

## ULOGA IMUNOTERAPIJE U PREVENCIJI ALERGIJSKIH BOLESTI

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ i TOMISLAV DUVANČIĆ

*Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar «Sestre milosrdnice», Zagreb, Hrvatska*

Imunoterapija uz ponavljanje davanja injekcija alergena uz povećanje doze (hiposenzibilizacija) je poznata već duže vrijeme s ciljem smanjenja težine alergijske reakcije tipa I ili čak njezinog potpunog uklanjanja. Taj je oblik terapije osobito koristan kod alergije na otrov opnokrilaca, alergijskog rinokonjunktivitisa i alergijske astme, a provodi se nakon prethodno dokazana alergije na odgovorne alergene (insekti, pelud, grinje, dlaka životinja i dr.). Najčešće se primjenjuje supkutana imunoterapija koja uključuje niz injekcija specifičnih alergena (alergenskim vakcinama) u rastućim dozama primijenjenih supkutanim putem koje se daju tijekom 3-5 godina. Postoje i drugi oblici ove terapije (npr. sublingvalna imunoterapija) koji su ipak manje učinkoviti. Ponavljanje provođenja postupka hiposenzibilizacije u većine bolesnika dovodi do daljnjeg smanjenja težine alergijske bolesti. Ta je terapija osobito uspješna ako se daje djeci, s obzirom da se na taj način prevenira buduće alergijske simptome.

**Ključne riječi:** imunoterapija, hiposenzibilizacija, alergija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
KBC "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska cesta 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 3787 422; faks: +385 1 3769 067  
E-pošta: liborija@yahoo.com

### UVOD

Kada se razmatra prevencija i liječenje alergijskih bolesti posredovanih IgE-om, prvi korak u njihovoj kontroli je identificirati odgovorni alergen i izbjevati kontakt s njime, ako je moguće. Na taj se način, npr., uklanjanjem kućne prašine, kućnih ljubimaca (npr. kod alergijske astme i rinokonjunktivitisa zbog alergije na mačku) ili izbjegavanjem odgovorne hrane, često može spriječiti alergijske manifestacije tipa I (1,2).

Ipak, neke alergene je teško ukloniti, osobito inhalacijske alergene kao što su peludi, pa su u osoba koje su alergične na pojedine alergene od velike važnosti drugi postupci kao što je imunoterapija (hiposenzibilizacija je terapija a ne preventiva). Imunoterapija je ponavljano davanje specifičnih odgovornih alergena bolesniku uz postupno povećanje doze s ciljem smanjenja alergijskih simptoma (3,4). Na taj način se pokušava postići imunološka tolerancija i

smanjenje težine alergijske reakcije tipa I ili njeno kompletno uklanjanje. Taj oblik poticanja imunološke podnošljivosti je sigurniji, veće je postignuće učinkovitosti i danas je bolje upoznat nego 1911. g., kada se osmišljen.

Specifična imunoterapija se najčešće primjenjivala supkutano, ali su u novije vrijeme mogući i drugi putevi (sublingvalna, oralna, nazalna) (5-7). Kod svih oblika primjene imunoterapije tijekom vremena se u bolesnika injiciraju sve veće doze specifičnih alergena. Kod supkutane imunoterapije u početku se injekcije obično daju 1-2 puta tjedno, dok u fazi održavanja bolesnici primaju stabilnu mjesečnu injekciju (postignutu terapijsku dozu). Doza održavanja se obično postiže nakon 4-6 mjeseci, a to je učinkovita terapijska doza koja označava količinu alergena kojom se postiže terapijska učinkovitost bez značajnijih lokalnih ili sistemskih nuspojava te ovisi o alergenu i protokolu. Tako su npr. doze održavanja za ambroziju 4-24  $\mu$ g, za *Dermatophya-*

*goides pteronyssinus* 3,25-12 $\mu$ g za *D. farinae* 10 $\mu$ g, za livadnu mačicu 15-20 $\mu$ g, za mačku 11-17 $\mu$ g, za psa 5 $\mu$ g, brezu 3,28-12 $\mu$ g, *Alternaria* (plijesni) 1,6  $\mu$ g, itd. (8). Doze se obično usklađuju prema individualnim simptomima ili reakcijama bolesnika. Kada bolesnik dosegne dozu održavanja, razdoblje između injekcija može se produžiti na 4-6 tjedana.

## MEHANIZAM DJELOVANJA IMUNOTERAPIJE

Patogenetski mehanizam promjena koje izaziva imunoterapija nije sasvim jasan, ali je sve više spoznaja o tim mehanizmima. Pokazalo se da ponavljana primjena alergena kod bolesnika dovodi do različitih imunoloških promjena. Ranije se više govorilo o pomaku prema stvaranju IgG (IgG1 i IgG4) i isključenju reakcije preko IgE, dok se danas zna da je središnja uloga regulacijskih T limfocita (Tr). Prema ranijim spoznajama, IgG djeluju kao blokirajuća antitijela, jer se natječu s IgE za alergen, vežu za njega, pa se stvara kompleks koji se uklanja fagocitozom tako da se alergen ne može vezati na IgE na mastocitu (9). Najnoviji rezultati dokazuju da visoke doze alergena djeluju preko dendritičnih stanica i tako potiču više događaja: indukciju Th1 stanica koje putem IFN- $\gamma$  inhibiraju Th2 odgovor, sintezu IgE i eozinofiliju, zatim indukciju Tr1 stanica (regulatorne T stanice) i lučenje IL-10 u TGF- $\beta$  s istim učinkom na Th2 odgovor, kao i da Tr1 stanice istim citokinima induciraju sintezu IgG-a koji na mastocitima blokiraju IgE («blokirajuća protutijela») (10). Kao posljedica provođenja imunoterapije dolazi do promjena odnosa Th2/Th1 limfocita u korist Th1 limfocita. Dokazano je smanjenje IL-4 i IL-5 (iako ne uvijek) te povećanje alergen-specifičnog IL-10 koji modulira IL-4 induciranu B-limfocitnu proizvodnju IgE-a u korist IgG4. Također IL-10 inhibira aktivaciju mastocita ovisno o IgE-u, inhibira eozinofilno stvaranje citokina, suprimira IL-5 i inducira antigen-specifičnu anergiju (11).

## INDIKACIJE I PRIPREMA BOLESNIKA ZA IMUNOTERAPIJU

Imunoterapija se provodi u bolesnika koji boluju od alergijskih bolesti posredovanih IgE-om, tj. alergijskog rinokonjunktivitisa, alergijskog bronhitisa, alergijske astme, alergije na toksine insekata (ponekad i atopijskog dermatitisa), a rijetko kod urtikarije s angioedemom i dokazanom alergijskom reakcijom na inhalacijske alergene (12-14). Značajno

je da se alergija tipa I prethodno jasno dokaže kao uzrok simptoma na temelju prikupljene anamneze, fizikalnog pregleda i testiranja, uključujući kožne testove, određivanje specifičnog IgE te ponekad testove provokacije uzročnim alergenom.

Ipak, neki bolesnici pri provođenju imunoterapije imaju veći rizik za potencijalnu sistemsku reakciju, što se, nažalost, ne može dokazati prije početka terapije. Međutim, nije poželjno da takvu terapiju provodi bolesnik s teškom kardiovaskularnom bolesti ili plućnim bolestima te oni koji istodobno boluju od više bolesti. S obzirom na plućni status bolesnika, smatra se da bi FEV1 trebao biti >70%. Prethodno kod bolesnika treba ispitati i druge mogućnosti liječenja, npr. korekciju doze lijeka koji se koristi, raniji stupanj kontrole simptoma lijekovima te mogućnost izbjegavanja odgovornog alergena.

Kontraindikacije za provođenje su teška imunodeficientna stanja, malignomi, astma bez farmakoterapije i teška ili nestabilna astma, manifestne kardiovaskularne bolesti (osim kod alergije na otrov opnokrilaca, zbog povećanog rizika primjene adrenalina), djeca do 5 godina (zbog težeg liječenja nuspojava, osim kod sublingvalne imunoterapije kod koje se može davati već u dobi od 3 godine te imunoterapije na opnokrilce koja se daje i toj dobi), liječenje beta-blokatorima i ACE inhibitorima, osobe podmakle životne dobi, psihičke bolesti, trudnoće i dojenja. Imunoterapija može biti nastavljena u trudnoći, ali se obično ne započinje u trudnoći. Prekid imunoterapije treba razmotriti kada se radi o ranoj fazi u kojoj se povećava koncentracija alergena ili ako primljene doze nisu terapijske (15).

Preporučuje se prethodno informirati bolesnika o dodatnim rizicima i koristima kod imunoterapije. Treba uzeti u obzir moguće sistemske reakcije koje variraju u težini i kreću se od blagog svrbeža do po život opasne anafilaksije, uključujući bronhokonstrikciju i kardiovaskularni kolaps. Ispitivanja takvih pojava pri alergijskom kožnom testiranju i imunoterapiji tijekom razdoblja od 1945. do 1987.g potvrdila su 46 smrti, od čega 40 nakon imunoterapije injekcijama i 6 nakon testa kože. Kasnije studije ukazuju na minimalan rizik, npr. izvještaj s Klinike Mayo o 79,593 imunoterapijskih injekcija (u 10-godišnjem razdoblju) ukazuju na incidenciju nuspojava manju od 0,02% (0,137%) pri čemu je većina reakcija blage prirode te su medicinskom intervencijom odmah ublažene, a smrtnih ishoda nije bilo (16). Broj sistemskih reakcija je tako varirao od 0,5% do 7%, ovisno o studijama (17). Za imunoterapiju su kontraindicirane i maligne autoimune bolesti i imunodeficijencije s obzirom da djelovanje na imuni sistem nije sasvim poznato. Važno je napome-

nuti da kod nekontrolirane astme postoji povećani rizik fatalne sistemske reakcije, pa se u tih bolesnika također ne provodi. Može se spomenuti da korištenje beta-blokatora inhibira odgovor na liječenje nuspojava imunoterapije. Postoji također oprez kod liječenja bolesnika koji uzimaju ACE inhibitor. Prije samog provođenja postupka, važno je učiniti alergološku obradu, tj. kožne testove i odrediti specifični IgE (18,19). Najčešće se primjenjuje test ubodom kod kojeg se alergenski ekstrakt stavlja na kožu te se lancetom probode kroz ekstrakt alergena, te naknadno očitavaju pozitivne ili negativne reakcije (19,20). Rjeđe se koristi intradermalni test koji uključuje injiciranje male količine alergena, obično za procjenu alergije na otrov opnokrilaca i alergije na lijekove (mnogo se rjeđe koristi zbog povećane osjetljivosti i smanjene specifičnosti).

Provođenje imunoterapije se pokazalo jako korisnim u smanjenju simptoma alergijskog rinitisa, astme, alergijskog konjunktivitisa, uboda insekata. Osobito je korisno kod alergijskog rinitisa kako je praćenjem dokazano smanjenje tih simptoma za 50-75% uz osobitu preventivnu korist u djece s alergijskim rinitisom, jer može prevenirati razvoj astme (21). Imunoterapija je također jako korisna za alergijske reakcije na otrove insekata, dok isto ne vrijedi kod liječenja alergije na hranu, alergije na lateks, urtikarije ili atopijskog dermatitisa, pa se u tim slučajevima rijetko primjenjuje. Pokazalo se da je osobito učinkovita ako se njom započne u ranoj dobi. Dokazano je da se već u djece od 5 godina može provoditi takva imunoterapija koja u ranoj dobi može spriječiti pogoršanje alergije u kasnijem životu, a sprječava i razvoj novih alergija (22). Treba naglasiti da specifična imunoterapija zahtijeva jaku motivaciju i suradnju s bolesnikom, pa se tek uz te zadovoljene faktore može pristupiti samom provođenju takve terapije.

## PRIMJENA IMUNOTERAPIJE

U provođenju imunoterapije koriste se ekstrakti alergena na koji je osoba alergična, pa se tako primjenjuju kemijske vakcine s alergenim ekstraktima. Depo ekstrakti alergena uključuju apsorpciju i uklapanje alergena, npr. s aluminijem, kalcijevim fosfatom, tirozinom i liposomima. Terapija se obično provodi (ovisno o vrsti alergena) najčešće u razmaku od 7 do 14 dana u bolesnika s prethodno navedenim indikacijama kod kojih su već dokazane specifične alergije. Alergenski pripravak daje se uz postupno povišenje doze (ovisno o alergenu u 2, 3 ili 4 koncentracije) do postizanja doze održavanja, u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene or-

ganizacije (19). U Hrvatskoj se primjenjuju različiti alergeni (Stalallergenes, Alk-Abello, Bencard, Alergopharma). Imunoterapijski postupak je dugotrajan i traje 3-5 godina, pa zahtijeva motiviranost i disciplinu bolesnika. Učinkovitost varira od veoma dobrih protektivnih učinaka pa do neučinkovitosti te ovisi o pravilnom probiru bolesnika te pravilnoj indikaciji. Katkada se zahvaljujući križnoj reaktivnosti može postići učinak i kod polisenzitivnih bolesnika, a ponekad u smjesu alergenske vakcine treba uključiti sve ili većinu (prema mogućnosti) relevantnih alergena (individualno sastaviti alergenu vakcinu). Tako postoji značajna križna reaktivnost unutar porodica insekata, pa se pritom alergenske vakcine za imunoterapiju pripremaju samo na pčelu i na osu (pčele pokrivaju bumbare, a ose stršljene).

Kao laboratorijski pokazatelji uspjeha provođenja imunoterapije, u *prick* testu se dokazuje smanjenje urtike, te se također može dokazati smanjenje specifičnog IgE, te porast IgG4.

Što se učinkovitosti imunoterapije tiče postoje različiti podaci. Prema jednoj meta-analizi 9 publiciranih studija ona je izuzetno učinkovita kod alergije na ubod insekata (23). S druge strane, druga meta-analiza 24 studije bolesnika s alergijskom astmom (ukupno 962) u kojih se uspoređivalo standardnu terapiju astme s kombinacijom imunoterapije i standardne terapije pokazala je učinkovitost imunoterapije u 17 studija (71%), neučinkovitost u četiri (17%), i podjednaku uspješnost u tri (12%) studije (24).

Postupak imunoterapije sastoji se od inicijalne faze i faze održavanja. Početne injekcije sadrže vrlo niske doze alergena, a zatim se svaki tjedan količina povećava do optimalne doze (doze održavanja) što obično traje 6 mjeseci, a zatim se injekcije daju jednom mjesečno (25).

Kod klasične supkutane metode imunoterapije injekcije su obično daju u stražnju stranu srednje trećine nadlaktice (u predjelu veze mišića deltoideusa i tricepsa) supkutano, čime se omogućuje sporijska apsorpcija alergenskog ekstrakta. Pritom se daju 1-2 doze/tjedan uz postizanje doze održavanja za 10-12 tjedana. Doza održavanja se obično postiže tijekom 4-6 mjeseci (ali kod nekih alergena i kraće). Takvo korisno djelovanje provođenja imunoterapije se povećava te održava na duže razdoblje, ako se injekcije nastavljaju tijekom nekoliko sezona alergije. Postupak obično traje ukupno 3-5 godina. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji imunoterapiju bi trebalo nastaviti dok se simptomi ne poboljšaju ili povuku.

Usprkos uspješnosti provođenja supkutane imunoterapije, moguće su i nuspojave koje uključuju lokalne i sistemske reakcije. Kao lokalna reakcija može se javiti različit oblik edema na mjestu injiciranja ili u blizini aplikacije (26,27). Moguće su i sistemske reakcije koje se javljaju unutar 15-20 minuta od injekcije alergena, a ponekad i kasnije. Analiza sistemskih reakcija pokazuje da se 70% reakcija odvija unutar 30 minuta nakon injekcije pa se stoga preporučuje da bolesnik ostane u ordinaciji najmanje 30 minuta.

Najvažniji faktori rizika za pojavu sistemske reakcije su astma, pogreške u dozaži, *rush* imunoterapija, inicijalna faza imunoterapije, injekcija za vrijeme egzacerbacije simptoma i dr. Astmatičari s FEV1 < 70% u trenutku primjene ne bi trebali primati imunoterapiju, a prethodno je potrebno provjeriti i njihov PEFr. S obzirom na terapiju beta-blokatorima, oni sami ne povećavaju težinu reakcije, ali je kod primjene više lijekova moguća blokada liječenja neželjenih anafilaksija jer se epinefrin u tom slučaju ne može vezati za beta-receptor, što dovodi do mnogo teže reakcije. Sistemska reakcija ili anafilaksija može varirati u težini kliničke slike. Najvažniji u njenom liječenju je epinefrin, uz koji se koriste drugi lijekovi, antihistaminici, kortikosteroidi, aminofilin i dr. (28,29). Preporučuje se da se epinefrin daje kao 1:1000 razrjeđenje, 0,2-0,5 mL (0,01 mg/kg u djece; maksimum doza 0,3 mg) svakih 5 minuta (treba kontrolirati simptome i krvni tlak), a po procjeni liječnika uobičajeni 5-minutni interval može biti i kraći (češće injekcije) (15).

Kod imunoterapije na insekte mogu se provoditi brži protokoli imunoterapije, tj. «*rush*» (brza) i «*cluster*» (skupna) koji se odnose na ubrzano terapijsko provođenje. Pritom je faza postizanja mnogo kraća pa se brzo dolazi do faze održavanja. Inače, shema «*cluster*» uključuje 3-4 doze u istom danu u tjednu, a doza održavanja se postiže za 4 tjedna. S druge strane, shema «*rush*» se provodi primjenom 3-4 doze u danu pa dolazi do još bržeg učinka tako da doze održavanja mogu biti postignute u roku od nekoliko sati ili jednog dana. Shema «*rush*» se mnogo češće koristi kod imunoterapije na otrov insekata u osoba s velikim rizikom (30,31). Međutim, potrebno je navesti loše strane «*rush*» i «*cluster*» imunoterapije. Shema «*rush*» ima povećan rizik sistemske reakcije i treba je primjenjivati na odjelu s educiranim osobljem i mogućnostima zbrinjavanja težih nuspojava (31,32). Podaci o pojavi sistemskih reakcija kod brzog protokola na otrov su različiti, od 0% do 67%. Stoga bi se bolesnike trebalo pratiti duže od uobičajenih 20-30 minuta kod standardnih postupaka (19,33).

Osim supkutanim injekcijama, postoje i druge mogućnosti imunoterapije, npr. sublingvalna imunoterapija te slabije učinkovite oralna i nazalna imunoterapija (34,35). Oralna imunoterapija je prema nekoliko kliničkih studija indicirana i učinkovita kod preosjetljivosti na hranu (15). Novije studije pokazuju da oralna imunoterapija može postići desenzibilizaciju na alergene iz hrane i promijeniti alergen-specifični imunološki odgovor, iako ostaje nesigurna mogućnost postizanja dugoročne tolerancije. Alergijske reakcije tijekom te terapije su uobičajene, ali su rjeđe teže reakcije, pa bi se ona trebala provoditi u specijalističkim centrima (36). U novije vrijeme postoji sve veći interes za sublingvalni put provođenja hiposenzibilizacije pa se ta metoda već godinama primjenjuje i usavršava (37-39).

S obzirom da je klasična supkutana terapija klinički učinkovitija, ali kod nje postoji mala mogućnost sistemskih nuspojava, sublingvalna imunoterapija je dobra alternativa za sigurnu i učinkovitu primjenu kod alergijskog rinokonjunktivitisa i alergijske astme. Primjena se provodi davanjem alergene vakcine u obliku topljive tablete ili kapljice u prostor između jezika i dna usne šupljine, gdje se pripravak zadržava bar 2 minute i zatim proguta. Prema nekim studijama, potrebno je najmanje 2 godine provođenja ove terapije do smanjenja simptoma, ali neke studije poboljšanje opisuju već u prvoj godini terapije. Jedan veliki pregled preko 100 znanstvenih studija pokazao je značajno poboljšanje simptoma u oko 1/3 studija, ali također 1/3 studija nije pokazala značajno poboljšanje. Varijacije u učinkovitosti pripisane su razlikama u dozama alergena koje su korištene u različitim studijama. Općenito su više doze alergena imale i veći učinak na poboljšanje simptoma (40). Dugogodišnje je praćenje pokazalo da je sublingvalna terapija, s obzirom na simptome i smanjenje primjene lijekova, klinički učinkovita i omogućuje dobru suradnju s bolesnicima (34). Što se tiče nazalne imunoterapije, randomizirane placebo kontrolirane studije su pokazale smanjenje simptoma alergijskog rinitisa kod intranazalne primjene ekstrakata alergena peludi i grinje. Trogodišnja studija nazalne imunoterapije s *Parietaria judaica* je pokazala korisnost do 12 mjeseci nakon njena završetka (15). Za oralnu imunoterapiju koriste se jako visoke doze alergena koje su 20-200 puta veće od doze za supkutane injekcije (34). Ukupno gledano, može se reći da oralna i nazalna imunoterapija imaju samo ograničenu korist.

Postavlja se pitanje provođenja imunoterapije i prevencije razvoja astme. Tako je korist imunoterapije dokazana smanjenjem rizika prijelaza alergijskog rinitisa u astmu (18% u odnosu na 40% kod onih

bez te terapije) te sprječavanjem novih senzitivizacija (6% u odnosu na 38% bez te terapije) (1). Pokazalo se da je nakon imunoterapije značajno manje djece razvilo astmu, što ukazuje da djeca s alergijskim rinokonjunktivitisom nakon 3 godine imunoterapije imaju niži rizik za razvoj astme. Učinkovitost imunoterapije na otrov himenoptera (opnokrilaca) varira, a prema nekim rezultatima je izrazito dobra u 80-90% bolesnika. Također nakon imunoterapije rizik sistemske reakcije kod uboda pada (od 30-70% na manje od 2%).

Kod specifične imunoterapije moguće su kutane ili sistemske reakcije. Tako lokalna reakcija uključuje eritem i svrbež te otok (urtiku) do 3 cm, što se smatra očekivanom pojavom, a lokalne reakcije iznad 5 cm do 7 cm zahtijevaju reviziju doze. Udaljene i sistemske reakcije uključuju rinokonjunktivitis, bronhopneumoniju, generalizirani pruritus, urtikariju, angioedem, pad tlaka (obavezno revidirati dozu).

## ALERGENI EKSTRAKTI

Za označavanje potentnosti alergena ekstrakata uglavnom se koriste standardizirane jedinice, iako se oni često obilježavaju različitim jedinicama, pa zbog neujednačenosti može doći do konfuzije (41). Obično su 10-orostruke otopine, iako se ponekad koriste i druge. Otopine se označuju u obliku volumen/volumen da bi se istaklo njihovu izvedenost iz koncentrata za održavanje (15). Primjerice, 10-orostruka otopina koncentrata održavanja označuje se 1:10 (vol/vol) ili 1:100 (vol/vol). Alternativno, otopine preparata mogu biti označene u važećim jedinicama (npr. 1,000 BAU ili 100 BAU), ali taj način može biti kompliciran, ako se koriste alergeni s različitim jedinicama potencije (npr. težina/volumen, BAU, AU ili PNU), što tada otežava interpretaciju oznaka (15).

Standardizirani alergenski ekstrakti imaju alergenski sadržaj prema nacionalnim referencijama. Tako je u SAD-u standardizacija učinjena intradermalnim kožnim testom, koji je poznat kao ID50 EAL (intradermalno razrjeđenje za 50-mm iznos eritema određenog kao bioekvivalent alergijske reakcije). Ta standardizacija je provedena na temelju testa ljudi s već poznatom alergijom na testirani alergen. Takvi ekstrakti su označeni istom jedinicom, bioekvivalentom alergene jedinice BAU (ranije su se označavali jedinicama nazvanim *Potency Unit*, PU). Kod imunoterapije treba svakako imati na umu mogućnost alergene unakrsne reaktivnosti. Tako mnoga stabla i peludi trava korišteni u alergeni vakcinama unakrsno reagiraju. Prema doziranju,

bočica za održavanje doze moraju sadržavati terapijsku dozu svakog sastavnog dijela. Ako je u jednoj bočici vrlo mnogo alergena, individualni alergen može biti razrijeđen i neučinkovit. Kada se to događa, mogu biti potrebne dvije odvojene mješavine bočica. Bitno je i djelovanje proteazne aktivnosti na miješanje alergene vakcine. Ekstrakti s većom proteolitičkom enzimskom aktivnošću mogu blokirati alergene s nižom protelitičkom aktivnošću.

U imunoterapiji se koriste vodeni alergenski ekstrakti i aluminijski precipitirani ekstrakti. Kod aluminijskih precipitiranih ekstrakata alergeni su apsorbirani na aluminijski hidroksidni nosač. Cilj ovako priređenog ekstrakta je smanjiti apsorpciju alergena i tako smanjiti mogućnost sistemske reakcije. Prednost je manji broj injekcija potreban za postizanje doze održavanja i veća stabilnost nego kod vodenih ekstrakata. Ipak, primjena aluminijskih precipitiranih ekstrakata uključuje moguće lokalne reakcije i aluminijsku toksičnost zbog čega je potreban oprez kod njihove primjene (42). Tako se rijetko na mjestu injekcija kao posljedica vakcina koje sadrže aluminijski hidroksid mogu javiti supkutani nodusi (43-45). Takvi potkožni nodusi obično regrediraju 6 mjeseci nakon prekida imunoterapije. Histološki, takvi nodusi odgovaraju reakciji na strano tijelo (aluminij). Smanjenje doze i frekvencije injekcija mogu ublažiti takve pojave. S druge strane, količina aluminija apsorbiranog preko injekcije je minimalna, što je i potvrđeno studijama (43-45). Prema rezultatima praćenja nije nađena značajna razlika u sigurnosti s obzirom na sistemske nuspojave između vodenih i depo (aluminijskih) ekstrakata, dok su lokalne reakcije zabilježene češće kod nedijaliziranih vodenih preparata. Između dijaliziranih vodenih i depo preparata nije nađena razlika s obzirom na lokalne reakcije.

## OČEKIVANJA U BUDUĆNOSTI

U sadašnjem i budućem razvoju imunoterapije ističu se neki preparati, npr. na DNA temeljene vakcine, peptidi, rekombinantni alergeni, auto-precipitirani alergeni ekstrakti, alergoidi i glutaraldehid polimerizacija. DNA vakcina se sastoji od cirkularnog dijela DNA (plazmid) koji sadrži gen koji inducira imunološki odgovor. Kad se nađe u stanici, vektor DNA vakcine proizvodi proteinski antigen koji je prepoznat kao strani antigen te potiče imunološki odgovor. Osobita očekivanja su od DNA-vakcina koje koriste citozin-fosfat-gvanozin (cpG) oligodeoksinukleotide (ODN) koji imitiraju bakterijsku DNK (46). Unatoč svojim prednostima, DNA vakcinacija se do sada pokazala slabo učinko-

vitom, dijelom i zbog izostanka jačeg imunološkog odgovora u ljudi. Stoga postoji potreba za razvojem adjuvansa koji može biti korišten zajedno s DNA vakcinama. Može se navesti i tehnologija *Bioplex* kao noviji, nevirusni pristup koji omogućava svladavanje nekih zapreka za učinkovito dostavljanje antigen-kodirajućeg plazmida DNA u stanicu.

Rekombinantni alergeni i alergenski peptidi otvaraju mogućnost niza prednosti jer omogućavaju vrlo reproducibilno te kontrolirano stvaranje i izbor alergernih ulomaka koji stimuliraju i induciraju toleranciju T limfocita, imaju smanjeno vezanje na IgE, te potiču stvaranje IgG protutijela (47).

Važno je istaknuti i imunostimulanse kao tvari koje stimuliraju više vrsta stanica imunog sustava putem *Toll-like* receptora (TLR). Najčešće se koriste imunostimulatorni oligodeoksisiribonukleotidi (ISS) ili neki bakterijski produkti koji preko TLR9 molekula stimuliraju imunološki odgovor. Te bi se tvari mogle koristiti zajedno i kao adjuvansi s određenim alergenom, te tako djelovati dodatno stimulacijski na preusmjeravanje imunološkog odgovora prema Th1-limfocitima (47). Takve mogućnosti otvaraju nove putove u imunoterapiji.

#### L I T E R A T U R A

1. WHO Position Paper, Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 44: 1-42. Revizija 2008.
2. Ling M, Long AA. Pet dander and difficult-to-control asthma: therapeutic options. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 385-91.
3. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 131-6.
4. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Immunology*. 4th ed. Kuby, ed. New York: WH. Freeman and Company, 2002, 410-2.
5. Linneberg A, Henrik N, Frolund L i sur. Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
6. Fischer TJ, Gruchalla RS, ur. *Allergy and Immunology: Medical Knowledge Self-Assessment Program*. 3rd ed. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, 2003, 251-64.
7. Li JT, Lockey R, Bernstein IL i sur, ur. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 1): 1-40.
8. <http://allergycases.org/2010/06/subcutaneous-immunotherapy.html>
9. Greenberger P. Immunotherapy update: mechanisms of action. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 373-6.
10. <http://allergyimmune.com/immunotherapy/mechanisms-specific-immunotherapy>
11. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol* 1998; 28: 914-25.
12. American College of Allergy, Asthma and Immunology: [www.acaai.org](http://www.acaai.org)
13. Bielory L, Mongia A. Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 447-52.
14. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 712-9.
15. [http://www.allergyparameters.org/file\\_depot/0-10000000/30000-40000/30326/folder/73825/2010\\_Immunotherapy1.pdf](http://www.allergyparameters.org/file_depot/0-10000000/30000-40000/30326/folder/73825/2010_Immunotherapy1.pdf)
16. Valyaservi MA, Yocum MW, Gosselin VA, Hunt LW. Systemic reactions to immunotherapy at the Mayo Clinic. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S66.
17. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 1-11.
18. Li JT. Allergy testing. *Am Fam Physician* 2002; 66: 621-4.
19. Milavec-Puretić V. Urtikarijske bolesti i specifična imunoterapija. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*, 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 157-69.
20. Lugović L, Lipozenčić J. Are respiratory allergic diseases related to atopic dermatitis? *Coll Antropol* 2000; 2: 335-45.
21. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA i sur. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
22. <http://www.astmahelpline.com/allergy-shots.htm#d7>
23. <http://www.acaai.org/allergist/allergies/Treatment/allergy-immunotherapy-shots/Pages/are-allergy-shots-effective.aspx>
24. [http://www.respiratoryreviews.com/apr00/rr\\_apr00\\_immunotherapy.html](http://www.respiratoryreviews.com/apr00/rr_apr00_immunotherapy.html)
25. [www.aaaallergyandasthma.com/files/ALLERGY\\_IMMUNOTHERAPY.doc](http://www.aaaallergyandasthma.com/files/ALLERGY_IMMUNOTHERAPY.doc)
26. Tankersley MS. How should allergists deal with local reactions to allergen immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; vol??: str od-do??
27. Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, Bukantz S. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J All*

ergy Clin Immunol 1987; 79: 660-7.

28. Simons FE, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 871-3.

29. Lieberman P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 313-8.

30. Westall G, Thien F, Czarny D, O'Hehir RE, Douglas JA. Adverse events associated with rush immunotherapy. MJA 2001; 174: 227-30.

31. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A i sur. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210min): A safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 2003; 33: 58-64.

32. Portnoy J, King K, Kanarek H, Horner S. Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. Ann Allergy 1992; 68: 493-8.

33. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Saf 2000; 23: 323-32.

34. Kagi MK, Wutrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002; 57: 379-88.

35. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001; vol ??: 441-4.

36. Tang ML. Oral immunotherapy for food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2009; 9: 43-9.

37. Incorvaia C, Fuiano N, Leo G. Sublingual immunotherapy for treating respiratory allergy: a review on its effectiveness and suitability. Clin Ter 2010; 161: 543-7.

38. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S.

Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010 Dec 8;12:CD002893.

39. Senna GE, Calderon M, Milani M. Allergy immunotherapy tablet: Grazax® for the treatment of grass pollen allergy. Expt Rev Clin Immunol 2011; 7: 21-7.

40. [http://www.aaaai.org/patients/treatments/sublingual\\_immunotherapy.stm](http://www.aaaai.org/patients/treatments/sublingual_immunotherapy.stm)

41. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper, Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic disease. Allergy 1998; 44: 1-42.

42. Nelson H. Long-term immunotherapy with aqueous and aluminum-precipitated grass extracts. Ann Allergy 1980; 45: 333-7.

43. Ozden MG, Kefeli M, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Persistent subcutaneous nodules after immunotherapy injections for allergic asthma. J Cutan Pathol 2009; 36: 812-4.

44. Glinert R, Burnatowska-Hledin M. Serum and urinary aluminum levels in patients receiving alum precipitated allergenic extracts. Ann Allergy 1988; 61: 433-5.

45. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2004.00494.x/pdf>

46. Development of novel DNA vaccine and immunotherapeutic approaches; Authors: Hasan, Maroof; C1.87, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; 27-Aug-2009 <http://publications.ki.se/jspui/handle/10616/38403>

47. Turkalj M. Specifična imunoterapija u liječenju alergijskih bolesti. Pedijatrija danas 2010; 6: 9-18.

## S U M M A R Y

### THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN THE PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ and T. DUVANČIĆ

*Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Clinical Center, Zagreb, Croatia*

Immunotherapy through repeated administration of allergens and augmentation of doses (hyposensibilization) with the purpose of decreasing the severity of type I allergic reactions or even its complete elimination is known already for a longer period of time. This type of therapy is especially beneficial in allergies to Hymenoptera venom, allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma and is implemented in patients with previously proven allergy to appropriate allergens (insects, pollen, house dust mite, pet dander and other). The most common form of therapy is subcutaneous immunotherapy which includes a series of injections containing specific allergens (allergy vaccines) with increasingly larger doses administered subcutaneously during a period of 3-5 years. There are also other forms of immunotherapy (for instance sublingual immunotherapy) although these are less effective. Repetition of the hyposensibilization procedure leads to further reduction in severity of allergy disease in the majority of patients. The efficacy of immunotherapy is also proven by a lower risk of allergic rhinitis patients developing asthma as well as by prevention of new sensibilizations.

**Key words:** immunotherapy, hyposensibilization, allergy