

Kogo dyskwalifikujemy, a kogo kwalifikujemy do immunoterapii jadem owadów?

Insect venom immunotherapy – whom to target and when to apply?

MARITA NITNER-MARSZALSKA

Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W artykule prezentowane są najnowsze poglądy na temat kwalifikacji i dyskwalifikacji do immunoterapii swoistej jadem owadów (VIT). W stosunku do wytycznych autoryzowanych przez EAACI i AAAAI z lat poprzednich, zalecających VIT u pacjentów z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi (SYS III SYS IV), w najnowszych raportach AAAAI z 2007 i 2011 roku zwraca uwagę rozszerzenie wskazań klinicznych do immunoterapii jadem o dwie grupy pacjentów: osoby z reakcjami SYS I i SYS II powyżej 16. roku życia oraz pacjentów z rozległymi odczynami miejscowymi. Równocześnie utrzymany jest bezwzględny zakaz wdrożenia tego leczenia w wąskiej grupie pacjentów, u których dane kliniczne lub laboratoryjne nie dokumentują w sposób jednoznaczny IgE-zależnego mechanizmu reakcji nadwrażliwości na jad. W artykule przedstawiono aktualne wytyczne uszeregowane: od bezwzględnych przeciwwskazań do podjęcia VIT, poprzez sytuacje dopuszczające podjęcie VIT, aż do bezwzględnych wskazań dla tego leczenia.

Słowa kluczowe: *alergia, anafilaksja na jad owadów, specyficzna immunoterapia jadem owadów, owady błonkoskrzydłe*

Summary

The article presents the most recent outlook on the subject of qualification and disqualification for hymenoptera venom specific immunotherapy (VIT). In comparison with the guidelines authorised by EAACI and AAAAI in previous years, recommending VIT in patients with large anaphylactic reactions (SYS III SYS IV), the AAAAI of 2007 and 2011 are marked by a further extension of clinical recommendation for venom immunotherapy to include two groups of patients: persons with SYS I and SYS II reactions over 16 years of age, and patients who have frequent disabling LLRs, particularly those with occupational exposure. At the same time strict contraindications for venom immunotherapy are retained in the small group of patients who do not present clinical or laboratory evidence of IgE-dependent venom hypersensitivity. In the article, up-to-date guidelines are presented in the following order: from absolute contraindications for immunotherapy, through situations that allow VIT, to absolute indications for VIT.

Keywords: *insect allergy, insect venom anaphylaxis, Hymenoptera venom specific immunotherapy, Hymenoptera*

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (2): 71-74

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 15.02.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Traugutta 57/59
50-417 Wrocław
tel.: 71 733 24 00
e-mail: marmarsz@uni.wroc.pl

Wprowadzenie

Pośród innych schorzeń alergicznych alergię na jad owadów błonkoskrzydłych wyróżnia wysokie ryzyko rozwoju anafilaksji, a nawet zgonu. Takie zagrożenie stwarza pokusę szerokiego stosowania immunoterapii jadem jako jedynej gwarancji ochrony przed wystąpieniem niebezpiecznych dla życia objawów nadwrażliwości na jad. W ten sposób rozumiana kwalifikacja do szczepień jadem byłaby jednak nieracjonalna, ponieważ lekceważyłaby co najmniej trzy istotne czynniki: prawdopodobieństwo samoistnego wygaśnięcia cech nadwrażliwości na jad, ryzyko ponownego użądlenia oraz kalkulowane ryzyko powikłań występujących podczas immunoterapii jadem.

Publikowane i systematycznie aktualizowane raporty, konsensusy i wyniki debat ekspertów nad zagadnieniami kwalifikacji pacjentów z nadwrażliwością na jad do immunoterapii jadem, są próbą skonstruowania takich schematów terapeutycznych,

które w oparciu o aktualny stan wiedzy gwarantowałyby objęciem immunoterapią tych pacjentów, u których zysk z wdrożenia tego leczenia przeważa nad jego ryzykiem.

Kogo dyskwalifikować do VIT?

1. Do immunoterapii jadem nie należy kwalifikować pacjentów bez objawów reakcji alergicznej po użądleniu przez owada niezależnie od stopnia ich uczulenia na jad.

W dużej grupie pacjentów (u ok. 9,3-28,7% dorosłych), którzy nie reagowali dotychczas odczynem alergicznym na użądlenie przez owady błonkoskrzydłe, można wykazać obecność sIgE przeciwko jadom osy i/lub pszczoły [1]. Zjawisko to, określane jako „bezobjawowe klinicznie uczulenie na jad”, jest częstsze u osób genetycznie predysponowanych do odpowiedzi typu IgE i częste u osób eksponowanych na liczne użądlenia, czego najlepszym przykładem są pszczelarze,

u których opisywane zjawisko występuje (u blisko 50%) [2]. Innym powodem występowania bezobjawowego „uczulenia” na jad jest reaktywność krzyżowa pomiędzy węglowodanowymi determinantami (CCD) alergenów inhalacyjnych a jadem, co powoduje występowanie dodatnich testów na jad u osób bez przeciwciał przeciwko alergenom jadu [3]. Wszystkich tych pacjentów należy zdyskwalifikować do VIT. Występowanie swoistych przeciwciał klasy IgE nie jest równoznaczne z wystąpieniem objawów alergicznych podczas użądlenia (co określa termin „uczulenie bezobjawowe”). Ponadto ta kategoria pacjentów nie jest obciążona istotnym ryzykiem rozwoju takiej reakcji w przyszłości. Badania Fernandez i wsp. nad historią naturalną uczulenia na jad Vespidae wskazują, że ryzyko wystąpienia klinicznych objawów anafilaksji na jad nie różni się pomiędzy osobami wykazującymi iniewykazującymiobecnościslgeprzeciwkojegoalergenom[4]. Dyskwalifikacja tej grupy pacjentów jest zasadna nawet po uwzględnieniu wyniku prospektywnych obserwacji Golden i wsp., dowodzących dwukrotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji alergicznej w grupie pacjentów uczulonych bezobjawowo na jad (17%) niż w całej populacji (0,8-8%), ponieważ względne ryzyko poważniejszej reakcji systemowej pozostaje niewielkie [5,6].

2. Do immunoterapii nie należy kwalifikować pacjentów z historią reakcji anafilaktycznej po użądleniu i ujemnymi wynikami testu skórniego z jadem oraz ujemnymi oznaczeniami slgE w surowicy.

Do immunoterapii jadem nie powinni być kwalifikowani pacjenci, u których nie udokumentowano IgE-zależnego tła reakcji anafilaktycznej na jad owada, co oznacza, że dostępnymi dotychczas metodami diagnostycznymi nie udaje się wykazać obecności slgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. Warunek ten jest uzasadniony dowodami na modyfikację przez SIT odpowiedzi IgE-zależnej oraz dowodami klinicznymi na skuteczność tego leczenia dotychczas wyłącznie w grupie pacjentów z objawami nadwrażliwości zależnej od przeciwciał IgE.

Procent pacjentów dyskwalifikowanych do VIT z powodu braku udokumentowania obecności specyficznym przeciwdziałających IgE jest na szczęście niewielki. Tylko u około 2% pacjentów z wywiadem anafilaksji, która dodatkowo może nawracać przy kolejnych użądleniach owadów, zarówno wynik testu skórniego z jadem, jak oznaczenie slgE przeciwko jego alergenom wypada ujemnie [6-8]. W trosce o rzetelność postępowania kwalifikacyjnego i słuszność decyzji o niezakwalifikowaniu „lgE-negatywnych” pacjentów do immunoterapii, należy dodatkowo posłużyć się bardziej skomplikowanymi testami laboratoryjnymi (CAST, BAT, test uwalniania histaminy), które u blisko 50% z nich mogą mieć wynik dodatni.

3. Do immunoterapii jadem nie powinni być kwalifikowani pacjenci, u których po użądleniu występują nietypowe objawy kliniczne.

Po użądleniu przez owada opisywane są kazuistycznie objawy nietypowe dla przebiegu reakcji z nadwrażliwości typu I, takie jak: objawy neurologiczne (niedokrwienie CUN,

zapalenia wielonerwowe typu zespołu Guillana-Barre, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie mózgu, objawy zespołu demielinizacyjnego, drgawki padaczkowe), hematologiczne (małopłytkowość, hemoliza, zespół DIC, choroba Henocha-Schönleina) i nefrologiczne (kłębkowe i śródmiąższowe zapalenia nerek). Objawy te, w związku z podejrzeniem o odrębność ich patogenezę, niezależnie od obecności slgE skierowanych przeciwko alergenom jadu, nie stanowią wskazania do VIT.

4. Do immunoterapii jadem nie są zwykle kwalifikowani pacjenci z wywiadem rozległych reakcji miejscowych (LL) niezależnie od wyniku badania slgE.

Eksperti EAAI i AAAAI byli dotychczas jednomyślni w kwestii dyskwalifikacji do VIT pacjentów reagujących rozległymi odczynami miejscowymi na użądlenie przez owada. Pogląd ten uzasadniało małe (wynoszące 5-12%) ryzyko rozwoju poważniejszej reakcji podczas kolejnego użądlenia oraz niski stosunek korzyści płynących z tego leczenia do jego ryzyka i kosztów. Oficjalne stanowisko towarzystw alergologicznych nie zniechęciło jednak badaczy do oszacowania ewentualnych korzyści płynących z VIT w grupie pacjentów z LL. Próbkę taką podjął m.in. Golden i wsp., wykazując, że skuteczność VIT, oceniana na podstawie redukcji wielkości odczynu LL po użądleniu i czasu jego trwania, wynosi odpowiednio 42% i 53% po 11 tygodniach immunoterapii jadem oraz 60% i 70% po 2-4 latach, a zatem w porównaniu ze skutecznością VIT u chorych z SYS, wynoszącą 80-100%, jest znacznie niższa [11]. Co więcej wyraźne efekty immunoterapii występują u chorych LL później (w 3 sezonie szczepień) niż u chorych z reakcjami SYS, u których efekt terapeutyczny widoczny jest już po osiągnięciu dawki podtrzymującej (w zależności od protokołu szczepień po kilku godzinach, kilku dniach lub kilkunastu tygodniach).

Najnowszy dokument *Allergen immunotherapy – a practice parameter third update*, opublikowany w JACI w 2011 roku, podtrzymuje zasady dyskwalifikacji pacjentów z LL do immunoterapii jadem, czyniąc jednak wyjątek dla pacjentów z dużymi, nawracającymi reakcjami lokalnymi, szczególnie jeśli mają one związek z pracą zawodową [12].

Kogo kwalifikować do VIT?

1. Do immunoterapii jadem powinni być kwalifikowani pacjenci z wywiadem reakcji uogólnionych (SYS) oraz uczuleniem na jad owada, który jest odpowiedzialny za reakcję alergiczną.

Stanowisko EAACI opublikowane w 2006 roku wyróżnia dwie grupy pacjentów z IgE-zależnymi reakcjami anafilaktycznymi: 1) pacjentów z reakcjami zagrażającymi życiu (reakcja III i IV stopnia według klasyfikacji Muellera) – zaleca poddanie ich szczepieniom oraz 2) grupę pacjentów z reakcjami niezagrażającymi życiu (reakcja I i II stopnia według klasyfikacji Muellera) – tych zaleca szczepić, jeżeli spełnione zostaną następujące warunki: a) dostęp do natychmiastowej pomocy lekarskiej jest utrudniony, b) występuje duża ekspozycja na

użądlenia, c) objawy powodują duży dyskomfort, stany lękowe, czy też zmniejszają komfort życia lub d) gdy u chorego rozpoznano mastocytozę [15].

Bardziej liberalną kwalifikację do VIT zalecają eksperci AAAAI, którzy w dokumencie opublikowanym w 2007 roku zalecają wdrożenie immunoterapii jadem u wszystkich pacjentów powyżej 16. roku życia, u których po użądleniu wystąpiły objawy anafilaksji, niezależnie od stopnia jej ciężkości (SYS I° – SYS IV°) [16]. Pogląd ten jest respektowany przez niektórych alergologów europejskich i wdrożony w praktyce, m.in. w Klinice Alergologii Uniwersytetu w Monachium, w której szczepieniom poddawani są wszyscy dorośli chorzy z anafilaksją na jad owadów od SYS I-IV [7].

Autorzy AAAAI wyodrębnili wśród pacjentów z reakcjami SYS I-II grupy dzieci i młodzieży do 16. roku życia oraz wskazali na ich dyskwalifikację do VIT ze względu na małe ryzyko progresji objawów reakcji alergicznej po kolejnym użądleniu [17]. Niezależnie jednak od udokumentowanej wielokrotnie opinii o lepszym rokowaniu dzieci niż dorosłych z reakcjami SYS I-II, należy przypomnieć wynik badania Goldena i wsp., którzy oszacowali ryzyko progresji objawów u dzieci z wyjściowymi reakcjami SYS I-II na 13% [18]. Autorzy oceniali po 18 latach reakcje na użądlenia dwóch grup dzieci z reakcją SYS III: poddanych szczepieniom jadem i nieszczepionych. Reakcje anafilaktyczne na jad wystąpiły u 13% nieszczepionych dzieci i u żadnego z grupy szczepionych jadem. VIT poprawia zatem prognozowanie dzieci z SYS I-II. Wydaje się więc, że decyzja o odstąpieniu od szczepień dzieci i młodzieży ze skórnymi objawami anafilaksji (SYS I-II) powinna być indywidualizowana i należy ją podjąć po szczegółowej analizie czynników ryzyka, w tym analizie stopnia ekspozycji na użądlenie, po ocenie zachowania dziecka (aktywność ruchowa) oraz po uwzględnieniu preferencji rodziców.

2. Do immunoterapii jadem mogą być kwalifikowani pacjenci z wywiadem uogólnionej reakcji anafilaktycznej i dodatnim wynikiem sIgE w surowicy, pomimo ujemnego wyniku testu skórniego (wykonanego w całym rekomendowanym zakresie stężeń).

U 5-10% pacjentów z wywiadem reakcji anafilaktycznej po użądleniu test skórny z jadem jest negatywny, natomiast w surowicy udaje się wykazać obecność sIgE przeciwko

alergenom jadu [1,13,14]. Z powodu spełnienia kryterium klinicznego i kryterium immunologicznego (sIgE w surowicy) i pomimo braku jednoznacznych danych na temat ryzyka reakcji anafilaktycznej w sytuacji reekspozycji na użądlenie, osoby te powinny być kwalifikowane do immunoterapii swoistej jadem.

3. Do immunoterapii jadem mogą być kwalifikowani pacjenci z wywiadem uogólnionej reakcji anafilaktycznej, dodatnim wynikiem testu skórniego (wykonanego w całym rekomendowanym zakresie stężeń) i ujemnym wynikiem sIgE w surowicy.

Ta grupa pacjentów kwalifikuje się do VIT z tych samych powodów co grupa omawiana powyżej. Podobnie jak w poprzednim wypadku, pacjenci ci spełniają zarówno kliniczne, jak immunologiczne kryteria do szczepień jadem.

4. Do niezwłocznej immunoterapii jadem powinny być kwalifikowane kobiety w wieku prokreacyjnym z IgE-zależnymi reakcjami SYS po użądleniu przez owada.

U kobiet w wieku rozrodczym, prezentujących objawy IgE-zależnej, uogólnionej reakcji alergicznej, decyzja o podjęciu szczepień jadem powinna być podjęta szybko, o ile to możliwe, przed decyzją o urodzeniu dziecka. Ten pośpiech wobec kobiet mogących zająć w ciąży jest uzasadniony z co najmniej z dwóch powodów: u kobiety w ciąży (niechronionej przez VIT) wystąpienie reakcji anafilaktycznej po użądleniu stwarza poważne ryzyko dla matki i płodu. Co więcej, wszystkie konsensusy dopuszczają kontynuację VIT w trakcie ciąży, natomiast nie zalecają jej rozpoczynania w tym czasie.

Podsumowanie

Powyższy artykuł prezentuje najnowsze wytyczne i ostatnio prezentowane poglądy dotyczące kwalifikacji do VIT pacjentów z uczuleniem i/lub klinicznymi objawami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. O ile niezmienione zostały zasady dyskwalifikacji do VIT, zasady kwalifikacji do tego leczenia stały się bardziej liberalne. Tendencję tę wyraża poszerzenie wskazań do VIT o grupę pacjentów z klinicznymi objawami łagodnej reakcji alergicznej po użądleniu przez owady.

Piśmiennictwo

1. Antonicelli A, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 341-346.
2. Bousquet J, Menardo J, Aznar R, Robin-Levy M. Clinical and immunological surveys in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 332-340.
3. Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 441-447.
4. Fernandez J, Rosiano V, Mayorga L i wsp. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 179-185.
5. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A i wsp. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240-244, III.
6. Schwartz HJ, Sutheimer C, Gauerke MB i wsp. Hymenoptera venom specific IgE antibodies in post mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 1988; 18: 461-468.
7. Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG* 2010; 8: 114-129.

8. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS i wsp. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 897-901, III.
9. Reisman RE. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 781-782, IV.
10. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM i wsp. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 495-498, IV.
11. Golden DBK, Kelly D, Hamilton R i wsp. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *JACI* 2009; 123: 1371-1375.
12. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy – a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S1-S55.
13. Bilo MB, Rueff F, Mosbech H i wsp. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-1349.
14. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-448, IV.
15. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(sup 82); 1-20.
16. Cox L, Li JT, Nelson H., Lockey R. Allergen immunotherapy. A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S1-S85.
17. Reisman RE. Natural history of insect venom allergy. Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to resting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 335-339.
18. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS. et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668-674.