

Allergen immunotherapy – indications and contraindications



**Plamena Novakova,
MD**

Clinic of Clinical
Allergology,
Aleksandrovska
hospital, Sofia, Bulgaria

Allergic diseases are a serious burden for the patients and their families and often are a challenge to the healthcare professionals. Although a considerable number of allergic patients manage to achieve disease control and good quality of life with pharmacotherapy and avoidance strategies, allergic inflammation persists. This is a risk factor for the development of new sensibilizations and organ involvement. The only treatment which can overcome these issues is the allergen immunotherapy (AIT). AIT significantly reduces allergic symptoms, the need for symptomatic treatment and improves quality of life. This is the only therapeutic approach with a long-term benefit after treatment's discontinuation. There are well defined indications for AIT, as well as clinical contraindications that must be taken into consideration before AIT initiation. Therefore, a personalized approach for every patient is needed.

keywords:

allergen immunotherapy, management, indications, contraindications

АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

Показания и противопоказания



**д-р Пламена
Новакова**

Клиника по клинична
алергология, УМБАЛ
„Александровска“,
гр. София

Ключови думи:

*алергенна
имунотерапия,
поведение,
показания,
противопоказания*

Алергичните заболявания представляват сериозна тежест за пациентите и техните семейства, а справянето с тях често е предизвикателство за клинициста. Една немалка част от алергично болните успяват да постигнат контрол на заболяването си и добро качество на живот посредством фармакотерапия или стратегии за избягване на контакт с алергена. За съжаление обаче, подлежащото алергично възпаление персистира. Това е свързано с риск от поява на нови сенсibiliзации и засягане на нови органи. Единственото лечение, което може да се справи с това, е алергенната имунотерапия (АИТ). Доказано е, че АИТ сигнификантно редуцира симптомите на алергичното заболяване, нуждата от фармакотерапия, както и значително подобрява качеството на живот на пациентите. Това е единственият подход, който осигурява дълготраен ефект и след приключване на лечението. Съществуват точно определени показания за провеждането на АИТ, както и противопоказания, които трябва да се познават и анализират за всеки отделен случай. В определен смисъл това прави подхода към отделния пациент персонализиран.

АИТ представлява въвеждане в организма на пациента на постепенно повишаващи се дози алергенен екстракт до достигане на поддържаща доза с цел изграждане на клинична и имунологична толерантност на atopично болния при следващ контакт със същия алерген. Преди започването на АИТ е необходимо доказването на IgE сенсibilизация към конкретен алерген. Алергологът е специалистът, който може да оцени клиничната значимост на сенсibilизацията, т.е. съответствието между положителните кожни проби (и/или специфични IgE в серума) и клиничната изява при пациента. След извършване на тази оценка алергологът може да назначи АИТ. По начина си на приложение, АИТ бива субкутанна или сублингвална. Субкутанната имунотерапия представлява подкожно инжектиране на алергенен екстракт по определена схема, а сублингвалната имунотерапия е под формата на сублингвални капки или на таблетки. И двата вида имунотерапия са с доказана ефективност и много добър профил на безопасност. Изборът за това коя от двете форми на АИТ ще се провежда при конкретния пациент зависи от различни фактори като: преценка на специалиста, лични предпочитания на пациента, вид алерген, с който ще се провежда АИТ, цена, достъпност на пазара. АИТ се провежда в две фази: начална (изграждаща) и поддържаща.

При какви случаи е показана АИТ?

Алергия след ужилване от насекоми (Hymenoptera venom allergy)



Алергичните реакции след ужилване се дължат на насекоми от разред Нупепортега – медоносна пчела, оса, стършел, огнена мравка. Клиничните прояви могат да бъдат от леки локализирани кожни реакции до умерено-тежки/тежки с животозастрашаващ анафилактичен шок. Единственият подход, за да се избегне бъдеща алергична реакция е провеждането на имуноterapia.

АИТ е показана при:

- Възрастни/деца с анамнеза за системна алергична реакция след ужилване и клинично значима сенсibiliзация – положителна кожна проба и/или серум-специфични IgE.
- Пациенти с генерализирани кожни симптоми след ужилване (еритем, ангиоедем, уртикария) и потвърдена от тестване сенсibiliзация, при които има висок риск от повторна експозиция на съответното насекомо и/или ако оплакванията сериозно влошават качеството на живот^[1].
- АИТ би могла да се проведе при повтарящи се и притеснителни за пациента местни алергични реакции след ужилване, тъй като е доказано, че намалява размера на реакцията и нейната продължителност. В такива случаи обаче трябва много внимателно да се прецени съотношението цена/полза. Липсват данни за педиатричната популация^[2].

Алергичен риноконюнктивит

Алергичният риноконюнктивит е Ig-E медирано възпалително заболяване на носа и очите, което възниква при контакт с алерген и протича с кихане, ринорея, назална конгестия, сърбеж и сълзене в очите, конюнктивална инфекция. Това е

най-честото алергично заболяване. Засегната е около 30% от общата популация. Само в Европа от алергичен риноконюнктивит страдат приблизително 100 милиона души, а в глобален мащаб – около 500 млн.^[3]

АИТ при алергичен риноконюнктивит води до сигнификантно намаляване на назалните и очни симптоми, нуждата от симптоматично лечение, подобрява се качеството на живот. Това е единственият подход, който осигурява дълготраен ефект и след приключване на терапията. АИТ осигурява траен контрол върху симптомите, намалява риска от нова сенсibiliзация и прогресията на алергичен ринит към бронхиална астма^[4,5].

АИТ при алергичен риноконюнктивит е показана, когато са налице следните критерии^[6]:

- Наличие на анамнеза за сезонен или целогодишен алергичен ринит/конюнктивит.
- Доказана клинично значима сенсibiliзация (положителни кожни проби и/или серум-специфични IgE) към един или повече инхалаторни алергени, контактът с които предизвиква симптоми на заболяването.
- Умерено-тежки/тежки симптоми, които нарушават дневната активност или съня, и които персистират въпреки адекватна фармакотерапия (пр. антихистамини, назални кортикостероиди) и/или стратегии за избягване на алергена.
- Във връзка със способността на АИТ да променя естествения ход на алергичното заболяване и да редуцира риска от развитие на бронхиална астма до 2 години след преустановяване на имуноterapia, АИТ може да се прилага и при

по-леки форми на алергичен риноконюнктивит.

Често пациентите с алергичен ринит имат и коморбидна астма. Имуноterapia може да доведе и до подобрене на астма симптомите. Когато е контролирана, лечката към умерено-тежката астма не заплашва безопасността на АИТ. Все по-често се публикуват доказателства за позитивното влияние на имуноterapia върху симптомите от бронхиална астма при пациенти с респираторна алергия. АИТ е включена в последната ревизия на Глобалната инициатива за астма (GINA) като възможна допълнителна терапевтична опция при пациенти с ненапълно контролирана астма и алергичен риноконюнктивит с доказана клинично значима сенсibiliзация към микрокърлежите на домашния прах и FEO1>70%^[7].

IgE-медирана хранителна алергия

През последните няколко десетилетия хранителната алергия се оформила като значим медицински проблем, засягащ около 8% от децата и 5% от възрастните^[8]. Настоящото поведение при хранителна алергия е избягване на съответната храна, както и обучение на пациентите на поведение в случай на алергична реакция. АИТ е потенциално средство за излекуване на хранителна алергия, което може да повиши количеството толерирана от пациента храна, да предотврати появата на алергични симптоми и да намали риска от животозастрашаващи алергични реакции.

АИТ при хранителна алергия е показана в следните случаи^[9]:

- Персистираща алергия към краве

мяко, яйце или фъстък при деца на 4-5-годишна възраст. Към момента липсват достатъчно доказателства за ползите на АИТ при възрастни пациенти >18 год. и при хранителна алергия към грузи, различни от изброените храни.

- Доказана IgE-медицирана хранителна алергия: положителни кожни проби и/или серум-специфични IgE, провокационна проба с подозираната храна.

АИТ при IgE-медицирана алергия е продължителна, изисква специално обучение и опитен в провеждането ѝ персонал, отговорност от страна на пациента и не е лишена от странични реакции. В България понастоящем не се провежда имуноterapia при хранителна алергия.

Противопоказания за АИТ

Противопоказанията за провеждане на АИТ се разделят на „абсолютни“ и „относителни“ (Табл. 1). Провеждане на този тип лечение при пациент, у когото са налице относителни контраиндикации е оправдано тогава, когато ползите от терапията са повече от рисковете^[10].

Кои са най-честите противопоказания за провеждане на АИТ?

Неконтролирана астма

Контролираната бронхиална астма не е противопоказание за провеждане на имуноterapia^[10]. Мета-анализи доказват, че АИТ сигнификантно редуцира астма симптомите и нуж-

дата от фармакоterapia, както и подобрява белогробната функция при пациенти с респираторна алергия^[10]. Наличието на коморбидна астма не увеличава честотата на нежеланите лекарствени реакции (НР) при пациенти на АИТ.

Не така стои въпросът с тежката/неконтролирана астма. Неконтролираната астма е доказан рисков фактор за по-чести и по-тежки нежелани реакции при АИТ с инхалаторни алергени. Все още са ограничени данните върху ефикасността на АИТ при такъв тип пациенти, поради което се приема, че:

- Тежката неконтролирана астма е абсолютна контраиндикация за провеждане на АИТ.
- Частично контролираната астма е относителна контраиндикация.
- Контролираната астма НЕ е контраиндикация за АИТ.

Автоимунни заболявания (АИЗ)

Когато става въпрос за провеждане на АИТ при пациенти с АИЗ, повечето специалисти се въздържат от това. Няма доказателства, че АИТ води до поява на АИЗ, както и че е по-малко ефикасна при такива пациенти. Въпреки докладваните единични случаи на поява на васку-

лит след субкутанна имуноterapia, то липсва потвърждение за такава връзка в по-мощни проучвания^[10]. Липсват и контролирани проучвания за влиянието на АИЗ върху ефикасността и безопасността на АИТ. Поради липсата на достатъчно данни за момента се приема, че:

- АИЗ в активна форма е абсолютна контраиндикация.
- АИЗ в ремисия е относителна контраиндикация.

Малигнени заболявания

Липсват публикувани доказателства относно влиянието на АИТ върху противотуморната терапия, както и имунологичните взаимодействия между двата вида лечение. Няма и контролирани проучвания за ефективността и рисковете от провеждане на имуноterapia при пациенти с малигнени неоплазми^[10]. Поради липсата на достатъчно данни за ефекта и сигурността, както и по етични причини:

- Малигнените заболявания са абсолютна контраиндикация за АИТ.
- При високорискови пациенти (с мастоцитоза, анамнеза за анафилаксия) с инсект алергия, би могла да се проведе АИТ след преценка на полза/риск.

| таблица 1 | |
|--|----------------------------------|
| ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ | |
| Абсолютни | Относителни |
| 1. Неконтролирана астма | 1. Частично контролирана астма |
| 2. Активно злокачествено заболяване | 2. Бета-блокери и АСЕ-инхибитори |
| 3. СПИН | 3. ССЗ |
| 4. Деца <2 год. | 4. HIV-инфекция |
| 5. Начало на АИТ по време на бременност | 5. Психиатрични заболявания |
| | 6. Имуносупресивна терапия |
| | 7. Деца 2-5 год. |

Бета-блокери

Бета блокадата силно променя фармакотерапевтичното действие на епинефрин/адреналин, като увеличава нуждите от тях с до 80 пъти. Това значително може да попречи на оказването на спешна медицинска помощ в случай на анафилаксия. Още повече, блокирането на β_1 и β_2 -действието на епинефрина, може да стимулира α -адренергичните и ваготоничните рефлексии, което води до бронхоконстрикция и брадикардия^[10].

- Бета-блокерите са относителна контраиндикация за АИТ с инхалаторни алергени.
- На база преценката полза/риск и във връзка с публикуваните в литературата данни от проучвания, бета-блокерите не са противопоказание за провеждане на АИТ при инсект алергия.
- Препоръчително е замената на бета-блокери с медикаменти от друга група, ако това е възможно.

АСЕ-инхибитори

Доказано е, че приемът на АСЕ-инхибитори може да доведе до значителна хипотензия в случай на инсект алергия. Съществуват и данни, че АСЕ-инхибиторите могат да намалят ефикасността на АИТ, както и да увеличават риска от анафилаксия при инсект алергия^[10].

- АСЕ-инхибиторите НЕ са противопоказани при АИТ с респираторни алергени.
- АСЕ-инхибиторите са относително противопоказание при АИТ с инсектна отрова.

Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)

ССЗ не са контраиндицирани при АИТ по повод инсект алергия. Те са

относително противопоказани при АИТ с респираторни алергени. Преди започване на АИТ е необходима преценка на полза/риск, оценка на сърдечно-съдовия статус от специалист кардиолог и преценка на риска от анафилаксия^[10].

Деца ≤ 5 години и бременни

Ограничената способност на децата ≤ 5 год. да съобщават за евентуални симптоми на анафилаксия или нежелани реакции в хода на АИТ, затруднява провеждането на имуноterapia.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти на АИТ върху плода при бременност. АИТ контролира симптомите на майката, които пък имат влияние и върху здравето на плода. И въпреки че е доказано, че честотата на преждевременното раждане, аборт, токсемия в хода на АИТ е сходна с тази в общата популация, са необходими повече данни относно безопасността на АИТ при бременните^[10].

- 0-2-годишна възраст е абсолютна контраиндикация за провеждане на АИТ.
- 2-5-годишна възраст е относителна контраиндикация.
- За >5 -годишните деца важат същите правила на АИТ, както и за възрастните.
- Стартиране на АИТ в хода на бременността е абсолютна контраиндикация.

Продължаването на АИТ (поддържащата фаза) и след забременяване не е противопоказание и се толерира добре от бременната жена.

Други противопоказания

- Добрата комуникация между ле-

кар и пациент е в основата на успешната и безопасна АИТ. Поради това пациенти с психични или други заболявания, които не могат ефективно да комуникират със своя лекар, не са подходящи кандидати за АИТ.

- Приложението на имunosupресивни медикаменти може да има сериозно неблагоприятно въздействие върху ефективността на АИТ и затова тези лекарства се приемат за относително противопоказание.
- Абсолютно противопоказание е приложението на АИТ при СПИН.
- Наличието на HIV-инфекция се приема за относителна контраиндикация.

АИТ трябва да се назначава съобразно индивидуалното състояние на всеки един алергичен пациент и след оценка на показанията и противопоказанията за провеждането ѝ. Така АИТ дава шанс на пациентите не просто да овладеят симптомите, но и да излекуват алергичното си заболяване. ■

Книгопис:

1. Sturm GJ et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. 2018 Apr;73(4):744-764.
2. Golden DB et al. Venom immunotherapy reduces large local reaction stings. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1371-1375.
3. Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update Allergy 2008; 63:Supl 86 9-160.
4. Novakova S, Novakova P, Yakovliev P, et al. A three-year course of house dust mite allergen immunotherapy appears effective in controlling the symptoms of allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2018; 32(3): 147-152.
5. Wahn U. Preventing new sensitization and asthma onset by allergen immunotherapy: the current evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;17(6):443-446.
6. Roberts G et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018 Apr;73(4):765-798.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019. Available from www.ginasthma.org
8. Nwaru BI et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:992-1007.
9. Pajno GB et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018 Apr;73(4):799-815.
10. Pitsios C et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy 2015; 70: 897-909.
11. Novakova P et al. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. J Asthma. 2019 Oct 31:1-8.