

Specifična imunoterapija alergijskih bolesti dišnih putova

Specific Immunotherapy of Allergic Airways Diseases

Mirjana Turkalj, Damir Erceg, Davor Plavec

Dječja bolnica Srebrnjak

Referentni centar MZSS RH za kliničku alergologiju djece

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

Sažetak Sensibilizacija na inhalacijske alergene iz okoliša, kao što su pelud ili grinje iz kućne prašine klinički se prezentira simptomima alergijskog rinitisa (AR), konjunktivitisa i alergijske astme. Liječenje alergijskih bolesti dišnih putova temelji se na izbjegavanju alergena (što je često nemoguće), medikamentnom liječenju i alergen-specifičnoj imunoterapiji (SIT) koja djeluje na uzrok i simptome alergije. Osim toga, SIT ima i preventivnu ulogu glede razvoja senzibilizacije na nove alergene i razvoja astme u bolesnika s AR-om. U praksi SIT je primjena postupno rastućih doza specifičnog uzročnog alergena u svrhu smanjenja kliničkog učinka reakcije na njega u alergičnih osoba. Iako se SIT primjenjuje unatrag stotinu godina, do 50-ih godina prošlog stoljeća kada su publicirane prve kliničke studije, SIT je bio empirijska terapija. Do 80-ih godina prošlog stoljeća SIT se provodio samo primjenom supkutanih injekcija (SCIT). Da bi se poboljšala sigurnost, uvedena je sublingvalna imunoterapija, tj. SLIT. Danas je SLIT učinkovita i sigurna terapija koja se primjenjuje u liječenju alergijskih bolesti dišnih putova te je istinska alternativa SCIT-u. Brojne kliničke studije potvrđuju učinkovitost SCIT-a i SLIT-a te se danas mogu preporučiti kao optimalno liječenje bolesnika s alergijskim bolestima dišnih putova.

Gljučne riječi: alergija, astma, alergijski rinitis, alergen-specifična imunoterapija

Summary Sensitization to environmental inhalant allergens, such as pollens or house dust mites, is clinically expressed as allergic rhinitis, conjunctivitis and allergic asthma. The treatment of respiratory allergy is based on allergen avoidance (which is only rarely feasible), drug therapy and allergen-specific immunotherapy (SIT). However, only the latter can act both on the causes and the symptoms of allergy. Moreover, SIT has a preventative role against new sensitizations and development of asthma in patients with allergic rhinitis. SIT is the practice of administering gradually increasing doses of the specific causative allergen to reduce the clinical reactivity of allergic subjects. Although introduced a century ago, it was used as empirical treatment until the 1950s, when the first controlled trial was published. Until the 1980s, the only way to administer SIT was by the subcutaneous injection route (SCIT). To improve safety, the sublingual route (SLIT) was proposed as an alternative route of administration. Today, SLIT is an effective and safe treatment for respiratory allergies and it is a true alternative to SCIT. A very large number of trials provides a good evidence of efficiency of both SCIT and SLIT, which can be currently recommended as optimal treatment for respiratory allergic diseases.

Key words: allergy, asthma, allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy

Specifična imunoterapija (SIT), hiposenzibilizacija, alergenska imunoterapija ili liječenje alergenima vakcinama rabi se u liječenju alergijskih bolesti gotovo 100 godina.

Noon je 1911. godine publicirao kratak članak o liječenju bolesnika s polenozom primjenom vodnog ekstrakta peluda trave (*Phleum pratense*). Kuhani je alergen razrijeđen, a dobivena otopina testirana je u bolesnika kapanjem u oko i praćenjem konjunktivalne reakcije (1). Iste godine Freeman je objavio podatke o učinkovitosti imunoterapije u 20 osoba s polenozom (2). Godine 1918. Cooke je izvijestio da alergijske bolesti astma i polenoza nastaju kao rezultat stvaranja protutijela nakon ekspozicije alergenima. Primjena imunoterapije preporučena je osim alergenima pe-

luda i animalnim alergenima te alergenima iz hrane (3). SIT se idućih godina uglavnom primjenjivao u liječenju manje skupine bolesnika, vjerujući da je za učinkovitost odgovoran "pseudoglobulinski faktor" u serumu bolesnika (4). 40-ih i 50-ih godina prošlog stoljeća primjena SIT-a sve se češće rabila u liječenju bolesnika s polenozom i alergijskom astmom (5, 6). Krajem 60-ih identificirana su IgE-protutijela (7), a 70-ih godina prošlog stoljeća došlo je do razvoja solidne faze radioimunoeseja za određivanje specifičnih IgE-protutijela, tj. radioalergosorbentnog testa (RAST) (8). U istom desetljeću počeli su se publicirati radovi o učinku SIT-a na reaktivnost limfocita (9). Godine 1978. Hunt i sur. izvještavaju o odličnoj učinkovitosti SIT-a u bolesnika koji su imali anafilaktične reakcije nakon uoboda opnokrila,

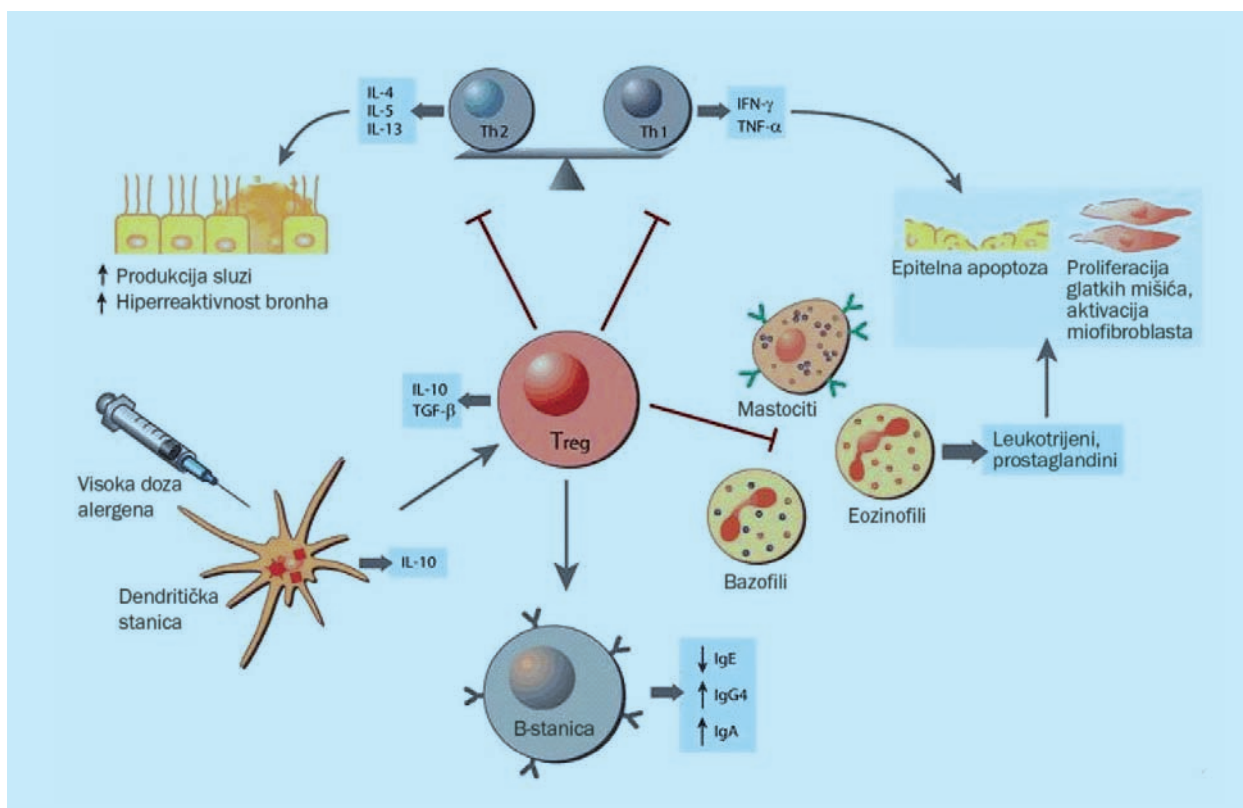
što je kasnije rezultiralo uvođenjem SIT-a u rutinsku terapiju u liječenju bolesnika alergičnih na opnokrilce (10). Godine 1986. u V. Britaniji "Committee on Safety of Medicine" publicirao je izvješće o nuspojavama SIT-a te je zbog pojave smrtnih ishoda tijekom liječenja preporučio provođenje SIT-a samo u ustanovama koje mogu provesti reanimaciju i intenzivno liječenje (11). Godine 1994. "American Academy of Allergy and Immunology" donijela je smjernice s preporukama o primjeni SIT-a da bi se minimalizirao rizik od nuspojava (12). Smjernice za primjenu SIT-a potom su publicirale Svjetska zdravstvena organizacija i Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (13, 14). U ovom tekstu analiziraju se suvremene postavke o SIT-u.

Definicija SIT-a

SIT ili hiposenzibilizacija može se definirati kao ponavljana primjena specifičnog alergena osobi koja je na njega alergična po IgE-tipu da bi se postiglo dugotrajno poboljšanje simptoma alergije i smanjila upalna reakcija nakon ponovnog izlaganja istom alergenu (15, 16).

Patomehanizam SIT-a

Patomehanizam djelovanja SIT-a (slika 1) još nije potpuno razjašnjen, iako su se spoznaje zadnjih godina znatno proširile. Poznato je da SIT smanjuje stvaranje alergenspecifičnih IgE-protutijela, a povećava sintezu alergenspecifičnih IgA i IgG-protutijela, posebno supklase IgG4-protutijela, koje se često nazivaju i blokirajućim protutijelima (17). Novije spoznaje ističu važnost modifikacije fenotipa pomoćničkih limfocita T (Th). Učinak SIT-a na Th-staniice izražava se u stimulaciji subpopulacije Th₀/Th₁-limfocita, koja se očituje povećanjem sinteze interferona gama (INF- γ) i interleukina 2 (IL-2), uz istodobno smanjenje aktivacije subpopulacije Th₂/TH₀-limfocita (specifična anergija T-limfocita) i sinteze za njih specifičnih citokina (IL-4, IL-5, IL-13). Tijekom SIT-a primjenom visoke doze alergena dolazi do aktivacije regulacijskih limfocita T (Treg), koji sintetiziraju IL-10 i transformacijski čimbenik rasta beta (TGF- β) te modificiraju imunski odgovor, odnosno ravnotežu subpopulacije Th-limfocita (18-21). Poznato je također da se tijekom SIT-a smanjuje alergen-specifična upala, smanjenjem aktivacije i naseljavanja drugih upalnih stanica (npr. eozinofila) i oslobađanjem medijatora alergijske upale (histamin, prostaglandin D₂, eozinofilni kationski protein itd.). Svi ovi čimbenici pridonose pojavi tzv. visokodozne tolerancije



Slika 1. Patomehanizam djelovanja SIT-a. Ponavljana primjena visoke doze alergena modificira imunski odgovor i dovodi do pojave tolerancije na isti alergen. SIT potiče Th1, smanjuje aktivaciju Th2-subpopulacije limfocita, stimulira regulaciju T-limfocita, stvaranje specifičnih IgG4 i IgA-protutijela, a smanjuje IgE-protutijela te modificira aktivnost upalnih stanica (mastocita, bazofila, eozinofila) i njihovih medijatora. Modifikacijom upalnog odgovora smanjuje se stvaranje sluzi, proliferacija glatkih mišića bronha i miofibroblasta, aktivnost epitelnih stanica, bronhalna hiperreaktivnost)

je i dugotrajno mijenjaju imunosni odgovor, što se očituje i godinama nakon prekida liječenja, tj. aplikacije alergena. Ni patomehanizam SLIT-a još nije potpuno razjašnjen. Vjeruje se da je vrlo sličan mehanizmu karakterističnom za opisani SCIT (od engl. *subcutaneous immunotherapy*), uz značajnu ulogu dendritičkih stanica iz sluznice, koje djeluju kao stanice što prezentiraju antigen i daju početni signal za predominantnu aktivaciju subpopulacije Th₁-limfocita (22, 23).

Metode SIT-a

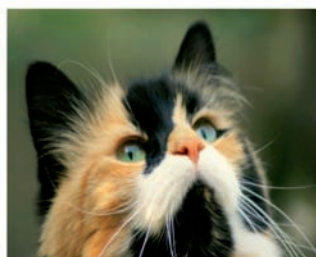
SIT se danas izvodi na dva osnovna načina: davanjem alergena ispod kože (supkutano) ili davanjem alergena pod jezik – SLIT (od engl. *sublingual immunotherapy*). Način primjene alergena pod jezik prikazan je na slici 2. Preporučuje se primjena standardiziranih alergijskih pripravaka (alergijskih ekstrakata) koji se apliciraju, ovisno o proizvođaču, prema različitim shemama. Prva je faza SIT-a početna ili inicijalna faza tijekom koje se postupno povisuje do-



Slika 2. Sublingvalna imunoterapija (SLIT). Alergenski se pripravak u obliku kapi unese pod jezik, zadrži u ustima oko 2 min, a potom proguta.



Slika 3. Specifična imunoterapija (SIT) učinkovita je u liječenju bolesnika s alergijskim bolestima dišnih putova koji su alergični na peludne alergene; pelud stabala (breza), trava, korova, grinje iz kućne prašine te epitel i dlaku mačke i psa.



za alergena (trajanje koje je različito, od 3 dana do 6 mjeseci) da bi se dosegla tzv. doza održavanja. Doze održavanja ponavljaju se u redovitim vremenskim intervalima 3-5 godina (održavajuća faza SIT-a). Supkutana imunoterapija provodi se apliciranjem alergena pod kožu, u redovitim intervalima, uz obveznu opservaciju bolesnika najmanje pola sata nakon primjene alergena, u specijaliziranim ustanovama, dok se SLIT provodi u domu bolesnika (15, 24).

SLIT se primjenjuje apliciranjem alergena pod jezik gdje se zadrži oko 2 min, a potom proguta. Liječenje se provodi kao i kod SCIT-a u dvije faze. U prvoj se (faza uvođenja) alergijski pripravak aplicira u rastućim dozama. Preporučuje se primjena u isto vrijeme dana, najbolje ujutro, prije jela. Druga faza je faza održavanja u kojoj se alergijski pripravak primjenjuje svakodnevno ili 3 puta na tjedan tijekom najmanje 3 godine. Faza održavanja može se provoditi kontinuirano, tj. tijekom cijele godine, u bolesnika koji su alergični na cjelogodišnje alergene, npr. grinje iz kućne prašine ili diskontinuirano, samo u određenim mjesecima tijekom godine (prije sezone) u bolesnika koji su alergični na peludne alergene. Katkad se provodi modificirana diskontinuirana terapija, gdje se u vrijeme polinacije snižava doza alergena (16, 25).

Učinkovitost SIT-a

Brojne, dobro dizajnirane studije kontrolirane placebom pokazale su da je SIT učinkovit u djece i odraslih bolesnika s AR-om i/ili alergijskom astmom te u liječenju preosjetljivosti na ubode insekata (26-33). SIT je jedina etiološka terapija alergijskih bolesti koja može modificirati imunosni odgovor na alergene te utjecati na tijek razvoja alergijskih bolesti. SIT nije alternativna, već komplementarna terapija medikamentnom liječenju bolesnika s alergijskom astmom i AR-om. Učinak SIT-a bolji je u bolesnika koji su senzibilizirani na jedanergen nego u polisenzibiliziranih bolesnika (32-34). Od inhalacijskih alergena SIT je učinkovit u liječenju bolesnika senzibiliziranih na alergene grinje iz kućne prašine, peludne alergene (peludi stabala, trava i korova) te alergene mačke i psa (15, 19, 24). Na sli-

ci 3. prikazani su alergeni za koje je SIT dokazano učinkovito liječenje bolesnika s alergijskim bolestima dišnih putova.

Učinak SIT-a bolji je u djece i adolescenata nego u odraslih, kao i u bolesnika kod kojih astma traje kraće (19, 24, 26). Tijekom primjene SIT-a ne prekida se medikamentna i profilaktička terapija u bolesnika s astmom. O smanjenju ili eventualnom prekidu medikamentne terapije odlučuje liječnik koji je postavio indikaciju za SIT, nakon što procijeni učinak SIT-a na kontroli bolesti. Učinak SIT-a očituje se godinama nakon prekida liječenja - od 3 do 15 godina (35, 36). SIT može spriječiti pojavu senzibilizacije na nove alergene (15, 19, 33), a u bolesnika s rinitisom SIT može spriječiti nastanak astme (30, 32-34).

Visoke doze alergena primijenjene sublingvalno pokazale su se učinkovitim načinom liječenja u bolesnika s alergijskim bolestima dišnih putova. SLIT je indiciran u liječenju bolesnika s AR-om/rinokonjunktivitisom i/ili alergijskom astmom koji su alergični na peludne alergene te alergene grinja (37-39). SLIT je terapijska opcija u liječenju bolesnika koji nisu dobro kontrolirani optimalnom farmakoterapijom, koji su imali neprihvatljive nuspojave tijekom farmakoterapije ili ne žele provoditi dugotrajnu farmakoterapiju (40-42). Brojne su publikacije koje dokazuju učinkovitost SLIT-a koja je mjerljiva s učinkovitosti supkutanog SIT-a, kako glede učinka na smanjenje simptoma bolesti, potrebe za medikamentnim liječenjem, bronhalne i nosne reaktivnosti tako i glede preventivnog i dugotrajnog učinka (42-46).

Sigurnost SIT-a

Tijekom SCIT-a mogu se javiti anafilaktičke reakcije opasne za život. Nuspojave se mogu javiti nakon primjene različitih alergenskih pripravaka, standardiziranih alergenskih ekstrakata, alergoida i rekombinantnih alergena, ali značajno češće nakon primjene nestandardiziranih alergenskih pripravaka (47, 48). Od nuspojava najčešće se javljaju lokalne reakcije na mjestu primjene alergena. Rizik od pojave nuspojava veći je tijekom perioda povisivanja doze alergena te u bolesnika s loše kontroliranom astmom ili smanjenom plućnom funkcijom ($FEV_1 < 70\%$ očekivanoga) (49-52).

Rizik od pojave sistemskih nuspojava tijekom provođenja SCIT-a malen je kada se provodi standardiziranim alergenskim pripravcima (1 na milijun injekcija). Cochraneova metaanaliza pokazala je da se u bolesnika s AR-om liječenih SCIT-om u 8% slučajeva javila alergijska reakcija u obliku urtikarije (stupanj 2.), u 7% bolesnika u obliku pojave bronhospazma (stupanj 3.), a u 0,72% bolesnika javila se anafilaksija (stupanj 4.). Potreba za adrenalinom javila se u 0,13% svih primijenjenih doza (injekcija) alergena (50). Nuspojave su rjeđe ako se primjenjuju standardizirane doze alergenskih pripravaka koje sadržavaju 5-20 μ g glavnog alergena po pripravku (optimalna doza za većinu alergenskih pripravaka). Premedikacija oralnim H_1 -antihistaminikom u fazi povišenja doze alergena smanjuje učestalost i težinu sistemskih nuspojava tijekom SIT-a (53, 54).

SLIT se posljednjih godina sve više primjenjuje u liječenju bolesnika s alergijskim bolestima dišnih putova, između ostaloga da bi se smanjio rizik od pojave sistemskih nuspojava. SLIT dobro toleriraju i odrasli i djeca te se zbog vrlo malog rizika od nuspojava provodi kod kuće. Nuspojave tijekom SLIT-a obično su blage, u obliku peckanja ili svrbeža u ustima, ili u obliku blažeg otoka sluznice u usnoj šupljini te vrlo rijetko zahtijevaju dodatno liječenje ili prekid liječenja (55-57). Sistemske reakcije tijekom SLIT-a kao što su urtikarija, angioedem ili pojava bronhospazma mogu se javiti i tijekom faze povišenja doze alergena i tijekom faze primjene održavajućih doza alergena, ali doista vrlo rijetko. Do sada je publicirano nekoliko pojedinačnih slučajeva pojave anafilaksije tijekom primjene SLIT-a (58-62). Tijekom SLIT-a nisu do sada dokumentirane fatalne reakcije, od 1986. godine, od kada se SLIT počeo primjenjivati u liječenju.

Čimbenici rizika od pojave sistemskih nuspojava tijekom SCIT-a jesu: teška i loše kontrolirana astma, snižene vriednosti plućne funkcije, FEV_1 ispod 70% normalnih, ubrzani ili tzv. *rush protokol* primjene alergena (doza održavanja postiže se 3-5 dana od početka SIT-a), početna faza s povišenjem koncentracije alergena, primjena alergenskog ekstrakta iz nove bočice te tehničke pogreške pri primjeni alergena (15, 16, 63).

Čimbenici rizika od pojave sistemskih reakcija tijekom SLIT-a nisu jasno definirani. Navodi se nešto veći rizik u bolesnika koji provode SLIT tijekom sezone polinacije, u periodu povišenja doze alergena, u bolesnika s loše kontroliranom astmom te u bolesnika koji su prethodno imali sistemsku reakciju. Bolesnicima ili roditeljima djece koja primjenjuju SLIT potrebno je dati jasne naputke o načinu provođenja SLIT-a, mogućim nuspojavama, načinu njihova liječenja. Primjenu treba odgoditi u djece mlađe od 5 godina, zbog loše suradljivosti i težeg prepoznavanja nuspojava, kao i u bolesnika u fazama egzacerbacije astme, akutnih febrilnih infekcija respiratornog ili probavnog trakta, u bolesnika s gingivostomatitisom. Također je potrebno upozoriti roditelje da spremne pripravke alergena za SLIT na sigurno mjesto, izvan dohvata djece, te da nadziru njihovu primjenu (64).

Kontraindikacije (apsolutne i relativne) za primjenu SIT-a jesu:

1. maligne bolesti,
2. teške imunodeficijencije (stečene i prirodne),
3. autoimunosne bolesti,
4. teže psihičke bolesti,
5. liječenje beta-blokatorima,
6. loša suradljivost bolesnika,
7. teška, loše kontrolirana astma ili ireverzibilna opstrukcija bronha (FEV_1 konstantno ispod 70% normalnih vriednosti i nakon provedenog liječenja, osim u bolesnika koji su alergični na otrove opnokrilaca),
8. značajna kardiovaskularna bolest (epinefrinska kontraindikacija) osim za bolesnike alergične na otrove opnokrilaca,

9. djeca mlađa od 5 god. osim ako su alergična na otrove opnokrilaca (relativna kontraindikacija),
10. trudnoća: ne preporučuje se započeti SIT tijekom trudnoće. Ako je bolesnica prije trudnoće provodila SIT, terapija se može nastaviti i u trudnoći. Ne preporučuje se tijekom trudnoće povisiti dozu alergena ako prethodno nije postignuta doza održavanja. SIT tijekom trudnoće povećava rizik od pojave abortusa, prijevremenog poroda i hipoksije fetusa. SIT otrovom opnokrilaca nije kontraindiciran u trudnoći,
11. stariji bolesnici (zbog popratnih bolesti: hipertenzija, bolesti koronarki, cerebrovaskularne bolesti, srčane aritmije) i lijekova povećan je rizik od nuspojava. SIT je u starijih bolesnika slabije učinkovito liječenje nego u mladih (13-15, 65).

Na što treba obratiti pozornost prije postavljanja indikacije za SIT

1. postojanje astme i/ili AR-a s pozitivnim specifičnim IgE-protutijelima i/ili pozitivnim *prick testom* na isti alergen
2. pojavnost simptoma bolesti nakon ekspozicije istomu specifičnom alergenu
3. poznavanje drugih pokretača
4. izbor alergena dokazane učinkovitosti
5. težinu i trajanje simptoma (subjektivne i objektivne parametre težine bolesti)
6. plućnu funkciju (isključiti bolesnike s teškom astmom) Potrebno je pratiti plućnu funkciju tijekom SIT-a
7. odgovor na farmakoterapiju i njezine nuspojave
8. dostupnost standardiziranoga, kvalitetnog alergenskog pripravka
9. kontraindikacije (posebno liječenje beta-blokatorima te postojanje autoimunskih bolesti)
10. suradljivost (uključujući redovito čekanje nakon svake primjene alergena, oko 30 min)
11. socioekonomske čimbenike – cijena alergenskog pripravka, zanimanje (64, 66, 67).

Literatura

1. NOON L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-73.
2. FREEMAN J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;2:814.
3. COOKE RA. Hay fever and asthma: the uses and limitations of desensitization. *N Y Med J* 1918;107:577-83.
4. COOKE RA, BARNARD JH, HEBALD S, STULL A. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med* 1935;62:733-51.

Perspektive primjene SIT-a u liječenju alergijskih bolesti dišnih putova

U budućnosti se od SIT-a očekuje poboljšanje djelotvornosti uz smanjenje mogućih nuspojava. Djelotvornost se pokušava poboljšati primjenom modificiranih alergenskih ekstrakata, rekombinantnih alergena, hipoalergenskih izoformi, tolerogenih peptida te novih adjuvansa, koji bi trebali biti i djelotvorniji i istodobno sigurniji za bolesnika. Glede SLIT-a očekuju se formulacije alergena u tabletama, u optimalnim dozama, jasno definirano trajanje liječenja te dužine učinka nakon prekida primjene, kao i jasniji kriteriji procjene učinkovitosti. Traže se biomarkeri učinkovitosti, vjerojatno kombinacije različitih biomarkera. Eksperimentira se i s novim načinima aplikacije alergena, npr. intralimfatička primjena (direktno apliciranje alergena/alergenskog ekstrakta u periferni limfni čvor) ili epikutana primjena alergena, a prvi rezultati za sada ohrabruju (68).

Zaključak

Danas je SIT komplementarna terapija u liječenju alergijskih bolesti dišnih putova, dokazane učinkovitosti i djelotvornosti u pažljivo odabrane skupine bolesnika. Pozicioniranje SIT-a u liječenju alergijskih bolesti dišnih putova zadnjih je godina značajno unaprijeđeno zahvaljujući dostupnosti standardiziranih, kvalitetnih alergenskih pripravaka, boljem poznavanju mehanizma djelovanja, smanjenju učestalosti nuspojava, uvođenju novih načina primjene (SLIT), kao i racionalizaciji u propisivanju odabranim skupinama bolesnika. Očekujem da će se u skoroj budućnosti u novim dobro dizajniranim, randomiziranim studijama kontroliranim placebom jasnije definirati kriteriji selekcije bolesnika, doziranje i dužina liječenja djece i odraslih koji boluju od alergijske astme i/ili AR-a. Liječnici obiteljske medicine trebali bi poznavati terapijske opcije koje su dostupne u liječenju bolesnika s alergijskim bolestima, kao i indikacije za SIT. Odabranim bolesnicima trebali bi prezentirati SIT kao komplementarnu metodu liječenja te ih uputiti odgovarajućim specijalistima.

5. LOVELESS MH. Immunological studies of pollinosis: I. The presence of two antibodies related to the same pollen-antigen in the serum of treated hay-fever patients. *J Immunol* 1940;38:25-50.
6. FRANKLAND AW, AUGUSTIN R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954;266:1055-7.
7. ISHIZAKA T, DEBERNARDO R, TOMIOKA H i sur. Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *J Immunol* 1972;108:1000-8.
8. WIDE L, BENNICHT H, JOHANSSON SGO. Diagnosis of allergy by an *in vitro* test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105.
9. LICHTENSTEIN LM. A quantitative *in vitro* study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol* 1968;101:317-24.
10. HUNT KJ, VALENTINE MD, SOBOTKA AK i sur. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
11. Van METRE Jr TE, ADKINSON Jr NF, AMODIO FJ i sur. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:500-13.
12. Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:811-12.
13. BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
14. MALLING HJ, WEEKE B. Position paper: immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(14 Suppl):S7-35.
15. COX L, NELSON H, LOCKEY R i sur. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55.
16. CANONICA GW, BOUSQUET J, CASALE T i sur. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64:S1-59.
17. LARCHE M, AKDIS CA, VALENTA R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:761-71.
18. ROMAGNANI S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006;61:3-14.
19. AKDIS M, BLASER K, AKDIS CA. T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.
20. AKDLOR M, VERHAGEN J, TAYLOR A i sur. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
21. JUTEL M, AKDIS M, BLASER K, AKDIS CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more. *Allergy* 2006;61:796-807.
22. AKDIS CA, AKDIS M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:735-46.
23. SCADDING G, DURHAM SR. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma* 2009;46:322-34.
24. COX L, LI JT, NELSON H, LOCKEY R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S25-85.
25. CANONICA GW, BAENA-CAGNANI CE, BOUSQUET J i sur. Recommendations for standardisation of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy: a statement of a World Allergy Organisation (WAO) Taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
26. ABRAMSON MJ, PUY RM, WEINER JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4,CD001186 (2003)
27. CALDERON MA, ALVES B, JACOBSON M i sur. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.
28. WALKER SM, PAJNO GB, LIMA MT i sur. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
29. NELSON HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:635-42.
30. BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ AA i sur. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Suppl. 86):S8-160.
31. RAK S, HEINRICH C, JACOBSEN L i sur. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:921-7.
32. NELSON HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 2009; 123:763.
33. CALDERON MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today* 2008; 44:S31-4.
34. NIGGEMANN B, JACOBSEN L, DREBORG S i sur. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-9.
35. DURHAM SR, WALKER SM, VARGA EM i sur. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-75.
36. DES-ROCHES A, PARADIS L, KNANI J i sur. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract, V: duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
37. MAROGAN M, SPADOLINI I, MASSOLO A i sur. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:274-80.
38. DURHAM SR, YANG WH, PEDERSON MR i sur. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
39. PENAGOS M, PASSALACQUA G, COMPALATI E i sur. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
40. PAJNO GB, PASSALACQUA G, VITA D i sur. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with *Parietaria*-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004;59:883-87.

41. COMPALATI E, PASSALACQUA G, BONINI M i sur. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-9.
42. Di RIENZO V, MARCUCCI F, PUCCINELLI P i sur. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy* 2003;33:206-10.
43. NOVEMBRE E, GALLI E, LANDI F i sur. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:851-7.
44. MAROGAN M, TOMASSETTI D, BERNASCONI A i sur. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206-11.
45. CALDERON MA, PENAGOS M, DURHAM SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma and prevention of allergic diseases. *Clin Allergy Immunol* 2008;21:359-75.
46. NIETO A, MAZON A, PAMIES R i sur. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:157-61.
47. WINTHER L, ARNVED J, MALLING HJ i sur. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
48. WINTHER L, MALLING HJ, MOSBECH H. Allergen-specific immunotherapy in birch-and grass-pollen-allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy* 2000;55:827-35.
49. BOUSQUET J, HEJJAOUI A, DHIVERT H i sur. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797-802.
50. CALDERON MA, ALVES B, JACOBSON M i sur. Allergen-injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001936.
51. MIRONE C, ALBERT F, TOSI A i sur. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of Ambrosia artemisiifolia pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1408-14.
52. NANDA A, O'CONNOR M, ANAND M i sur. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44.
53. NIELSEN L, JOHNSEN C, MOSBECH H i sur. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
54. COX L, LARENAS-LINNEMANN D, LOCKEY R i sur. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
55. ANDRE C, VATRINET C, GALVAIN S i sur. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121:229-34.
56. DURHAM SR, YANG WH, PEDERSEN MR i sur. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
57. DIDIER A, MALLING HJ, WORM M i sur. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
58. DUNSKY EH, GOLDSTEIN MF, DVORIN DJ, BELECANECH GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
59. ANTICO A, PAGANI M, CREMA A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236-7.
60. EIFAN AO, KELES S, BAHCECILER NN, BARLAN IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007;62:567-8.
61. BLAZOWSKI L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008;63:374.
62. De GROOT H, BIJL A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963-4.
63. CALDERON MS, CASALE TB, TOQIAS A i sur. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.
64. CANONICA W i sur. Sub-Lingual Immunotherapy. *World Allergy Organization Position Paper 2009*. WAO Journal, November 2009.
65. ZUBERBIER T, BACHERT C, BOUSQUET PJ i sur. GA LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
66. COX L, ESCH RE, CORBETT M i sur. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:289-99.
67. IGLESIAS-CADARSO A, HERNANDEZ-WEIGAND P. Risk factors for systemic reactions to allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:579-85.
68. DURHAM SR. Allergen immunotherapy: 100 years on. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1171.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.

Odjel za alergologiju i imunologiju predškolske i školske djece

Dječja bolnica "Srebrnjak"

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

e-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

Primljeno/Received:

8. 11. 2011.

November 8, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

21. 11. 2011.

November 21, 2011