

Objawy niepożądane w przebiegu immunoterapii przedsezonowej preparatem Pollinex[®] + Rye u pacjentów uczulonych na pyłki drzew i/lub traw - badanie wieloośrodkowe

Side-effects of preseasonal immunotherapy with Pollinex[®]+ Rye in tree and grass pollen sensitive patients – a multicenter study

MAREK L. KOWALSKI ^{1/}, KRZYSZTOF BUCZYŁKO ^{2/}, DARIUSZ JURKIEWICZ ^{3/}, PIOTR KUNA ^{4/},
JÓZEF MAŁOLEPSZY ^{5/}, BARBARA ROGALA ^{6/}, BARBARA MAJKOWSKA-WOJCIECHOWSKA ^{1/}

^{1/} Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej AM, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

^{2/} Zakład Alergologii, Instytut Medycyny Wewnętrznej WAM, Plac Hallera 1, 90-647 Łódź

^{3/} Klinika Otolaryngologii Centralnego Szpitala Klinicznego WAM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

^{4/} Klinika Pneumonologii i Alergologii AM, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

^{5/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

^{6/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiej AM, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

Celem pracy była analiza występowania objawów niepożądanych w trakcie przedsezonowej immunoterapii u pacjentów uczulonych na pyłki drzew i/lub traw. Immunoterapia przedsezonowa preparatem Pollinex[®] i Pollinex[®]+Rye monitorowana była w roku 1999 u 112 pacjentów uczulonych na pyłki drzew i traw w siedmiu poradniach alergologicznych na terenie Polski. „Duże natychmiastowe reakcje miejscowe”, definiowane jako bąble o średnicy większej niż 5 cm u dorosłych i 3 cm u dzieci do 12 roku życia zaobserwowano po 1,2% wstrzyknięć, a objawy minimalne u 12% po pierwszym i u 3% po szóstym wstrzyknięciu szczepionki. Duże opóźnione reakcje miejscowe, odnotowano po 4,9% wstrzyknięć. Objawy opóźnione, „minimalne” (obrzęk w miejscu iniekcji, ból i świąd ramienia, rumień w miejscu szczepienia, cierpienie i mrowienie ramienia) zarejestrowane przez pacjentów, między 2 a 24 godziną po szczepieniach, wystąpiły po 19% wszystkich wstrzyknięć. Niepożądane późne reakcje ogólne wystąpiły po 1,46% wstrzyknięć (były to: nieżyt spojówek, świąd całego ciała, kichanie, uczucie osłabienia i „rozbitcia”, senność, wzrost temperatury ciała, obrzęk stawów, ból głowy, ból w klatce piersiowej, zaburzenia widzenia). Częstość niepożądanych objawów malała po kolejnych iniekcjach. Nie zaobserwowano istotnych różnic między wartościami PEF mierzonymi przed i po 1 godz., po pierwszych 6 iniekcjach, natomiast po siódmej iniekcji średnia wartość PEF istotnie obniżyła się o 9 l (p < 0,01), jednak u żadnego pacjenta nie było duszności.

Badania nasze potwierdziły, że immunoterapia preparatami Pollinex jest postępowaniem bezpiecznym, wiążącym się z niewielką liczbą objawów ubocznych o charakterze łagodnym.
Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(1), 45-50

Słowa kluczowe: immunoterapia swoista, objawy uboczne, pyłkowica

This study was aimed to analyze incidence of adverse symptoms in the course of preseasonal immunotherapy in patients allergic to tree or/and grass pollens. The preseasonal immunotherapy with Pollinex[®] and Pollinex[®]+Rye was studied in 1999 and it included 112 patients with tree and grass pollen allergy in seven out-patient allergy departments throughout Poland. “Large immediate local reactions”, defined as the induration of more than 5 cm diameter in adults and 3 cm in children up to 13 yr. old were noted in 1.2% of injections. Minor reactions were observed in 12% and 3% after the first and sixth vaccine injection, respectively. Large delayed local reactions were found in 4.9% of total number of injections. The delayed “minimal” symptoms, (edema at injection site, pain and itching in forearm, rash at injection site, arm paresthesia) were noted by 19% of all patients between 2 and 24 hours after the vaccine administration. Late-onset systemic reactions were observed in 1.46% cases (including conjunctivitis, skin itching, sneezing, sense of general weakness and distortion, increased body temperature, headaches, painful joints, chest pains, disordered vision). The incidence of side-effects decreased along with subsequent injections. No significant changes of PEF measured prior to and an hour after the first six injections were found. However, the mean PEF measured after seventh injection was significantly decreased by 9 l (p < 0.01), even if none of the patients studied experienced dyspnea.

This study confirmed that Pollinex immunotherapy is a safe procedure involving minor number of mild side effects.
Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(1), 45-50

Key words: specific immunotherapy, side effects, pollenosis

Autorzy, składają podziękowanie następującym lekarzom biorącym udział w naborze pacjentów i prowadzeniu obserwacji:

A.ANTCZAK ^{4/}, P.BIAŁASIEWICZ ^{4/}, E.BOGACKA ^{5/}, C.CHWAŁA ^{2/}, R.GAWLIK ^{6/}, K.GIETKIEWICZ ^{5/}, K.GONDOROWICZ ^{4/}, D.KARDAS-SOBANTKA ^{4/}, S.KOSIŃSKI ^{1/}, W.PIETRAS ^{4/}, W.PIOTROWSKI ^{4/}, M.ROŻNIECKA ^{4/}, M.NOWAKOWSKI ^{6/}, M.MARSZAŁKA ^{5/}, G.STASIAK ^{2/}, E.STAROSTECKA ^{2/}, A.WILKOWSKA ^{1/}, G.WOSZCZEK ^{1/}, B.ZIELNIK ^{3/}

Immunoterapia swoista uważana jest za przyczynową metodę leczenia alergii IgE-zależnych. Przy właściwym doborze pacjentów jest zwykle terapią efektywną, umożliwiającą zmniejszenie odpowiedzi na alergeny, a w konsekwencji wygaszenie zapalenia alergicznego [3-6]. W alergii, związanej z nadwrażliwością typu I (IgE-zależnej), w której między innymi zaburzona jest równowaga limfocytów pomocniczych Th₁/Th₂, immunoterapia swoista prowadzi do jej przywrócenia oraz rozwoju tolerancji immunologicznej [7-10]. Istnieją dane wskazujące, że immunoterapia swoista ma także działanie modyfikujące przebieg historii naturalnej alergii atopowej [9-11]. Ciągły postęp technologiczny i modyfikacja preparatów alergenowych, umożliwia ich standaryzację oraz wpływa na ich większą skuteczność terapeutyczną i lepszą tolerancję. W nowoczesnych szczepionkach, do jakich należą preparaty Pollinex[®] i Pollinex[®]+Rye, nośnikami dla alergenów, czyli chemicznie zmodyfikowanych alergenów jest L-tyrozyna, a więc aminokwas naturalnie obecny w organizmie.

Immunoterapia przedsezonowa w alergii na pyłki roślin jest najszerzej stosowaną formą terapii chorób atopowych. Stosowana według ściśle określonych wskazań i przez odpowiednio długi okres czasu, stanowi skuteczny sposób leczenia, łagodzący przebieg alergicznego sezonowego nieżyty nosa i astmy atopowej. Jednym z ograniczeń stosowania immunoterapii jest ryzyko występowania działań niepożądanych w trakcie jej przebiegu i chociaż działania niepożądane, tak miejscowe, jak i ogólne, wydają się być nieodłączną cechą immunoterapii alergenowej częstość ich występowania oraz realne zagrożenie wynikające stąd dla pacjenta zależy od wielu czynników, między innymi od rodzaju stosowanej szczepionki oraz sposobu jej podawania. Dlatego uzasadnione wydaje się prowadzenie obserwacji wielośrodkowych, mających na celu rejestrowanie działań niepożądanych w przebiegu leczenia konkretnymi preparatami alergenowymi. Takie badania pozwalają również na wyciąganie ogólniejszych wniosków co do procedur stosowanych w czasie immunoterapii, a w efekcie pozwalają na poprawę bezpieczeństwa leczenia.

Celem pracy była analiza występowania objawów niepożądanych, w przebiegu przedsezonowej immunoterapii leczonych preparatami Pollinex[®] i Pollinex[®]+Rye, u pacjentów uczulonych na pyłki drzew i traw.

METODY

Plan badania

Badanie miało charakter prospektywny i wielośrodkowy. Prowadzone było w okresie podawania szczepionek Pollinex[®] i Pollinex[®]+Rye, przed sezonem pylenia drzew i traw, w miesiącach styczeń-kwiecień 1999 roku. Podstawą do końcowej analizy danych były obserwacje prowadzone przez lekarzy nadzorujących immunoterapię

oraz samych pacjentów i dokumentowane na formularzach zalecanych przez Stanowisko na temat immunoterapii Europejskiej Akademii i Immunologii Klinicznej [4].

Ocena działań niepożądanych

Za działania niepożądane przyjmowano wszystkie objawy pozostające w czasowym związku ze wstrzyknięciami alergenu (do 24 godzin). Duża, niepożądana reakcja miejscowa definiowana była jako reakcja w miejscu wstrzyknięcia o średnicy: u dorosłych - powyżej 5 cm a u dzieci do 12 roku życia powyżej 3 cm. Za minimalną reakcję przyjmowano każdy objaw zanotowany w związku z immunoterapią, po wyłączeniu objawów ogólnych i dużych miejscowych.

Do notowania objawów stosowano trzy formularze:

- Formularz I (Karta immunoterapii), wypełniany w czasie każdej wizyty przez lekarza przed i w 30 min. po wstrzyknięciu szczepionki umożliwiał zanotowanie objawów wczesnych, występujących w gabinecie. Zawierał również informacje dotyczące pacjenta, zastosowanych alergenów i ich dawek. Formularz 1a umożliwiał opisanie objawów niepożądanych lub podjętych interwencji.
- Formularz II (Dzienniczek pacjenta) wypełniany był przez pacjenta w domu, a analizowany i uzupełniany wspólnie z lekarzem w czasie każdej następnej wizyty, co pozwoliło na rejestrację działań niepożądanych, występujących w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu.
- Formularz III (Karta obserwacji: obserwacje ogólne) miał na celu szczegółową dokumentację niepożądanych objawów ogólnych i wypełniany był przez lekarza nadzorującego immunoterapię.

Pacjenci

Do immunoterapii kwalifikowani byli pacjenci z sezonowym, pyłkowym nieżytem nosa i/lub astmą oskrzelową, zgodnie z obowiązującymi Stanowiskami Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz WHO [3]. Badaniami objęto 112 pacjentów z siedmiu polskich ośrodków leczenia astmy i alergii, w tym 49 kobiet (43,8%) i 63 mężczyzn (56,3%). U 20,6% (23) osób zakwalifikowanych do odczulania stwierdzono występowanie objawów astmy podczas przynajmniej jednego poprzedniego sezonu pylenia roślin. Alergiczny nieżyt nosa stwierdzono u 89% badanych a nieżyt spojówek u 43,8% osób. Średnia wieku leczonych wynosiła 25,02 lat (od 8 roku życia do 55 lat).

Metody statystyczne

Wartości PEF przed i po kolejnych dawkach leku porównano testem t-Studenta dla prób zależnych. Średnice bąbli i rumieni po kolejnych wstrzyknięciach analizowano testem Friedmana, a częstości objawów, jakie pozostawały w związku z immunoterapią obliczano testem χ^2 .

WYNIKI

Przebieg immunoterapii

U 35 chorych (33,7%) odczulanie rozpoczęto w lutym 1999, u 68 (65,4%) w marcu 1999, a u 1 osoby (0,96%) w kwietniu 1999. W 77,9% (81) przypadkach, kolejne wstrzyknięcia leku podawano co 7 dni. U 22,1% badanych (23 osób) przerwy pomiędzy iniekcjami wynosiły 14 dni, a w dwóch przypadkach 15 dni. Odczulanie preparatem Pollinex® monitorowane było u 112 pacjentów w siedmiu poradniach alergologicznych na terenie Polski, u których wykonano łącznie 615 iniekcji.

Objawy niepożądane po wstrzyknięciach szczepionki

Objawy natychmiastowe

Objawy które wystąpiły w ciągu pierwszej godziny po wstrzyknięciu zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Reakcje natychmiastowe miejscowe i ogólne

Objawy	Typ reakcji	Liczba iniekcji	%
Brak reakcji	-	573	93,2
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia trwające do 20 min.	miejscowa	38	6,2
Swędzenie w miejscu wstrzyknięcia	miejscowa	1	0,2
Obrzęk i ból ramienia w miejscu wstrzyknięcia	miejscowa	2	0,3
Senność	ogólna	1	0,2
Razem		615	100

Duże miejscowe. U siedmiu dorosłych chorych (1,2%) po jednym ze wstrzyknięć preparatu wystąpiły niepożądane reakcje natychmiastowe, które zgodnie z założonymi kryteriami można określić jako „duże reakcje miejscowe”, definiowane jako bąbel lub obrzęk o średnicy większej niż 5 cm u dorosłych i 3 cm u dzieci do 12 roku życia. Trzy reakcje odnotowano po pierwszym wstrzyknięciu, jedną po drugim, jedną po trzecim i dwie po czwartym podaniu szczepionki. Wśród dzieci nie było takich reakcji.

Minimalne miejscowe. Do minimalnych natychmiastowych reakcji miejscowych zaliczono: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia trwające do 20 minut, obrzęk, ból i swędzenie w miejscu szczepienia. Pierwsze wstrzyknięcie leku powodowało wystąpienie natychmiastowych reakcji niepożądanych u 12,5% chorych. Po drugim i trzecim podaniu objawy wystąpiły u 8% leczonych, a po kolejnych dawkach częstość objawów natychmiastowych sukcesywnie malała. Po iniekcji szóstej objawy zgłaszało 3%, a po ostatniej – siódmej (wykonanej tylko u dziesięciu osób) niepożądane reakcje natychmiastowe w ogóle nie wystąpiły. Jedynym objawem ogólnym było krótkotrwałe uczucie senności, które wystąpiło u 1 pacjenta.

Objawy opóźnione

Duże reakcje miejscowe. Duże opóźnione reakcje miejscowe odnotowano po 30 wstrzyknięciach (4,9%). Wielkość reakcji miejscowych po poszczególnych wstrzyknięciach, przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Duże reakcje miejscowe, w reakcjach późnych (definiowane jako bąbel/obrzęk o średnicy większej niż 5 cm u dorosłych i 3 cm u dzieci do 12 roku życia).

Nr iniekcji	Dorośli		Dzieci	
	Liczba chorych	Średnica obrzęku (bąbla) [cm]	Liczba chorych	Średnica obrzęku (bąbla) [cm]
1.	8	15,5		
2.	9	15		
3.	7	10		
4.	3	10	1	5
5.	1	10		
6.	1	10		

Minimalne reakcje miejscowe. Do niepożądanych minimalnych miejscowych reakcji opóźnionych, zaliczono: obrzęk w miejscu iniekcji, ból i świąd ramienia, rumień w miejscu szczepienia, cierpienie i mrowienie ramienia. Częstości niepożądanych objawów, manifestujących się jako reakcje opóźnione, podobnie jak w przypadku natychmiastowych, malały po kolejnych dawkach leku. Po pierwszym wstrzyknięciu preparatu reakcje minimalne opóźnione odnotowało 24%, a po piątym i szóstym 9% odczulanych pacjentów. Wstrzyknięcie nr 7 (n=10), nie wiązało się z wystąpieniem niepożądanych reakcji poszczepiennych.

Reakcje ogólne. Niepożądane późne reakcje ogólne wystąpiły po 1,46% wstrzyknięciach i były to: nieżyt spojówek (łzawienie, swędzenie, zaczerwienienie spojówek), świąd całego ciała, kichanie, uczucie osłabienia i „rozbićcia”, senność, wzrost temperatury ciała, obrzęk stawów, ból głowy, ból w klatce piersiowej, zaburzenia widzenia.

Przerwanie immunoterapii

Immunoterapię rozpoczęło 112 chorych, a kolejne iniekcje otrzymało odpowiednio: 110, 109, 106, 101 i 77 osób. Wcześniej niż planowano immunoterapię przerwano u 10 osób. Wśród przyczyn przerwania SIT podawano: infekcje, objawy pyłkowicy, rozległy i bolesny obrzęk w miejscu podania leku, zaburzenia widzenia oraz inne, nie związane z leczeniem (tabela III). Tylko u 2 pacjentów (Nr 1 i Nr 4) powodem przerwania było wystąpienie objawów związanych ze wstrzyknięciem preparatu.

Tabela III. Przyczyny przerwania immunoterapii przed ukończeniem pełnego kursu

Lp.	Wiek	Początek immunoterapii	Liczba wykonanych iniekcji	Przyczyna przerwania SIT
1	53	08-03-99	1	Rozległy i bolesny obrzęk po wstrzyknięciu (14/7 cm), zaburzenia widzenia („kręgi przed oczami”)
2	22	01-03-99	4	Objawy pyłkowicy, poprzedzające wstrzyknięcie
3	24	02-03-99	4	Nie zgłosił się na kolejną wizytę
4	24	09-03-99	1	W godzinach popołudniowych gorączka 38°C, ból całej kończyny górnej, cierpienie, obrzęk stawów, bez objawów ogólnych o innym charakterze
5	19	03-03-99	5	Objawy pyłkowicy, poprzedzające wstrzyknięcie
6	22	01-03-99	5	Objawy pyłkowicy, poprzedzające wstrzyknięcie
7	18	12-03-99	3	Wyjazd pacjenta poza miejscowość zamieszkania
8	20	03-03-99	3	W dniu planowanej iniekcji wystąpiły objawy pyłkowicy, po raz pierwszy o tej porze (poprzednio w okresie pylenia traw maj/czerwiec)
9	22	12-03-99	3	Serii podtrzymującej nie zalecono bez podania przyczyny
10	12	06-03-99	5	Objawy pyłkowicy poprzedzające wstrzyknięcie

Wpływ wstrzyknięć szczepionki na wartość PEF

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między wartościami PEF mierzonymi przed i po godzinie, po kolejnych 6 iniekcjach Pollinexu pomimo tego, że 20,6% badanych osób leczonych z powodu pyłkowicy, chorowało na astmę. Natomiast po siódmej iniekcji, którą wykonano u 10 osób, średnia wartość PEF obniżyła się istotnie (średnio o 9 l) i wynosiła: przed wstrzyknięciami 463±114,99 l/min, a po 454±115,78 l/min ($p=0,004$).

DYSKUSJA

W trakcie obserwacji pacjentów, prowadzonej w czasie jednego sezonu podawania szczepionki Pollinex, wykazaliśmy że objawy uboczne związane z jej podawaniem, występują rzadko i mają charakter łagodny. Dowodzi tego obserwacja, że na 102 pacjentów, tylko u 2 objawy niepożądane związane czasowo ze wstrzyknięciem, były przyczyną wcześniejszego przerwania immunoterapii. W żadnym przypadku objawy nie miały charakteru mogącego zagrażać bezpieczeństwu pacjenta.

Głównym problemem było zdefiniowanie i właściwe zakwalifikowanie objawów ubocznych. W tym celu posłużyliśmy się definicją zaproponowaną przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz trzema formularzami, które umożliwiły podawanie wszystkich objawów przez pacjenta (samozgłaszanie), jak również uzupełnianie tego wywiadu w czasie wizyty lekarskiej. Najważniejszymi i stosunkowo łatwymi do zdefiniowania, były wczesne objawy ogólne, wśród których można by się spodziewać nasilenia objawów pyłkowicy (w tym duszności), a nawet objawów krążeniowych. W naszym badaniu jednak żadne takie objawy nie wystąpiły, a tylko

jeden pacjent podawał uczucie senności, które z konieczności zakwalifikowaliśmy do objawów ogólnych. Senność ta ustąpiła szybko i faktyczne ustalenie jej związku ze wstrzyknięciami jest trudne. Podobne, niespecyficzne objawy „nadmiernego” zmęczenia i bólu głowy wymienione zostały w pracy poglądowej Mallinga [12] jako bardzo rzadkie dolegliwości w przebiegu immunoterapii, a Pajno i wsp. [13] zaobserwowali z kolei uczucie zmęczenia u 4 z 12 dzieci odczulanych alergenami roztoczy, ale i u 1 z 12 osobowej grupy placebo. Objawy ogólne pojawiające się później niż po godzinie od wstrzyknięcia zaobserwowano u 9 (4%) pacjentów, choć tylko po 1,5% wszystkich wstrzyknięć. We wszystkich przypadkach objawy te zostały łatwo opanowane przez przyjęcie przez pacjenta leków przeciwalergicznymi. Podobną, wynoszącą 2% częstość reakcji ogólnych (po iniekcjach preparatu Alutard podawanych chorym z alergicznym nieżytem nosa), opisali Winther i wsp. [14]. Częstość poważnych reakcji ogólnych jest bardzo różna w różnych publikacjach i wynosi od 0 do nawet 100% [12,15,16], jednak trudno jest porównywać te obserwacje z uwagi na stosowanie różnych preparatów, dawek, schematów immunoterapii, sposobów dokumentacji badań, itd. Wyniki zbliżone opisano w publikacji Tabar i wsp. [17]; w obserwacji autorów poważne, ogólne objawy niepożądane wystąpiły po 5% wykonanych iniekcji. Objawy późne opisane w pracy Pajno i wsp. [13] wystąpiły u 2 z 12 (17%) dzieci odczulanych wodnym ekstraktem alergenów roztoczy. Z obszernego przeglądu 31 prac dotyczących immunoterapii (z lat 1980-1997) dokonanego przez Mallinga [12], wynika, że objawy niepożądane podczas immunoterapii chorych z nieżytem nosa i wodnymi wystąpiły u blisko 30% pacjentów, natomiast podczas odczulania preparatami alergoidowy-

mi żadne poważne objawy ogólne nie występowały. Należy podkreślić także, że ogólne objawy niepożądane takie, jak nieżyt nosa czy pokrzywka obserwowane były także po iniekcjach placebo [18,19].

Mimo, że w naszej pracy objawy ogólne obserwowane były rzadko, sam fakt ich wystąpienia wskazuje na konieczność informowania pacjentów o takiej możliwości i zabezpieczenia ich w odpowiednie leki, możliwe do przyjęcia w domu.

Stosunkowo najłatwiejsze do obiektywnej oceny okazały się duże objawy miejscowe, zdefiniowane jako obrzęk w miejscu wstrzyknięcia przekraczający 5 cm. W ciągu pierwszej godziny obserwowano je zaledwie po 1,2% wstrzyknięć, natomiast nieco częściej pojawiały się między 2 a 24 godziną, bo dotyczyły 4,9% wstrzyknięć. We wszystkich przypadkach zastosowanie doustnych leków antyhistaminowych i miejscowych okładów z lodem łagodziło objawy. Należy zwrócić uwagę, że duże reakcje miejscowe opisane w naszej pracy po 1,2% wstrzyknięć, wystąpiły rzadziej niż obserwowane przez Zennera i wsp. [18] w grupie placebo (2,1%), podczas gdy w grupie odczulanej, w wymienionej pracy, częstość ta była blisko pięciokrotnie wyższa (9,7%).

Ponieważ formularze zawierały „otwarte” pytania, dotyczące dolegliwości występujących w związku czasowym, (choć bez konieczności stwierdzenia związku przyczynowego), to wielu pacjentów uważało za wskazane, podawanie najdrobniejszych dolegliwości, które obiektywnie trudno było by zakwalifikować jako objawy uboczne immunoterapii i te objawy określiliśmy umownie jako „objawy minimalne”. Należały do nich zaczerwienienie, obrzęk, bolesność i świąd w miejscu wstrzyknięcia, itd.. Jednak, nawet tak szeroko rozumiane objawy uboczne, występowały stosunkowo rzadko, bo u 12,5% chorych w ciągu godziny po pierwszym wstrzyknięciu; ich częstość spadała wraz z kolejnymi wstrzyknięciami.

W naszych badaniach nie zostały przeprowadzone iniekcje kontrolne, natomiast Duram i wsp. [6] analizując objawy występujące u chorych odczulanych preparatami pyłkowymi i placebo wykazali, że były one zgłaszane istotnie częściej w grupie placebo. Winther i wsp. [14] stwierdzili, że duże reakcje miejscowe, o średnicy większej niż 8 cm występowały tylko podczas odczulania pyłkami traw (pyłki brzozy nie wywoływały takich reakcji) i niekiedy

poprzedzały wystąpienie reakcji ogólnych po podaniu następnej dawki preparatu.

Podczas sezonu pylenia, u pacjentów z astmą wzrasta nieswoista nadreaktywność oskrzeli. Rak i wsp. [21] wykazali, że po prawidłowo przeprowadzonej immunoterapii, nieswoista nadreaktywność oskrzeli nie wzrasta w sezonie. W przebiegu immunoterapii największym zagrożeniem dla pacjenta, może być reakcja anafilaktyczna [15, 22] lub zaostrzenie astmy spowodowane podaniem szczepionki. Obawy te uważane są za najczęstszą przyczynę zgonów, związanych z niewłaściwie prowadzoną immunoterapią [23,24]. Wykazano też, że ryzyko wystąpienia poważnych reakcji anafilaktycznych jest większe u chorych z astmą niż z katarzem siennym [25]. Dlatego też u pacjentów astmą oskrzelową należy monitorować PEF w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu, co może pozwolić na wcześniejsze uchwycenie ewentualnego narastania obturacji. W naszym badaniu, w czasie pierwszych 6 wstrzyknięć, u żadnego z pacjentów nie obserwowano spadku PEF po szczepieniach, ani tym bardziej żadnych klinicznych objawów obturacji. Jednakże wśród 10 chorych, u których podano siódmą iniekcję, stwierdzono niewielki, jakkolwiek statystycznie znamieny spadek wartości PEF (9%). Jest to tym bardziej zaskakujące, że jak wynika z ankiet, żaden z tych pacjentów nie zgłaszał objawów duszności, a lekarze nie stwierdzali objawów obturacji. Wystąpienie tego spadku można wiązać z faktem, że siódma iniekcja miała miejsce już w trakcie sezonu pylenia. Biorąc pod uwagę fakt, że spadek wartości PEF może być pierwszym sygnałem rozwijającej się obturacji, należy podkreślić, że nie jest właściwe podawanie szczepień w okresie, gdy możliwa jest obecność pyłków w atmosferze nawet, jeśli pacjent nie zgłasza jeszcze klinicznych objawów sezonowej alergii. Należy zalecić lekarzom korzystanie w większym stopniu z monitoringu pyłków w celu unikania takich sytuacji.

Podsumowując, nasze badania potwierdziły, że immunoterapia preparatami Pollinex[®] jest postępowaniem bezpiecznym, wiążącym się z niewielką liczbą objawów ubocznych o charakterze łagodnym. Obserwacje nasze wskazują, że bezpieczna immunoterapia wymaga stworzenia właściwych warunków, które może zapewnić tylko odpowiednio wyposażony ośrodek prowadzony przez specjalistę alergologa.

Piśmiennictwo

1. Romański B. Immunoterapia wczoraj, dziś, jutro. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5(supl.2): 23-26.
2. Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. I. Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5(1): 7-30.
3. Stanowiska do spraw immunoterapii Europejskiej Akademii i Immunologii klinicznej. *Medycyna Praktyczna*. Wydanie specjalne 2/1994.
4. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44, suppl.53.
5. Balda BR, Wolf H, Baumgarten C i wsp. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998; 740-748.
6. Duram SR, Walker SM, Varga EM i wsp. Long - term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75.
7. Kowalski ML, Jutel M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 485-492.
8. Obtułowicz K. Monitorowanie swoistej immunoterapii chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5(1): 27-31.
9. Jutel M, Małolepszy J. Mechanizmy immunoterapii swoistej. W: *Immunoterapia chorób układu oddechowego*. Red. T. Płusa Medpress. Warszawa 2000: 174-180.
10. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. I. Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. 2000; 5: 7-31.
11. Cromwell O. Alergoidy i alergeny rekombinowane. W: *Immunoterapia chorób układu oddechowego*. Red. T. Płusa Medpress. Warszawa 2000: 191-194.
12. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-472.
13. Pajno GB, Morabito L, Barberio G. Clinical and immunological effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 842-849.
14. Winther L, Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy* 2000; 55: 827-835.
15. Stewart D, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.
16. Wekkeli M, Rosenkranz A, Hippmann G i wsp. Systemmische Nebenwirkungen bei der immuntherapie allergischer erkrankungen – eine vergleichende studie. *Wien Klein Wochenschr* 1989; 101: 639-52.
17. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A i wsp. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-3.
18. Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G i wsp. Short – term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 490-497.
19. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? *J. Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1-11.
20. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H i wsp. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207-13.
21. Rak S, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-80.
22. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES i wsp. The hymenoptera venom study. III. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 775-80.
23. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC i wsp. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-77.
24. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC i wsp. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15.
25. Hejjaoui J, Ferrando R, Dhivert H i wsp. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-33.