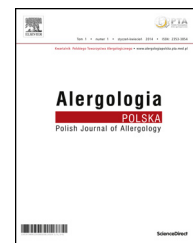


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

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

Praca poglądowa/Review

Międzynarodowy konsensus dotyczący immunoterapii alergenowej – ICON AIT 2015

International Consensus On Allergen Immunotherapy – ICON AIT 2015

Andrzej Emeryk^{1,*}, Małgorzata Emeryk²¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie, kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, Lublin, Polska² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jacek Roliński, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 08.01.2016

Zaakceptowano: 18.01.2016

Dostępne online: 06.02.2016

Słowa kluczowe:

- międzynarodowy konsensus
- alergia
- immunoterapia alergenowa
- alergiczny nieżyt nosa
- astma
- alergia pokarmowa
- atopowe zapalenie skóry

Keywords:

- International consensus
- Allergy
- Allergen immunotherapy
- Allergic rhinitis
- Asthma
- Food allergy
- Atopic dermatitis

A B S T R A C T

The aim of the article is to present the main recommendations relating to the application of allergen immunotherapy (AIT) in various allergic diseases contained in international consensus on allergy immunotherapy (ICON) published in 2015. There is practically no controversy about the use of AIT in the treatment of allergic rhinitis and allergic asthma in children and adults, but for atopic dermatitis (especially in adults) or food allergy (in children and adults), the indications for AIT are not well defined.

© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Chodźki 2, 20-095 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 7185477.

Adres email: andrzejemeryk@plusnet.pl (A. Emeryk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2016.01.003>

2353-3854/© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Immunoterapia alergenowa (*Allergen immunotherapy*; AIT) jest, obok leczenia farmakologicznego i karencji alergenowej, elementem postępowania terapeutycznego w chorobach alergicznych o mechanizmie IgE-zależnym. AIT to obecnie jedyna metoda mogąca zmienić naturalny przebieg choroby alergicznej poprzez [1-3]:

- prewencję rozwoju astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa (ANN),
- zapobieganie rozwojowi nowych uczuleń (u chorych z alergią wziewną) oraz
- indukcję alergenowo specyficznego tolerancji (u chorych z alergią wziewną lub/i alergią pokarmową).

Wstępne sugestie wskazują na inne możliwości prewencyjnego działania AIT, zwłaszcza u dzieci [4-6]: zapobieganie rozwojowi chorób alergicznych u osób zdrowych z uczuleniem (sensytyzacją) IgE-zależnym, wstrzymanie rozwoju innych chorób alergicznych u dzieci z wczesnymi objawami choroby alergicznej, takimi jak atopowe zapalenie skóry (AZS) lub alergię pokarmową (AP), a także zapobieganie rozwojowi ANN u chorych na astmę.

W ostatnich kilku latach pojawiło się szereg ważnych konsensusów, przewodników lub stanowisk dotyczących roli AIT w takich chorobach alergicznych, jak ANN, astma, AZS, alergię na jad owadów błonkoskrzydłych [7-12]. Dysponujemy również trzema polskimi stanowiskami, które opracowali eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) [13-15]. Są to:

1. *Swoista immunoterapia alergenowa*. Opracowanie pod patronatem ZG PTA przez Komisję ds. Standardów ZG PTA (2006),
2. *Immunoterapia podjęzykowa*. Stanowisko Sekcji Immunoterapii Alergenowej PTA (2014),
3. *Immunoterapia alergenowa w alergii pokarmowej*. Stanowisko Sekcji Immunoterapii PTA i Sekcji Pediatrii PTA (2014).

Jednakże napływające nowe dane z dobrze kontrolowanych badań klinicznych, dotyczące przede wszystkim immunoterapii alergenowej podjęzykowej (SLIT) i doustnej (OIT), powodują konieczność szybkiej nowelizacji dotychczasowych konsensusów i stanowisk. Na przykład w roku 2015 w bazie PubMed umieszczono 25 oryginalnych publikacji dotyczących AIT, w tym 15 dotyczyło SLIT lub OIT [16]. Jednym z najważniejszych i najnowszych dokumentów tego typu w skali globalnej jest międzynarodowy konsensus dotyczący AIT (*International Consensus On Allergen Immunotherapy*; ICON AIT). Został on opublikowany w połowie 2015 roku [17].

Celem artykułu jest przybliżenie najważniejszych zaleceń dotyczących stosowania AIT w różnych chorobach alergicznych (z wyjątkiem alergii na jad owadów błonkoskrzydłych) zawartych w tym konsensusie. ICON AIT przygotował zespół wybitnych ekspertów z Europy, USA, Azji, Australii i Afryki, a dokument jest firmowany przez 4 naukowe towarzystwa: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, *American College of Allergy, Asthma & Immunology* oraz *World Allergy Organization*. W tworzeniu tego dokumentu wykorzystano wyniki najlepszych publikacji oryginalnych, dane z 26 dotychczas opublikowanych krajowych i międzynarodowych konsensusów i przewodników oraz opinie ekspertów. Inną zaletą omawianego opracowania jest jego przydatność jako

źródła informacji dla pracowników służby zdrowia zajmujących się chorymi na choroby alergiczne. Jednocześnie ICON AIT 2015 przedstawia liczne uzasadnienia dla zapewnienia lepszego dostępu do AIT w oparciu o zdrowie publiczne i do prawidłowo prowadzonych analiz farmako-ekonomicznych, które mogą być wykorzystane przez decydentów. Ponadto wnioski i podsumowanie zawarte w tej publikacji są przygotowane na tyle elastycznie, że mogą być modyfikowane w oparciu o regionalną (krajową) dostępność do diagnostyki i terapii chorób alergicznych. Zapewne będą też pomocne przy tworzeniu nowych polskich standardów (wytycznych) dotyczących immunoterapii alergenowej przygotowywanych przez ekspertów PTA w roku 2016.

Dlaczego IA jest zbyt rzadko stosowana?

Autorzy dokumentu starali się znaleźć wyjaśnienie dla kwestii rzadkiego stosowania AIT u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do immunoterapii alergenowej. Sytuacja ta występuje w bardzo wielu krajach (nawet tam, gdzie preparaty do SCIT i SLIT są refundowane), w tym także w Polsce. Eksperci ICON AIT 2015 wskazują na:

1. brak powszechnej zgodności co do udokumentowanej efektywności AIT,
2. niedostateczne dane co do opłacalności AIT,
3. zróżnicowanie w poziomie wykształcenia lekarzy zajmujących się chorymi na schorzenia alergiczne,
4. brak dostatecznej świadomości i wiedzy o AIT w populacji ogólnej,
5. różne sposoby kwalifikacji chorych do AIT,
6. różnorodne schematy aplikacji preparatów lub/i różna dostępność produktów stosowanych w AIT.

Sposoby prowadzenia AIT

Aktualnie zalecane są 2 metody aplikacji wyciągów alergenowych lub alergoidów: SCIT i SLIT. Można je stosować wg protokołu klasycznego, metodą podań zgrupowanych lub metodą *rush* (wyjątkowo *ultra-rush*). Zwyczajowy czas trwania AIT to, w zależności od choroby, 3-5 lat. Autorzy omawianego opracowania wskazują, że AIT jest równie efektywna u chorych z pojedynczym uczuleniem, jak i u chorych uczulonych na wiele alergenów (przy wyborze alergenu istotnego klinicznie dla AIT). Jednocześnie wyraźnie podkreślają, że wszystkie opublikowane badania kontrolowane placebo ze SCIT lub SLIT dotyczą ekstraktów pojedynczych alergenów. W przypadku mieszanin alergenowych istnieją niespójne dowody dotyczące efektywności takich preparatów. Alternatywą dla mieszanin alergenowych jest podawanie produktów z różnymi alergenami aplikowanymi w różnym czasie lub w różnych miejscach podawania.

Immunoterapia alergenowa w ANN

- AIT jest wskazana w terapii ANN okresowego/przewlekłego o umiarkowanym/ciężkim przebiegu. Jest szczególnie efektywna u chorych, u których brak istotnej poprawy po

zastosowaniu właściwej farmakoterapii. Dostępne i zalecane są ekstrakty alergenowe pyłków traw, drzew, chwastów, roztoczy kurzu domowego, pleśni i sierści zwierząt.

- AIT poprawia wszystkie zmienne kliniczne u chorych na ANN, w tym objawy oczne oraz wykazuje wyraźną przewagę farmako-ekonomiczną nad innymi terapiami.
- AIT poprawia istotnie jakości życia chorych zależną od choroby, stanowi postępowanie prewencyjne progresji ANN w kierunku astmy oraz redukuje rozwój nowych uczuleń.
- Zalecany czas prowadzenia AIT w ANN to 3 lata (zarówno dla SCIT, jak i SLIT).
- SLIT jest bezpieczna i efektywna u dzieci, nawet w wieku od 3. r.ż.
- Istnieje ciągle potrzeba przeprowadzenia nowych, dobrze zaplanowanych badań klinicznych, łącznie z badaniami u dzieci, z naciskiem na ocenę długoterminowej efektywności AIT (SCIT i SLIT). Europejska Agencja ds. Leków (EMA) sformułowała niedawno kryteria dla przeprowadzania takich badań.

Immunoterapia alergenowa w astmie

- Endotypowanie astmy może prowadzić do indywidualizacji postępowania łącznie z wyborem chorych najlepiej odpowiadających na AIT.
- Przegląd badań dokonany przez FDA wykazał umiarkowane do wysokich (nieco słabsze u dzieci) dowody na efektywność zarówno dla SCIT, jak i SLIT u chorych na astmę, ze słabymi dowodami na przewagę którejś z tych metod.
- Systematyczny przegląd badań dotyczących SLIT dostarcza silnych dowodów na poprawę w przebiegu klinicznym astmy (objawy) vs komparator, lecz jedynie umiarkowanych dowodów na spadek zużycia leków przeciwastmatycznych.
- W trakcie terapii metodą SCIT lub SLIT dochodzi do redukcji dawek GKS niezbędnych dla utrzymania kontroli astmy.
- Wg GINA 2014, efektywność AIT u astmatyków jest ograniczona (dowód kategorii A) i porównywalna z farmakoterapią. Korzyści z AIT należy rozważyć w aspekcie ryzyka skutków ubocznych, niedogodności terapii i kosztów poniesionych przez długi czas jej stosowania (dowód kategorii D).
- Ciężka lub niekontrolowana astma jest głównym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu lub ciężkich reakcji ubocznych. Stąd też taka astma jest najważniejszym przeciwskazaniem dla SLIT lub and SCIT.
- Wszyscy chorzy poddawani AIT (SCIT) powinni być obserwowani typowo przez przynajmniej 30 minut po iniekcji.
- Czas trwania AIT w astmie jest ciągle kwestią sporną (3-5 lat).
- Potrzebne są nadal badania kliniczne o wysokiej jakości, aby odpowiedzieć na pytania dotyczące wyboru optymalnych dawek mogących zmodyfikować istotnie przebieg astmy i wykazujących lepszą opłacalność w porównaniu z terapią standardową.

Immunoterapia alergenowa w AZS

- Nadal istnieją kontrowersje co do potencjalnej roli AIT jako interwencji terapeutycznej u pacjentów z AZS i nadwrażliwością na alergeny wziewne.
- Niedawny przegląd systematyczny wykonany metodą GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) wykazał poprawę w przebiegu objawów klinicznych choroby.
- Ostatnio dokonana metaanaliza badań klinicznych wskazała na umiarkowany poziom dowodów skuteczności AIT w AZS.
- Jedynie badanie z zastosowaniem SLIT z alergenami roztoczy kurzu domowego u dzieci z łagodną/umiarkowaną postacią AZS wykazało pozytywny wpływ na zmienne kliniczne.
- Nie obserwuje się zaostrzenia AZS w przebiegu lub po zakończeniu AIT.

Immunoterapia alergenowa w alergii pokarmowej

- Badania z użyciem OIT lub SLIT z alergenami orzechów ziemnych, mleka i jaj u chorych z alergią pokarmową są (jedynie) obiecujące. Ostatnio opublikowano pierwsze badanie kliniczne ze SCIT nad bezpieczeństwem hipoalergicznego mutantu parwalbuminy ryb w leczeniu alergii na ryby.
- OIT przy użyciu surowych lub zmodyfikowanych ciepłem pokarmów wydaje się być bardziej skuteczna niż SLIT.
- Dobra odpowiedź kliniczna na AIT łączy się z dłuższym czasem stosowania IA oraz tolerancją większej dawki pokarmu.
- Aktualny przewodnik EAACI nie zaleca stosowania AIT w alergii pokarmowej w rutynowej praktyce klinicznej ze względu na wysokie ryzyko objawów ubocznych (w tym anafilaksji) (III poziom dowodów, siła zaleceń D).
- AIT w alergii pokarmowej powinna być przeprowadzana jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach klinicznych, które dysponują dobrze przeszkolonym personelem i mają odpowiednie wyposażenie. AIT powinna być prowadzona wg protokołu klinicznego zaaprobowanego przez lokalny komitet bioetyczny.

SCIT czy SLIT?

- Zidentyfikowano kilka istotnych czynników ryzyka ciężkich systemowych reakcji w przebiegu SCIT. Brak dotychczas takich danych w przypadku SLIT.
- Zarówno SLIT, jak i SCIT mają akceptowalny profil bezpieczeństwa, jeśli są stosowane we właściwych warunkach.
- Większe bezpieczeństwo SLIT umożliwia podawanie (szczepionki) poza ośrodkami opieki medycznej. SCIT jest rekomendowany jedynie do specjalistycznych ośrodków medycznych (odpowiednio przeszkolony personel, wyposażenie w odpowiedni sprzęt umożliwiające szybkie rozpoznanie i natychmiastowe leczenie ewentualnych reakcji anafilaktycznych).

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015;8:17.
- [2] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-948.
- [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] Dhami S, Nurmatov U, Halken S, Calderón MA, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergic disease: protocol for a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015 Dec 12. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12524>.
- [5] de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-589.
- [6] Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, Clayton B, Pearson S, Michaelis L, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015. S0091-6749(15)00654-5.
- [7] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-1296.
- [8] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- [9] Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-1167.
- [10] Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-1288.
- [11] Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen specific immunotherapy in IgE-mediated allergic disease. *Allergol J Int* 2014;23:282-319.
- [12] Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-1193.
- [13] Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii – Część IV. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegląd Alergologiczny* 2005;2:43-49.
- [14] Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, et al. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa – stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergol* 2014;1:30-37.
- [15] Emeryk A. Immunoterapia alergenowa w alergii pokarmowej. Stanowisko Sekcji Immunoterapii PTA i Sekcji Pediatrycznej PTA. *Alergia* 2014;4:12-13.
- [16] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.allergenimmunotherapy2015>
- [17] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-568.