

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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

ROZPRAWA DOKTORSKA

lek. Ewa Czerwińska

Promotorzy: prof. dr hab. Leszek Szenborn
dr hab. Marita Nittner-Marszalska, prof. UMW

Wrocław 2022

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Leszkowi Szenbornowi za wszelką pomoc, bez której realizacja niniejszej pracy nie byłaby możliwa. Dziękuję za dzielenie się ogromem wiedzy, możliwość rozwoju i życzliwość.

Dziękuję Pani Profesor Maricie Nittner-Marszalskiej za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie pisania tej pracy, cenne rady, nieustanną inspirację do rozwoju naukowego oraz wyrozumiałość.

Dziękuję Pani Doktor Izabeli Zaleskiej za motywację i wsparcie.

Dziękuję mojej Rodzinie, szczególnie Mężowi, Rodzicom i Siostrze za nieustające wsparcie i wiarę we mnie.

Z dedykacją dla Męża

SPIS TREŚCI

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	4
2. Streszczenie	5
3. <i>Summary</i>	10
4. Wprowadzenie	15
5. Założenia i cele pracy	18
6. Publikacje	
6.1. Publikacja 1	19
6.2. Publikacja 2	30
6.3. Publikacja 3	49
7. Podsumowanie	56
8. Wnioski	56
9. Bibliografia.....	57
10. Załączniki	
10.1. Schemat ankiety internetowej oraz rozmowy telefonicznej.....	60
10.2. Ankieta skierowana do pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej ..	61
10.3. Ankieta skierowana do lekarzy opiekujących się pacjentami poddawanyimi immunoterapii alergenowej	64
10.4. Dorobek naukowy doktoranta	65
10.5. Oświadczenia o współautorstwie	67

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

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>

IF: 4,422

MNiSW/KBN: 140,00

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>

IF: 4,422

MNiSW/KBN: 140,00

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>

IF: 0

MNiSW/KBN: 20,00

Łącznie:

Impact Factor: 8,844

MNiSW/KBN: 300,00

2. 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 wywoływanu 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 odstępu 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 jednocześnie 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, 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/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 poddawanych 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.

3. 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/fmPCR.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.

4. WPROWADZENIE

4.1. CHOROBY ALERGICZNE

Alergia definiowana jest jako zapoczątkowana przez mechanizmy immunologiczne reakcja nadwrażliwości pojawiająca się u osób predysponowanych genetycznie po ekspozycji na określony bodziec (alergen) w dawce zazwyczaj tolerowanej przez osoby zdrowe. Na jej ujawnienie się mają wpływ nie tylko czynniki genetyczne, ale także środowiskowe, takie jak obecność alergenu w otoczeniu, narażenie na czynniki zakaźne, dieta, zanieczyszczenia środowiska i substancje toksyczne. Do tej pory nie ustalono jednak dokładnego znaczenia poszczególnych czynników w patogenezie alergii. Alergenem może być każdy zewnątrzpochozny antygen, jednak za rozwój reakcji alergicznej najczęściej odpowiadają pyłki roślin, grzyby pleśniowe, roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt domowych, jady owadów, pokarmy oraz leki, szczególnie antybiotyki β -laktamowe. W reakcjach nadwrażliwości alergicznej biorą udział zarówno komórki, jak i przeciwciała, głównie klasy IgE. Dziedziczną skłonność do wytwarzania swoistych IgE w odpowiedzi na kontakt ze zwykłymi dawkami alergenów nazywa się atopią. Stąd w klasyfikacji 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 po użądleniu owada czy podaniu penicyliny. Najczęstszym mechanizmem występującym w chorobach alergicznych są reakcje nadwrażliwości typu I, powszechnie zwane natychmiastowymi. Wywołane są kontaktem alergenu z przeciwciałami IgE związanymi z receptorami zlokalizowanymi na komórkach tucznych i bazofilach. We wczesnej fazie reakcji (kilkanaście minut po kontakcie z alergenem) dochodzi do degranulacji mastocytów i bazofilów, a w konsekwencji uwolnienia różnych mediatorów, przede wszystkim histaminy. Prowadzi to do pojawienia się objawów: pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, nieżytu nosa, skurczu oskrzeli, wymiotów, rozszerzenia tętnic i obniżenia ciśnienia tętniczego. U części pacjentów, po 6-10 godzinach od ekspozycji na alergen, występuje dodatkowo faza późna reakcji alergicznej. Jej wystąpienie jest także związane z reakcją alergenu ze swoistymi przeciwciałami IgE, ale kluczowy dla jej rozwoju jest napływ komórek zapalnych (przede wszystkim eozynofików, bazofilów i neutrofilów). Głównymi mediatorami tej fazy reakcji alergicznej są leukotrieny, czynnik aktywujący płytki (platelet-activating factor – PAF) oraz cytokiny TNF-alfa, IL-1 i IL-4. Objawy są podobne jak w fazie wczesnej, ale mogą różnić się intensywnością (1,2).

4.2. EPIDEMIOLOGIA

Doniesienia epidemiologiczne z różnych krajów i rejonów świata wskazują na znaczne zwiększenie zapadalności na choroby alergiczne w ostatnich dziesięcioleciach. Ostatnie międzynarodowe dane z 2013 roku sugerują, że 10-40% światowej populacji zmaga się z różnymi schorzeniami alergicznymi, a w krajach wysoko rozwiniętych odsetek takich pacjentów wynosi ponad 20% (3). Szacunkowe wyliczenia Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej alarmują, że do roku 2025 aż połowa populacji Unii Europejskiej będzie cierpiała z powodu tych chorób (4).

Z uczuleniem na alergeny wziewne związane jest występowanie alergicznego nieżytu nosa oraz astmy. Dane z różnych krajów wskazują na zapadalność wynoszącą około 10-30% w przypadku alergicznego nieżytu nosa i 3-9% dotyczącą astmy (5). Jak wynika z badania

ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland), przeprowadzonego wśród polskich pacjentów, objawy charakterystyczne dla alergicznego nieżytu nosa zgłaszało niecałe 23% ankietowanych, natomiast w klinicznej części badania alergiczny nieżyt nosa został rozpoznany przez alergologa u 29% pacjentów (6). W tym samym badaniu astmę zadeklarowało niecałe 5% respondentów, z kolei po przeprowadzeniu diagnostyki schorzenie to rozpoznano u 11% pacjentów. Z uwagi na fakt, że aż 70% z przebadanych przez lekarza osób diagnozę astmy oskrzelowej miało postawioną pierwszy raz w życiu, autorzy sugerują prawdopodobne niedoszacowanie częstości tej jednostki chorobowej w Polsce (7).

Osobnym problemem jest zjawisko alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Międzynarodowe dane z początku XXI wieku wskazują, że duże miejscowe reakcje alergiczne po użądleniu występują u 2.4-26.4% populacji, natomiast reakcje systemowe u 0.3-7.5% osób (8). Polskie dane dotyczące populacji dorosłej szacują częstość występowania objawów miejscowych na 11.8% i reakcji systemowych na aż 8,9%, z czego najczęstsze (4.7%) są reakcje stopnia I wg klasyfikacji Muellera (9).

Podobnie jak inne choroby przewlekłe, schorzenia alergiczne wiążą się z niższą jakością życia pacjentów (10–12) oraz znaczącymi kosztami dla systemów ochrony zdrowia (4).

4.3. IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA

Jedyną metodą przyczynowego leczenia alergicznego nieżytu nosa, astmy alergicznej, a także alergii na jad owadów błonkoskrzydłych jest swoista immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy – AIT) (13,14). Polega ona na podawaniu wzrastających dawek alergenu odpowiedzialnego za wywoływanie u danego pacjenta objawów celem wywołania tolerancji immunologicznej. Metoda ta cechuje się wysoką skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa, co udowodniono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach typu „real life” (15–17). Oprócz złagodzenia lub ustąpienia objawów wynikających z naturalnego narażenia na alergeny, AIT wykazuje także skuteczność długoterminową, trwającą po zakończeniu leczenia. Co więcej, udowodniono jej działanie prewencyjne w kontekście hamowania progresji alergii i pojawiania się objawów alergii ze strony kolejnych narządów (18). Pod tym względem najlepszą grupą wiekową do zastosowania immunoterapii alergenowej stanowią dzieci i młodzież.

W alergiach wziewnych stosowane są szczepionki alergenowe podawane drogą iniekcyjną (subcutaneous immunotherapy - SCIT) i drogą podjęzykową (sublingual immunotherapy - SLIT). Szczepionki podjęzykowe pacjent może przyjmować sam w warunkach domowych. W przypadku alergii na jad owadów możliwa jest jedynie droga podskórna.

Podczas AIT mogą wystąpić reakcje niepożądane, zarówno miejscowe (np. obrzęk, zaczerwienienie, ból czy świąd w miejscu podania szczepionki), jak i ogólne - obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność bronchospastyczna czy objawy ze strony układu krążenia. Objawy systemowe należą jednak do bardzo rzadkich (14,16).

W różnych badaniach udowodniono korzystny wpływ immunoterapii alergenowej na poprawę jakości życia u osób odczulanych z powodu alergicznego nieżytu nosa, astmy i alergii na jad owadów błonkoskrzydłych (19).

4.4. SZCZEPIENIA OCHRONNE

Szczepienia ochronne uznawane są za jedno z największych osiągnięć współczesnej medycyny i najskuteczniejszą metodę zapobiegania chorobom zakaźnym. Wprowadzenie szczepień ochronnych do powszechnego użytku doprowadziło do eradykacji ospy prawdziwej oraz lokalnej eliminacji niektórych chorób (np. polio, odry czy błonicy). Ich stosowanie znacząco przyczynia się do zmniejszenia zapadalności oraz śmiertelności z powodu chorób zakaźnych, co przynosi wymierne korzyści zdrowotne zarówno w aspekcie osobniczym jak i populacyjnym. Rozpowszechnienie szczepień ochronnych ma także uzasadnienie ekonomiczne – przekłada się między innymi na zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem chorób zakaźnych i ich powikłań, ograniczenie dni nieobecności w pracy i szkole, redukcję ryzyka zakażenia innych osób, a więc przyczynia do rozwoju gospodarczego (20,21).

Jedną z chorób zakaźnych, którym można zapobiegać poprzez szczepienia jest grypa. Szczepionki przeciwko grypie cechują się wysokim profilem bezpieczeństwa, potwierdzonym w licznych badaniach (22). Skuteczność tych szczepień w zapobieganiu chorobie waha się w granicach 40-60% w sezonach o dobrym dopasowaniu składu preparatu w stosunku do szczepów wirusa krążących w populacji i wywołujących objawy. Ponadto, zależy ona także od wieku i stanu zdrowia pacjenta (23). Niemniej, szczepienie przeciwko grypie wciąż uważane jest za najskuteczniejszy sposób profilaktyki przeciwko tej chorobie (24,25), pozwalający na uniknięcie ciężkiego przebiegu oraz powikłań (23). Niestety, pomimo udowodnionego bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko grypie, odsetek szczepiących się pacjentów pozostaje niewielki nie tylko w Polsce, ale także w innych krajach europejskich (26–28).

5. ZAŁOŻENIA I CELE BADAŃ

Niniejsza rozprawa doktorska składa się z 3 publikacji i stanowi podsumowanie badań poruszających problematykę wykonywania szczepień ochronnych u dorosłych pacjentów poddawanych podskórnej immunoterapii alergenowej. Przeprowadzone badania miały na celu dostarczenie prospektywnych danych dotyczących bezpieczeństwa jednoczesnego podania preparatu stosowanego w immunoterapii alergenowej oraz szczepienia przeciwko grypie, a także odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie pacjentów. Ponadto, analizowano poziom wyszczepialności przeciw grypie i innym chorobom zakaźnym wśród dorosłych pacjentów poddawanych podskórnej immunoterapii alergenowej oraz ocenę przez lekarzy bezpieczeństwa i skuteczności stosowania równolegle obu procedur.

Aktualne rekomendacje dotyczące wykonywania szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów oparte są na teoretycznych przesłankach. Brakuje natomiast wyników badań klinicznych, które w pełni rozwiązywałyby zarysowany problem. Należy mieć nadzieję, że uzyskane dane zwrócą uwagę na kwestię wykonywania szczepień ochronnych u opisywanych pacjentów, co przełoży się na ułatwienie podejmowania decyzji dotyczących szczepień, a w konsekwencji poprawi wyszczepialność przeciwko chorobom zakaźnym u dorosłych odczulanych pacjentów.

Cele szczegółowe rozprawy doktorskiej:

1. Ocena bezpieczeństwa jednoczesnego (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 jednoczesowo 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 podawanych 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.

6. PUBLIKACJE CYKLU DOKTORSKIEGO

Rozprawa doktorska oparta jest o spójny tematycznie cykl trzech publikacji.

6.1. Publikacja 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>

W pierwszej pracy cyklu doktorskiego przedstawiono wyniki prospektywnego badania oceniającego bezpieczeństwo podania preparatu stosowanego w immunoterapii alergenowej (Alutard SQ) oraz szczepionki przeciw grypie (Vaxigrip Tetra, preparat właściwy dla danego sezonu grypowego) w odstępie 30 minut. Do badania włączono 44 pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, pozostających w fazie podtrzymującej immunoterapii alergenowej po wystąpieniu alergicznej reakcji systemowej z powodu użądlenia przez osę lub pszczołę. Badanie odbyło się w dwóch sezonach grypowych, 2017/2018 (33 pacjentów) oraz 2018/2019 (25 pacjentów); 14 pacjentów wzięło udział w badaniu w dwóch kolejnych sezonach. Zakwalifikowanym pacjentom trzykrotnie pobrano krew - w trakcie wizyty szczepiennej, po 4/6/8 tygodniach (w zależności od terminu kolejnej konsultacji alergologicznej) oraz na zakończenie sezonu grypowego. Szczepienia przeprowadzono w ramach obserwacji szpitalnej oceniając występowanie objawów niepożądanych po 30 minutach od wykonania iniekcji szczepionki jadu owadów i po kolejnych 30 minutach od momentu iniekcji szczepionki przeciwko grypie. Dodatkowo objawy poszczepienne oceniano w okresie 7 dni od dnia „podwójnego” szczepienia poprzez analizę objawów podawanych przez pacjentów w trakcie codziennej rozmowy telefonicznej z badaczem. Grupę kontrolną stanowiło 57 osób, które zostały zaszczepione jedynie przeciwko grypie w sezonach 2016/2017, 2017/2018 oraz 2018/2019. Pacjenci z grupy kontrolnej byli obserwowani przez 30 minut po szczepieniu przeciwko grypie, a następnie w ciągu kolejnych 7 dni monitorowano wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych poprzez wypełnianie ankiety internetowej. Schemat ankiety internetowej oraz rozmowy telefonicznej przedstawiono w załączniku 10.1.

U żadnego z pacjentów z grupy badanej nie zaobserwowano uogólnionych odczynów alergicznych w okresie 30 minut, 60 minut (tj. po 30 minutach od iniekcji szczepionki przeciwko grypie) ani 24 godzin od momentu iniekcji szczepionki jadu owadów i szczepionki przeciwko grypie podawanych sekwencyjnie w odstępie 30 minut.

W okresie dalszych 7 dni obserwacji 29% pacjentów (17/58) z grupy badanej raportowało wystąpienie reakcji niepożądanych o łagodnym nasileniu. Najczęstsze z nich były reakcje miejscowe (ból, obrzęk czy zaczerwienienie w miejscu iniekcji), a także zmęczenie, złe samopoczucie oraz ból głowy. Wszystkie zgłoszone działania niepożądane pojawiły się w drugiej dobie po szczepieniu, ustąpiły w ciągu 48-72 godzin i nie wymagały stosowania leczenia farmakologicznego ani interwencji lekarskiej. Nie wykazano różnic w częstości występowania tych objawów pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną ($p=0.841$). Częstość działań ubocznych wśród pacjentów zaszczepionych jedynie przeciwko grypie wynosiła 32% (18/57 pacjentów). Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów

szczepionych przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu oraz u osób, dla których było to kolejne szczepienie przeciwko grypie, zarówno w grupie badanej ($p=0.260$), jak i kontrolnej ($p=0.781$).

U odczulanych pacjentów analizowano także dane serologiczne dotyczące ekspozycji na wirusa grypy typu A i B lub odpowiedź poszczepienną poprzez oznaczenie przeciwciał IgM i IgG przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA) i przeciwciał przeciwko wirusowi grypy AH1N1 (testem hamowania hemaglutynacji) w trakcie dwóch sezonów grypowych 2017/2018 oraz 2018/2019. Oznaczenia zostały wykonane w przyklinicznym laboratorium naukowym. Serokonwersja została zdefiniowana jako pojawienie się dodatnich przeciwciał przeciwko grypie w klasie IgM w trakcie drugiej lub trzeciej wizyty u pacjentów z wcześniejszym negatywnym lub granicznym oznaczeniem przeciwciał w klasie IgM lub podwojenie stężenia przeciwciał przeciwko grypie w klasie IgG. W odniesieniu do grypy A i B w sezonie 2017/2018 serokonwersję zaobserwowano odpowiednio u 67% (22/33) i 58% (19/33) pacjentów, a w sezonie 2018/2019 - odpowiednio u 40% (10/25) i 48% (12/25) pacjentów. Wyniki z sezonu 2017/2018 porównano z 25 pacjentami pozostającymi w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii alergenowej z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko grypie. U tych pacjentów serokonwersję zaobserwowano odpowiednio u 48% (12/25) i 32% (8/25) pacjentów w odniesieniu do grypy A i B, co nie różniło się statystycznie w porównaniu z grupą badaną ($p=0.185$ oraz $p=0.067$). Te wyniki mogą wskazywać na fakt, że badania metodą ELISA nie są modelową metodą do oceny odpowiedzi poszczepiennej po szczepieniu przeciwko grypie, ale także na częste środowiskowe zakażenia wirusami grypy w trakcie sezonu grypowego. Dodatkowo stężenia IgG przeciwko grypie A i B na początku sezonu grypowego 2017/2018 wykazano odpowiednio u 100% (33/33) i 97% (32/33) pacjentów z grupy badanej oraz 100% (25/25) pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej, którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko grypie. Ponadto, u wszystkich pacjentów, zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej, stwierdzono dodatnie miano przeciwciał przeciwko grypie AH1N1, co wskazuje na wcześniejszy kontakt z tym wirusem.

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 przeciwko grypie.
2. Wcześniejszy kontakt z wirusem grypy oceniany na podstawie metod serologicznych jest powszechny wśród dorosłych pacjentów.

Article

Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe

Ewa Czerwińska ^{1,*}, Marita Nittner-Marszalska ², Robert Pawłowicz ² and Leszek Szenborn ¹

¹ Department of Paediatrics and Infectious Diseases, Wrocław Medical University, ul. Tytusa Chałubińskiego 2-2a, 50-368 Wrocław, Poland; leszek.szenborn@umed.wroc.pl

² Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology, Wrocław Medical University, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław, Poland; marmarsz@gmail.com (M.N.-M.); robert.pa@wp.pl (R.P.)

* Correspondence: czerwinska.ed@gmail.com; Tel.: +48-509-374-284

Abstract: Allergen immunotherapy (AIT) is a standard treatment for venom allergy. Our purpose was to determine if the administration of both allergen and protective vaccines during one visit is safe and if such a procedure does not deteriorate the tolerance of both vaccines. As current guidelines are based on theoretical assumptions, our aim was to establish the safety and tolerance of shortening the recommended interval between vaccinations. During two influenza seasons, 44 adult patients, with a history of systemic allergic reactions after a Hymenoptera sting, underwent 58 simultaneous allergen and seasonal influenza vaccinations (study group) while in the maintenance phase of venom immunotherapy (VIT). The control group consisted of 57 healthy adults who were vaccinated against influenza only. The conditions of the patients were monitored during hospital visits, and via telecommunication methods to evaluate the safety and tolerance of the procedure. Within the study group, there were no immediate or delayed allergic reactions after vaccinations. The presence of common, adverse influenza vaccine reactions among study group patients (29%) and control group patients (32%) did not differ significantly ($p = 0.841$). We did not observe a difference in the frequency of various adverse reactions in either group or a dependence of previous vaccinations against influenza on the occurrence of adverse reactions. The most frequent occurrences were local adverse reactions. All adverse reactions were resolved without treatment. These findings demonstrate the safety and tolerance of an influenza vaccination and Hymenoptera venom immunotherapy administration during one visit.

Keywords: allergen immunotherapy; Hymenoptera venom allergy; influenza vaccination; simultaneous administration



Citation: Czerwińska, E.; Nittner-Marszalska, M.; Pawłowicz, R.; Szenborn, L. Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe. *Vaccines* **2021**, *9*, 344. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040344>

Academic Editor: Andrew Pekosz

Received: 16 February 2021

Accepted: 30 March 2021

Published: 2 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The prevalence of allergic diseases is on the rise in both children and adults, affecting nearly one third of the global population [1]. The only causal therapy for allergic patients is allergen immunotherapy (AIT). This method relies on injections, in increasing doses, of an allergen extract in order to induce tolerance to the allergen [2]. Allergen immunotherapy is a time-tested, evidence-based, safe treatment for respiratory and venom allergies that is recommended by many guidelines [3]. However, the benefits of immunotherapy must be considered against the actual risks of local, systemic, or even rare life-threatening systemic allergic reactions [4]. The rate of immunotherapy-related systemic reactions of varying severity is relatively low (0.1–0.2%) [5]. Most systemic reactions occur within 30 min following the injection of an allergen extract [3]. To lower the risk of the occurrence of side effects, immunotherapy guidelines recommend a thorough pre-injection screening, as well as withholding injections from patients with active comorbidities, uncontrolled asthma, and infections. It is also advised to repeat the previous dose, or modify it, for individual patients who are assessed to be at greater risk of a systemic reaction [3,4]. A possible negative influence of beta and angiotensin-converting-enzyme (ACE) blockers on the safety

of allergen immunotherapy has been considered lately. Recent clinical studies, however, have liberalized the use of cardiac medications in insect venom immunotherapy (VIT).

Another safety aspect regarding VIT, which is still not verified in well-designed studies, is the concurrent administration of allergen vaccines and vaccines against infectious agents, such as the annual influenza vaccine. Both types of vaccines affect the immunological system, but their purposes and mechanisms are different. Because of a lack of randomized, prospective studies on the concurrent administration of these two types of vaccines, and due to the concern that a “double stimulation” of the immune system may impair the tolerance of both vaccines and increase the occurrence of concomitant side effects, some guidelines suggest separating both injections. For example, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) advocates separating both injections by at least one week. While this recommendation is based on theoretical assumptions, single retrospective clinical studies suggest that the administration of allergen and protective vaccines on the same day is safe [6]. Concomitant vaccinations are more comfortable for patients and make it possible to administer vaccines at a proper time. This issue concerns children, especially, but adults as well, e.g., those who need to get an annual influenza vaccine.

Influenza is a common viral infectious disease which can be prevented by applying vaccines. The effectiveness of vaccines may vary, as it depends, for example, on matching the vaccine with the circulating influenza viruses, as well as the patient-specific factors. According to many vaccination programs, there is a need for annual vaccinations against influenza in patients with an increased risk of severe influenza and its complications, as well as in all patients over 6 months of age because of epidemiological reasons. The significance of an annual influenza vaccination is supported by many evidence-based studies. It is confirmed that the influenza vaccine reduces the risk of influenza illness, influenza-associated hospitalizations among children as well as adults, and the risk of influenza-related death in children [7–9]. It is also known that the influenza vaccine can protect unvaccinated people (cocoon strategy) [10]. As there is a need to repeat the vaccination every year, it can be problematic for patients undergoing venom immunotherapy to schedule a vaccination appointment at the right time.

Influenza vaccinations appear to be particularly important during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic because, by reducing the number of influenza-infected patients and the influenza mortality rate, the capacity of health systems can be preserved.

The aim of our study is to assess if the administration of allergen and protective vaccines during one visit is a safe option, and, additionally, if the reduction in time between the two injections to 30 min impairs the tolerance of both vaccines. Based on the fact that allergen vaccines and vaccines against infectious diseases have different mechanisms of action, we assumed that the suggested simultaneous procedure is safe for patients. We decided to check the incidence of adverse effects to evaluate the safety of double vaccination.

Additionally, changes in the concentration of IgM and IgG antibodies against influenza A and B viruses, at the end of the influenza season compared to the pre-vaccination or the beginning of the influenza season, were examined.

2. Materials and Methods

2.1. Database and Cohort

2.1.1. Study Group

This is a prospective study conducted from 2017 to 2019 on a group of adult patients ($n=58$) treated in the Department of Internal Medicine, Pneumology, and Allergology in Wrocław due to systemic symptoms of a Hymenoptera venom allergy (HVA-SYS). There were 58 double vaccine interventions involving 44 patients, and 14 out of 44 patients took part in the research during both influenza seasons (2017/2018 and 2018/2019). The study included patients with a history of systemic allergic reaction after a Hymenoptera sting (I–IV grade according to the Mueller classification), who are in the maintenance course of venom immunotherapy (VIT). All patients received the same dose (100 mcg) of venom

vaccine (Alutard SQ, Alk Abello, Denmark). To evaluate the serologic evidence of contact with influenza virus, A and B serum samples were obtained from study group patients before administering the influenza vaccine, 4–8 weeks after the procedure (during the next visit resulting from the course of immunotherapy), and at the end of the influenza season (Figure 1). Serum samples were examined by Euroimmun ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Lubeck, Germany) Test Systems—IgM Antibodies against Influenza A (EI 2691-9601 M), Influenza B (EI 2692-9601 M), and IgG Antibodies against Influenza A (EI 2691-9501 G), Influenza B (EI 2692-9501 G) and by hemagglutination inhibition test-influenza A(H1N1).

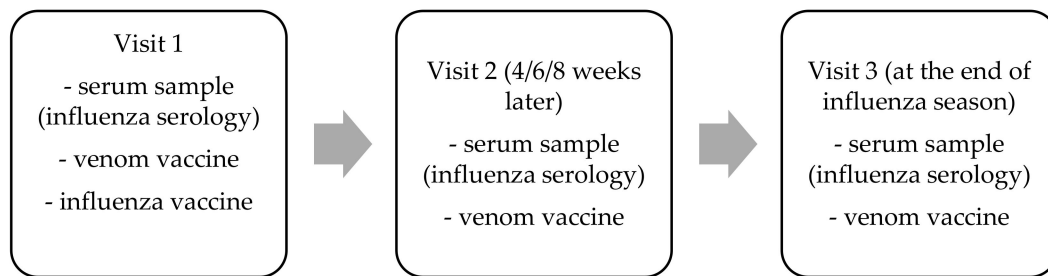


Figure 1. Study scheme among study group patients.

The inclusion criteria to the study were:

- a previous course of venom immunotherapy without any complications, and a stable maintenance dose of venom;
- a lack of contraindications to administering a subsequent dose of venom extract;
- the wish to be vaccinated against influenza.

The exclusion criteria were:

- pregnancy or breastfeeding;
- mastocytosis;
- severe and uncontrolled asthma;
- any medical contraindications to both vaccinations.

2.1.2. Control Group

The control group consisted of healthy patients ($n = 57$) vaccinated by the authors, within another study, only against influenza during influenza seasons 2016/2017, 2017/2018, and 2018/2019.

Detailed data on study group patients and control group patients is summarized in Tables 1 and 2.

Table 1. Demographic data of the study group patients, total $n = 58$ (influenza seasons 2017/2018 and 2018/2019), and control group patients, total $n = 57$ (influenza seasons 2016/2017, 2017/2018, and 2018/2019).

	Study Group Patients ($n = 58$)	Control Group Patients ($n = 57$)
	Sex	
Female	22 (37.93%)	22 (38.60%)
Male	36 (62.07%)	35 (61.40%)
	Age (years)	
Range	19–80	22–70
Median	47.5 (Q1 = 35, Q3 = 58)	24 (Q1 = 23, Q3 = 26)
Mean	46.4 (SD = 14.8)	30 (SD = 14.6%)
	History of previous vaccinations against influenza	
None	27 (46.55%)	27 (47.37%)
One	16 (27.59%)	6 (10.53%)
Two and more	15 (25.86%)	24 (42.10%)

Table 2. Characteristics of study group patients ($n = 58$).

Allergy to: ($n = 58$ Patients)	
Bee venom	12
Wasp venom	45
Bee and wasp venom	1
Severity grade of HVA ($n = 58$ patients)	
1	1
2	8
3	22
4	27
Duration of the maintenance phase of VIT (years)	
Range	0–5.5
Median	1.75
Mean	2

All the participants were informed about the possible side effects of both vaccines and signed a written informed consent document. All the patients were enrolled by trained medical personnel.

The study was approved by the Ethics Committee Medical University of Wrocław (731/2017).

2.2. Study Design

During scheduled visits at the clinic, patients were informed about the study and the possibility to get vaccinated against influenza. They were examined by medical personnel and were obligated to sign a written consent. Every day, 8–12 patients had an appointment in the clinic. We offered participation in our study to approximately 400 patients, but only 10–20% of patients admitted every day agreed to take part in the research.

Each patient from the study group received a proper venom vaccine (wasp or bee venom Alutard SQ, ALK Abello, Denmark) and influenza vaccine (Vaxigrip Tetra, Sanofi Pasteur, adequate for each influenza season) during one visit at the hospital and after a 30 min interval.

The injections were administered in opposite arms. Before the injections, patients were examined by medical personnel to exclude any contraindications for venom immunotherapy or the influenza vaccine. After the second injection, the patients were observed for 30 min in case any side effects appeared. Before leaving the hospital, patients were asked to immediately inform the personnel in case of any adverse reactions. Patients were monitored via telephone communication for 7 days after the injections.

Each patient from the control group only received the influenza vaccine (Vaxigrip for season 2016/2017 and Vaxigrip Tetra adequate for seasons 2017/2018 and 2018/2019). Participants were monitored for 7 days via telecommunication systems for the appearance of any adverse reactions.

All the patients were interviewed according to a standardized questionnaire.

The evaluation of the safety of the allergen and influenza vaccinations was assessed by the number and frequency of local and systemic adverse reactions in both the study and control groups.

The adverse reactions were categorized as immediate and delayed. An immediate reaction was defined as occurring during the first 30 min after the vaccine administration, and a delayed reaction was when the onset occurred within 30 min and 7 days after the intervention.

Local reactions were defined as pain, redness, swelling, bruising, and/or hardness of the injection site and were assessed by measuring the diameter of the skin lesion.

Systemic allergic adverse reactions were defined and classified according to the grading system recommended by EAACI: 0—no symptoms; 1—unspecific symptoms such as headache, arthralgia, and discomfort; 2—mild rhinitis/asthma responding well to pharma-

cological treatment; 3—non-life-threatening systemic reactions (urticaria, angioedema, or severe asthma, responding well to treatment); 4—anaphylactic shock [11].

We also monitored adverse reactions that are common for influenza vaccine [12–14] if they occurred within 7 days after injections: fever (body temperature above 38.5 °C), fatigue, malaise, muscle pain, joint pain, and influenza-like symptoms (defined as two or more of mentioned above).

Statistical significance among groups was calculated by the Fisher exact test. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Serologic evidence of exposure to influenza virus A and B, or the vaccination, was measured in the study group by seroconversion rate, and was assessed for strain A and B. The seroconversion rate was defined as the percentage of participants with negative/ border values of ELISA IgM titer during the first visit and positive values of ELISA IgM titer during the second (4, 6, or 8 weeks after vaccination) or third visit (at the end of each influenza season), or by doubling ELISA IgG titer after vaccination. During season 2017/2018, we compared these findings with the serological status of 25 patients undergoing VIT who were not vaccinated against influenza (two serum samples were obtained and tested at the beginning and at the end of influenza season).

3. Results

3.1. Safety

We observed neither immediate local nor systemic allergic reactions after the administration of insect venom vaccine in the study group. Within the first 30 min after the administration of the influenza vaccine, no other adverse reactions occurred in the group vaccinated with both allergen and influenza. No delayed local reactions were reported by patients during the first 24 h after both injections.

The frequency and severity of any observed adverse reactions did not differ between the group vaccinated with allergen and influenza and the group vaccinated only with influenza (Table 3). In the time of 7 days of observation, 17 patients (29%; 17/58) vaccinated with both vaccines reported adverse reactions that are common for influenza vaccination, and the majority of them (59%; 10/17) were vaccinated against influenza for the first time. The occurrence of adverse reactions that are common for influenza vaccination did not differ between patients vaccinated against influenza for the first time and patients (23%; 7/31) vaccinated against influenza more than once ($p = 0.260$). Among 14 patients, who underwent double intervention in both seasons, only 2 of them (14%; 2/14) reported adverse reactions during the second season of influenza vaccination.

Table 3. The number of patients among the study and control groups reporting adverse reactions after vaccination.

	Study Group ($n = 58$)	Control Group ($n = 57$)	p -Value
Allergic reactions	0	0	-
Administration site conditions	10	7	0.601
General disorders:			
-fatigue	2	4	0.436
-malaise	0	2	0.244
-fever	0	1	0.496
-muscle pain	0	1	0.496
-headache	3	1	0.618
-influenza-like symptoms	3	4	0.717

There were 18 patients <32%> from the control group who reported adverse reactions common for influenza vaccine. Among control group patients, we observed adverse reactions in 30% (8/27) of patients vaccinated against influenza for the first time and in 33% (10/30) of patients vaccinated against influenza more than once. As in the study group, the

frequency and severity of these reactions did not differ between patients vaccinated for the first and many times ($p = 0.781$).

In general, the number of patients who reported adverse reactions did not differ among the study group (29%; 17/58) and the control group (32%, 18/57), $p = 0.841$. All adverse reactions that appeared on the second day after intervention were mild, transient (lasting 2–3 days), and resolved without any treatment. Adverse reactions were reported during scheduled telephone conversations, none of the patients contacted the researchers personally.

3.2. Serologic Evidence of Exposure to Influenza Virus A and B Antigens in a Single Season

In Table 4, we summarize the number of patients from the study group with anti-influenza antibody seroconversion during the seasons 2017/2018 and 2018/2019.

Table 4. Seroconversion rate of the influenza vaccine among study group patients during both influenza seasons.

	Season 2017/2018 ($n = 33$ Patients)	Season 2018/2019 ($n = 25$ Patients)
influenza A	22/33 = 67%	10/25 = 40%
influenza B	19/33 = 58%	12/25 = 48%

We compared the 2017/2018 season findings with the influenza serological status of 25 patients undergoing VIT who were not vaccinated against influenza (Table 3). We observed influenza A seroconversion in 12/25 = 48% patients ($p = 0.185$) and influenza B in 8/25 = 32% patients ($p = 0.067$).

At the beginning of the 2017/2018 season, all the patients (33/33) among the study group had positive results of IgG against influenza A, and 32/33 patients had positive results of IgG against influenza B. In the group of 25 patients undergoing VIT who were not vaccinated against influenza, all the patients were positive for influenza A and B IgG at the beginning of influenza season.

3.3. Influenza Hemagglutination Inhibition Test

All serum samples were positive for hemagglutination inhibition.

4. Discussion

4.1. Summary of the Results

In this study, we showed that the administration of the influenza vaccine 30 min after the Hymenoptera insect venom allergen vaccine was safe. Such a means of vaccination was well tolerated by the patients, and it did not increase the percentage of both early and late side effects. Furthermore, double vaccination did not increase the risk of adverse reactions during the second year of the intervention.

4.2. Clinical Importance of the Results

We believe that our findings have important implications for everyday clinical practice. The administration of both vaccine types in one day, during one visit to a doctor's office, might significantly increase the number of patients vaccinated against influenza. This is particularly significant for a country like Poland, where vaccination against influenza is at a very low level, especially among adults. This pattern of vaccination is also highly recommended in the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory system coronavirus 2) pandemic because it reduces the number of visits in health care system units.

4.3. Current Guidelines Regarding Vaccinations in Patients Undergoing Allergen Immunotherapy

The results of this study are unique, as we focused on the safety aspects of vaccination during allergen immunotherapy. The current subcutaneous immunotherapy (SCIT) guidelines in this topic are based mainly on theoretical assumptions and expert opinions [4]. As

far as we know, there have not been any publications describing prospective studies on the safety of SCIT and other vaccinations.

According to the general recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), allergen immunotherapy is not a contraindication to administration of vaccines preventing infectious diseases [15]. Existing guidelines recommend 7 day intervals between the administration of these two types of vaccines. These guidelines were established upon experts' opinions, resulting from concerns about the risk of multiplying side effects, especially systemic reactions, which may occur after the administration of each vaccine [4]. Manufacturers of some allergen vaccines dedicated to subcutaneous administration, in a summary of product characteristics (SmPC), advise maintaining the intervals between the two types of vaccines [16–19], and, sometimes, it is even necessary to reduce the dose of an allergen vaccine (for example, after an anti-tetanus vaccination). No such recommendations concern vaccines used in sublingual immunotherapy (for example GrazaX) [20].

4.4. Previous Data Regarding Safety of Simultaneous Vaccinations

Our results, regarding the safety of this procedure, correlate fairly well with the retrospective study done by Ullrich et al., which also supports the safety of using two different types of vaccines (SCIT and infectious vaccine against influenza, pneumococcal bacteria, and viral hepatitis B) administered in one day. An analysis of the data gathered from 95 patients, included in this study, showed no significant rise in the side effects using this kind of vaccination protocol [6]. In a study performed by Garner-Spitzer et al., concerning immune response to vaccinations in allergic patients undergoing allergen-specific immunotherapy, it was confirmed that protection against the TBE (Tick-borne encephalitis) virus was not impaired in patients receiving SCIT compared to allergic patients with symptomatic or no treatment and healthy controls [21].

4.5. Tolerance of Combination of Allergen and Influenza Vaccines

The other intriguing aspect of simultaneous vaccination is its impact on immunological reactions. There used to be a lot of concern whether vaccination protocols including multiple vaccines administration would affect the immunity of each vaccine. In the 1940s, the FDA (Food and Drug Administration) introduced, to wide clinical use, one of the first combined vaccines, consisting of three pathogens: diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) [22]. Since then, the administration of combined vaccines has become commonly accepted and applied. The administration of the Hymenoptera venom vaccine did not affect the tolerance of the anti-influenza vaccine. It is because the immune system response mechanisms in allergen vaccines are specific to the allergen and limited to the allergen-specific clones of lymphocytes, which reduces the risk of possible interference with immune response to the anti-influenza vaccine. We observed that the prevalence, and the type, of post-vaccination reactions presented after the administration of the anti-influenza vaccine in study group patients did not differ significantly from those observed in the control group.

4.6. Safety Measures Implemented in our Study

We would like to note that our observations, regarding the safety and tolerance of vaccination protocol and applying 30 min intervals between each vaccine administration, are valid to patients receiving maintenance doses in the course of VIT immunotherapy and to those who have no history of side effects after previous injections. According to existing studies, in the group of the patients selected this way, the estimated risk of systemic allergic reaction is 0.26% per injection, which is 10 times lower than in the initial phase of VIT (2% per injection) [23].

Our additional safety measure was applying subsequent injections in 30 min pauses because this is the time when serious allergic reaction is usually present. Severe influenza vaccine adverse events also usually occur within 30 min post-injection.

Over the last few years, there has been a breakthrough in vaccinating patients with an egg allergy against influenza. According to current knowledge, the influenza vaccine is safe even in egg allergic patients, and there is no need to use any other non-standard precautions during vaccination of such patients [24].

4.7. Differences of Influenza Serological Status among Patients from Study and Control Group

Our results regarding the serological status of people undergoing VIT indicate serologic responses to influenza vaccination and contact with wild-type influenza virus strains during the whole influenza season. We did not observe statistically significant differences between the study group and comparison group regarding influenza A and B seroconversion rate. Almost all patients in both groups were positive for influenza A and B IgG before the influenza season. These findings may indicate that ELISA tests do not represent a correct method of assessing the antibody response of the influenza vaccine.

Positive results of hemagglutination inhibition tests indicate that all patients had prior contact with the influenza virus.

This is a first prospective study confirming the safety of influenza and Hymenoptera venom allergen vaccination during one visit. However, we are aware that our research is limited, as the experiment was not blinded.

5. Conclusions

Our data indicates the safety and tolerance of an influenza vaccination and Hymenoptera venom immunotherapy administration, during one visit with 30 min intervals, in patients undergoing the maintenance phase of immunotherapy. We demonstrated that simultaneous vaccination with an allergen and influenza vaccination does not increase the risk of local and systemic adverse reactions, and it is well tolerated by the patients.

This procedure was safe and well-tolerated when repeated the next year. These findings could significantly simplify the procedure of annual influenza vaccinations in allergic patients. Further research regarding the immunogenicity of the influenza vaccine, as well as the safety and tolerance of other vaccines against infectious diseases applied by adult patients (vaccines against tick-borne encephalitis, pneumococcal or meningococcal infections) in allergic patients treated with immunotherapy is needed, but our results are promising.

Author Contributions: Conceptualization, M.N.-M. and L.S., methodology, L.S. and M.N.-M., software, E.C., validation, E.C., M.N.-M., L.S. and R.P., formal analysis, E.C., M.N.-M. and L.S., investigation, E.C. and R.P., resources, M.N.-M. and L.S., data curation, E.C., writing—original draft preparation, E.C., M.N.-M. and R.P., writing—review and editing, E.C., M.N.-M. and L.S., visualization, E.C., supervision, M.N.-M. and L.S., project administration, M.N.-M. and L.S.; funding acquisition, L.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by Wroclaw Medical University (ST.C.180.16.081). The source of funding did not have any role in study design, collection, analysis, interpretation of data, and writing of the report.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Wroclaw Medical University (731/2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available within the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Pawankar, R.; Canonica, G.; Holgate, S.; Lockey, R. *WAO White Book on Allergy: Update 2013*; World Allergy Organization: Milwaukee, WI, USA, 2013.
2. Valenta, R.; Campana, R.; Marth, K.; van Hage, M. Allergen-specific immunotherapy: From therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J. Intern. Med.* **2012**, *272*, 144–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cox, L.; Nelson, H.; Lockey, R.; Calabria, C.; Chacko, T.; Finegold, I.; Nelson, M.; Weber, R.; Bernstein, D.I.; Blessing-Moore, J. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, *127*, S1–S55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Alvarez-Cuesta, E.; Bousquet, J.; Canonica, G.W.; Durham, S.R.; Malling, H.-J.; Valovirta, E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* **2006**, *61*, 1–3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. James, C.; Bernstein, D.I. Allergen immunotherapy: An updated review of safety. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *17*, 55–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Ullrich, D.; Ullrich, K.; Mussler, S.; Thum-Oltmer, S. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: Safety of simultaneous application. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *47*, 10–14. [[PubMed](#)]
7. Rondy, M.; El Omeiri, N.; Thompson, M.G.; Levêque, A.; Moren, A.; Sullivan, S.G. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J. Infect.* **2017**, *75*, 381–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ferdinands, J.M.; Olsho, L.E.W.; Agan, A.A.; Bhat, N.; Sullivan, R.M.; Hall, M.; Mourani, P.M.; Thompson, M.; Randolph, A.G. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening rt-pcr-confirmed influenza illness in us children, 2010–2012. *J. Infect. Dis.* **2014**, *210*, 674–683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Flannery, B.; Reynolds, S.B.; Blanton, L.; Santibanez, T.A.; O’Halloran, A.; Lu, P.-J.; Chen, J.; Foppa, I.M.; Gargiullo, P.; Bresee, J.; et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010–2014. *Pediatrics* **2017**, *139*, e20164244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Moriarty, L.F.; Omer, S.B. Infants and the seasonal influenza vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2014**, *10*, 2721–2728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Cox, L.; Larenas-Linnemann, D.; Lockey, R.F.; Passalacqua, G. Speaking the same language: The world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *125*, 569–574.e7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip 2016/2017. Available online: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc19465/vaxigrip-dokument.pdf> (accessed on 1 April 2021).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip Tetra 2018/2019. Available online (English version): https://data.health.gov.il/drugs/alonim/Rishum_8_97497818.pdf (accessed on 1 April 2021).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip Tetra 2017/2018. Available online: http://leki.urpl.gov.pl/files/40_VaxigripTetra.pdf (accessed on 1 April 2021).
15. Kroger, A.T.; Duchin, J.; Vázquez, M.; General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available online: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf (accessed on 1 April 2021).
16. Pharmed Wasp Venom—Summary of Product Characteristics (SmPC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/319/smpc#gref> (accessed on 1 April 2021).
17. Alutard Wasp Venom Maintenance—Summary of Product Characteristics (SmPC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10764/smpc> (accessed on 1 April 2021).
18. Alutard Bee Venom Maintenance—Summary of Product Characteristics (SmPC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10748/smpc#gref> (accessed on 1 April 2021).
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Allergovit. Available online: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Allergovit.pdf> (accessed on 1 April 2021).
20. GRAZAX 75,000 SQ-T Oral Lyophilisate—Summary of Product Characteristics (SmPC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/315> (accessed on 1 April 2021).
21. Garner-Spitzer, E.; Seidl-Friedrich, C.; Zwazl, I.; Hofer, M.; Kinaciyani, T.; Jarisch, R.; Stiasny, K.; Zlabinger, G.J.; Kundi, M.; Wiedermann, U. Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 Bias. *Vaccine* **2018**, *36*, 2816–2824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Lee, H.-J.; Choi, J.-H. Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination for adults: An update. *Clin. Exp. Vaccine Res.* **2017**, *6*, 22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pharmed for the Treatment of Bee and Wasp Venom. Allergy—Final Appraisal Determination. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta246/resources/pharmed-for-the-treatment-of-bee-and-wasp-venom-allergy-pdf-82600434418885> (accessed on 1 April 2021).
24. Greenhawt, M.; Turner, P.J.; Kelso, J.M. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2018**, *120*, 49–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6.2. Publikacja 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>

W kolejnej pracy cyklu doktorskiego oceniono poziom wyszczepialności przeciw grypie oraz innym wybranym chorobom zakaźnym wśród pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej oraz badano opinie lekarzy opiekujących się tymi pacjentami dotyczące ich oceny bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych w grupie pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej. Badanie oparte było na dwóch autorskich anonimowych kwestionariuszach.

Pierwsza ankieta została skierowana do 176 dorosłych pacjentów pozostających pod opieką dwóch poradni alergologicznych i poddawanych immunoterapii alergenowej. Dotyczyła ona podstawowych informacji socjoekonomicznych, a także czasu trwania oraz rodzaju stosowanej immunoterapii alergenowej, wykonywania zalecanych szczepień ochronnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepienia przeciw grypie oraz chęci zaszczepienia przeciw COVID-19 (załącznik 10.2). Wśród pacjentów wyodrębniono dwie grupy - pierwszą stanowiły osoby poddane podskórnej immunoterapii alergenami wziewnymi, natomiast drugą - immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych. W obu grupach nie wykazano różnic w ilości pacjentów, którzy otrzymali jednokrotnie (36% i 45%, $p=0.260$) lub co najmniej dwukrotnie (17% i 22%, $p=0.430$) szczepienie przeciwko grypie. W obu grupach zaobserwowano znaczący spadek (14% i 6%, $p<0.0001$) w zainteresowaniu szczepieniem przeciwko grypie po rozpoczęciu immunoterapii alergenowej w stosunku do okresu przed rozpoczęciem immunoterapii.

Na podstawie wyników ankiety można również wnioskować o poziomie wyszczepialności przeciwko niektórym chorobom zakaźnym (tężec, krztusiec, zakażenia pneumokokowe, kleszczowe zapalenie mózgu) w grupach pacjentów z alergią wziewną i ciężkimi systemowymi objawami alergii na jad owadów. Wobec braku polskich danych na ten temat nie można tych wyników odnieść do populacji osób dorosłych wolnych od objawów alergii. Niemniej, wyniki rzucają światło na ten mało zbadany obszar wakcynologii. Uzyskane dane, które przedstawiono poniżej, świadczą o tym, że wyszczepialność przeciwko wymienionym chorobom zakaźnym była na niskim poziomie. Pacjenci poddani immunoterapii z powodu alergii na alergeny wziewne najczęściej podawali wykonanie w przeszłości szczepienia przeciw tężcowi (44%) oraz krztuścowi (36%), natomiast odsetek ankietowanych zaszczepionych przeciw pneumokokom i kleszczowemu zapaleniu mózgu był niższy (odpowiednio 7% i 4% osób). Wśród pacjentów odczulanych z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych najczęściej wymienianym szczepieniem było szczepienie przeciw krztuścowi (podane przez 70% osób), natomiast przy wyniku jedynie 21% ankietowanych zaszczepionych przeciw tężcowi prawdopodobnie te dane należy traktować jako błąd, z uwagi na fakt, że w Polsce nie jest dostępna szczepionka przeciw krztuścowi, która nie zawiera toksoidu tężcowego. Szczepienie przeciw pneumokokom i kleszczowemu zapaleniu mózgu podało jedynie 5% i 3% pacjentów. Te dane wskazują jak niewielkie znaczenie pacjenci przywiązują do szczepień ochronnych w wieku dorosłym, w tym także do znajomości własnej

historii szczepień. W obu grupach chęć zaszczepienia się przeciw COVID-19 oscylowała w okolicach 50%, co odzwierciedla zainteresowanie tym szczepieniem w ogólnej populacji po roku od wprowadzenia masowych szczepień.

Druga ankieta została skierowana do 120 lekarzy różnych specjalizacji (największy odsetek stanowili pediatrzy, alergolodzy oraz lekarze rodzinni), którzy mają pod opieką pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej. Kwestionariusz dotyczył zasad, którymi lekarze kierują się podczas zlecenia i przeprowadzania szczepień w tej grupie (załącznik 10.3). Większość ankietowanych lekarzy (74%) przyznała, że wiedza o tym, iż konkretny pacjent poddawany jest immunoterapii alergenowej sprzyja świadomemu planowaniu szczepień ochronnych. Najczęstszymi zasadami określającymi planowanie szczepień ochronnych było utrzymywanie tygodniowego odstępu między iniekcją alergenu i szczepieniami ochronnymi, w przypadku konkretnych preparatów stosowanych w immunoterapii alergenowej stosowanie się do Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz postępowanie zgodnie z zaleceniami alergologa prowadzącego danego pacjenta. Zdecydowana większość lekarzy przyznała, że w ich opinii wykonywanie szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej jest bezpieczne i skuteczne (odpowiednio 96% i 94% lekarzy). Jednak aż 87% ankietowanych przyznało, że istnieje potrzeba stworzenia jasnych rekomendacji dotyczących wykonywania szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów. Jest to istotne tym bardziej, że 85% lekarzy podało, że wszystkim swoim pacjentom poddawany immunoterapii alergenowej zaleca coroczne szczepienie przeciwko grypie, a kolejne 12,5% tylko pacjentom, u których występuje ryzyko ciężkiego przebiegu grypy. Istnieje więc potrzeba, aby rozsądnie rozplanować to coroczne szczepienie między kolejnymi dawkami preparatu stosowanego w immunoterapii alergenowej.

Powyższe wyniki wskazują na niesatysfakcjonującą wyszczepialność przeciw grypie wśród pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej (niezależnie od rodzaju uczulenia), która dodatkowo obniża się po rozpoczęciu odczulania u danego pacjenta. Ponadto, wyszczepialność przeciwko różnym chorobom zakaźnym w tej populacji pacjentów jest niska. Z kolei lekarze opiekujący się odczulanymi pacjentami przyznają, że stosowanie szczepień ochronnych w trakcie immunoterapii alergenowej jest ich zdaniem bezpieczne i skuteczne, jednakże problem sprawia planowanie wizyt szczepiennych i zachowanie zalecanych odstępów czasowych.


Wnioski:

1. Rozpoczęcie immunoterapii alergenowej ma negatywny wpływ na wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie wśród dorosłych pacjentów.
2. Wyszczepialność przeciwko różnym chorobom zakaźnym (tężec, zakażenia pneumokokowe, krztusiec, kleszczowe zapalenie mózgu) wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie.
3. Lekarze opiekujący się pacjentami poddawany immunoterapii alergenowej są przekonani o bezpieczeństwie i skuteczności prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.



Article

Influenza and Other Prophylactic Vaccination Coverage in Polish Adult Patients Undergoing Allergen Immunotherapy—A Survey Study among Patients and Physicians

Ewa Czerwińska ^{1,*}, Marita Nittner-Marszalska ², Janusz Zaryczański ³, Grzegorz Gąszczyk ⁴, Agnieszka Mastalerz-Migas ⁵  and Leszek Szenborn ¹

¹ Clinical Department of Paediatrics and Infectious Diseases, Wrocław Medical University, 50-368 Wrocław, Poland; leszek.szenborn@umed.wroc.pl

² Clinical Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology, Wrocław Medical University, 50-369 Wrocław, Poland; marmarsz@gmail.com

³ Department of Pediatrics, University Clinical Hospital in Opole, 45-040 Opole, Poland; januszz@wcm.opole.pl

⁴ Department of Allergology, Medical Centre in Karpacz, 58-540 Karpacz, Poland; gaszczyk1602@gmail.com

⁵ Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, 51-141 Wrocław, Poland; agnieszka.mastalerz-migas@umed.wroc.pl

* Correspondence: czerwinska.ed@gmail.com



Citation: 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*, 576. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040576>

Academic Editor: Christian Napoli

Received: 8 March 2022

Accepted: 6 April 2022

Published: 8 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Vaccines against infectious diseases may raise safety concerns in patients undergoing allergen immunotherapy (AIT). The objective of our study was to investigate influenza vaccine and other selected prophylactic vaccines coverage in patients treated with AIT and the attitude of physicians towards vaccinations in this group of patients. We conducted a questionnaire-based study among patients undergoing AIT and physicians. The patients' survey evaluated influenza and other prophylactic vaccines coverage. The physicians' survey assessed their experience and opinions on prophylactic vaccinations during AIT. In total, 176 patients (aged 18–79 years) and 120 doctors filled the questionnaires. Patients were assigned to two groups—inhaled allergens group ($n = 101$) and insect venoms group ($n = 68$). The number of patients who received any dose (36% and 45%, $p = 0.26$), as well as two or more doses (17% and 22%, $p = 0.43$) of influenza vaccine was comparable between two groups. However, in both groups there was a significant ($p < 0.0001$) decrease in influenza vaccine uptake after the beginning of AIT. Patients from the inhaled allergens group declared a higher tetanus vaccine rate (41% vs. 19%, $p = 0.004$). The groups did not differ in the pneumococcal and tick-borne encephalitis vaccination coverage. A majority of doctors believe that prophylactic vaccinations in patients undergoing AIT are safe and effective (96% and 94%, respectively); however, as many as 87% of them identify with the need to create clear recommendations regarding vaccinating patients undergoing AIT. Prophylactic vaccine coverage is not satisfactory among Polish adult patients undergoing AIT. Polish doctors are convinced of the validity of prophylactic vaccinations during AIT.

Keywords: influenza vaccine; allergen immunotherapy; prophylactic vaccines; vaccine coverage

1. Introduction

The invention and worldwide dissemination of vaccinations against infectious diseases is one of the greatest successes in medicine. Vaccines help to prevent contagious diseases and save the lives of many people every year [1]. Most of the prophylactic vaccines require completing only a primary schedule, typically in childhood, but some of them need to be repeated in later life (e.g., an annual influenza vaccine). These medical procedures are proven to be safe and are also recommended for use for patients with different concomitant diseases [2].

A special population consists of allergic patients undergoing allergen immunotherapy (AIT). Currently, it is the only casual treatment available for allergic patients [3]. Inducing

immunological tolerance requires regular administration of allergen vaccines—every day in the case of sublingual immunotherapy (SLIT) [4], or on a monthly basis in the case of subcutaneous immunotherapy (SCIT) [5]. Both types of allergen immunotherapy, and particularly in sublingual form, are safe procedures, and adverse reactions are mainly local and tend to be mild [6]. Prophylactic vaccinations in patients with different allergies are also considered to be secure [7].

The guidelines of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommend separating the administration of allergen extracts and vaccinations against infectious diseases by at least one week [8]. A summary of product characteristics (SmPC) of some allergen vaccines intended for subcutaneous use advise maintaining different time intervals between the two types of vaccines as well. However, the experience of doctors and the literature indicate the safety of administering prophylactic and therapeutic (SCIT) vaccines in a short time interval (even on the same day) [9,10]. For everyday medical practitioners, these findings may increase concerns about the appropriate approach to AIT patients and prophylactic vaccines.

Vaccine acceptance and patients' own motivation to get vaccinated play important roles in reaching satisfactory vaccine uptake in the population. Unfortunately, a strong tendency to discredit the validity and safety of prophylactic vaccinations has been observed lately. As a consequence, immunization rates of different vaccines have decreased. This results mainly from disinformation spread by anti-vaccination movements [11]. Owing to the different causes of vaccine hesitancy, various and tailored methods of improving vaccination acceptance are sought and need to be implemented [12]. This problem appears particularly important within the context of COVID-19—achieving herd immunity due to vaccinations is necessary to gain control over the pandemic [13,14].

Since prophylactic vaccines remain a widely discussed subject in a public debate, many studies regarding vaccinations in various groups of patients (depending on their age, concomitant diseases, residence or occupation) have been conducted. However, the problem of managing prophylactic vaccines in patients undergoing allergen immunotherapy has not been thoroughly studied. Moreover, little is known about the attitude of physicians regarding this topic.

The aim of our study was to assess vaccine coverage in patients undergoing allergen immunotherapy and the experience of doctors of combining vaccinations against infectious diseases and allergen immunotherapy.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

2.1.1. Patients

Adult patients undergoing AIT who are treated in two allergology ambulatory care clinics in different Allergology Departments in Poland (Opole and Karpacz) and who agreed to take part in the study.

2.1.2. Physicians

Physicians who take care of allergic patients (paediatricians, allergists, general practitioners).

2.2. Questionnaires

For our study, we developed two original Polish-language surveys. They were completely anonymous (thus we did not obtain written informed consent from study participants). Both questionnaires were evaluated by six physicians to ensure the accuracy of the questions.

In the result presentation, the exact number of responses was taken into consideration, which was not always equal to the number of a particular group population.

English translation of the surveys is presented as an attachment to this paper (Supplementary Materials Files S1 and S2).

2.2.1. Patients' Questionnaire

The questionnaire was offered during the first half of the year 2021 to adult patients undergoing AIT.

The patients were asked to fill in printed versions of the questionnaire before a scheduled visit with a doctor. The survey evaluated the type of allergy, adverse reactions after allergen immunotherapy, influenza and other vaccines coverage and adverse events after receiving an influenza vaccine.

2.2.2. Physicians' Questionnaire

The second questionnaire was conducted in a group of physicians during the entirety of 2021. The questionnaires were sent to the potential respondents via telecommunication methods (e-mails, social media) and offered in a printed version during conferences. The survey assessed the rules followed to schedule vaccinations in AIT patients, as well as opinion on the safety and effectiveness of combining vaccinations against infectious diseases and allergen immunotherapy.

2.3. Statistical Analysis

Statistical significance among groups was calculated by the Fisher's exact test. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

2.4. Ethical Approval

The study was approved by the Ethics Committee of Wrocław Medical University.

3. Results

3.1. Patient's Questionnaire

3.1.1. Baseline Characteristics of the Group

We received 176 completed questionnaires. The response rate was 100% among patients from Opole and 54% among patients from Karpacz. To evaluate differences between the patients, we divided them into groups depending on the type of received immunotherapy—inhaled allergens (101 patients), insect venom (68 patients) or both (seven patients). As the group of patients undergoing both inhaled allergens and insect venom immunotherapy consisted only of seven patients, we excluded it from further analysis.

The mean age of patients was 38 years old. All patients were undergoing SCIT ($n=168$) and one patient was undergoing both SCIT and SLIT. We asked about having children as cohabitants as it can be a risk of repeated exposure and the increased incidence of infectious diseases (e.g., seasonal influenza); this problem affected almost 70% of the patients from insect venoms group.

The demographic and clinical data of both groups is presented in Table 1.

3.1.2. Influenza Vaccine Coverage before and during AIT along with Influenza Vaccine Adverse Events

When compared between the two groups, patients did not differ in influenza vaccine uptake in the past along with after the beginning of allergen immunotherapy. However, in both groups there was a significant ($p < 0.0001$) decrease in influenza vaccine uptake after the beginning of AIT.

There was no difference between influenza vaccine coverage among patients from both groups suffering from concomitant diseases in comparison to those who did not declare concomitant diseases predisposing them to a severe course of influenza (asthma, diabetes), $p = 0.445$.

Allergic reactions after influenza vaccine administration (defined as allergic rhinitis/conjunctivitis, dyspnoea, urticaria, anaphylactic shock), were reported only by patients from the insect venom group. Local adverse reactions to the influenza vaccine were more frequent in the inhaled allergens group (49% vs. 23%, $p = 0.043$), while there was no

difference in the occurrence of non-allergic systemic reactions between the two groups of patients.

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	Inhaled Allergens Group (n = 101)	Insect Venoms Group (n = 68)
Age (years)		
18–29	30 (29.7%)	17 (25.4%)
30–39	36 (35.6%)	14 (20.9%)
40–49	24 (23.8%)	13 (19.4%)
50–59	9 (8.9%)	15 (22.4%)
60–69	1 (1%)	8 (11.9%)
70–79	1 (1%)	0
>80	0	0
		(1—unspecified)
Type of AIT		
only SLIT	0	0
only SCIT	100	68
SLIT and SCIT	1	0
Allergic adverse reactions to AIT:		
- urticaria	1%	1.50%
- allergic rhinitis/conjunctivitis	5%	1.50%
- dyspnoea	1%	15%
- anaphylactic shock	0	1.50%
Concomitant diseases:		
- in general, including:	29%	38.00%
- asthma	75.90%	3.90%
- hypertension	13.80%	53.80%
- diabetes	0%	34.60%
- asthma, hypertension	10.30%	3.90%
- asthma, diabetes	0%	3.90%
Children < 14 years old as cohabitants	24%	69%

The data is presented in Table 2.

Table 2. Influenza vaccine coverage before and during AIT along with influenza vaccine adverse events.

	Inhaled Allergens Group (n = 101)	Insect Venoms Group (n = 68)	p
Vaccinations against influenza in the past (general)	36%	45%	0.26
Vaccinations against influenza in the past—twice or more	17%	22%	0.43
Any vaccination against influenza in the past among patients with asthma/diabetes	58%	40%	0.482
Vaccinations against influenza during AIT	14%	6%	0.131
Vaccination against influenza during 2019/2020 season	10%	6%	0.569
Vaccination against influenza during 2020/2021 season	9%	3%	0.206
Systemic allergic reactions after influenza vaccine administration	0%	10%	0.093
Local reactions after influenza vaccine administration	49%	23%	0.043
Systemic reactions (other than allergic) after influenza vaccine administration	26%	27%	1.000

3.1.3. The History of Other Vaccinations in Adulthood (Irrespective of AIT) and Attitude towards Vaccines against COVID-19 among Patients Undergoing Allergen Immunotherapy

The most popular vaccines among Polish adults undergoing AIT were the tetanus and pertussis vaccines. Declared tetanus vaccination coverage was higher among patients from the inhaled allergens group (44% vs. 21%, $p = 0.006$). Surprisingly, 70% of patients from insect venoms group declared being vaccinated against pertussis, with only around 20% being vaccinated against tetanus. These results are probably overestimated regarding the pertussis vaccine or underestimated regarding tetanus vaccine as the only vaccinations against pertussis registered in Poland are combined with diphtheria and tetanus toxoids, while vaccination against tetanus in adult patients can be performed with the use of monovalent tetanus vaccines or combined vaccines with diphtheria, pertussis and polio components (bivalent, trivalent or quadrivalent formulations). The groups did not differ significantly in the pneumococcal vaccination and tick-borne encephalitis vaccination coverage; however, the declared uptake of these two vaccines was low. In both groups the will to get vaccinated against COVID-19 was expressed by around 50% of respondents.

The data is presented in Table 3.

Table 3. The history of other vaccinations in adulthood (irrespective of AIT) and attitude towards vaccines against COVID-19 among patients undergoing allergen immunotherapy.

	Inhaled Allergens Group ($n = 101$)	Insect Venoms Group ($n = 68$)	p
Tetanus vaccination	44%	21%	0.006
Pneumococcal vaccination	7%	5%	0.741
Pertussis vaccination	36%	70%	<0.0001
Tick-borne encephalitis vaccination	4%	3%	1.000
A will to vaccinate against COVID-19	54%	52%	0.872
Any problems with having vaccinations against infectious diseases because of AIT	3%	1,50%	1.000

3.2. Doctors' Questionnaire

3.2.1. Characteristics of the Group

We received 120 filled questionnaires from medical professionals. Respondents represented all age groups. Most doctors were specialists in paediatrics, allergology or primary care. 18% of doctors declared being specialists in at least two different medical specialties. The basic characteristics of the group are presented in Table 4.

Table 4. Age and professional education of responding doctors.

Medical Professionals Respondents ($n = 120$)	
Age:	
<29	9 (8%)
30–39	40 (33%)
40–49	35 (29%)
>50	36 (30%)
Education: (multiple choice question)	
primary care resident	15 (13%)
primary care specialist	15 (13%)
paediatrics resident	15 (13%)
paediatrics specialist	51 (43%)
internal medicine resident	1 (1%)
internal medicine specialist	13 (11%)
allergology specialist	29 (24%)
other	8 (7%)
two or more medical specialties	21 (18%)

3.2.2. General Information about the Patients Being under Care of Surveyed Doctors

The majority of doctors (91%) admitted being in charge of patients who are undergoing allergen immunotherapy. Most doctors (63%) in their practice deal with patients undergoing both types of allergen immunotherapy (SCIT and SLIT), while the minority of doctors (8%) only take care of patients undergoing sublingual immunotherapy. As many as 93% of doctors perform vaccinations against infectious diseases in their everyday practice (detailed data in Table 5).

Table 5. General information regarding patients undergoing therapeutic (AIT) and prophylactic vaccinations that are under the care of the surveyed doctors.

Medical Professionals Respondents (<i>n</i> = 120)	
Frequency of taking care of patients undergoing AIT:	
more often than once a week	46 (38%)
once a week—once a month	21 (18%)
less often than once a month	44 (37%)
never	9 (8%)
AIT route of administration in patients being under care of surveyed doctors:	
only SCIT	32 (29%)
only SLIT	9 (8%)
SCIT and SLIT	70 (63%)
Age group of patients vaccinated against infectious diseases in everyday practice of surveyed doctors:	
children	41 (34%)
adults	21 (18%)
both	51 (43%)
none	7 (6%)

3.2.3. Experience in Conducting Vaccinations against Infectious Diseases in Patients Undergoing Allergen Immunotherapy

The majority of doctors (74%) responded that the knowledge about treatment with allergen immunotherapy in a particular patient leads to more conscious vaccination schedule planning. The most common answers regarding the rules obeyed while planning a vaccination schedule in AIT patients were: keeping a one week interval between therapeutic and prophylactic vaccinations, following allergologists recommendations and adhering to the summary of product characteristics of a particular allergen extract. Respondents had the possibility to choose more than one answer while responding to this question and numerous different answers may show a lack of certainty about the best response. The vast majority of doctors believe that vaccinating patients undergoing AIT is safe and effective (96% and 94%); most of them recommend that their patients get annual vaccinations against influenza. As many as 87% of respondents agree that there is a need for creating clear recommendations on vaccinating patients undergoing AIT (data in Table 6).

Table 6. Attitude towards safety and effectiveness of prophylactic vaccines in patients undergoing AIT; experience of combining AIT and vaccinations against infectious diseases, particularly influenza vaccine.

	Medical Professionals Respondents (n = 120)
The impact of AIT on planning vaccinations against infectious diseases:	
vaccination planning is more aware	89 (74%)
vaccination planning is more difficult	10 (8%)
there is no impact	21 (18%)
An interval applied between AIT and vaccinations against infectious diseases: (multiple choice question)	
one week (AIT—one week—prophylactic vaccine OR prophylactic vaccine—one week—AIT)	68 (36%)
according to the SmPC * of the allergen extract	36 (19%)
according to the SmPC * of the vaccine	31 (16%)
according to allergologist suggestions	45 (24%)
regardless of the interval	6 (3%)
no vaccinations during AIT	3 (2%)
Opinion on vaccines safety during AIT: (multiple choice question)	
vaccines are safe, there are studies confirming this thesis	36 (29%)
vaccines are safe, there are recommendations allowing vaccinating patients during AIT	85 (67%)
vaccines are not safe during AIT	5 (4%)
Opinion on vaccine effectiveness during AIT:	
vaccines are effective	113 (94%)
vaccines have limited effectiveness	0
vaccines are not effective	0
never considered this topic	7 (6%)
Recommending to get vaccinated against influenza every year:	
only patients undergoing subcutaneous AIT	0
only patients undergoing sublingual AIT	0
all patients undergoing AIT, regardless of the route of administration	102 (85%)
only patients undergoing AIT with risk of poor outcome of influenza	15 (12.5%)
I don't recommend vaccines against influenza to AIT patients	3 (2.5%)
Opinion on the need for clear recommendations on vaccinating patients undergoing AIT:	
yes, there is a need	104 (87%)
no, current recommendations are sufficient	16 (13%)

* summary of product characteristics.

4. Discussion

There were three major findings arising from our survey-based study. Firstly, we demonstrated that influenza vaccine coverage is suboptimal, does not differ depending on the type of allergen immunotherapy the patient is undergoing (inhaled allergens vs. insect venoms), and decreases after the beginning of allergen immunotherapy. Secondly, general vaccine coverage among adult patients undergoing AIT is not satisfactory. Finally, Polish doctors taking care of AIT patients are convinced about the safety and effectiveness of prophylactic vaccines in allergic patients undergoing AIT, but planning vaccination visits is problematic, as they lack clear recommendations addressing the time interval between the procedures.

4.1. Influenza Vaccine Coverage among Patients Undergoing AIT

The influenza vaccine is the best method of preventing this viral disease [15], therefore it is recommended for all Polish citizens over six months of age due to epidemiological reasons, and it is particularly advised for patients over 55 years old or with chronic disorders, like asthma or diabetes [2].

We have demonstrated that around 40% of patients undergoing AIT claim to have received at least a single influenza vaccine during adulthood before the beginning of AIT, which corresponds with findings from a Polish nationwide survey (32%) conducted in 2013 [16]. These numbers are not satisfactory, as the influenza vaccine composition changes every year, thus a single vaccination is not sufficient—the vaccine is recommended for annual use. Among our patients, only around 20% declared being vaccinated against influenza more than once. Influenza vaccine hesitancy in the general population is connected with a belief about inadequate influenza vaccine effectiveness, the perceived low possibility of contracting influenza, and concerns about adverse events [16,17]. This topic has yet to be investigated among AIT patients.

According to data published by the ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), influenza vaccine uptake in the entire Polish population is lower than 4% (seasons 2015/2016 and 2016/2017) [18]. Similar data were collected from Polish nationwide survey studies carried out in 2013 and 2016 which found that the declared influenza vaccination rate was approximately 6–7%, with another 6–7% of patients willing to get vaccinated later in the influenza season [16,17]. Observations made in 2015 on Polish patients suffering from chronic diseases suggest that influenza vaccination coverage may be higher (9–58%) depending on the patient's medical condition (with the highest rate reported by patients with chronic pulmonary diseases) [19].

The other problem is the noticeable decrease in the interest in influenza vaccines after the beginning of AIT (36% and 45% previous to, and 14% and 6% after the beginning of AIT, respectively). These results suggest that the regular administration of an allergen extract may impede the performing of prophylactic vaccinations against influenza. Furthermore, our results reveal that even less patients decided to get vaccinated against influenza during the ongoing COVID-19 pandemic (3–9%). These findings correlate with the survey conducted in November 2020 on the general population of Polish adults, which found that at that time only 5.5% of patients had already been vaccinated against influenza [20]. It is alarming as to why influenza vaccine coverage is so low among Poles, while according to the recent (2020) State of Vaccine Confidence in the European Union and United Kingdom, as many as 78.1% and 82.4% of Polish respondents agree that the seasonal influenza vaccine is important and safe, respectively [11].

Over 20% of our patients belong to the group at high risk of severe influenza and its complications because of their age or concomitant diseases, which makes them candidates for the annual influenza vaccine uptake. As it results from the outcomes of our survey, the past history of vaccinations against influenza in this special group of patients is not significantly higher than in general population.

The presented data regarding influenza vaccine coverage are still not satisfactory and much lower than recommended by different health organizations, for example the target of an annual 70% coverage for the population over six months of age (USA Healthy People 2030) [21], or of 75% coverage of elderly patients (over 65 years old) in the European Region (WHO, ECDC) [22,23].

4.2. General Vaccine Coverage among Patients Undergoing AIT

According to the WHO, one of the ten threats to global health is vaccine hesitancy [24]. It might seem that the problem concerns only some of the vaccinations that are mandatory for use in children (e.g., MMR vaccine). In fact, although the numbers may vary between countries and vaccine type, the general vaccine coverage among adult patients is low [25–27].

In the group of our respondents, the highest vaccination coverage applies to tetanus and pertussis vaccines. This may result from the fact that in Poland these vaccines are recommended for all adult patients—a combined dTap vaccine every ten years starting at age 19, during every pregnancy and in all people who have or may have contact with infants. Additionally, the tetanus vaccine (with or without the pertussis component) should be considered in all patients after exposure to tetanus, depending on the history

of tetanus vaccinations [2]. Surprisingly, in one of our groups, 70% of patients declared being vaccinated against pertussis, although only 21% were vaccinated against tetanus. These results are probably overestimated regarding the pertussis vaccine or underestimated regarding the tetanus vaccine as the only vaccinations against pertussis registered in Poland are combined with diphtheria and tetanus toxoids. These unlikely results can indicate another problem, which is patients' low awareness of their own vaccination history. One of the solutions to this issue could be offering adult patients vaccination booklets similar to those prepared for paediatric patients or the implementation of electronic vaccination tracking.

Pneumococcal infections in adults are connected with high mortality, particularly among the elderly, patients with chronic respiratory diseases (including asthma), diabetes mellitus, chronic heart disease and smokers [28,29]. According to the Polish vaccination schedule, the pneumococcal vaccine is recommended for all adult patients with various chronic disorders, impaired immune function and smokers [2]. In our patients, the vaccination rate is low (5–7%), which may result from the relatively low mean of the age of the respondent population (38 years old).

Poland belongs to a tick-borne encephalitis (TBE) risk region (the "TBE belt"); however, the degree of endemicity varies depending on the part of the country [30]. The Polish vaccination schedule recommends vaccination against TBE to all people in these endemic regions and who work or spend time outdoors (and therefore are at risk of a tick bite) [2]. In our patients, the vaccination rate is lower than 5%. Survey studies from other "TBE belt" countries indicate higher vaccination coverage [31].

Vaccines against COVID-19 are the hope for ending the COVID-19 pandemic. As these vaccines rely on new technologies (mRNA and viral vectors) and were introduced for public use relatively quickly, many patients have concerns regarding their safety and efficacy [32,33]. Among our respondents, around 50% were willing to get vaccinated against COVID-19 (the study was conducted before and at the beginning of COVID-19 mass vaccinations in Poland). We did not have the chance to verify if those respondents actually got vaccinated against COVID-19, but after a year of accessibility of different vaccines against COVID-19 in Poland, the number of fully vaccinated Polish citizens is approximately 59% (figures as of 22 February 2022) [34].

Vaccine acceptance, including the COVID-19 vaccine, is crucial in guaranteeing herd immunity and in eliminating or decreasing the prevalence of infectious diseases [35,36]. Vaccine acceptance depends on many factors connected with the specific vaccine, the perception of a particular disease among the population and the general trust in science and the healthcare system [35]. During the ongoing pandemic, many studies regarding attitudes towards COVID-19 vaccines have emerged. Similarly to other vaccinations, beliefs and concerns related to COVID-19 vaccines are connected with age, gender, residency, perceived risk of the disease, education level, income, life circumstances (pregnancy) or access to social media [37–43]. For this reason, we want to underline the importance of adjusting the means of communication to individual needs, as such interventions are more effective than the ones addressed to the whole population. Since patients undergoing AIT are not homogenous in terms of demographic or economic factors, the message concerning the possibility and safety of vaccinations, including the COVID-19 vaccine, should be tailored to a particular patient.

It is worth noting that 55% of Polish respondents declare overall vaccine confidence (comparing to 37% in 2018) [11]. On the contrary, among patients who responded to our questionnaire, different vaccines' coverage is rather low. Unfortunately, there are no official data available for adult vaccination coverage in Poland, as all information regarding this topic derive from individual surveys, which are usually conducted on patients suffering from various chronic diseases or special groups of patients and not on the general public [19,44,45]. Thus, it is hard to determine if low vaccine coverage among our respondents results only from the fact of undergoing AIT or the problem is a more

complex one, especially if only individual patients declared having problems with getting vaccinations while undergoing AIT.

4.3. Doctors Attitude

Studies regarding vaccine hesitancy indicate the important role of doctors, especially general practitioners, on shaping patients' attitudes about immunization. Fortunately, many patients still indicate that their doctors are the most trusted source of health information [25, 44,46]. This should prompt the doctors to update their knowledge and to provide the patients with information compliant with evidence-based medicine. On the other hand, some research points to limited knowledge about adult vaccinations among healthcare providers [47–49].

The majority of doctors who took part in our questionnaire agreed on the safety and effectiveness of vaccinations among patients undergoing AIT (96% and 94%, respectively). Furthermore, over 80% of respondents recommend that their patients are vaccinated against influenza annually. Unfortunately, this does not lead to satisfactory vaccine coverage.

Our results correlate with the opinion on the lack of negative interference between vaccinations and AIT declared by 95% of AIT experts who took part in an international survey. The majority of doctors did not observe any alarming AIT (98%) or prophylactic vaccine (87%) adverse effects when combining these two procedures, and the only reported unfavourable reactions were local and mild [50].

Various answers regarding the rules obeyed while planning the vaccination schedule in AIT patients and the opinion of more than 90% of doctors that clear recommendations concerning vaccinations among AIT patients are needed may indicate that doctors taking care of such patients are faced with a technical problem of arranging a proper vaccination date. More attention should be paid to simplifying the process of vaccinating patients undergoing AIT, and such recommendations should be prepared in the local language by local societies of allergology and vaccinology.

The problem of combining allergen immunotherapy and prophylactic vaccinations in adult patients has probably not been analysed yet, as we did not find any publications regarding this topic. Since there are no studies assessing both vaccine coverage in adult patients undergoing AIT and the attitude of physicians towards vaccinating such patients, we would like to emphasize the novelty and significance of our research. We hope that it will contribute to increasing the uptake of prophylactic vaccines among adult patients undergoing AIT, particularly those who are at risk of infectious diseases due to their age, concomitant diseases or place of residence. The group that would benefit the most from simplifying the vaccination process are certainly AIT patients themselves, however it would also improve protection in the general population due to herd immunity.

5. Study limitations

We are aware of certain limitations of our study, as questionnaire-based studies are always connected with subjective responses. Firstly, some of the reported symptoms (allergic reactions during AIT, adverse reactions after vaccines against infectious diseases) may be tendentious as they were not measured by the same person using identical methods. Secondly, the percentage of different vaccines administered to the patients was self-reported, based on patients' memory and not on medical records (which can explain the differences in the percentage of patients from the insect venom group reporting being vaccinated against tetanus and pertussis). We believe, however, that the study reflects the current state of influenza and other vaccines' uptake in Polish adult patients undergoing AIT.

6. Conclusions

Our findings indicate that prophylactic vaccine coverage is not satisfactory among Polish adult patients undergoing allergen immunotherapy. Further educational measures need to be implemented to increase knowledge and to promote the benefits of vaccinations against infectious diseases among these patients.

Polish doctors are convinced about the safety and effectiveness of prophylactic vaccinations during allergen immunotherapy, but they lack clear recommendations regarding scheduling vaccination visits in patients undergoing AIT. There is a need for better communication between both surveyed groups to increase patients' vaccine confidence and vaccine coverage, particularly in high risk groups.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/vaccines10040576/s1>, File S1: Patients' survey; File S2: Physicians' survey.

Author Contributions: Conceptualization, L.S., M.N.-M. and E.C.; methodology, E.C., M.N.-M. and L.S.; formal analysis, E.C., M.N.-M. and L.S.; investigation, M.N.-M., L.S., E.C., J.Z., G.G. and A.M.-M.; resources, M.N.-M., L.S., E.C., J.Z., G.G. and A.M.-M.; data curation, E.C.; writing—original draft preparation, E.C.; writing—review and editing, M.N.-M., L.S., E.C., J.Z., G.G. and A.M.-M.; visualization, E.C.; supervision, M.N.-M. and L.S.; project administration, L.S. and E.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (118/2022).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Study database is available on request at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Wrocław Medical University.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- MacDonald, N.; Mohsni, E.; Al-Mazrou, Y.; Kim Andrus, J.; Arora, N.; Elden, S.; Madrid, M.Y.; Martin, R.; Mahmoud Mustafa, A.; Rees, H.; et al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade. *Vaccine* **2020**, *38*, 5364–5371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 Października 2021 r. w Sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022; Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. 2021. Available online: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf (accessed on 22 February 2022).
- Valenta, R.; Campana, R.; Marth, K.; van Hage, M. Allergen-specific immunotherapy: From therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J. Intern. Med.* **2012**, *272*, 144–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nelson, H.S. Sublingual Immunotherapy for Aeroallergens: Optimal Patient Dosing, Regimen and Duration. *Curr. Treat. Options Allergy* **2014**, *1*, 79–90. [[CrossRef](#)]
- Cox, L.; Nelson, H.; Lockey, R.; Calabria, C.; Chacko, T.; Finegold, I.; Nelson, M.; Weber, R.; Bernstein, D.I.; Blessing-Moore, J. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, *127*, S1–S55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- James, C.; Bernstein, D.I. Allergen immunotherapy: An updated review of safety. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *17*, 55–59. [[CrossRef](#)]
- Nilsson, L.; Brockow, K.; Alm, J.; Cardona, V.; Caubet, J.C.; Gomes, E.; Jenmalm, M.C.; Lau, S.; Netterlid, E.; Schwarze, J.; et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2017**, *28*, 628–640. [[CrossRef](#)]
- Alvarez-Cuesta, E.; Bousquet, J.; Canonica, G.W.; Durham, S.R.; Malling, H.-J.; Valovirta, E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* **2006**, *61*, 1–3. [[CrossRef](#)]
- Ullrich, D.; Ullrich, K.; Mussler, S.; Thum-Oltmer, S. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: Safety of simultaneous application. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *47*, 10–14.
- Czerwińska, E.; Nittner-Marszalska, M.; Pawłowicz, R.; Szenborn, L. Simultaneous influenza vaccination and hymenoptera venom immunotherapy is safe. *Vaccines* **2021**, *9*, 344. [[CrossRef](#)]
- De Figueiredo, A.; Karafillakis, E.; Larson, P.H.J. *A Report for the European Commission Written by State of Vaccine Confidence in the EU+UK 2020TM*; Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2020; ISBN 9789276270225. [[CrossRef](#)]
- MacDonald, N.E.; Butler, R.; Dubé, E. Addressing barriers to vaccine acceptance: An overview. *Hum. Vaccines Immunother.* **2018**, *14*, 218–224. [[CrossRef](#)]
- Kowalski, E.; Stengel, A.; Schneider, A.; Goebel-stengel, M.; Zipfel, S.; Graf, J. How to Motivate SARS-CoV-2 Convalescents to Receive a Booster Vaccination? Influence on Vaccination Willingness. *Vaccines* **2022**, *10*, 455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Budziar, W.; Gembara, K.; Harhala, M.; Szymczak, A.; Jędruchiewicz, N.; Baniecki, K.; Pikies, A.; Nahorecki, A.; Hoffmann, A.; Kardaś, A.; et al. Hidden fraction of Polish population immune to SARS-CoV-2 in May 2021. *PLoS ONE* **2022**, *17*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Arriola, C.; Garg, S.; Anderson, E.J.; Ryan, P.A.; George, A.; Zansky, S.M.; Bennett, N.; Reingold, A.; Bargsten, M.; Miller, L.; et al. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *65*, 1289–1297. [CrossRef] [PubMed]
16. Centre for Public Opinion Research. *Stosunek do Szczepień Przeciwno Grypie*; Report no. BS/169/2013; Centre for Public Opinion Research: Warsaw, Poland, 2013.
17. Centre for Public Opinion Research. *Polacy o Szczepieniach Przeciw Grypie*; Report no. 172/2016; Centre for Public Opinion Research: Warsaw, Poland, 2016.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Seasonal Influenza Vaccination and Antiviral Use in EU/EEA Member States*; European Centre for Disease Prevention and Control: Solna, Sweden, 2018.
19. Nitsch-Osuch, A.; Gołębiak, I.; Wyszowska, D.; Rosińska, R.; Kargul, L.; Szuba, B.; Tyszko, P.; Brydak, L. Influenza Vaccination Coverage Among Polish Patients with Chronic Diseases. *Influenza Respir. Care* **2017**, *30*, 19–34.
20. Samel-Kowalik, P.; Jankowski, M.; Lisiecka-Bielanowicz, M.; Ostrowska, A.; Gujski, M.; Kobuszewski, B.; Pinkas, J.; Raciborski, F. Factors associated with attitudes towards seasonal influenza vaccination in Poland: A nationwide cross-sectional survey in 2020. *Vaccines* **2021**, *9*, 1336. [CrossRef]
21. CDC. Flu Vaccination Coverage, United States, 2020–21 Influenza Season 2021. Available online: http://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage_1112estimates.htm#estimated (accessed on 22 February 2022).
22. World Health Organization. New Data Reveals Significant Gaps in Influenza Immunization of Those Who Need it Most in Europe 2020. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/news/news/2020/12/new-data-reveals-significant-gaps-in-influenza-immunization-of-those-who-need-it-most-in-europe> (accessed on 22 February 2022).
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Seasonal Influenza Vaccination Strategies 2020*. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccination-strategies> (accessed on 22 February 2022).
24. World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019. Available online: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accessed on 22 February 2022).
25. Bauer, A.; Tiefengraber, D.; Wiedermann, U. Towards understanding vaccine hesitancy and vaccination refusal in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2021**, *133*, 703–713. [CrossRef]
26. Tsimtsiou, Z.; Tatsioni, A.; Gkizlis, V.; Kolokas, K.; Papaioannou, A.; Birka, S.; Tirodimos, I.; Tsiligianni, I. Under-Vaccination in Adults: Qualitative Insights Into Perceived Barriers Reported by Vaccine Supporters, Undecided and Refusers. *J. Prim. Prev.* **2021**, *42*, 625–640. [CrossRef]
27. Lu, P.-J.; Hung, M.-C.; Srivastav, A.; Grohskopf, L.A.; Kobayashi, M.; Harris, M.A.; Dooling, K.L.; Markowitz, L.E.; Rodriguez-Lainz, A.; Williams, W.W. Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations—United States, 2018. *MMWR Surveill. Summ.* **2021**, *70*, 1–26. [CrossRef]
28. Drijkoningen, J.J.C.; Rohde, G.G.U. Pneumococcal infection in adults: Burden of disease. *Clin. Microbiol. Infect.* **2014**, *20*, 45–51. [CrossRef]
29. Antoni, T.; Blasi, F.; Dartois, N.; Akova, M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* **2015**, *70*, 984–989. [CrossRef]
30. Kuchar, E.; Zajkowska, J.; Flisiak, R.; Mastalerz-Migas, A.; Rosińska, M.; Szenborn, L.; Wdówik, P.; Walusiak-Skorupa, J. Epidemiologia, Diagnostyka i Profilaktyka Kleszczowego Zapalenia Mózgu w Polsce i Wybranych Krajach Europejskich—stanowisko polskiej grupy ekspertów. *Med. Pr.* **2021**, *72*, 193–210. [PubMed]
31. Erber, W.; Schmitt, H.J. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks Tick. Borne. Dis.* **2018**, *9*, 768–777. [CrossRef] [PubMed]
32. Danchin, M.; Buttery, J. COVID-19 vaccine hesitancy: A unique set of challenges. *Intern. Med. J.* **2021**, *51*, 1987–1989. [CrossRef] [PubMed]
33. Islam, M.S.; Kamal, A.H.M.; Kabir, A.; Southern, D.L.; Khan, S.H.; Murshid Hasan, S.M.; Sarkar, T.; Sharmin, S.; Das, S.; Roy, T.; et al. COVID-19 vaccine rumors and conspiracy theories: The need for cognitive inoculation against misinformation to improve vaccine adherence. *PLoS ONE* **2021**, *16*, 1–17. [CrossRef]
34. Gov.pl. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej Raport Szczepień Przeciwno COVID-19. Available online: <https://www.gov.pl/web/szczepimysie/szczepienie-przeciwko-covid-19> (accessed on 22 February 2022).
35. Van Oost, P.; Yzerbyt, V.; Schmitz, M.; Vansteenkiste, M.; Luminet, O.; Morbée, S.; Van den Bergh, O.; Waterschoot, J.; Klein, O. The relation between conspiracism, government trust, and COVID-19 vaccination intentions: The key role of motivation. *Soc. Sci. Med.* **2022**, *301*, 114926. [CrossRef]
36. Michel, J.; Frangos, E. The Implications of Vaccines in Older Populations. *Vaccines* **2022**, *10*, 431. [CrossRef]
37. Gallè, F.; Sabella, E.A.; Roma, P.; Da Molin, G.; Diella, G.; Montagna, M.T.; Ferracuti, S.; Liguori, G.; Orsi, G.B.; Napoli, C. Acceptance of covid-19 vaccination in the elderly: A cross-sectional study in Southern Italy. *Vaccines* **2021**, *9*, 1222. [CrossRef]
38. Wake, A.D. The willingness to receive COVID-19 vaccine and its associated factors: “Vaccination refusal could prolong the war of this pandemic”—A systematic review. *Risk Manag. Healthc. Policy* **2021**, *14*, 2609–2623. [CrossRef]

39. Cascini, F.; Pantovic, A.; Al-Ajlouni, Y.; Failla, G.; Ricciardi, W. Attitudes, acceptance and hesitancy among the general population worldwide to receive the COVID-19 vaccines and their contributing factors: A systematic review. *EClinicalMedicine* **2021**, *40*, 101113. [[CrossRef](#)]
40. Wang, Q.; Yang, L.; Jin, H.; Lin, L. Vaccination against COVID-19: A systematic review and meta-analysis of acceptability and its predictors. *Prev. Med.* **2021**, *150*, 106694. [[CrossRef](#)]
41. Salomoni, M.G.; Di Valerio, Z.; Gabrielli, E.; Montalti, M.; Tedesco, D.; Guaraldi, F.; Gori, D. Hesitant or not hesitant? A systematic review on global covid-19 vaccine acceptance in different populations. *Vaccines* **2021**, *9*, 873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Nehal, K.R.; Steendam, L.M.; Ponce, M.C.; van der Hoeven, M.; Smit, G.S.A. Worldwide vaccination willingness for covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Vaccines* **2021**, *9*, 1071. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Januszek, S.; Siwiec, N.; Januszek, R.; Kluz, M.; Lebed, R.; Toś, P.; Góra, T.; Plens, K.; Dąbrowski, K.; Sidorowicz, M.; et al. Approach of Pregnant Women from Poland and the Ukraine to Covid-19 Vaccination—The Role of Medical Consultation. *Vaccines* **2022**, *10*, 255. [[CrossRef](#)]
44. Waszczuk, K.; Waszczuk, E.; Szenborn, L. Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections—patient attitude and personal immunization knowledge. *Acta Gastroenterol. Belg.* **2018**, *81*, 257–261. [[PubMed](#)]
45. Jagielska, A.M.; Jasik, M.; Nitsch-Osuch, A. Determinants and coverage of seasonal influenza vaccination among women of childbearing age in Poland. *Ginekol. Pol.* **2021**, *92*, 35–45. [[CrossRef](#)]
46. Tabacchi, G.; Costantino, C.; Cracchiolo, M.; Ferro, A.; Marchese, V.; Napoli, G.; Palmeri, S.; Raia, D.; Restivo, V.; Siddu, A.; et al. Information sources and knowledge on vaccination in a population from southern Italy: The ESCULAPIO project. *Hum. Vaccines Immunother.* **2017**, *13*, 339–345. [[CrossRef](#)]
47. de Gomensoro, E.; Del Giudice, G.; Doherty, T. Challenges in adult vaccination. *Ann. Med.* **2018**, *50*, 181–192. [[CrossRef](#)]
48. MacDougall, D.M.; Halperin, B.A.; MacKinnon-Cameron, D.; Li, L.; McNeil, S.A.; Langley, J.M.; Halperin, S.A. The challenge of vaccinating adults: Attitudes and beliefs of the Canadian public and healthcare providers. *BMJ Open* **2015**, *5*, e009062. [[CrossRef](#)]
49. Ecarnot, F.; Pedone, C.; Cesari, M.; Maggi, S.; Antonelli Incalzi, R. Knowledge about vaccines and vaccination in older people: Results of a national survey by the Italian Society for Gerontology & Geriatrics. *Vaccine* **2020**, *38*, 1535–1540. [[CrossRef](#)]
50. Masieri, S.; Bachert, C.; Ojeda, P.; Kim, C.K.; Cavaliere, C.C.; Ciprandi, G.C. Allergen Immunotherapy management during vaccinations: An international survey. *World Allergy Organ. J.* **2021**, *14*, 100601. [[CrossRef](#)]

Vaccinations against infectious diseases in patients undergoing allergen immunotherapy

1. Please select your age range:
 - 18-29
 - 30-39
 - 40-49
 - 50-59
 - 60-69
 - 70-79
 - more than 80 years old
2. What are you allergic to?
 - respiratory allergens
 - food
 - drugs
 - insect venom
 - other allergy
3. How long have you been undergoing allergen immunotherapy?
 - 6 months – 1 year
 - 1-2 years
 - 2-3 years
 - more than 3 years
4. What type of allergen immunotherapy are you undergoing?
 - sublingual
 - subcutaneous
 - sublingual and subcutaneous
5. Have you ever experienced any allergic adverse reactions because of allergen immunotherapy?
 - urticaria
 - allergic rhinitis/ conjunctivitis
 - dyspnea
 - anaphylactic shock
 - no, I haven't
6. Do you suffer from any of the following chronic diseases?
 - asthma
 - hypertension
 - heart failure
 - diabetes
 - cancer
 - renal failure
7. Are you satisfied with the effectiveness of allergen immunotherapy (scale 0-5, where: 0 - I am not satisfied, 5 - I am very satisfied)
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
8. Do you live with children under 14 years old?

- yes
 - no
9. Do you consider yourself as a person more vulnerable to influenza/ influenza-like illnesses compared to the people from your closest surroundings?
- yes
 - no
10. Does the fact that you undergo allergen immunotherapy have any impact on your treatment of other diseases?
- it makes it more difficult
 - there is no impact
11. Have you ever got vaccinated against influenza? If yes - then how many times?
- no, I haven't
 - once
 - two times
 - more than two times
12. Have you got vaccinated against influenza since the beginning of allergen immunotherapy?
- yes
 - no
13. Did you get vaccinated against influenza during the 2019/2020 season?
- yes
 - no
14. Did you get vaccinated against influenza during the 2020/2021 season?
- yes
 - no
15. Have you ever experienced any allergic adverse reactions because of the influenza vaccine?
- urticaria
 - allergic rhinitis/ conjunctivitis
 - dyspnea
 - anaphylactic shock
 - no, I haven't experienced any allergic adverse events after influenza vaccination
16. Have you ever experienced any local adverse reactions because of the influenza vaccine?
- pain
 - swelling
 - redness
- at the injection site.
17. Did these symptoms have any impact on your activity?
- they did not have any impact
 - they limited my activity a little
 - they significantly reduced my activity
18. Have you ever experienced any systemic adverse reactions because of the influenza vaccine?
- myalgia

- arthralgia
- fever/ subfebrile temperature
- headache
- general weakness
- other symptoms

19. Did these symptoms have any impact on your activity?

- they did not have any impact
- they limited my activity a little
- they significantly reduced my activity

20. Did you get vaccinated against tetanus in adulthood?

- yes, it was a planned vaccination
- yes, it was a vaccination after an injury
- no

21. Did you get vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* in adulthood?

- yes
- no

22. Did you get vaccinated against pertussis <whooping cough> in adulthood (a diphtheria, pertussis, tetanus vaccine)?

- yes
- no

23. Did you get vaccinated against tick-borne encephalitis in adulthood?

- yes
- no

24. Are you willing to get vaccinated against COVID-19?

- yes
- no

25. Has it ever occurred that allergen immunotherapy collided with the performance of planned/ sudden vaccination (resulting from exposition to infectious disease)?

- yes
- no

Vaccines against infectious diseases and allergen immunotherapy

This questionnaire aims to assess the attitude of doctors who take care of patients undergoing allergen immunotherapy, towards combining allergen immunotherapy and vaccination. The questionnaire is anonymous, and takes approx. 3-5 minutes.

*Required

1/ How often do you take care of patients undergoing allergen immunotherapy (AIT)?*

- once a week or more often
- once a week - once a month
- less often than once a month
- I haven't treated any patients undergoing AIT

2/ In which form do your patients receive AIT?*

- subcutaneous
- sublingual
- I take care of patients receiving both forms of AIT

3/ Does the fact that a patient undergoes AIT have any impact on their treatment because of different diseases?

- it depends on the stage of AIT
- not all the patients admit being on AIT
- a new medication in patient's therapy makes cooperation and adherence to doctor's indications more difficult
- it doesn't have any impact
- different answer

4/ Does receiving AIT have any influence on the decision about vaccinations against infectious diseases in a particular patient? *

- it favours intentional planning of vaccinations' dates
- the planning of vaccinations' dates is more difficult
- it doesn't have any impact

5/ While performing vaccinations against infectious diseases in a patient undergoing AIT I follow the rule: *

- one week interval between AIT and the vaccine (AIT - one week - prophylactic vaccine OR prophylactic vaccine - one week - AIT)
- I use the Summary of Product Characteristics of the allergen extract administered during allergen immunotherapy
- I use the Summary of Product Characteristics of the vaccine
- I apply the interval according to the suggestions of patient's allergologist
- I perform vaccinations against infectious diseases regardless of the interval between AIT
- I postpone vaccinations against infectious diseases in patients undergoing AIT until the end of AIT

6/ Do you consider vaccinations against infectious diseases safe in patients undergoing AIT?*

- yes, I know studies confirming safety of such procedures
- yes, I know recommendations of societies of allergology allowing performing vaccinations in patients undergoing AIT
- no, I think that the risk of adverse events is too high in this group of patients

7/ Which sentence regarding the effectiveness of vaccinations against infectious diseases in patients undergoing AIT do you identify with? *

- vaccinations are effective
- vaccinations have limited effectiveness
- vaccinations are not effective
- I have never considered this topic before

8/ Do you recommend an annual vaccination against influenza to your patients undergoing AIT? *

- only to the patients undergoing subcutaneous AIT
- only to the patients undergoing sublingual AIT
- to all the patients undergoing AIT regardless of the route of administration of AIT

- only to the patients with the risk of poor outcome of influenza, regardless of the route of administration of AIT
- I don't recommend vaccinations against influenza

9/ Do you think that creating clear recommendations regarding performance of vaccinations against infectious diseases in patients undergoing AIT would be favorable in everyday doctors' practice? *

- Yes, such recommendations would simplify performing vaccinations in patients undergoing AIT
- No, current recommendations are sufficient

10/ I perform vaccinations against infectious diseases in:*

- children
- adults
- children and adults

11/ Please select your age range: *

- <29 years old
- 30-39 years old
- 40-49 years old
- >50 years old

12/ Please select your education: *

- resident
- specialist
- resident
- specialist
- resident
- specialist
- different answer ...
- of primary care
- of internal medicine
- of paediatrics

6.3. Publikacja 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 ostatniej publikacji cyklu dokonano przeglądu literatury dotyczącej mechanizmów działania szczepień ochronnych oraz immunoterapii alergenowej (AIT).

Szczepienia ochronne, w zależności od rodzaju, składu i drogi podania wywołują różną odpowiedź immunologiczną. Niezależnie od tych różnic, ich celem jest aktywowanie humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co skutkuje produkcją antygenowo swoistych komórek pamięci. Dzięki temu, po kolejnej ekspozycji organizmu na konkretny patogen komórki te indukują szybką odpowiedź ze strony limfocytów B i T. Skuteczna ochrona wywoływana przez szczepienia zależy głównie od przeciwciał, jednak limfocyty T także pełnią ważną rolę, na przykład kontrolują infekcje wirusowe, w momencie gdy przeciwciała ochronne są niewystarczające do zwalczania patogenu.

Z kolei celem immunoterapii alergenowej jest osiągnięcie tolerancji immunologicznej poprzez hamowanie procesu zapalenia alergicznego, do czego dochodzi dzięki modyfikacji działania komórek efektorowych w odpowiedzi na alergen. W proces ten zaangażowane są struktury zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Oddziaływanie AIT na mechanizmy odporności jest wielokierunkowe, obejmuje wpływ na odpowiedź humoralną oraz komórkową i ma charakter wielofazowy, odmienny we wczesnej i późnej fazie szczepienia alergenem. Immunoterapia wywiera wpływ zarówno na wczesną, jak i późną fazę odpowiedzi alergicznej. Przejawia się między innymi przez hamowanie aktywacji oraz degranulacji komórek efektorowych, bazofilów i mastocytów, a także modulowanie aktywności subpopulacji komórek dendrytycznych. Immunoterapia alergenem wywołuje przeprogramowanie funkcji wielu subpopulacji limfocytów T i B, powodując zmiany w ich ilości i aktywności. Szczególne znaczenie w tym procesie ma zmniejszenie liczebności i aktywności alergenowo-specyficznych limfocytów Th2 produkujących m.in. IL-4 oraz wzrost liczebności indukowanych limfocytów T regulatorowych produkujących IL-10. Wpływ immunoterapii nie ogranicza się do wymienionych wyżej mechanizmów, ale obejmuje także m.in. zmniejszenie produkcji IL-4, IL-9, IL-13, IL-17 przy jednoczesnym wzroście aktywności cytokin IL-12 i interferonu gamma. Źródłem cytokin, których stężenie zmienia się w przebiegu immunoterapii są również komórki odpowiedzi nieswoistej (innate lymphoid cells – ILC), których rola w procesie immunoterapii jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.

Podsumowując aktualny stan wiedzy dotyczący mechanizmów działania szczepień ochronnych i immunoterapii alergenowej stwierdzono, że procedury te nie wydają się oddziaływać na siebie negatywnie, ponieważ działają poprzez różne mechanizmy immunologiczne. Te teoretyczne rozważania zestawiono z pojedynczymi klinicznymi doświadczeniami dotyczącymi stosowania obu wymienionych interwencji medycznych u jednego pacjenta. Obserwacje płynące z nielicznych badań wskazują na bezpieczeństwo łączenia obu omawianych procedur. W publikacji przedstawiono także badanie, którego wyniki sugerują, że zastosowanie szczepionek przypominających u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej powoduje wytworzenie odpowiedniej ilości przeciwciał, co wywołuje skuteczną ochronę przed patogenami. W pracy zacytowano również wyniki

międzynarodowej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów immunoterapii alergenowej, z których większość zadeklarowała opinię o braku negatywnych oddziaływań między szczepieniami a AIT.

Aktualne zachowawcze rekomendacje dotyczące prowadzenia szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów, wskazujące na konieczność utrzymania odstępów między tymi interwencjami, wynikają zatem raczej nie tyle ze względów ostrożnościowych możliwości ich niekorzystnego oddziaływania na siebie, co z kwestii organizacyjnych monitorowania działań niepożądanych różnych preparatów. Z uwagi na fakt, że zalecenia te oparte są głównie na teoretycznych przesłankach, zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań klinicznych, które jednoznacznie umożliwiłyby skrócenie wymaganego aktualnie odstępu. Oparte na takich danych nowe rekomendacje ułatwiłyby wykonywanie szczepień ochronnych odczulanym pacjentom, a przez to potencjalnie poprawiły wyszczepialność przeciwko chorobom zakaźnym w tej populacji dorosłych Polaków.

Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review

EWA CZERWIŃSKA^{1, A, B, E, F}, MARITA NITTNER-MARSZALSKA^{2, A, B, E, F},
ORCID ID: 0000-0002-8236-1779 ORCID ID: 0000-0002-2327-419X

AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS^{3, A, E}, LESZEK SZENBORN^{1, A, E}
ORCID ID: 0000-0001-6600-2760 ORCID ID: 0000-0001-6574-8229

¹ Clinical Department of Paediatrics and Infectious Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

² Clinical Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

³ Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

A – Study Design, **B** – Data Collection, **C** – Statistical Analysis, **D** – Data Interpretation, **E** – Manuscript Preparation, **F** – Literature Search, **G** – Funds Collection

Summary Allergen immunotherapy (AIT) is the only casual method of allergy treatment. It is based on regular administration of a gradually increasing dose of an allergen to induce immunological tolerance to a particular sensitising factor. Due to proven efficacy, including preventive effect as well as favourable safety profile, it should be widely applicable, particularly among older children and adolescents. While the number of patients suffering from non-communicable diseases, including allergies, is rising, there is a false impression that the impact of infectious diseases can be disregarded. Thanks to prophylactic vaccines, many infectious diseases that used to be a threat to people's lives have been forgotten. In order to tackle familiar and emerging infectious diseases (such as COVID-19), there is a need to keep in mind vaccinations in all age groups. As allergen immunotherapy and prophylactic vaccines affect the immunologic system, performing both interventions in one patient may raise concerns about safety and effectiveness. However, a large-scale study on this topic has not been performed to date. This article summarises immunological responses occurring after contact with pathogens and allergens as well as describes reactions triggered by prophylactic vaccines and AIT. What is more, possible interference of receiving both a prophylactic vaccine and AIT is discussed.

Key words: hypersensitivity, immunologic desensitization, communicable diseases, vaccines.

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): 000–000, doi: <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2022.116084>.

Background

The number of patients suffering from allergic diseases is increasing. According to the World Allergy Organisation, 10–40% of the global population is affected by these ailments, while in most developed countries the prevalence is higher than 20% [1]. However, these estimations were made almost 10 years ago, therefore current figures may be even higher, as some patients are probably not properly diagnosed. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) predicts that by the year 2025, half of the entire population of European Union will be suffering from allergy diseases [2]. Like every chronic disorder, allergy diseases are connected with lower quality of life of patients [3–5] and significant costs for national healthcare systems [2]. The casual method of treatment of some of allergy diseases is allergen immunotherapy (AIT). It is based on regular administration of increasing doses of an allergen responsible for triggering symptoms to induce immunological tolerance [6]. This form of treatment is characterised by high efficacy and safety profile proven in randomised clinical trials and real-life studies. The unique feature of AIT is its long-term efficacy, which continues after cessation of treatment as well as its preventive effect – a suppression of allergy progression. That is why AIT represents a perfect form of treatment particularly for children and adolescents. Allergen immunotherapy has been known for more than 100 years, but recent decades have contributed to a dynamic development of knowledge regarding its mechanisms of action, the modes of application of allergen vaccines, and the efficacy of allergen immunotherapy in children depending on the particular allergen types.

Because non-communicable diseases are prevalent in high income countries, there is a false impression that the impact of infectious diseases can be disregarded. However, ongoing COVID-19 pandemics has proved that infectious diseases can be still associated with high prevalence and mortality [7] and generate considerable costs for national economies [8], even in developed countries. The most efficient way of preventing infectious diseases is administration of prophylactic vaccines. Their mechanism of action involves inducing immune response similar to natural immunity achieved during infection. As a result, protection against a specific pathogen is generated [9].

Given the fact that both AIT and prophylactic vaccines influence a host's immune system, a problem of vaccinating patients undergoing allergen immunotherapy emerges.

Objectives

The aim of this article is to summarise immunological responses occurring after contact with pathogens and allergens and to describe reactions triggered by prophylactic vaccines and AIT. We will consider if these two procedures, receiving both a prophylactic vaccine and AIT by the same patient, can influence each other.

Host's immunological response to allergens and pathogens

Pathogens

Pathogens are agents capable of causing a disease. Proper elimination of pathogens is the sum of actions of both innate



and adaptive immune systems, which rely on properly distinguishing pathogens and microbially infected host cells from healthy host cells. The innate immune system, which represents the first line of defence against microbes consisting of natural barriers (skin, mucous membranes), innate immune cells (phagocytic cells, mast cells, natural killer cells, basophils, eosinophils) and bioactive molecules (cytokines, chemokines and other mediators of inflammation). Its main functions are to prevent the entry of pathogens, recognise pathogens and damaged host cells, remove pathogens through phagocytosis and cytotoxic mechanisms, and to activate the adaptive immune system. The adaptive immune system is highly specific to a particular pathogen thanks to antigen-specific receptors expressed on the surfaces of T- and B-lymphocytes [10]. A leading function of T lymphocytes is to select and destroy infected cells. To identify appropriate cells, the family of MHC (major histocompatibility complex) molecules are used. These surface glycoproteins bind and display peptides produced inside the cell (class I MHC) or peptides absorbed through endo- or phagocytosis and processed in the cell (class II MHC). Antigens presented by MHC molecules are recognised by T-cell receptor (TCR), found on the surface of T lymphocytes. Peptides presented by MHC class I are recognised by CD8⁺ T cells, which have a cytolytic function and whose main role is to kill cells infected with intracellular microbes. MHC class II are mainly expressed on professional antigen-presenting cells – B cells, dendritic cells and macrophages, which present antigens to CD4⁺ T cells. CD4⁺ T cells, known as ‘helper cells’, regulate the cellular and humoral immune responses. After stimulation, T helper cells (Th cells) differentiate into Th1, Th2, and Th17 depending on the type of cytokines present at the activation site. Th1 cells, producing IFN- γ and IL-2, are engaged in providing cell-mediated response (primarily by macrophages and cytotoxic T cells). Th2 cells produce IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 and lead to humoral and allergic response. Th17 cells produce cytokine IL-17, which by targeting many immune cells induces production of G-CSF and IL-8, resulting in neutrophil proliferation and recruitment. There is also a subpopulation of T cells, known as T regulatory cells, which down-regulate or suppress immune responses. B cells, capable of producing antibodies, cooperate with T cells in immune reactions. As mentioned before, B lymphocytes can act as antigen-presenting cells. The internalisation, preparation and presentation of an antigen by B cells leads to T cell activation. In return, thanks to the assistance of co-stimulatory proteins, T cells interact by inducing antibodies isotype switching and activating antibodies’ somatic mutations. These processes are crucial for B cell memory – prompt production of large amounts of specific antibodies after other contact with an antigen provides adequate host protection. B cells can also respond independently from T cells. This type of reaction is possible during exposure to polymeric antigens (bacterial lipopolysaccharide and certain other polymeric polysaccharides and proteins). In most cases, the absence of T-cell co-stimulatory proteins results in lack of antibodies’ somatic mutation, thus immune memory to these reactions is rather weak [11–13]. A proper functioning of the host’s immunity relies on the mutual effort of adaptive and innate immune systems.

One of the important parts of the innate immune system are toll-like receptors (TLR), which are found mainly on first-line defence cells such as macrophages and dendritic cells. Their role is to recognise molecules shared by many pathogens, called pathogen-associated molecular patterns (PAMP). When activated, TLR propagate expression of inflammatory mediators and trigger processes of autophagy, cell death and phagocytosis. The major role in phagocytosis can be attributed to neutrophils, macrophages, and monocytes. With the use of different receptors (including Fc and complement receptors) they ingest pathogens and destroy them thanks to different proteases and reactive oxygen species [11, 14–16]. Another very important group of cells involved in innate immunity are NK cells, which can be

referred as analogues of cytotoxic T cells in adaptive immune system. Their activity depends on the balance of inhibitory and activating receptor stimulation. Natural killer cells act via cytotoxicity and destroy virus-infected cells and other intracellular pathogens. What is more, they have the ability to recognise and kill infected cells without the presence of antibodies or MHC molecules. It is a significant function, as some viruses have the ability to down-regulate class I MHC expression in infected cells as a strategy to avoid being detected and destroyed by CD8⁺ cells [11, 17, 18]. Another part of the innate immune system that cooperates with the adaptive immune system is the complement. It consists of small proteins which are present in the host’s organism as inactive precursors. If stimulated by different triggers, the activation cascade, as the classical pathway, the alternative pathway, or the lectin pathway begins. The main goal of complement activation is destroying pathogens and infected cells by phagocytosis and rupturing the pathogen’s cell walls as well as promoting inflammation by attracting macrophages and neutrophils [11]. Although the innate and adaptive immune system differ in mechanisms of action, they act synergistically and are both relevant to proper effective immune response [10].

Allergens

An allergen is an antigen that triggers hypersensitivity reactions in predisposed individuals. The most common allergens include food, pollen, mould, insect venom and pets. A dysregulated immune response to these antigens is characterised by excessive inflammatory reactions based on Th2 cells and allergen-specific IgE. Patients with genetic predisposition to allergies react to the first exposure to a specific allergen by inducing differentiation of naive T cells and Th2 cells. Th2 cells produce interleukins 4, 5 and 13 (IL-4, IL-5, IL-13). IL-4 and IL-13 affect B cells by stimulating them to produce allergen-specific IgE. IL-5 activates eosinophils. Repeated contact with the allergen leads to increased production of specific IgE which bind to Fc ϵ R1 receptors present on effector cells: basophils and mast cells [19, 20]. These activated cells respond by releasing inflammatory mediators responsible for hypersensitivity reactions. Allergy symptoms can relate to one organ (as in rhinitis or asthma) or have a multi-organ character, as in food allergy or the most severe form of hypersensitivity, anaphylaxis [6].

Mechanisms of action of prophylactic vaccines and allergen immunotherapy

Prophylactic vaccines

Many anti-infectious vaccines were invented before the fundamental discoveries in the field of immunology were made. Nowadays, owing to the developments in both molecular biology and immunology, we are able to describe in more detail the mechanisms how immune reactions are induced post-vaccination. Such knowledge allows the creation of vaccines that are more efficient in preventing infectious diseases, particularly in those who are the most vulnerable – infants and elderly [21].

The main goal of administering vaccines is to activate both humoral and cellular immune response, which results in the production of antigen-specific memory cells. These memory cells induce a quick response of B and T cells in case an individual is exposed again to the specific pathogen [21]. Although successful vaccine-induced protection against many diseases relies on antibodies, different T cells also play an important role. They regulate affinity-matured antibody responses, enable favourable CD8⁺ response and control viral infection if protective antibodies are insufficient [22].

Different vaccines, depending on their type, composition and routes of administration, trigger specific immune reactions. Traditionally, licensed vaccines are divided into live and inac-

tivated. Live vaccines contain attenuated viruses or bacteria. There is still little known about the exact immunological mechanisms these vaccines induce, however, it is believed that by activating different PRRs, including TLRs, they stimulate Th1 and Th2 response with the production of neutralising antibodies.

Inactivated vaccines consist of killed viruses/bacteria or their parts (proteins, polysaccharides). Due to lower immunogenicity of these types of vaccines, they require adjuvants to enhance immune response induced by inactivated antigens included in the vaccine. The use of adjuvants enables to decrease the quantity of applied antigen in a single vaccine and to avoid multiple vaccine injections. The most widely used type of adjuvant is alum. It triggers Th2 response as well as antibody production independently of TLR signalling [21].

Recently, during the ongoing COVID-19 pandemic, new vaccines have come into use. They are based on novel technologies – including mRNA or viral vectors. They do not contain viruses or their antigens, but genetic information (mRNA vaccines) or unable to replicate the adenoviral vector with integrated genetic material of SARS-CoV-2 (vector vaccines), thanks to which viral antigens would be produced in host cells to induce immune response [22, 23]. Adenoviral vectors are not only a platform delivering genetic material of the virus, but they also act as an adjuvant by stimulating signalling pathways, inducing secretion of proinflammatory cytokines and chemokines [23, 24].

In general, the aim of prophylactic vaccines is to stimulate the immune system. The proper response leads to generating immune memory, which is supposed to defend the organism during the invasion of pathogens [9, 25, 26].

Allergen immunotherapy

Generating immune tolerance due to allergen immunotherapy is a complex process that requires involvement of both innate and adaptive immunity.

The influence of AIT on innate immunity manifests mainly in inhibiting activation and degranulation of basophils and mast cells, as well as in modulating the action of dendritic cells and decreasing the level of innate lymphoid cells type 2 [6, 27]. The latter, owing to the production of IL-5 and IL-13, are elements of the allergic inflammation [27].

Changes in adaptive immunity during AIT primarily involve the induction of regulatory T and B cells, reversing the Th2 dominance and decreasing the level of Th2 lymphocytes [28].

Regulatory T cells, producing immunosuppressive cytokines IL-10 and TGF- β , are considered crucial for suppressing allergic inflammation. They can be divided into two major subsets – ‘natural’ Treg cells (nTreg) and ‘induced’ Treg cells (iTreg) [28]. Treg cells act in a multi-directional way. Their main functions are connected with the ability to release IL-10, which stimulates immunoglobulin class switching to IgG4 as well as reduces production and functioning of Th2 lymphocytes and inflammatory dendritic cells. What is more, Treg cells can block the activity of mast cells, basophils and eosinophils [19, 20, 29, 30]. A decrease in the level and activity of Th2 cells during AIT results in the deviation from Th2 to Th1 immune response.

Another example of modulatory effect of AIT is suppressing T follicular helper cells (Tfh), which induce proliferation and maturation of B cells in germinal centres of secondary lymphoid organs. Together with the circulatory counterpart of Tfh present in peripheral blood, germinal Tfh secrete IL-4, a cytokine involved in IgE production [28].

Regulatory B cells exhibit immunomodulatory effect by releasing IL-10, IL-35 and TGF- β . Their role in generating and maintaining immune tolerance relies on suppressing Th2 immune response, inducing Treg lymphocytes and suppressing the maturation of dendritic cells. Moreover, Breg cells can produce specific IgG4, antibodies with blocking activity, which compete with IgE for the allergen [27, 28].

As shown above, AIT influences both cellular and humoral response. In the initial phase of AIT, an increase in the level of

IgE can be observed, which declines in the course of therapy. Simultaneously, allergen-specific IgG, mainly IgG4, are produced. These antibodies have allergen-neutralising capacity and block the formation of allergen-IgE complexes. In this situation the allergen is not able to bind to Fc ϵ R1 receptors localised on mast cells and basophils, hence the degranulation of effector cells is inhibited, and to low-affinity Fc ϵ R2 receptors on B cells, which prevents IgE-facilitated antigen presentation to T cells [28]. The aim of all of these changes is to control the allergic inflammation and to induce tolerance to a specific allergen.

Allergen immunotherapy is recommended by EAACI and AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) experts for use in patients with inhaled allergies and Hymenoptera venom allergy with anaphylaxis. For patients with inhaled allergies, subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) allergen extracts can be offered. Importantly, sublingual allergen extracts can be administered by patients at home. Allergen vaccines used in Hymenoptera venom allergy can be applied only subcutaneously [27, 31–34]. We expect that recommendations regarding oral allergen immunotherapy (OIT) in food allergies (cow’s milk and peanut allergy) will be developed in the near future.

Local (swelling, pruritus at the injection site) and systemic (angioedema, dyspnoea due to bronchospasm, cardiovascular symptoms) adverse reactions can occur in course of AIT. However, the latter are rare [6].

Prophylactic vaccines administration in patients undergoing allergen immunotherapy

As both anti-infectious vaccines and allergen immunotherapy influence the immune system, combining these two procedures in patients may raise concerns regarding safety and effectiveness.

This problem relates to older children, teenagers and adults, as AIT is offered mainly to patients starting from 5 years of age [30]. This is why it might seem that combining prophylactic vaccinations and AIT should not cause any problems, as the majority of anti-infectious vaccines are administered in the youngest children. However, according to vaccination schedules of many countries, there are vaccines recommended for adults, for instance annual influenza vaccine, tetanus booster doses every 10 years or vaccinations recommended due to older age (pneumococcal vaccine), particular residence (tick-borne encephalitis vaccine), practised profession (measles, mumps, rubella vaccine; varicella vaccine, meningococcal vaccine) and vaccines related to travel medicine [35–38]. A possibility of administration of prophylactic vaccines and AIT during one appointment with a doctor would simplify performing vaccinations in allergic patients, reduce the waiting time for medical visits, and as a result of applied prophylaxis it would decrease the costs connected with treatment of infectious diseases and their complications. Current guidelines recommend keeping a one week interval between subcutaneous allergen vaccines and anti-infectious vaccines [31]. On the other hand, there are single studies showing that shorter intervals may also be safe [39, 40].

The first of the mentioned studies retrospectively analysed data regarding 875 patients from one German otolaryngological medical practice. Among this group, 444 individuals received vaccine against infectious disease, 336 allergic patients received a subcutaneous allergen extract and 95 individuals received prophylactic vaccination and subcutaneous immunotherapy in a time shorter than that recommended in the guidelines. All patients were in the maintenance phase of SCIT and the majority of them were undergoing subcutaneous immunotherapy due to early-blooming trees and grasses or mite allergy. Most patients received an influenza vaccine. No systemic allergic reactions were observed among patients who received both allergen immunotherapy and prophylactic vaccine [39]. In a prospective

study conducted among patients treated in Clinical Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology in Wrocław, the safety of administering influenza vaccine after 30 minutes of subcutaneous allergen extract injection was evaluated. 44 patients (14 individuals were vaccinated during two consecutive influenza seasons) who were in the maintenance phase of AIT because of Hymenoptera venom allergy took part in the study. None of the patients reported allergic adverse reactions. Moreover, there were no differences in frequency and type of side effects typical for influenza vaccine in comparison with the control group (57 patients vaccinated only against influenza) [40].

An opinion on the lack of negative interference between vaccinations and AIT is declared by 95% of AIT experts who took part in an international survey. The majority of physicians did not observe any alarming AIT (98%) or prophylactic vaccines (87%) adverse effects while combining these two procedures, and the only reported unfavourable reactions were local and mild [41].

What is more, there is data suggesting that booster prophylactic vaccines during AIT are effective in providing optimal specific antibodies response against pathogens [42]. Such conclusions result from a clinical study conducted in Austria. Patients were divided into three groups: allergic patients receiving symptomatic treatment (49 individuals), allergic patients undergoing the maintenance phase of allergen immunotherapy (21 individuals) and healthy volunteers (21 individuals). All patients received a booster dose of tick-borne encephalitis vaccine. Humoral and cellular response of all patients was evaluated after a week, a month, and six months. The level and kinetics of neutralising antibodies specific for tick-borne encephalitis did not differ significantly in all groups. What is more, in AIT patients an increase in Treg cells and lack of TBE-specific IL-5 was demonstrated, which probably reflects the immunomodulatory effect of this form of allergy treatment [42].

The limited experience regarding safety and effectiveness of prophylactic vaccinations in patients undergoing allergen immunotherapy proved significant in the context of the COVID-19 pandemic. Mass vaccination implementation due to the possibility of generating herd immunity gave hope of stopping the pandemic. Although we lack global data, it appears that the

initial interest of COVID-19 vaccines among Polish AIT patients was similar to COVID-19 vaccine uptake in the whole Polish population after a year of availability of these vaccines in Poland [43]. The mechanism of action of allergen immunotherapy and COVID-19 vaccines, as well as assessment of potential immunological interaction of both procedures is described in recent EAACI recommendations regarding COVID-19 vaccinations in patients receiving AIT or biologicals. This position paper indicates that COVID-19 vaccinations induce T1 polarisation, what may have additive effect to AIT. On the other hand, induction of Treg cells because of AIT may increase the risk of early inflammatory adverse reactions if these two interventions are separated by a short time interval [44]. Recommendations of Polish Society of Allergology published in 2021 enable administration of COVID-19 vaccines in patients undergoing allergen immunotherapy with a two-week interval [45]. EAACI recommends administering COVID-19 vaccines at the interval of 7 days from the subcutaneous allergen immunotherapy. Sublingual daily dose of allergen extract should be stopped 3 days before and restarted 7 days after the administration of COVID-19 vaccine. These time intervals should guarantee a possibility to distinguish adverse reactions of AIT and COVID-19 vaccine [44].

Summarising, limited clinical experience regarding combining prophylactic vaccinations and AIT is consistent with current knowledge concerning immunology. Immune responses triggered by prophylactic vaccines and AIT do not seem to interfere negatively, as both procedures interact by different immunologic mechanisms. Conservative recommendations of maintaining time intervals between these two interventions result from technical issues of monitoring adverse reactions of vaccines and allergen extracts rather than the possibility of negative interactions.

Conclusions

There is not enough clinical data evaluating the impact of combining prophylactic vaccines and allergen immunotherapy in one patient. However, this procedure appears to be safe and effective, as from the immunological point of view, the responses to pathogens and allergens involve distinct immune cells and result in different outcomes.

Source of funding: This work was funded from the authors' own resources.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, et al, eds. WAO white Book on Allergy. Available from URL: https://www.worldallergy.org/User-Files/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf.
2. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed. 2015. Available from URL: https://www.veroval.info/-/media/diagnostics/files/knowledge/eaaci_advocacy_manifesto.pdf.
3. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 663–668.
4. Chung JH, Han CH. Health related quality of life in relation to asthma – data from a cross sectional study. *J Asthma* 2018; 55(9): 1011–1017.
5. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(6): 1–14.
6. Valenta R, Campana R, Marth K, et al. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med* 2012; 272(2): 144–157.
7. COVID Live. Coronavirus Statistics. Worldometer 2022 [cited: 14.03.2022]. Available from URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
8. Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, et al. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021; 35(3): 293–306.
9. Sallusto F, Lanzavecchia A, Araki K, et al. From Vaccines to Memory and Back. *Immunity* 2010; 33(4): 451–463.
10. Muñoz Carrillo JL, Castro García FP, Coronado OG, et al. *Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens*. In: Rezaei N, ed. *Physiology and Pathology of Immunology*. 2017, doi: 10.5772/intechopen.70556.
11. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): S3–S23.
12. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 2015; 16(4): 343–353.
13. Marshall JS, Warrington R, Watson W, et al. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(49): 1–10, doi: 10.1186/s13223-018-0278-1.
14. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327(5963): 291–295.

15. Sameer AS, Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 1157023, doi: 10.1155/2021/1157023.
16. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *J Immunol Res* 2021; 2021: 9914854, doi: 10.1155/2021/9914854.
17. Perera Molligoda Arachchige AS. Human NK cells: From development to effector functions. *Innate Immun* 2021; 27(3): 212–229.
18. Pfefferle A, Jacobs B, Haroun-Izquierdo A, et al. Deciphering Natural Killer Cell Homeostasis. *Front Immunol* 2020; 11: 1–11.
19. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012; 2(2), doi: 10.1186/2045-7022-2-2.
20. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, et al. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1226–1234.
21. Bali P, Rafi A. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011; 12(6): 509–517.
22. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: immunological mechanism and beyond. *Vaccines* 2021; 9(2): 1–20.
23. Elkashif A, Alhashimi M, Sayedahmed EE, et al. Adenoviral vector-based platforms for developing effective vaccines to combat respiratory viral infections. *Clin Transl Immunol* 2021; 10(10): e1345, doi: 10.1002/cti2.1345.
24. Chang J. Adenovirus vectors: excellent tools for vaccine development. *Immune Netw* 2021; 21(1): e6, doi: 10.4110/in.2021.21.e6.
25. Manohar A, Ahuja J, Crane JK. Immunotherapy for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *Immunol Invest* 2015; 44(8): 731–737.
26. Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(7): 1055–1065.
27. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(S25): 1–101.
28. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(3): 791–801.
29. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 725–732.
30. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015; 70(8): 897–909.
31. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): S1–S55, doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
32. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744–764.
33. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012; 2(1): 20, doi: 10.1186/2045-7022-2-20.
34. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(s82): 1–10.
35. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022. Available from URL: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf (in Polish).
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Italy: Recommended vaccinations. Vaccine Scheduler. ECDC. 2021. Available from URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountry?SelectedCountryId=103&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=true&IncludeAdultAgeGroup=false>.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Austria: Recommended vaccinations. Vaccine Scheduler. ECDC. 2021. Available from URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountry?SelectedCountryId=18&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=true&IncludeAdultAgeGroup=false>.
38. UK Health Security Agency. The routine immunisation schedule. 2022. Available from URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1055877/UKHSA-12155-routine-complete-immunisation-schedule_Feb2022.pdf.
39. Ullrich D, Ullrich K, Mussler S, et al. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: safety of simultaneous application. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47(1): 10–14.
40. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, et al. Simultaneous influenza vaccination and hymenoptera venom immunotherapy is safe. *Vaccines* 2021; 9(4): 1–9.
41. Masieri S, Bachert C, Ojeda P, et al. Allergen Immunotherapy management during vaccinations: an international survey. *World Allergy Organ J* 2021; 14(11): 100601.
42. Garner-Spitzer E, Seidl-Friedrich C, Zwazl I, et al. Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias. *Vaccine* 2018; 36(20): 2816–2824.
43. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Zaryczński J, et al. 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, doi: 10.3390/vaccines10040576.
44. Jutel M, Torres MJ, Palomares O, et al. COVID-19 vaccination in patients receiving allergen immunotherapy (AIT) or biologicals – EAACI recommendations. *Allergy* 2022, doi: 10.1111/all.15252. Online ahead of print.
45. Kruszewski J, Cichoń-Jarosz E, Czarnobilska E, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące kwalifikacji osób z alergią i anafilaksją do szczepienia przeciw COVID-19. *Alergol Pol* 2021; 8(1): 1–8 (in Polish).

Tables: 0

Figures: 0

References: 45

Received: 27.04.2022

Reviewed: 04.05.2022

Accepted: 05.05.2022

Address for correspondence:

Ewa Czerwińska, MD

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych

Uniwersytet Medyczny

ul. Chałubińskiego 2–2a

50-368 Wrocław

Polska

Tel.: +48 509 374-284

E-mail: czerwinska.ed@gmail.com

7. PODSUMOWANIE

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań opisanych w publikacjach niniejszego cyklu doktorskiego można stwierdzić, że wobec wzrostu częstości występowania alergii, roli immunoterapii alergenowej w procesie leczenia alergii i wobec znaczenia szczepień ochronnych, problem równoległej realizacji szczepień ochronnych w grupie pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej zasługuje na uwagę. Pomimo przekonania lekarzy sprawujących opiekę nad pacjentami z alergią o bezpieczeństwie stosowania szczepień ochronnych u tych osób, poziom wyszczepialności przeciwko wybranym chorobom zakaźnym (tężcowi, zakażeniom pneumokokowym, krztuścowi oraz kleszczowemu zapaleniu mózgu) jest u nich niski. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w dobie pandemii COVID-19, skłaniając do poszukiwania rozwiązań i optymalizacji programu równoległego stosowania szczepień ochronnych oraz immunoterapii alergenowej.

Wyniki przedstawionego badania wskazują na bezpieczeństwo symultanicznego stosowania szczepienia przeciwko grypie i immunoterapii jadem owadów, co potencjalnie może wpłynąć na zwiększenie odsetka szczepionych przeciwko grypie nie tylko wśród pacjentów z alergią na jad owadów, ale i pacjentów poddanych immunoterapii alergenami wziewnymi.

8. WNIOSKI

1. Jednoczasowe (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 (tęžec, zakażenia pneumokokowe, krztusiec, kleszczowe zapalenie mózgu) wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie.
5. Lekarze opiekujący się pacjentami poddawanyimi immunoterapii alergenowej są przekonani o bezpieczeństwie i skuteczności prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kowalski ML. Rodzaje nadwrażliwości - Patofizjologia i klasyfikacja chorób alergicznych - Alergologia. *Pediatrics - Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM - Medycyna Praktyczna*. Available from: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.1.1>.
2. Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W, Stokłosa T. Nadwrażliwość. In: *Immunologia*. VII. Warszawa: PWN; 2017. p. 327–61.
3. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. WAO White Book on Allergy : update 2013. *White Book on Allergy*. 1–220 p.
4. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed. 2015.
5. Aldakheel FM. Allergic diseases: A comprehensive review on risk factors, immunological mechanisms, link with COVID-19, potential treatments, and role of allergen bioinformatics. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12105).
6. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol*. 2009;63(4):324–30.
7. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Fałta E, Samel-Kowalik P, et al. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol - Polish J Allergol*. 2014;1(1):10–8.
8. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, Birnbaum J, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(11):1339–49.
9. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E, Dor A, Dobek R, Obojski A, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit*. 2004;10(7):324–30.
10. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hörmann K, et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: A controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):663–8.
11. Chung JH, Han CH. Health related quality of life in relation to asthma—Data from a cross sectional study. *J Asthma*. 2018;55(9):1011–7.
12. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(6):1–14.
13. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 SUPPL.):S1–55.

14. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006 Oct;61(s82):1–3.
15. Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med*. 2012 Aug;272(2):144–57.
16. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(2).
17. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, Zhu R, Kishore U, Renz H. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):791–801.
18. Kowalski ML. Wskazania do immunoterapii alergenowej – algorytm kwalifikacji. *Alergol Pol - Polish J Allergol*. 2018;5(3):129–32.
19. Cichocka-Jarosz E. Influence of allergen immunotherapy on the quality of life in patients with asthma, allergic rhinitis and insect venom allergy. *Alergol Pol - Polish J Allergol*. 2018;5(3):148–56.
20. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008;86(2):140–6.
21. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11:1526.
22. Trombetta CM, Giancchetti E, Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(3):657–70.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Effectiveness: How Well Do Flu Vaccines Work? 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>
24. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022;46:101331.
25. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):1–16.
26. Centre for Public Opinion Research. Stosunek do szczepień przeciwko grypie (Report no. BS/169/2013). 2013. Available from: https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2013/K_169_13.PDF
27. Centre for Public Opinion Research. Polacy o szczepieniach przeciw grypie (Report no. 172/2016). 2016. Available from: https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2021/K_075_21.PDF

28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-eu-eea-member-states>

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. SCHEMAT ANKIETY INTERNETOWEJ ORAZ ROZMOWY TELEFONICZNEJ

Pacjenci odpowiadali na pytania przez 7 dni od dnia jednoczasowego podania jadu osy/ jadu pszczoły oraz szczepienia przeciwko grypie (grupa badana) lub przez 7 dni od dnia podania szczepienia przeciwko grypie (grupa kontrolna).

1. Czy w trakcie ostatniej doby występowały u Pani/Pana następujące objawy:
 - ból
 - zaczerwienienie
 - obrzęk
 - zasinienie
 - stwardnieniew miejscu podania szczepionki przeciwko grypie?
 nie, nie wystąpił żaden z wymienionych objawów

2. Jeśli tak, proszę podać średnicę obszaru, na którym występował dany objaw.

3. Czy w trakcie ostatniej doby występowały u Pani/Pana następujące objawy:
 - gorączka (temperatura ciała powyżej 38,5°C)
 - zmęczenie
 - złe samopoczucie
 - ból mięśni
 - ból stawów
 - ból głowy
 - inne nie, nie wystąpiły żadne objawy

4. Czy z powodu wyżej wymienionych objawów stosował/a Pan/Pani leki przeciwbólowe/ przeciwgorączkowe/ inne?

5. Czy z powodu wyżej wymienionych objawów konsultował/a się Pan/Pani z lekarzem?

10.2. ANKIETA SKIEROWANA DO PACJENTÓW PODDAWANYCH IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Szczepienia u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej

1. Proszę wybrać Pana/i przedział wiekowy:
 - 18-29
 - 30-39
 - 40-49
 - 50-59
 - 60-69
 - 70-79
 - powyżej 80 lat
2. Z powodu jakiej alergii Pan/i się odczuła?
 - wziewna
 - pokarmowa
 - na leki
 - na jad owadów
 - inne
3. Jak długo się Pan/i odczuła:
 - 6 miesięcy – 1 rok
 - 1-2 lata
 - 2-3 lata
 - więcej niż 3 lata
4. Jaki rodzaj odczulania Pan/i stosuje?
 - podjęzykowy
 - podskórny
 - podjęzykowy oraz podskórny
5. Czy kiedykolwiek miał/a Pan/i niepożądane odczyny alergiczne po odczulaniu?
 - pokrzywka
 - alergiczny nieżyt nosa/spojówek
 - duszność
 - wstrząs anafilaktyczny
 - nie
6. Czy choruje Pan/i na wymienione choroby przewlekłe?
 - astma
 - nadciśnienie tętnicze
 - niewydolność serca
 - cukrzyca
 - choroba nowotworowa
 - niewydolność nerek
7. Czy jest Pani/ Pan zadowolona/y ze skuteczności odczulania? (w skali 0-5, gdzie 0- nie jestem zadowolona/y, 5- jestem bardzo zadowolona/y)
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
8. Czy mieszka Pan/i w otoczeniu dzieci do 14 roku życia?
 - tak

- nie

9. Czy uważa się Pan/i za osobę bardziej wrażliwą na zachorowania na grypę/ choroby grypopodobne w porównaniu z najbliższym otoczeniem?
- tak
 - nie
10. Czy fakt odczulania wpływa na stosowanie u Pani/ Pana innego leczenia?
- utrudnia leczenie z innych przyczyn
 - nie wpływa
11. Czy w przeszłości szczepił/a się Pan/i przeciwko grypie? Jeśli tak to ile razy?
- nie
 - raz
 - dwa razy
 - więcej niż dwa razy
12. Czy od czasu rozpoczęcia odczulania szczepił/a się Pan/i przeciwko grypie?
- tak
 - nie
13. Czy szczepił/a się Pan/i przeciwko grypie w sezonie 2019/2020?
- tak
 - nie
14. Czy szczepił/a się Pan/i przeciwko grypie w sezonie 2020/2021?
- tak
 - nie
15. Czy kiedykolwiek wystąpił u Pana/i odczyn alergiczny po szczepieniu przeciwko grypie?
- pokrzywka
 - alergiczny nieżyt nosa/spojówek
 - duszność
 - wstrząs anafilaktyczny
 - nie, nigdy nie miałem/am odczynów alergicznych po szczepieniu
16. Czy kiedykolwiek wystąpiły u Pana/i miejscowe niepożądane odczyny po szczepieniu przeciwko grypie?
- ból
 - obrzęk
 - zaczerwienienie
- w miejscu szczepienia.
17. Czy te objawy miały wpływ na Pana/ i aktywność życiową?
- nie miały wpływu
 - ograniczyły aktywność życiową w niewielkim stopniu
 - znacznie ograniczyły moją aktywność życiową
18. Czy kiedykolwiek wystąpiły u Pana/i ogólne niepożądane odczyny po szczepieniu przeciwko grypie?
- ból mięśni
 - ból stawów
 - gorączka/ stan podgorączkowy
 - bóle głowy
 - uczucie osłabienia

- inne objawy

19. Czy te objawy miały wpływ na Pana/i aktywność życiową?

- nie miały wpływu
- ograniczyły aktywność życiową w niewielkim stopniu
- znacznie ograniczyły moją aktywność życiową

20. Czy szczepiła się Pani/ Pan przeciwko tężcowi po 19 roku życia?

- tak, było to szczepienie planowe
- tak, było to szczepienie po zranieniu
- nie

21. Czy szczepił się Pan/i przeciwko pneumokokom?

- tak
- nie

22. Czy szczepił się Pan/i przeciwko krztuścowi (szczepionka błonica-tężec-krztusiec)?

- tak
- nie

23. Czy szczepił się Pan/i przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu?

- tak
- nie

24. Czy zaszczepi się Pan/i szczepionką przeciwko SARS-CoV-2?

- tak
- nie

25. Czy zdarzyło się, żeby terapia odczuleniowa kolidowała z przeprowadzeniem planowego/ nagłego (wynikającego z narażenia) szczepienia?

- tak
- nie

10.3. ANKIETA SKIEROWANA DO LEKARZY OPIEKUJĄCYCH SIĘ PACJENTAMI PODDAWANymi IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Szczepienia ochronne a terapia odczulająca

Celem tej ankiety jest zbadanie podejścia lekarzy, którzy na co dzień opiekują się odczulanymi pacjentami, do łączenia terapii odczulającej ze szczepieniami ochronnymi. Ankieta jest anonimowa, a jej wypełnienie zajmuje ok. 3-5 minut. *Wymagane

1/ Jak często ma Pani/ Pan pod opieką pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej (allergenimmunotherapy = AIT)? *

- raz w tygodniu lub częściej
- raz w miesiącu
- raz w miesiącu
- rzadziej niż raz w miesiącu
- nie miałam/-em pacjenta na "immunoterapii alergenowej"

2/ W jakiej formie Pani/ Pana pacjenci otrzymują AIT? *

- podskórnej
- podjęzykowej
- opiekują się pacjentami stosującymi oba rodzaje AIT

3/ Czy fakt przyjmowania AIT wpływa na proces leczenia pacjenta z innych przyczyn?

- Zależy od fazy odczulania
- Nie wszyscy pacjenci przyznają się, że są w trakcie odczulania
- Kolejny lek w terapii utrudnia współpracę i stosowanie się do zaleceń
- Nie wpływa
- Inna odpowiedź

4/ Czy AIT wpływa na podejmowanie decyzji w/s szczepień ochronnych u danego pacjenta? *

- sprzysja świadomemu planowaniu terminów szczepień
- utrudnia
- brak wpływu

5/ Wykonując szczepienia ochronne u pacjenta poddawanego AIT kieruję się zasadą: *

- tygodniowego odstępu między preparatem do immunoterapii oraz szczepionką (AIT – tydzień – szczepienie ochronne lub szczepienie ochronne – tydzień - AIT)
- korzystam z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu stosowanego w trakcie odczulania
- korzystam z Charakterystyki Produktu Leczniczego szczepionki
- korzystam z zaleceń alergologa prowadzącego konkretnego pacjenta
- podaję szczepienia ochronne niezależnie od odstępu między preparatem do immunoterapii alergenowej

odraczam szczepienia ochronne u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej do czasu zakończenia odczulania

6/ Czy według Pani/ Pana szczepienia ochronne są bezpieczne u pacjentów poddawanych AIT? *

tak, znam badania potwierdzające bezpieczeństwo takich procedur
tak, znam rekomendacje towarzystw alergologicznych umożliwiający wykonywanie szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych AIT
nie, uważam, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest u tych pacjentów zbyt duże

7/ Z jakim zdaniem dotyczącym skuteczności szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych AIT najbardziej się Pani/Pan identyfikuje? *

- szczepienia ochronne są skuteczne
- szczepienia ochronne mają ograniczoną skuteczność
- szczepienia ochronne nie są skuteczne
- nie rozważałam/rozważałem nigdy wcześniej tego tematu

8/ Czy zaleca Pani/ Pan swoim pacjentom poddawany AIT coroczne szczepienie przeciwko grypie? *

- tylko pacjentom stosującym AIT w formie podskórnej
- tylko pacjentom stosującym AIT w formie podjęzykowej
- wszystkim pacjentom niezależnie od formy AIT
- tylko pacjentom, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, niezależnie od formy stosowanej AIT
- nie zalecam pacjentom szczepień przeciwko grypie

9/ Czy uważa Pani/ Pan, że utworzenie jasnych rekomendacji dotyczących stosowania szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych AIT byłoby korzystne w codziennej praktyce lekarskiej? *

tak, takie zalecenia ułatwiłyby wykonywanie szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów
nie, aktualne rekomendacje są wystarczające

10/ Wykonuję szczepienia ochronne u: *

- dzieci
- dorosłych
- dzieci i dorosłych

11/ Proszę wybrać swój przedział wiekowy: *

- <29 lat
- 30-39 lat
- 40-49 lat
- >50 lat

12/ Proszę wybrać swoje wykształcenie: *

- jestem rezydentem
- specjalistą medycyny rodzinnej
- jestem rezydentem
- specjalistą chorób wewnętrznych
- jestem rezydentem
- specjalistą pediatrii

inna odp.

10.4 DOROBEK NAUKOWY DOKTORANTA

EWA CZERWIŃSKA

1. Publikacje w czasopiśmie naukowych

1.1 Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Pkt.minist.
1.	Jajo kurze jako źródło cennych substancji biologicznie czynnych (Hen's egg as a source of valuable biologically active substances). [AUT.] ZYGMUNT ZDROJEWICZ, MARTA HERMAN, EWA STAROSTECKA. <i>Post.Hig.Med.Dośw.</i> 2016 T.70 s.751-759, tab., bibliogr. 38 poz., streszcz., summ. DOI: 10.5604/17322693.1208892	0,690	15,00
2.	Simultaneous influenza vaccination and hymenoptera venom immunotherapy is safe. [AUT. KORESP.] EWA CZERWIŃSKA, [AUT.] MARITA NITTNER-MARSZALSKA, ROBERT PAWŁOWICZ, LESZEK SZENBORN. <i>Vaccines</i> 2021 Vol.9 no.4 art.344 [9 s.], ryc., tab., bibliogr. 24 poz., summ. DOI: 10.3390/vaccines9040344	4,422*	140,00
3.	Influenza and other prophylactic vaccination coverage in Polish adult patients undergoing allergen immunotherapy - a survey study among patients and physicians. [AUT. KORESP.] EWA CZERWIŃSKA, [AUT.] MARITA NITTNER-MARSZALSKA, JANUSZ ZARYCZAŃSKI, GRZEGORZ GAŚCZYK, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS, LESZEK SZENBORN. <i>Vaccines</i> 2022 Vol.10 no.4 art.576 [13 s.], tab., bibliogr. 50 poz., summ. DOI: 10.3390/vaccines10040576	4,422*	140,00
		9,534	295,00

*IF 2020

1.2 Publikacja w czasopiśmie naukowym nieposiadającym IF

Lp	Opis bibliograficzny	Pkt.minist.
1.	Wpływ składników zawartych w orzechach na organizm człowieka (The influence of contained components in nuts on the man organism). [AUT.] ZYGMUNT ZDROJEWICZ, EWA STAROSTECKA, NATALIA KRÓLIKOWSKA, PAWEŁ KUŹNICKI. <i>Med.Rodz.</i> 2015 R.18 nr 3 s.124-130, tab., bibliogr. 49 poz., summ.	7,00
2.	Ludzkie mleko - fakty i mity = Human milk - facts and myths (Human milk - facts and myths). [AUT.] ZYGMUNT ZDROJEWICZ, MARTA HERMAN, MARTA SAŁAMACHA, EWA STAROSTECKA. <i>Pediatr.Med.Rodz.</i> 2017 T.13 nr 1 s.11-20, tab., bibliogr. 25 poz., streszcz., summ. DOI: 10.15557/PiMR.2017.0001	10,00
3.	Jak uniknąć zakażenia w pracy? Przydatne wskazówki dla personelu medycznego (How to avoid an infection at work? Useful indications for healthcare workers). [AUT.] EWA STAROSTECKA, ANETA POPIEL, LESZEK SZENBORN. <i>Klin.Pediatr.</i> 2018 Vol.26 nr 1 s.64-67, tab., bibliogr. 5 poz., streszcz., summ.	3,00
4.	Sposoby transmisji czynników infekcyjnych (Routes of transmission of infectious agents). [AUT.] ANETA POPIEL, EWA STAROSTECKA, LESZEK SZENBORN. <i>Pediatr.Dypl.</i> 2018 T.22 nr 5 s.17-27, tab., summ.	4,00
5.	Wytyczne American Academy of Pediatrics dotyczące zapobiegania grypie i jej kontroli w sezonie 2018/2019 (American Academy of Pediatrics Guidelines on Influenza Control and Prevention in the 2018/2019 season). [AUT.] EWA CZERWIŃSKA, LESZEK SZENBORN. <i>Pediatr.Dypl.</i> 2018 T.22 nr 6 s.24-27, tab., bibliogr. 8 poz., summ.	4,00
6.	Zastosowanie probiotyków u dzieci - podsumowanie zaleceń klinicznych (The use of probiotics in children - summary of recommendations). [AUT.] EWA CZERWIŃSKA. <i>Klin.Pediatr.</i> 2019 Vol.27 nr 2 s.249-253, tab., bibliogr. 28 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	5,00
7.	Hyponatraemia as the leading symptom of tuberculous meningitis in a 14-month-old girl. [AUT.] EWA BŁASZCZYK, MAŁGORZATA FIREK-PĘDRAS, BEATA SORDYL, ELŻBIETA BERDEJ-SZCZOT, MAGDALENA MACHNIKOWSKA-SOKOŁOWSKA, KATARZYNA GRUSZCZYŃSKA, EWA CZERWIŃSKA. <i>Pediatr.Pol.</i> 2020 Vol.95 no.4 s.244-248, ryc., tab., bibliogr. 14 poz., summ. DOI: 10.5114/polp.2020.103492	100,00
8.	The COVID-19 pandemic lockdown causes a decrease in the number of cases of other infectious diseases in Poland. [AUT. KORESP.] EWA CZERWIŃSKA, [AUT.] LESZEK SZENBORN. <i>Pediatr.Pol.</i> 2020 Vol.95 no.2 s.73-79, ryc., tab., bibliogr. 22 poz., summ. DOI: 10.5114/polp.2020.97221	100,00
9.	Szczepienia przeciwko rotawirusom jako skuteczna metoda profilaktyki infekcji rotawirusowych (Rotavirus vaccination as an effective method of preventing rotavirus infections). [AUT.] LESZEK SZENBORN, EWA CZERWIŃSKA. <i>Stand.Med.Pediatr.</i> 2021 T.18 nr 2 s.191-196, bibliogr. 36 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	5,00
		238,00

4. Streszczenia zjazdowe

Lp	Opis bibliograficzny
1.	Wysypkowy kamuflaż, czyli pospolita choroba o niepospolitym obrazie klinicznym - opis przypadku. [AUT.] EWA STAROSTECKA. W: Konferencja "Interdyscyplinarność przyszłości nauki". Zieloniec, 10-12 listopada 2017. Księga abstraktów, s.37.

Sumaryczny Impact factor: 9,534

	Punktacja MNiSW
do roku 2018	43,0
od roku 2019	490,0
Razem	533,0

30.05.22r. *Beata Marszalska*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Biblioteka Główna
DZIAŁ INFORMACJI NAUKOWEJ I BIBLIOGRAFII
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 19 25, fax. 71 784 19 31

Przyjęte do druku

Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review. EWA CZERWIŃSKA, MARITA NITTNER-MARSZALSKA, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS, LESZEK SZENBORN. Fam. Med. Prim. Care Rev. [2022; 24(2)]
<https://doi.org/10.5114/fmpcr.2022.116084>
Pkt. minist: 20,00

10.5. OŚWIADCZENIA O WSPÓLAUTORSTWIE

Wrocław, 02/06/2022

Prof. dr hab. Leszek Szenborn

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

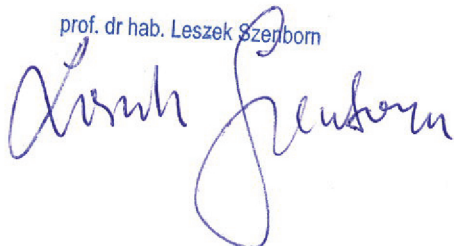
Oświadczam, że w publikacjach:

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, Zaryczyński 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>

mój udział polegał na: formułowaniu problemów i hipotez badawczych, projektowaniu badań, uzyskaniu finansowania badania, pomocy w rekrutacji uczestników badań, analizie i interpretacji wyników, przygotowaniu i korekcie manuskryptów.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik

prof. dr hab. Leszek Szenborn



Wrocław, __ / __ / ____


Dr hab. Marita Nittner – Marszalska, prof. UMW
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu


OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacjach:

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/fmPCR.2022.116084>

mój udział polegał na: formułowaniu problemów i hipotez badawczych, projektowaniu badań, pomocy w rekrutacji uczestników badań, analizie i interpretacji wyników, przygotowaniu i korekcie manuskryptów.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA KLINIKA PEDIATRII
UCHOROBYNIEKCYJNYCH
kierownik
prof. dr hab. Leszek Szenborn

 31/05/2022

Wrocław, 31, 05, 2022

Dr hab. Agnieszka Mastalerz – Migas, prof. UMW
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu


OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacjach:

1. 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>

2. 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>

mój udział polegał na: pomocy w rekrutacji uczestników badania, gromadzeniu danych, korekcie manuskryptów.


dr hab. n. med.
Agnieszka Mastalerz-Migas
specjalista medycyny rodzinnej
PWZ 6560905

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik

prof. dr hab. Leszek Szenborn



Karpacz, 0606 2022

Dr n. med. Grzegorz Gąsczyk

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacji:

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>

mój udział polegał na: pomocy w rekrutacji pacjentów do badania, gromadzeniu danych oraz korekcie manuskryptu.

Gąsczyk
Gąsczyk

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik

prof. dr hab. Leszek Szenborn

Leszek Szenborn

Wrocław, 16 05 2022

Dr n. med. Rober Pawłowicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacji:

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>

mój udział polegał na: pomocy w rekrutacji pacjentów do badania, gromadzeniu danych, tworzeniu bazy danych oraz przygotowaniu manuskryptu.

dr n. med. Rober Pawłowicz
specjalista chorób wewnętrznych
alergologia
9150682

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik

prof. dr hab. Leszek Szenborn

Opole, 11 05 2022

Dr n. med. Janusz Zaryczański
Klinika Pediatrii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Opolski

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacji:

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>

mój udział polegał na: pomocy w rekrutacji pacjentów do badania, gromadzeniu danych oraz korekcie
manuskryptu.



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik

prof. dr hab. Leszek Szenborn



Lek. Ewa Czerwińska

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓŁAUTORSTWIE

Oświadczam, że w publikacjach:

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>

mój udział polegał na: formułowaniu problemów i hipotez badawczych, projektowaniu badań, rekrutacji uczestników badań, gromadzeniu danych, analizie i interpretacji wyników, przygotowaniu i korekcie manuskryptów.

Czerwińska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHOROBY INFEKCYJNYCH
kierownik
prof. dr hab. Leszek Szenborn

