcje miejscowe, utrzymujące się od 1 dnia do 2 dni. Reakcje miejscowe nie są niebezpieczne, natomiast reakcje uogólnione (duszność, osłabienie, rozlana pokrzywka) wymagają wnikliwej oceny lekarza. Bardzo rzadko dochodzi do ciężkich reakcji uogólnionych zagrażających życiu chorego, wymagających właściwego, szybkiego leczenia. **Dobra współpraca pacjenta jest najważniejszym elementem decydującym o bezpieczeństwie leczenia.**

autoimmunizacyjnej – konsultacje właściwych specjalistów i/lub badania dodatkowe, które mogą obejmować oznaczenie ANA, ANCA, RF, anty-SS-A/Ro, Hbs, anty-HCV, ewentualnie ocenę genotypu HLA klasy I i II).

3. Grupa III – pacjenci ze stwierdzoną aktywną chorobą rozumianą jako czynny proces autoimmunizacyjny z odczynem tkankowym.

Rekomendacja: AIT nie jest wskazana.

4. Grupa IV a – pacjenci ze stwierdzoną chorobą autoimmunizacyjną w pełnej remisji zlokalizowaną jednonarządowo, np. choroby tarczycy, cukrzyca typu pierwszego.

Rekomendacja: pacjenci w stanie wyrównania (eutyreoza, dobrze kontrolowana cukrzyca) mogą być leczeni AIT po uzyskaniu świadomej zgody w porozumieniu ze specjalistą odpowiedniej dziedziny np. endokrynologiem lub immunologiem klinicznym.

5. Grupa IV b – choroba systemowa lub wielonarządowa np. SLE, zespoły niewydolności wielogrzuczołowej (np. zespół Schmidta itp.).

Rekomendacja: AIT nie jest wskazana.

6. Grupa V – inne choroby uwarunkowane immunologicznie – np. celiakia, łuszczyca, bielactwo.

Rekomendacja: AIT nie jest wskazana.

Wnioski

W każdym przypadku istnieje potrzeba szczegółowej indywidualnej analizy pacjenta i po rozważeniu proporcji korzyść/ryzyko nierezygnowania z AIT, jeżeli nie ma wyraźnych przeciwwskazań (Ramka 1).

Zagadnienia prawne

1. Ujednoliconą zgodą na terapię (Ryc. 1).
2. Przeciwwskazania dla stosowania wyciągów alergenowych w immunoterapii w chorobach autoimmunologicznych i zaburzeniach immunologicznych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (dane Urzędu rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/drugs>) – stan z dnia 20.12.2014 (Tab. I).

Zgoda na wykonanie świadczenia zdrowotnego

Wyrażam zgodę na wykonanie świadczenia zdrowotnego w postaci leczenia za pomocą
alergenowej immunoterapii swoistej.

Zostałam(em) wyczerpująco i zrozumiale poinformowana(y) o:

- przeciwwskazaniach do wykonania czynności leczniczej,
- alternatywnych sposobach leczenia (*o ile istnieje*)*
- przebiegu leczenia,
- pochodzeniu, składzie i sposobie działania preparatu, który będzie użyty podczas terapii,
- przeciwwskazaniach dla stosowania wyciągów alergenowych w immunoterapii w chorobach autoimmunologicznych i zaburzeniach immunologicznych,
- typowych i najczęściej występujących następstwach i powikłaniach czynności leczniczej, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które występują bardzo często lub często**,
- rzadko występujących następstwach i powikłaniach znanych w świetle aktualnej wiedzy medycznej,
- następstwach niepodjęcia leczenia, w tym również o następstwach podjęcia leczenia w czasie późniejszym, niż określony przez lekarza jako rokujący największe szanse powodzenia,
- szczegółowym sposobie postępowania w trakcie leczenia i po jego zakończeniu, w tym konieczności/zakazie**..... (np. przyjmowania leków, itp.).
- niepożądanych zdarzeniach medycznych, które mogą wystąpić w związku z przerwaniem leczenia,
- minimalnym czasie trwania terapii, którego upływ jest konieczny do uzyskania oczekiwanego efektu w postaci.....
- konieczności odbywania wizyt kontrolnych (*np. w odstępie.....*) w trakcie trwania terapii i po jej zakończeniu,

Udzielono mi również rzetelnej informacji na temat wszelkich następstw i powikłań, jakie mogą wystąpić w związku z niezastosowaniem się do wskazań lekarza w trakcie trwania i po zakończeniu wykonaniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia udzieliłam(em) pełnych i prawdziwych odpowiedzi na pytania, które lekarz zadawał mi w trakcie wywiadu lekarskiego odnośnie do:

- mojego stanu zdrowia,
- niepożądanych reakcji, które wystąpiły u mnie w związanych z przyjmowaniem leków,
- trwającej terapii chorób przewlekłych,
- istnienia/braku ciąży,
- przyjmowanych leków,
- używanych suplementów diety i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego,
- przebytych zabiegów/czynności diagnostycznych/czynności leczniczych,
- przebytych urazów.

Oświadczam, że poinformowano mnie, iż zatajenie którejkolwiek z wymienionych wyżej informacji traktowane jest jako przyczynienie się pacjenta do powstania szkody, między innymi w postaci rozstroju zdrowia, uszkodzenia ciała, wystąpienia niepożądanych zdarzeń medycznych, za którą lekarz i podmiot leczniczy nie ponoszą odpowiedzialności.

Informacja przekazana przez lekarza była rzetelna, wyczerpująca i jest dla mnie w pełni jasna oraz zrozumiała.

Jestem świadoma(y), że wystąpienie negatywnych następstw i powikłań, o których zostałam(em) poinformowany przez lekarza przed rozpoczęciem leczenia nie uprawnia mnie do wnoszenia roszczeń odszkodowawczych*

Jestem również świadoma(y), że podstawą roszczeń nie może być rozbieżność między możliwym do osiągnięcia efektem leczenia, a moimi oczekiwaniami.

W trakcie rozmowy z lekarzem miałam(em) możliwość zadawania pytań dotyczących proponowanych czynności leczniczych.

Oświadczam, że zapoznałam(em) się z powyższym tekstem i wyrażam świadoma zgodę na podjęcie leczenia. Jednocześnie wyrażam również zgodę na leczenie preparatem.....

Data i podpis lekarza

Data i podpis pacjenta/przedstawiciela ustawowego pacjenta*

.....

.....

*niepotrzebne skreślić

** szczegółowa informacja zawarta w dokumencie „Informacja dla Pacjenta”.

Zgodnie z Ustawą o zawodach lekarza i lekarza dentystry z 5.12.1996 r., (tj. DzU 2011 r., nr 277, poz. 1634, ze zm.), lekarz ma obowiązek poinformować pacjenta o dających się przewidzieć następstwach i powikłaniach planowanych czynności medycznych. Przez typowe i najczęściej występujące powikłania należy rozumieć następstwa, które zdarzają się statystycznie najczęściej i można je przewidzieć w świetle aktualnej, wiedzy medycznej. Wystąpienie negatywnych następstw i powikłań, których występowanie jest incydentalne lub następstw/powikłań, których nie da się przewidzieć w świetle aktualnej wiedzy medycznej nie może być przedmiotem roszczeń ze strony pacjenta.

W przypadku pacjentów między 16. a 18. rokiem życia, zgoda na każde świadczenie zdrowotne musi zostać wyrażona zarówno przez pacjenta, jak i jego przedstawiciela ustawowego (rodzica lub opiekuna prawnego).

Ryc. 1 – Zgoda na wykonanie świadczenia zdrowotnego

Tabela I – Przeciwwskazania dla stosowania wyciągów alergenowych w immunoterapii w chorobach autoimmunologicznych i zaburzeniach immunologicznych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Allergovit	Stwardnienie rozsiane, choroby układu immunologicznego (np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne)
Alutard SQ	U pacjentów w stanach immunopatologicznych, takich jak choroby kompleksów immunologicznych i niedobory odporności
Catalet	Ciężkie choroby immunologiczne lub niedobory immunologiczne (z wyłączeniem autoimmunologicznych np. cukrzycy typu I i stwardnienia rozsianego, gdzie immunoterapia wywiera korzystne działanie poprzez swoiste zahamowanie lub przerwanie patologicznej odpowiedzi immunologicznej przez wytworzenie stanu tolerancji)
Grazax	Choroby nowotworowe lub choroby układu immunologicznego, np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych lub choroby przebiegające z niedoborem odporności
Novo-Helisen	Stwardnienie rozsiane, choroby układu immunologicznego (np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, defekty immunologiczne)
Oralair	Ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna
Perosall	Choroby autoimmunologiczne, klinicznie jawne ciężkie niedobory immunologiczne
Phostal	Niedobory odporności, choroby autoimmunologiczne
Pollinex	Choroby autoimmunologiczne np. zaburzenia czynności wątroby, nerek, układu nerwowego lub tarczycy lub choroby reumatoidalne, niedobory odporności (w tym spowodowane leczeniem immunosupresyjnym)
Purethal	Choroby autoimmunologiczne (np. choroba reumatyczna) Obniżona odporność (np. wskutek przyjmowania leków immunosupresyjnych)
Staloral	Niedobory odporności, choroby nowotworowe, niekontrolowana astma oskrzelowa, choroby autoimmunologiczne, współistniejące leczenie beta-adrenolitykami

Assumptions

The presented below position addresses immunotherapy in patients allergic solely to inhalant allergens. Allergen-specific immunotherapy (AIT) in patients with inhalant allergy is not a life-saving therapeutic modality, but it may significantly improve the quality of life and alleviate the course of an IgE-dependent allergic disease (type I allergic reaction), and especially prevent development of new allergies and asthma [1–3]. Contrary to this, in patients allergic to insect venom allergens, AIT is the fundamental method of developing tolerance to subsequent stings, and thus is a life-saving therapeutic modality.

The presently understood AIT mechanisms unambiguously point to the fact that it affects the immune system on the regulatory level [4–8]. Progress in immunotherapy is directed towards searching for novel hypoallergenic recombinant derivatives or immunogenic peptides, new adjuvants and carrier proteins, as well as new methods of their administration, so that achieving maximum therapeutic safety and effectiveness could be possible [5].

On the other hand, attempts at employing therapy with antigen-specific peptides in autoimmune diseases initiate the mechanisms of immunological tolerance, including an increased IL-10 synthesis, similar to mechanisms induced by AIT [9, 10].

Nevertheless, in view of the immunomodulatory activity of AIT, one should consider its possible effect on the course of the disease in patients with concomitant immune diseases, and especially autoimmune diseases.

In the commonly accepted expert recommendations addressing AIT, the subject has not been unambiguously presented in a way that would encompass its high complexity, especially with respect to determining groups of patients at risk of further development or exacerbation of the underlying disease. Unfortunately, a review of the available literature

databases has not demonstrated any clinical trials that might provide a foundation for a systematic survey. Only a small number of case presentations have been found [9]. On the other hand, a group of Danish researchers who carried out the first epidemiological study with a 10-year follow-up showed a 14% decrease in the prevalence of autoimmune diseases in patients treated with AIT as compared to allergic patients receiving pharmacotherapy alone [11]. Nevertheless, the study was not randomized.

Recently, there have been published the results of the Polish prospective study with a 20-year follow-up of 1144 atopic patients (with asthma and/or allergic rhinitis) who were treated in the past employing immunotherapy to house dust mites or pollens. Contrary to the observed reverse correlation between AIT treatment and the incidence of selected proliferative diseases, in case of autoimmune diseases, there has not been seen any significant difference between the AIT-treated and non-treated groups [12].

Due to the lack of further, well-planned epidemiological studies, the above report of necessity is predominantly of an expert opinion character.

Hypothesis: Can allergen-specific immunotherapy lead to development or exacerbate the course of hypersensitivity reactions?

Allergic diseases and autoimmune diseases are associated with various types of hypersensitivity. Types I and IVb is associated with atopy, while types II, III, IVa and IVd are associated with autoimmune diseases [13].

The presently employed therapies of allergic diseases, including AIT and biological therapies, have not been demonstrated to be capable of inducing development of type II, III, IVa and IVd hypersensitivity. The currently available knowledge does not indicate in what way such a retuning of the immune system might occur in patients

Box 1. Information for the patient Allergen-specific Immunotherapy (AIT)

AIT is a therapeutic method consisting in administration of injections with vaccine containing an allergen/allergens to which a given person is allergic (or in other words, allergens that induce disease symptoms); its effectiveness has been confirmed in numerous studies. The vaccine doses are initially low and subsequently, they are gradually increased (initial treatment – every 7–14 days), until a dose repeated in subsequent injections is achieved (maintenance treatment – every 4–6 weeks). A decision on a possible change of the treatment protocol is made by the allergologist. The objective of the treatment is to achieve tolerance to the allergen so that in the future, it ceases inducing disease symptoms (or the disease symptoms are at least clearly weaker). AIT may inhibit further development of the disease (e.g. asthma development in children with allergic rhinitis). In the majority of patients, the effects of treatment are maintained for many years after completion of vaccinations.

Indications for employing allergen-specific immunotherapy should be established by a specialist in allergology. The method is predominantly used in allergic rhinitis, allergy to venom of stinging insects (with severe generalized symptoms), in some patients with bronchial asthma and in selected cases of atopic dermatitis. It is recommended whenever avoiding the allergen is impossible and the efficacy of pharmacotherapy is limited.

To employ the therapeutic method, it is necessary to determine which allergen induces disease symptoms and to confirm the presence of an IgE-dependent mechanism (by means of skin prick tests and serum sIgE determinations).

In view of the effect exerted by AIT on the immune system, one should consider its possible effect on the course of the disease in patients suffering from concomitant immune diseases (especially autoimmune disorders). The presently employed therapies of allergic diseases, including AIT, have not been demonstrated to induce (or activate in well-controlled patients) autoimmune disorders.

Of great importance is the patient's collaboration, both when determining which allergens induce disease symptoms and in the course of treatment that spans several years. For the majority of patients, the optimum duration of immunotherapy should be 3–5 years. Visiting the doctor regularly at appointed times improves the safety and effectiveness of the treatment.

After each vaccination, a 30-minute observation at the minimum is mandatory – the patient needs to report each instance of ill-being and each disease symptom. Dangerous complications (if they do occur) develop mainly immediately after vaccination and this is why such an observation period is necessary. Later, within 24 h post-vaccination, the patient should avoid strenuous exercise, exposure to the sun, hot baths and

alcohol. During subsequent visits, it is necessary to inform the physician not only about any symptoms that occurred after the vaccinations, but also about any new ailments and medications the patient takes (some pharmaceuticals are contraindicated in the course of immunotherapy).

Allergen-specific immunotherapy is a safe treatment method. Reactions may develop at the vaccination site, such as itching, reddening or swelling. At times, some patients develop more extensive topical reactions which persist for 1–2 days. Local reactions are not dangerous, while generalized reactions (breathlessness, weakness, diffuse urticaria) require a thorough evaluation by a physician. Severe life-threatening generalized reactions occur very rarely, and then an appropriate, prompt treatment is necessary. **A good collaboration on the part of the patient is the most important element that plays a decisive role in treatment safety.**

without genetic background that would predispose to their developing such diseases. Genotypes with an increased presence of autoantibodies are known to be HLA class II DRB1*04 (DR4), DQB1*0302 (DQ8), HLA-Bw4 and HLA-DQ [14–18]. In the course of allergic diseases, one may observe the appearance of autoantibodies, e.g. against FcεRI, but often they are of no pathological significance or are responsible for the so-called conditioned autoimmunity. For this reason, it is extremely difficult to unambiguously determine whether a given patient will develop the process of autoimmunization [9].

Five groups of patients have been determined, in whom the recommendations being presently in force should be followed:

1. Group I – Patients without signs and symptoms of autoimmune diseases, with negative family history and negative genetic background.
2. Group II – Patients without clinical signs of autoimmune diseases, with positive family history and possibly with confirmed genetic background.

Recommendation: The patients may be subjected to AIT without any restrictions, following a general evaluation of their health status.

Recommendation: It is recommended to take a more detailed medical history and exercise caution when qualifying the patient for immunotherapy. In case of doubts as to development of an autoimmune disease – consults by appropriate specialists and/or additional tests that may include determinations of ANA, ANCA, RF, anti-SS-A/Ro, Hbs, anti-HCV and possibly HLA classes I and II genotype determination.

3. Group III – Patients with a diagnosed active disease understood as an active autoimmune process with a tissue reaction.

Recommendation: AIT is not recommended.

4. Group IV a – Patients with a diagnosed autoimmune disease, in complete remission, the disease involving a single organ, e.g. thyroid diseases, type I diabetes.

Recommendation: Well-controlled patients (euthyretic, with well-controlled diabetes) may be treated with AIT

Consent to a health service being performed

I hereby consent to be subjected to a health service in the form of treatment employing allergen-specific immunotherapy.

I have been provided exhaustive and understandable information on the following:

- contraindications to performing a therapeutic activity,
- alternate therapeutic modalities (if any)*
- course of treatment,
- origin, composition and mode of action of the preparation to be employed during the therapy,
- contraindications to employing allergen extracts in autoimmune diseases and immune disorders,
- typical and most common consequences and complications of the therapeutic activity, with special emphasis placed on such consequences and complications that occur very frequently or frequently**,
- rare consequences and complications known in the light of present medical knowledge,
- consequences of failure to initiate treatment, including consequences of initiating treatment later than the time defined by the physician as associated with the highest chance for success,
- detailed modes of behavior in the course of treatment and after its completion, including the necessity/prohibition of ** (e.g. taking medications, etc.).
- adverse medical events that may occur in association with interrupting the treatment,
- minimal duration of the therapy, which is necessary to achieve the anticipated effect in the form of,
- necessity of follow-up visits (e.g. every) during the therapy and after its completion.

I have been also given comprehensive information on all consequences and complications that may occur in association with failure to follow the orders of the physician during the therapy and after its completion.

Prior to initiation of the treatment, I have provided complete and truthful answers to questions asked by the physician while taking my medical history, addressing such issues as:

- my health status,
- adverse reactions that occurred in association with my taking medications,
- ongoing therapy of chronic diseases,
- being/not being pregnant,
- medications I am currently taking,
- dietary supplements and foodstuffs intended for particular nutritional uses,
- past surgical procedures/diagnostic procedures/therapeutic procedures,
- past injuries/traumas.

I do declare I have been informed that concealing any of the above-mentioned information is treated as the patient's contribution to harm occurrence, the said harm having among others the form of ill health, bodily harm and development of adverse medical events, for which neither the physician nor the healthcare entity shall be held responsible.

The information provided by the physician has been reliable and exhaustive and I have found it to be completely clear and understandable.

I am aware that the occurrence of negative consequences and complications of which I have been informed by the physician prior to initiation of the therapy does not entitle me to lodge claims for the payment of compensation*

I am also aware that the basis of compensation claims cannot have the form of disparity between the achievable therapeutic effect and my expectations.

During my conversation with the physician, I have had an opportunity to ask questions addressing the proposed therapeutic activities.

I do hereby declare I have taken cognizance of the above text and grant my informed consent to initiation of therapy. At the same time, I do consent to treatment with the preparation

Date and signature of the physician Date and signature of the patient/statutory representative *

.....

.....

*delete as appropriate

** detailed information is provided in the document entitled "Information for the patient".

In keeping with the Medical and Dental Profession Act of 5.12.1996 r., (i.e. Chart of Legal Acts, 2011, No, 277, item. 1634, with further amendments), a physician is obliged to inform the patient on foreseeable consequences and complications of the planned medical activities. Typical and most common complications should be understood as such consequences that are statistically the most frequent and can be foreseen in the light of the present medical knowledge. The occurrence of negative consequences and complications the presence of which is incidental, or consequences/complications that cannot be foreseen in the light of the present medical knowledge cannot be subject of claims lodged by the patient.

In case of patients aged 16 to 18 years of life, the consent to each health service needs to be granted both by the patient and his/her statutory representative (parent or legal guardian).

Fig. 1 – Consent to a health service being performed

Table I – Contraindications to employing allergen extracts in immunotherapy in autoimmune diseases and immune disorders as per the summary of product characteristics

Allergovit	Sclerosis multiplex, immune system diseases (e.g. autoimmune diseases, immune complex diseases, immune defects)
Alutard SQ	In patients with immunopathological conditions, such as immune complex diseases and immunodeficiency conditions
Catalet	Severe immune diseases or immunodeficiency conditions (excluding autoimmune disorders, e.g. type I diabetes and sclerosis multiples, where immunotherapy exerts a beneficial effect through specific inhibition or interruption of a pathological immune response by developing the state of tolerance)
Grazax	Neoplastic diseases or immune system diseases, e.g. autoimmune disorders, immune complex diseases or diseases with coexisting immunodeficiency
Novo-Helisen	Sclerosis multiplex, immune system diseases (e.g. autoimmune disorders, immune complex diseases, immunodeficiency conditions)
Oralair	Severe immunodeficiency or autoimmune disease
Perosall	Autoimmune diseases, clinically overt severe immunodeficiency conditions
Phostal	Immunodeficiency conditions, autoimmune disorders
Pollinex	Autoimmune diseases, e.g. dysfunctions of the liver, kidneys, nervous system or the thyroid, or rheumatoid arthritis, immunodeficiency conditions (including these resulting from treatment with immunosuppressant medications)
Purethal	Autoimmune disorders (e.g. rheumatic fever) Depressed immunity (e.g. in consequence of administration of immunosuppressant medications)
Staloral	Immunodeficiency conditions, neoplastic diseases, uncontrolled bronchial asthma, autoimmune diseases, concomitant treatment with beta-adrenolytic agents

following their granting informed consent and in collaboration with a specialist in a relevant specialty, e.g. an endocrinologist or a clinical immunologist.

5. Group IV b – Systemic or multi-organ disease, e.g. SLE, polyglandular failure syndromes (such as Schmidt's syndrome, etc.).

Recommendation: AIT is not recommended.

6. Group V – Other diseases with immunological background – e.g. celiac disease, psoriasis, albinism.

Recommendation: AIT is not recommended.

Conclusions

In every case, there is a need for a detailed, individualized analysis of the patient; following a scrutiny of the benefit/risk ratio, AIT should not be given up if there are no clear contraindications (Box 1).

Legal issues

1. A uniform consent to therapy (Fig. 1),
2. Contraindications to employing allergen extracts in immunotherapy in autoimmune diseases and immune disorders as per the summary of product characteristics (data issued by The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products (<http://www.urpl.gov.pl/drugs>) – as of December 20, 2014 (Tab. I).

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności./According to the order.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje./None declared.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje./None declared.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych./The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Haahtela T. What is needed for allergic children? *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:21-24.
- [2] Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit – the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:8.
- [3] Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:516-533.

-
- [4] Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725-732.
- [5] Jutel M, Akdis CA. Novel immunotherapy vaccine development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:557-563.
- [6] Jay DC, Nadeau KC. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:473.
- [7] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:621-631.
- [8] Soyka MB, van de Veen W, Holzmann D, Akdis M, Akdis CA. Scientific foundations of allergen-specific immunotherapy for allergic disease. *Chest* 2014;146:1347-1357.
- [9] Sabatos-Peyton CA, Verhagen J, Wraith DC. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 2010;22:609-615.
- [10] Burton BR, Britton GJ, Fang H, Verhagen J, Smithers B, Sabatos-Peyton CA, et al. Sequential transcriptional changes dictate safe and effective antigen-specific immunotherapy. *Nat Commun* 2014;5:4741.
- [11] Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:413-419.
- [12] Bozek A, Kozłowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:307-312.
- [13] Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc* 2012;33 (Suppl. 1):S96-S99.
- [14] Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2011;11:533-534.
- [15] Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother* 2013;13(Suppl.):11.
- [16] Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:347-353.
- [17] Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:39.
- [18] Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013;14:301-323.