

# **Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych przeciwko grypie u pacjentów poddawanych podskórnej terapii odczulającej**

ROZPRAWA DOKTORSKA - STRESZCZENIA

lek. Ewa Czerwińska

## **STRESZCZENIE**

### **Wstęp:**

Badania epidemiologiczne z ostatnich dziesięcioleci wskazują na globalnie rosnącą zapadalność na choroby niezakaźne, w tym alergię. Alergia to reakcja nadwrażliwości o mechanizmie immunologicznym wywołana przez określony czynnik (alergen). Może ona przyjmować rozmaite postaci i wiąże się z występowaniem objawów ze strony układu oddechowego, pokarmowego czy krążenia, prowadząc niekiedy do uogólnionej reakcji angażującej kilka organów. Za rozwój reakcji alergicznych najczęściej odpowiedzialne są przeciwciała klasy IgE. Wśród alergii IgE-zależnej wyróżnia się choroby atopowe, jak alergiczny nieżyt nosa i spojówek, astmę czy atopowe zapalenie skóry oraz choroby nieatopowe, takie jak reakcje anafilaktyczne na jad owadów błonkoskrzydłych czy na leki. Jedyną przyczynową metodą leczenia niektórych z chorób alergicznych jest swoista immunoterapia alergenowa. Polega ona na podawaniu stopniowo rosnących dawek alergenu celem wywołania tolerancji immunologicznej na aplikowany drogą podskórną lub podjęzykową czynnik. Immunoterapia alergenowa stosowana w alergiach wziewnych zmniejsza nasilenie objawów alergii i zużycie leków, a także potencjalnie zapobiega progresji objawów alergicznego nieżytu nosa do objawów astmy. W niektórych postaciach alergii, jak w przypadku alergii na jad owadów, jest to leczenie chroniące pacjenta przed anafilaksją, a więc najcięższą, uogólnioną reakcją alergiczną stanowiącą zagrożenie życia.

Szczepienia ochronne uznawane są za jedno z największych osiągnięć medycyny. Dzięki nim zmniejszyła się zapadalność na niektóre choroby zakaźne, które jeszcze w niedalekiej przeszłości stanowiły zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi. Działanie szczepień ochronnych polega na wywoływaniu i rozwijaniu odporności podobnej do naturalnej reakcji immunologicznej po kontakcie z prawdziwym patogenem. Głównym celem stawianym przed szczepieniami jest ochrona przed ciężkim przebiegiem choroby oraz istotnymi powikłaniami, w tym zgonem.

W praktyce często zachodzi konieczność równoległej realizacji programu szczepień ochronnych i kontynuacji immunoterapii alergenowej. Zasady regulujące kojarzenie tych dwóch procedur oparte są na zaleceniach ekspertów. Dotychczas nie przeprowadzono szeroko zakrojonych prospektywnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych swoistej immunoterapii alergenowej, a szczególnie optymalnego odstępów pomiędzy nimi. Ponadto, brakuje danych dotyczących opinii pacjentów

poddawanych immunoterapii alergenowej oraz ich lekarzy o bezpieczeństwie stosowania łącznie szczepień ochronnych i immunoterapii alergenowej.

### **Cele:**

1. Ocena bezpieczeństwa jednoczasowego (w odstępie 30 minut) podania dawki podtrzymującej wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy w formie podskórnej oraz szczepionki przeciwko grypie u dorosłych pacjentów z zagrażającymi życiu postaciami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych.
2. Ocena parametrów poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w badanej grupie dorosłych pacjentów z zagrażającymi życiu postaciami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, którym jednoczasowo podano dawkę podtrzymującą wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy w formie podskórnej oraz szczepionkę przeciwko grypie.
3. Analiza realizacji wybranych zalecanych szczepień ochronnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko grypie, u dorosłych pacjentów poddawanych podskórnej immunoterapii alergenowej alergenami wziewnymi lub jadem owadów błonkoskrzydłych.
4. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych równolegle immunoterapii alergenowej w ocenie lekarzy sprawujących opiekę nad tą grupą pacjentów.
5. Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego mechanizmów odpowiedzi ludzkiego organizmu na alergeny i czynniki chorobotwórcze, a także możliwości łączenia immunoterapii alergenowej ze szczepieniami ochronnymi.

### **Metody:**

Na cykl publikacji składają się 2 prace oryginalne oraz praca pogładowa:

1. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, Szenborn L. Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe. *Vaccines*. 2021; 9(4):344. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040344>
2. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Zaryczański J, Gąsczyk G, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Influenza and Other Prophylactic Vaccination Coverage in Polish Adult Patients Undergoing Allergen Immunotherapy - A Survey Study among Patients and Physicians. *Vaccines*. 2022; 10(4):576. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040576>
3. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2022; 24(2). <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2022.116084>

W przedstawionych pracach oceniano:

1. Częstość i cechy kliniczne działań niepożądanych, które występowały w grupie 58 pacjentów z zagrażającymi życiu reakcjami alergicznymi na jad owadów błonkoskrzydłych po iniekcji szczepionki przeciwko grypie podanej po 30 minutach od iniekcji wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy (grupa badana). Grupę kontrolną stanowiło 57 zdrowych ochotników, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie. Wystąpienie działań niepożądanych oceniano w warunkach szpitalnych przez 30 minut po interwencji, a następnie przez kolejne 7 dni poprzez codzienne wypełnianie przez pacjenta ankiety internetowej lub telefoniczny kontakt pacjenta z badaczem.
2. Poziom przeciwciał IgM i IgG przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA) oraz przeciwciał przeciwko wirusowi grypy AH1N1 (testem hamowania hemaglutynacji), odzwierciedlających odpowiedź poszczepienną lub ekspozycję na krążącego w populacji dzikiego wirusa grypy A i B w dwóch sezonach grypowych – 2017/2018 oraz 2018/2019. Grupę badaną stanowiło 58 pacjentów (33 w sezonie 2017/2018 oraz 25 w sezonie 2018/2019) z zagrażającymi życiu reakcjami alergicznymi na jad owadów błonkoskrzydłych, u których w odstępie 30 minut wykonano iniekcję wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy oraz szczepienie przeciwko grypie. Grupę kontrolną stanowiło 25 pacjentów, którzy w sezonie 2017/2018 byli poddawani podskórnej immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, ale nie zostali zaszczepieni przeciwko grypie.
3. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 176 dorosłych pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych lub alergii wziewnych w dwóch poradniach alergologicznych w Karpaczu i Opolu, oceniającej ich postawę wobec szczepień ochronnych. Ankieta składała się z dwóch części - w pierwszej zawarte były pytania o dane demograficzne, w tym dotyczące leczenia immunoterapią alergenową, natomiast w drugiej – odnoszące się do wykonywania szczepień ochronnych przeciwko różnym chorobom zakaźnym.
4. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 120 lekarzy różnych specjalizacji (pediatrii, alergologii oraz medycyny rodzinnej), opiekujących się pacjentami poddawany immunoterapii alergenowej, oceniającej ich opinię o bezpieczeństwie i skuteczności wykonywania szczepień ochronnych w trakcie immunoterapii alergenowej.

### **Wyniki:**

U żadnego z 58 pacjentów stanowiących grupę badaną nie zaobserwowano natychmiastowych objawów ogólnych w trakcie 30 minut po podaniu wyciągu alergenowego jadu osy lub jadu pszczoły. Ponadto, w okresie 30 minutowej obserwacji po sekwencyjnym podaniu szczepionki grypowej i w trakcie pierwszych 24 godzin od jednoczesnej iniekcji wyciągu alergenowego oraz podania szczepienia przeciwko grypie u pacjentów nie wystąpiły żadne działania uboczne o typie miejscowej lub uogólnionej reakcji alergicznej. Reakcje niepożądane po szczepieniu przeciwko grypie zgłosiło 29% (17/58) pacjentów, były to działania uboczne typowe dla tego szczepienia (takie jak ból, obrzęk czy zaczerwienienie w miejscu iniekcji, zmęczenie, złe samopoczucie, ból głowy), nie wymagające interwencji

lekarskiej. Częstość działań ubocznych typowych dla szczepienia przeciwko grypie nie różniła się istotnie ( $p=0.841$ ) wśród pacjentów poddanych podwójnemu szczepieniu (immunoterapia alergenowa oraz szczepienie przeciwko grypie) w porównaniu z pacjentami zaszczepionymi jedynie przeciwko grypie (32% pacjentów; 18/57). Zarówno w grupie badanej ( $p=0.260$ ), jak i kontrolnej ( $p=0.781$ ) nie stwierdzono różnicy w częstości działań niepożądanych w zależności od wcześniejszej historii szczepień przeciwko grypie (pierwszorazowe szczepienie vs przynajmniej jedno szczepienie przeciwko grypie w przeszłości).

Odpowiedź poszczepienną lub ekspozycję na wirusa grypy typu A i B badano w dwóch grupach pacjentów. Pierwszą grupę (grupa badana) stanowili pacjenci poddawani immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, którzy zaszczepili się przeciw grypie w ramach opisanego powyżej badania (33 osoby w sezonie 2017/2018 oraz 25 osób w sezonie 2018/2019), natomiast drugą grupę - 25 pacjentów, którzy w sezonie 2017/2018 pozostawali w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, ale nie zostali zaszczepieni przeciw grypie (grupa kontrolna). U wszystkich pacjentów oznaczono przeciwciała IgM i IgG przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA) oraz przeciwciała przeciwko wirusowi grypy AH1N1 (testem hamowania hemaglutynacji) w przyklinicznym laboratorium naukowym. W sezonie 2017/2018 serokonwersję w odniesieniu do grypy A i B zaobserwowano odpowiednio u 67% (22/33) i 58% (19/33) pacjentów poddawanych AIT zaszczepionych przeciw grypie oraz u 48% (12/25) i 32% (8/25) odczulanych pacjentów, którzy nie zaszczepili się przeciw grypie. Częstość serokonwersji nie różniła się istotnie w obu tych grupach (grypa A:  $p=0.185$ ; grypa B:  $p=0.067$ ). Z kolei w sezonie 2018/2019 w grupie badanej serokonwersję zaobserwowano odpowiednio u 40% (10/25) i 48% (12/25) pacjentów w odniesieniu do grypy A i B. U wszystkich pacjentów stwierdzono dodatnie miano przeciwciał przeciw grypie AH1N1.

Drugim elementem projektu była analiza realizacji wybranych zalecanych szczepień ochronnych, w tym szczepień przeciwko grypie, wśród dorosłych pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych lub alergii wziewnych, a także ocena stosunku do bezpieczeństwa i skuteczności wykonywania szczepień ochronnych w trakcie immunoterapii alergenowej przez lekarzy opiekujących się takimi pacjentami. Do przeprowadzenia anonimowego badania ankietowego użyto dwóch autorskich kwestionariuszy. Pierwszy z nich został wypełniony przez 176 dorosłych pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych lub alergii wziewnych, natomiast drugi – przez 120 lekarzy, głównie pediatrów, alergologów oraz lekarzy rodzinnych.

Ankietowani pacjenci udzielali odpowiedzi na pytania dotyczące danych socjoekonomicznych oraz odnoszące się m.in. do szczepień przeciwko grypie w przeszłości i w trakcie immunoterapii alergenowej, a także stosowania innych szczepionek zalecanych dorosłym pacjentom oraz chęci zaszczepienia przeciwko COVID-19. Niezależnie od rodzaju uczulającego alergenu i stosowanej immunoterapii (jad owadów błonkoskrzydłych czy alergeny wziewne) częstość szczepień przeciwko grypie była na podobnym poziomie. Jednorazowe szczepienie przeciwko grypie w przeszłości zadeklarowało 45% i 36% pacjentów z obu grup ( $p=0.260$ ), natomiast dwa lub więcej - odpowiednio 22% i 17% ( $p=0.430$ ). W obu

grupach zaobserwowano znaczący spadek ( $p < 0.0001$ ) wyszczepialności przeciw grypie po rozpoczęciu immunoterapii alergenowej (6% i 14% pacjentów podało wykonanie szczepienia przeciwko grypie w trakcie immunoterapii alergenowej). Pacjentów pytano także o stosowanie szczepień przeciwko tężcowi, krztuścowi, pneumokokom oraz kleszczowemu zapaleniu mózgu, w przypadku wszystkich tych szczepionek wyszczepialność pacjentów była na niskim poziomie. Co więcej, chęć zaszczepienia przeciwko COVID-19 (ankieta była wypełniana przed wprowadzeniem i tuż po wprowadzeniu w Polsce masowych szczepień) wyraziło jedynie około 50% ankietowanych z obu grup, co odzwierciedla zainteresowanie tymi szczepieniami w ogólnej populacji po roku od wprowadzenia ich do powszechnego użytku.

Ankietowani lekarze odpowiadali na pytania dotyczące ich doświadczenia, a także opinii na temat bezpieczeństwa i skuteczności wykonywania szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej. Zdecydowana większość lekarzy przyznała, że ich zdaniem stosowanie szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów cechuje się bezpieczeństwem i skutecznością (odpowiednio 96% i 94% ankietowanych). Niemniej, 87% lekarzy uważa, że konieczne jest stworzenie jasnych wytycznych dotyczących prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

W ostatniej publikacji cyklu podsumowano aktualny stan wiedzy dotyczącej możliwości równoległego stosowania immunoterapii alergenowej i szczepień ochronnych. Z uwagi na fakt, że obecne rekomendacje oparte są głównie na teoretycznych przesłankach, a nie szeroko zakrojonych badaniach klinicznych, zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzenia takich badań, a w konsekwencji stworzenia nowych zaleceń, które ułatwiłyby wykonywanie szczepień ochronnych odczulanym pacjentom. Dzięki temu możliwa byłaby poprawa wyszczepialności przeciwko chorobom zakaźnym w populacji dorosłych Polaków.

### **Wnioski:**

1. Jednoczesowe (w odstępie 30 minut) podanie dawki podtrzymującej wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub osy oraz szczepionki przeciwko grypie jest bezpieczne i nie wpływa na tolerancję szczepionki przeciw grypie.
2. Wcześniejszy kontakt z wirusem grypy oceniany na podstawie metod serologicznych jest powszechny wśród dorosłych pacjentów.
3. Rozpoczęcie immunoterapii alergenowej ma negatywny wpływ na wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie wśród dorosłych pacjentów.
4. Wyszczepialność przeciwko różnym chorobom zakaźnym (tężec, zakażenia pneumokokowe, krztusiec, kleszczowe zapalenie mózgu) wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie.
5. Lekarze opiekujący się pacjentami poddawany immunoterapii alergenowej są przekonani o bezpieczeństwie i skuteczności prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

## ***SUMMARY***

### **Introduction:**

According to the epidemiological data collected in recent decades, non-infectious diseases, including allergies, have become more prevalent worldwide. Allergy is a hypersensitivity reaction of the immune system triggered by a particular factor (allergen). It is connected with respiratory, gastrointestinal and cardiovascular system symptoms, and may lead to systemic reactions. Allergic responses are triggered mainly by IgE antibodies. Atopic diseases (allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, atopic dermatitis) and non-atopic diseases (anaphylaxis due to Hymenoptera venom or medications) can be distinguished among IgE-dependent allergies. Allergen immunotherapy (AIT) is the only casual method of treatment of some of allergic disorders. It is based on subcutaneous or sublingual administration of gradually increasing doses of a particular allergen extract in order to induce tolerance. While performed in patients with allergy to inhaled allergens, allergen immunotherapy alleviates symptoms, decreases the use of medication and potentially prevents progression of allergic rhinitis to asthma. In some forms of allergy, for example Hymenoptera venom allergy, allergen immunotherapy protects patients from anaphylaxis, which is the most severe, systemic, life-threatening allergic reaction.

Prophylactic vaccinations are considered to be one of the greatest successes in medicine as they have contributed to the decrease of the incidence of some of infectious diseases, which until recently were a serious threat to human health and life. Vaccines act by inducing immunity similar to natural immune reaction that would occur after a contact with a real pathogen. The main goal of applying vaccines is to prevent a patient from severe course of the disease and significant complications, including death.

In practice, a concurrent realization of both prophylactic vaccination schedule and continuation of allergen immunotherapy happens often. The rules regulating association of these two procedures are based on expert recommendations. A large-scale prospective study on safety of prophylactic vaccinations in patients undergoing allergen immunotherapy has not been performed so far, especially in the context of an optimal interval between these two interventions. In addition, there is lack of information about the opinion of patients undergoing allergen immunotherapy and their doctors on safety of administering prophylactic vaccinations together with allergen immunotherapy.

### **Aims:**

1. To assess safety of simultaneous (during 30 minutes interval) administration of subcutaneous bee venom or wasp venom allergen extract and influenza vaccine in adult patients with life-threatening forms of Hymenoptera venom allergy.
2. To assess post-vaccination immune response in adult patients with life-threatening forms of Hymenoptera venom allergy, who were vaccinated against influenza 30 minutes after administering a maintenance dose of subcutaneous bee venom or wasp venom allergen extract.

3. To analyse the realization of some of recommended vaccinations, particularly influenza vaccine, in adult patients undergoing subcutaneous allergen immunotherapy due to allergy to Hymenoptera venom or inhaled allergens.
4. To summarize the opinions of doctors taking care of patients undergoing allergen immunotherapy on safety and effectiveness of prophylactic vaccinations performed concurrently with allergen immunotherapy.
5. To summarize the current state of knowledge of responses of human body to allergens and pathogens, as well as a possibility of combining allergen immunotherapy and prophylactic vaccinations.

### **Methods:**

There are 2 publications presenting original research studies and one review included in the dissertation:

1. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, Szenborn L. Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe. *Vaccines*. 2021; 9(4):344. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040344>
2. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Zaryczański J, Gąszczyk G, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Influenza and Other Prophylactic Vaccination Coverage in Polish Adult Patients Undergoing Allergen Immunotherapy—A Survey Study among Patients and Physicians. *Vaccines*. 2022; 10(4):576. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040576>
3. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review. *Fam. Med. Prim. Care Rev*. 2022; 24(2). <https://doi.org/10.5114/fmpr.2022.116084>

In the above mentioned articles, the following data were included and analyzed:

1. Data on the incidence and clinical features of adverse reactions, which occurred in the group of 58 patients with life-threatening forms of Hymenoptera venom allergy after administration of bee venom or wasp venom allergen extract and influenza vaccine within 30 minutes interval (study group). Control group consisted of 57 healthy volunteers who were vaccinated against influenza. Adverse reactions were assessed in the hospital during the first 30 minutes after the procedure and daily monitored for 7 days via online survey or telephone communication with investigators.
2. The level of IgM and IgG antibodies against influenza A and B viruses (ELISA method) and antibodies against influenza virus AH1N1 (hemagglutination inhibition test), which reflect post-vaccination response or exposure to wild-type influenza A and B virus strains present in the population during two influenza seasons – 2017/2018 and 2018/2019. Study group consisted of 58 patients (33 patients during influenza season 2017/2018 and 25 patients during influenza season 2018/2019) with life-threatening forms of Hymenoptera venom allergy who were administered bee venom or wasp

venom allergen extract and influenza vaccine within 30 minutes interval. Control group consisted of 25 patients undergoing Hymenoptera venom immunotherapy during influenza season 2017/2018 who were not vaccinated against influenza.

3. Results of a survey conducted among 176 adult patients undergoing allergen immunotherapy due to allergy to Hymenoptera venom or inhaled allergens in two allergology ambulatory care clinics in Karpacz and Opole, assessing their attitude towards prophylactic vaccinations. The survey consisted of two parts - the first part contained questions about demographic data, including details about allergen immunotherapy; in the second part patients responded to questions concerning various prophylactic vaccination uptake.
4. Results of a survey conducted among 120 physicians of different specialties (paediatrics, allergology and family medicine), taking care of patients undergoing allergen immunotherapy, assessing their opinion on safety and effectiveness of prophylactic vaccinations performed during allergen immunotherapy.

### **Results:**

In none of 58 study group patients immediate systemic reactions were observed during 30 minutes after administration of bee venom or wasp venom allergen extract. What is more, during 30-minute observation after sequential administration of influenza vaccine and during first 24 hours after simultaneous injection of allergen extract and influenza vaccine, no local or systemic allergic reactions occurred. Adverse reactions typical to influenza vaccine (pain, swelling, redness of the injection site, fatigue, malaise, headache) were reported by 29% (17/58) patients but none of the patients required a medical consultation. The frequency of adverse reactions did not differ ( $p=0.841$ ) among patients who underwent double vaccination (allergen extract and influenza vaccine) in comparison to patients vaccinated only against influenza (32% patients; 18/57). In both study ( $p=0.260$ ) and control group ( $p=0.781$ ) the occurrence of adverse reactions did not differ between patients vaccinated against influenza for the first time and patients vaccinated against influenza more than once.

Post-vaccination response or exposure to influenza virus type A and B was examined in two groups of patients. The first group (study group) consisted of patients undergoing allergen immunotherapy due to Hymenoptera venom allergy who were vaccinated against influenza as a part of described above intervention (33 patients during influenza season 2017/2018 and 25 patients during influenza season 2018/2019). The second group (control group) consisted of 25 patients who were in the maintenance course of venom immunotherapy due to Hymenoptera venom allergy during influenza season 2017/2018 but did not get vaccinated against influenza. IgM and IgG antibodies against influenza A and B viruses (ELISA method) and antibodies against influenza virus AH1N1 (hemagglutination inhibition test) were determined in all patients. During influenza season 2017/2018 we observed seroconversion in relation to influenza A and B in 67% (22/33) and 58% (19/33) patients undergoing AIT vaccinated against influenza, respectively and 48% (12/25) and 32% (8/25) patients undergoing AIT not vaccinated against influenza, respectively. The occurrence of seroconversion did not differ statistically in both groups (influenza A:  $p=0.185$ ; influenza B:  $p=0.067$ ). During influenza



season 2018/2019 we observed seroconversion in relation to influenza A and B in 40% (10/25) and 48% (12/25) study group patients, respectively. All patients had positive antibody titer against AH1N1.

The second part of the study was the analysis of the implementation of some of recommended vaccinations, particularly influenza vaccine, in adult patients undergoing allergen immunotherapy due to allergy to Hymenoptera venom or inhaled allergens and assessment of the opinion of doctors taking care of patients undergoing allergen immunotherapy on safety and effectiveness of prophylactic vaccinations performed concurrently with allergen immunotherapy. To perform an anonymous survey study we used our two own questionnaires. The first one was completed by 176 adult patients undergoing allergen immunotherapy due to allergy to Hymenoptera venom or inhaled allergens, while the second one – by 120 doctors, mainly paediatricians, allergologists and primary care doctors. Patients answered questions concerning socioeconomic data and regarding influenza vaccine coverage in the past and during allergen immunotherapy, vaccination uptake of selected vaccines recommended to adult patients and their will to get vaccinated against COVID-19. Regardless of the type of allergy (Hymenoptera venom or inhaled allergens) influenza vaccine coverage was at a similar level. A single vaccination against influenza was reported by 45% and 36% patients from both groups ( $p=0.260$ ), while two or more by 22% and 17% patients, respectively ( $p = 0.430$ ). In both groups there was a significant ( $p < 0.0001$ ) decrease in influenza vaccine coverage after the beginning of AIT (6% and 14% of patients reported getting vaccinated against influenza during allergen immunotherapy). Patients were also asked about tetanus, pertussis, pneumococcal and tick-borne encephalitis vaccination. The uptake of all these vaccines was at a low level. What is more, a will to get vaccinated against COVID-19 (the study was conducted before and at the beginning of COVID-19 mass vaccinations in Poland) was expressed by around 50% of respondents from both groups. It corresponds to the percentage of the whole population vaccinated against COVID-19 after a year of accessibility of different vaccines against COVID-19 in Poland.

Physicians answered questions concerning their experience and opinion on safety and effectiveness of prophylactic vaccinations in patients undergoing allergen immunotherapy. The vast majority of doctors believe that vaccinating patients undergoing AIT is safe and effective (96% and 94% physicians, respectively). Nevertheless, as many as 87% of respondents agree that there is a need for creating clear recommendations on vaccinating this group of patients.

The last paper summarizes the current state of knowledge regarding the possibility of combining allergen immunotherapy and prophylactic vaccinations. As actual guidelines are based mainly on theoretical assumptions, it was pointed out that conducting large-scale clinical studies are needed. As a consequence, new recommendations facilitating vaccinations in AIT patients could be created. It would probably translate into improving vaccine coverage in the population of Polish adults.

### **Conclusions:**

1. Simultaneous (with 30 minutes interval) administration of maintenance dose of bee venom or wasp venom allergen extract and influenza vaccine is safe and does not influence the tolerance of influenza vaccine.
2. Prior contact with influenza virus assessed on the basis of serological tests is common among adult patients.
3. Allergen immunotherapy has a negative impact on performing annual influenza vaccination among adult patients.
4. Vaccination coverage against various infectious diseases (tetanus, pneumococcal disease, pertussis, tick-borne encephalitis) among adult patients undergoing allergen immunotherapy is at a low level.
5. Doctors taking care of AIT patients are convinced about the safety and effectiveness of prophylactic vaccines in allergic patients undergoing allergen immunotherapy.