



Alergenska imunoterapija u liječenju astme

Allergen immunotherapy in the treatment of asthma

Irena Ivković-Jureković^{1,2,3}

¹ Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

ALERGENSKA IMUNOTERAPIJA; ASTMA; DJECA

Keywords

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY; ASTHMA; CHILDREN

SAŽETAK. Alergenska imunoterapija (AIT) je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti čija je učinkovitost i sigurnost dokazana u liječenju alergijskog rinitisa i astme u djece i odraslih. Osim smanjenja simptoma bolesti i potrebe za farmakoterapijom, AIT može modificirati tijek bolesti i potaknuti razvoj alergen-specifične imunodne tolerancije. U liječenju alergijske astme AIT se primjenjuje subkutano i sublingvalno. Oba oblika primjene pokazala su sličan mehanizam indukcije tolerancije i podjednaku učinkovitost koja se zadržava još godinama nakon prekida liječenja. Sigurnosni profil je bolji kod sublingvalne AIT zbog manjeg rizika od teških alergijskih reakcija, a zbog jednostavne i bezbolne primjene sublingvalna AIT je metoda izbora za liječenje alergijskih respiratornih bolesti u djece. Randomizirane kliničke studije kao i studije iz stvarnog života pokazuju da AIT ima i preventivni učinak na smanjenje rizika za nastanak senzitivizacija na nove alergene te smanjuje rizik za razvoj astme u bolesnika s alergijskim rinitisom. Usprkos brojnim dokazima koji podupiru važnost AIT u liječenju alergijskih bolesti, ovaj oblik liječenja još uvijek se nedovoljno koristi u kliničkoj praksi.

SUMMARY. Allergen immunotherapy (AIT) is to date the sole etiologic treatment of allergic diseases with proven efficacy and safety in allergic rhinitis and asthma. In addition to reducing the symptoms and the need for medication, AIT can influence the course of the disease and induce allergen-specific immune tolerance. In treatment of allergic asthma AIT is delivered either subcutaneously or sublingually. Both modes of delivery have similar clinical efficacy and capacity to modify the underlying allergic disease, which persist years after AIT discontinuation. Due to its superior safety profile and lower risk of severe allergic adverse reactions, along with simple and painless application, sublingual AIT is the treatment of choice in pediatric allergic respiratory diseases. Randomized clinical trials as well as real-life trials have shown that AIT can prevent new allergen sensitizations and reduce the risk of asthma in patients suffering from allergic rhinitis. Despite numerous clinical trials proving the importance of AIT in the treatment of allergic diseases, it still remains underused in clinical practice.

AIT je jedina uzročna terapija alergijskih bolesti. U većine bolesnika istovremeno su prisutne dvije ili više alergijskih bolesti, pa tako do 60% bolesnika s alergijskim rinitisom (AR) ima i astmu, a najmanje 80% bolesnika s astmom boluje i od AR-a.¹ Među njima, 50 – 70% bolesnika ima slabije ili jače izražen i atopijski dermatitis.² Alergijske bolesti su prisutne širom svijeta, u razvijenim i nerazvijenim zemljama, u svim etničkim i dobnim skupinama i predstavljaju globalni zdravstveni problem. U posljednjih nekoliko desetljeća prati se stalan porast prevalencije alergijskih bolesti i predviđa se da će do 2025. godine polovica europske populacije imati neku od alergijskih bolesti.³ Tri su glavna načina upravljanja ovim bolestima – izbjegavanje pokretača, kontrola simptoma pomoću farmakoterapije i AIT-a. AIT ima povoljan učinak na simptome i kontrolu bolesti koji traje i nakon završetka liječenja. U bolesnika koji boluju od AR-a, osim smanjenja simptoma i potrebe za simptomatskim lijekovima, AIT može modificirati tijek bolesti prevencijom senzitivizacije na nove alergene i smanjenjem rizika za razvoj

astme.^{4,5} AIT je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti koje utječe na prirodni tijek bolesti potičući razvoj tolerancije i osiguravajući tako dugotrajnu ne-reaktibilnost na alergene.^{6,7,4} Koristi se već dulje od sto godina, a prvi su je za liječenje AR-a uzrokovanog alergijom na trave primijenili Noon i Freeman davne 1911. godine.⁸ Postoje brojne studije o primjeni AIT-a u liječenju respiratornih alergijskih bolesti i alergije na otrov opnokrilaca u odraslih i djece, a sve se više AIT koristi i u liječenju IgE-posredovane alergije na hranu. Ipak, ovaj se oblik liječenja još uvijek nedovoljno često koristi u praksi, ponajviše zbog nedovoljno podataka o odnosu učinkovitosti i isplativosti, zbog razlika u stupnju obrazovanja i svjesnosti o AIT-u među liječnicima koji zbrinjavaju alergijske bolesnike, te zbog razlika i

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0001-5024-7149>,
Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, KDB Zagreb,
Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: irenainkvovicjurekovic@gmail.com

problema u dostupnosti pripravaka za AIT. Smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) donose preporuke kojima je cilj približiti princip uzročnog liječenja alergijskih bolesti alergenskom imunoterapijom nacionalnim zdravstvenim sustavima i regulatorima zdravstvene politike u cilju bolje skrbi o alergijskim bolesnicima.^{9–12} Astma kao najčešća kronična bolest u djece predstavlja velik teret za bolesnike, liječnike, ali i za cjelokupan zdravstveni sustav i financijske resurse svake zemlje. Standardna farmakoterapija ima učinak samo na simptome i u određenog broja bolesnika ne može prevenirati ireverzibilno napredovanje alergijske upale i razvoj strukturalnih promjena u dišnim putovima. AIT se provodi primjenom rastućih doza alergena koji je klinički relevantan (na koji je dokazana senzitivizacija i koji izaziva simptome i pogoršanja) u bolesnika s alergijskom bolesti. Klinička učinkovitost AIT-a potvrđena je u bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom (ARC), astmom i alergijom na otrov opnokrilaca.^{13–15}

Mehanizam djelovanja AIT-a i biomarkeri

Alergijska upala je posljedica preosjetljivosti na alergene posredovane IgE protutijelima. Prilikom prvog kontakta s antigenom/alergenom stanice za predočavanje antigena u koži, dišnom sustavu ili sluznici probavnog trakta pretvaraju antigen u peptide koje predočavaju antigen-naivnim T-stanicama u najbližim limfnim čvorovima. U osoba s atopijskom sklonošću CD4+T stanice prepoznaju strane peptide i u prisutnosti interleukina 4 (IL-4) potiču diferencijaciju u smjeru T2 tipa imunskog odgovora i proizvodnje citokina – IL-4, interleukina 5 (IL-5), interleukina 9 (IL-9) i interleukina 13 (IL-13). Posljedično, B-stanice počinju proizvoditi antigen-specifična IgE protutijela (sIgE). Efektorske stanice – mastociti, bazofili i eozinofili na svojoj površini imaju vrlo izražene receptore visokog afiniteta za IgE (FcεRI), a vezivanjem sIgE na FcεRI završava zadnja faza alergijske senzitivizacije. Kod ponovnog kontakta s alergenom u senzitivizirane osobe dolazi do aktivacije efektorskih stanica, mastocita i bazofila, njihove degranulacije i otpuštanja niza biogenih medijatora koji uzrokuju kliničke manifestacije reakcija preosjetljivosti tipa 1. One mogu varirati od lokaliziranih i izoliranih pa do sistemskih i životno-ugrožavajućih reakcija.^{16,17} Kod kontinuirane izloženosti alergenom prisutna alergijska upala trajno izaziva simptome bolesti, što vodi u kronične i ireverzibilne strukturalne i funkcijske promjene – u astmi do remodeliranja bronha i fibroze.¹⁸ AIT kao jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti potiče razvoj imunskog tolerancije – indukciju i održavanje dogoročne nereaktivnosti na alergene. Glavni mehanizmi kojima AIT modificira imunski odgovor na alergen u senzitiviziranih bolesnika jest promjena alergen-specifičnog T-staničnog i B-staničnog odgovora, smanjeno stvaranje sIgE i povećano stvaranje alergen-specifičnih protutijela razreda IgG (sIgG2 i sIgG4) i razreda IgA (sIgA1 i sIgA2). Posljedično dolazi do smanjenja aktivacije mastocita i bazofila, što rezultira smanjenjem simptoma alergijske bolesti.^{19–22} Nadalje, kao posljedica unošenja visokih doza alergena u AIT-u dolazi do indukcije CD4+T regulacijskih stanica koje proizvode regulacijske citokine – interleukin 10 (IL-10), čimbenik rasta tumora β (engl. *tumor growth factor β*, TGF-β) i interleukin 35 (IL-35), a također i ispoljavaju površinske supresorske molekule kao što su CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i PD1 (engl. *programed death-1 protein*). One pridonose imunskoj supresiji alergijskog odgovora i razvoju imunskog tolerancije.^{23,24} T-regulacijske stanice suprimiraju T2-stanice, eozinofile i bazofile, a mogu i potaknuti stvaranje alergen-specifičnih B-regulacijskih stanica. Takvo supresivno okruženje dovodi do ograničavanja i smanjenja proizvodnje IgE, uz istovremeno poticanje stvaranja alergen-specifičnih IgG4 i IgG2 protutijela u B stanicama.^{20,25} Populacije B-stanica, NK (engl. *natural killer*) stanica i urođenih limfoidnih stanica (engl. *innate lymphoid cells*, ILC) s regulacijskim potencijalom pridonose razvoju alergen-specifične tolerancije. Alergen-specifična IgG2 i IgG4 protutijela natječu se sa sIgE za vezivanje s alergenom na površini mastocita i bazofila.^{26–30} Inhibicija IgE posredovana sIgG protutijelima koja se razvijaju tijekom AIT-a može se mjeriti putem IgE-FAB eseja (engl. *facilitated allergen binding assay*).²⁸ IgE-FAB esej može monitorirati inhibicijsku funkciju sIgG protutijela u serumu bolesnika koji primaju AIT.²⁸ GRASS studija je pokazala da se mehanizmi kojima AIT potiče razvoj imunskog tolerancije donekle razlikuju s obzirom na način primjene pa tako subkutana AIT inducira predominantno stvaranje specifičnih protutijela klase IgG, dok sublingvalna AIT potiče primarno stvaranje alergen-specifičnih IgA protutijela.²⁹ IgG2, IgG4, IgA1 i IgA2 protutijela koja nastaju kao reakcija na liječenje AIT-om dokazana su u nazalnom sekretu liječenih bolesnika i imaju neutralizirajući učinak na alergene u nosnoj sluznici.^{29,30}

Unatoč dokazanoj učinkovitosti, stvarna korist od liječenja AIT-om ovisi o složenoj interakciji između bolesnika, alergije, simptoma i primijenjene vakcine. Stoga, radi postizanja što boljeg učinka liječenja, i kod primjene AIT-a preporučuje se personalizirani pristup u odabiru bolesnika, vrste alergena, vakcine i načina primjene.³¹ Personalizirani pristup olakšavaju biološki markeri koji u kontekstu AIT-a predstavljaju kvantitativna mjerenja koja mogu predvidjeti klinički i imunski odgovor tijekom liječenja. Biomarkeri mogu biti od pomoći u odabiru bolesnika i identifikaciji onih

koji će imati dobar odgovor na liječenje, a također služe i za praćenje učinkovitosti AIT-a tijekom primjene. Drugim riječima, omogućavaju liječenje usmjereno na postizanje najboljeg učinka. Analizirani su biomarkeri iz različitih domena – *IgE* (ukupni *IgE*, specifični *IgE* i omjer *sIgE*/ukupni *IgE*), *IgG* *podtipovi* (*sIgG1*, *sIgG4*, omjer *sIgE*/*sIgG4*), *serumska inhibicijska aktivnost za IgE* (*IgE*-*FAB*), *aktivacija bazofila*, *citokini i kemokini*, *stanični biljezi* (*T*-regulacijske stanice, *B*-regulacijske stanice i dendritičke stanice) i *in vivo* biomarkeri (provokacijski testovi – najčešće nosni i korištenjem komore za provokaciju).²³ Alergen-specifična *IgG4* protutijela pokazala su se korisnim biomarkerom za praćenje adherencije bolesnika za propisanu terapiju, a omjer *sIgE*/ukupni *IgE* i *IgE*-*FAB* za praćenje kliničkog učinka liječenja.²³ Međutim, do danas nema dobro validiranih i generalno prihvaćenih biomarkera uključenih u smjernice niti za klinička ispitivanja niti za primjenu AIT-a u kliničkoj praksi.

Učinkovitost i sigurnost AIT-a u astmi; djelovanje na tijek alergijskih bolesti

Koncept jedinstvenog dišnog puta u alergijskim respiratornim bolestima jasno je pokazao da se liječenjem AR-a postiže bolja kontrola astme uz manje egzacerbacija u bolesnika koji imaju obje bolesti.^{32,33} Liječenje AR-a je izuzetno važno u bolesnika s astmom koja je često komplicirana nekontroliranim AR-om, a liječenje AIT-om djeluje na obje bolesti. Brojne kontrolirane kliničke studije dokazale su učinkovitost i sigurnost AIT-a u liječenju alergijske astme u odraslih i djece, što je potvrđeno i metaanalizama.^{34,14} Vrlo opsežna metaanaliza objavljena 2017. godine procjenjivala je učinkovitost AIT-a u astmi prema nekoliko parametara: učinku na simptome (engl. *symptom score*), učinku na korištenje lijekova (engl. *medication score*), učinku na kvalitetu života (procjena temeljem standardiziranih upitnika o kvaliteti života povezanoj s astmom), egzacerbacijama i plućnoj funkciji.¹⁴ I subkutana (SCIT) i sublingvalna (SLIT) AIT značajno utječu na poboljšanje simptoma u usporedbi s placebom, kako u djece (dobi <18 godina) tako i u odraslih (≥18 godina). U izravnoj usporedbi učinka na kontrolu simptoma SCIT je bila učinkovitija u odnosu na SLIT.¹⁴ Značajan učinak na smanjenje simptoma pokazan je u liječenju astme uzrokovane alergijom na grinje kao i astme u bolesnika alergičnih na peludi trava te u bolesnika s blagom do umjerenom astmom. U bolesnika s umjerenom do teškom astmom učinak nije bio značajan. Učinak na poboljšanje simptoma osobito je izražen u monosenzitiziranih bolesnika (samo jedna skupina srodnih alergena), dok su polisenzitizirani bolesnici imali slabije izraženo kliničko poboljšanje. Djeca liječena SCIT-om koristila su značajno manje farmakoterapiju u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo, a

učinak je bio osobito izražen u bolesnika s blagom do umjerenom astmom.¹⁴ Liječenje je značajno poboljšalo simptome bez obzira na vrstu alergena (grinje, peludi stabala i trava).³⁶ Oba oblika liječenja imala su povoljan učinak na poboljšanje prolaznosti malih dišnih putova – FEF 25 – 75% (engl. *forced expiratory flow*, forsirani ekspiracijski protok), ali bez jasnih dokaza o učinku na poboljšanje FEV1 (engl. *forced expiratory volume*, forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) ili PEFR (engl. *peak expiratory flow rate*, vršni protok zraka u ekspiriju).¹⁴ Poboljšanje kvalitete života povezane s astmom izraženije je nakon primjene SCIT-a nego SLIT-a u usporedbi s placebom, a SLIT je pokazao bolji učinak na smanjenje egzacerbacija u odnosu na placebo nego što se to moglo dokazati za SCIT.¹⁴

Randomizirana ispitivanja na značajnom broju uključene djece i adolescenata koji boluju od blage do umjerene alergijske astme pokazala su da dodatak AIT-a protuupalnom liječenju inhalacijskim kortikosteroidom (IKS) omogućava smanjenje doze IKS-a uz održanje kontrole bolesti.³⁵ Povoljan učinak na simptome i kvalitetu života povezanu s astmom i AR-om perzistira i više godina nakon prekida primjene AIT-a. Primjerice, u djece s astmom i AR-om uzrokovanim alergijom na grinje iz kućne prašine, petogodišnja primjena AIT-a imala je povoljan učinak na simptome i kontrolu astme i pet godina nakon završetka liječenja.^{36,37} AIT može biti osobito učinkovita u djece s AR-om te novonastalom astmom jer ima potencijal modificiranja tijeka bolesti i dugoročne prognoze.⁴ AIT smanjuje rizik za senzitivaciju na nove alergene kao i za razvoj astme u djece koja boluju od ARC-a.^{5,38,39} U dvjema otvorenim studijama trogodišnje primjene SLIT-a u djece sa sezonskim rinitisom uzrokovanim alergijom na peludi trava rizik za razvoj astme je bio značajno niži u liječene djece.^{38,39} Studije iz realnog života također su pokazale da je liječenje AIT-om u bolesnika s alergijom na peludi trava i breze povezano sa značajnim smanjenjem rizika za razvoj astme u bolesnika s ARC-om, a također i značajno reducira simptome astme i potrebu za simptomatskim lijekovima u bolesnika koji imaju alergijsku astmu.⁴⁰ Ovi rezultati potvrđeni su ne samo tijekom liječenja, nego i šest godina nakon prekida primjene AIT-a. Nedavno objavljena studija Woehlka i suradnika pokazala je da AIT može barem u nekih bolesnika s alergijskom astmom smanjiti rizik od egzacerbacija bolesti i infekcija donjih dišnih putova.⁴¹ Spomenuto dugoročno pozitivno djelovanje AIT-a na kontrolu simptoma AR-a i astme te preventivni učinak na razvoj alergijske astme u bolesnika s AR-om pokazala je i analiza baze podataka europskih studija iz stvarnog života o primjeni AIT-a.⁴²

Oba oblika primjene AIT-a, i SCIT i SLIT, povećavaju rizik za neželjene reakcije u usporedbi s placebom, a

rizik za sistemske alergijske reakcije značajno je viši za SCIT, ali ne i za SLIT.¹⁴ Lokalne reakcije na mjestu primjene lijeka značajno su češće uz SLIT, ali su one uglavnom blage (svrbež ili peckanje jezika, usnica, grla) i ne zahtijevaju prekid liječenja.¹⁴ Primjenom antihistaminika mogu se ove neželjene reakcije u značajnoj mjeri prevenirati.

Način primjene AIT-a, indikacije i kontraindikacije

Optimalan način primjene AIT-a još uvijek je predmet brojnih rasprava i istraživanja. Razmatraju se novi načini kao što su intranodalna (intralimfatička) AIT⁴³, oralna, epikutana, intradermalna i nazalna primjena⁴⁴, no niti jedan od ovih modaliteta nije u uporabi u kliničkoj praksi, posebice ne za liječenje astme. AIT se danas u liječenju alergijske astme primjenjuje potkožnim injekcijama – subkutana AIT ili sublingvalno u dva moguća oblika – SLIT kapima ili tabletama. SCIT se konvencionalno provodi u dvije faze – početnoj tijekom nekoliko tjedana do postizanja maksimalne doze održavanja i nastavnoj koja podrazumijeva subkutanu primjenu injekcija alergena svakih 4 – 8 tjedana tijekom tri do pet godina. Primjenjuje se u zdravstvenoj ustanovi uz obvezan nadzor minimalno 30 minuta nakon svake injekcije, zbog opasnosti od teških alergijskih reakcija. SLIT se zbog dobrog sigurnosnog profila može primjenjivati kod kuće, a zbog jednostavnosti primjene i odsutnosti nelagode odlaska liječniku i uboda često je prihvatljivija opcija za liječenje pedijatrijskih bolesnika.⁴⁵ Provodi se uzimanjem kapi ili brzo solubilne tablete pod jezik svakodnevno ili tri puta tjedno, tijekom tri do pet godina. Radi postizanja učinka na kontrolu simptoma i bolesti te prevenciju novih senzitivizacija i progresije bolesti, AIT je potrebno primjenjivati tijekom više godina, što stavlja pred veliko iskušenje adherenciju bolesnika prema liječenju. Metaanalize pokazuju usporedivu učinkovitost SCIT-a i SLIT-a, no SLIT ima bolji sigurnosni profil.^{34,14,46} Situacije u kojima treba razmotriti primjenu AIT-a navedene su u tablici 1.

Preporuke EAACI-a za primjenu AIT-a su sljedeće:

- **SCIT** se preporučuje u djece i odraslih bolesnika s alergijskom astmom uzrokovanom grinjama iz kućne prašine kao dodatna opcija liječenja uz regularno farmakološko liječenje, u cilju smanjenja simptoma i potrebe za lijekovima.⁴⁷ Potrebno je redovito (idealno prije svake SCIT injekcije) procijeniti kontrolu astme i plućnu funkciju. Preporučuje se opservacija minimalno 30 minuta u zdravstvenoj ustanovi nakon svake primjene. SCIT smiju primjenjivati samo zdravstveni djelatnici educirani za primjenu AIT-a, u okruženju koje je opremom i znanjem spremno

TABLICA 1. KADA TREBA RAZMOTRITI PRIMJENU AIT
TABLE 1. WHEN SHOULD AIT BE CONSIDERED

Bolesnici s AR / Patients with AR
Bolesnici s AR i alergijskom astmom koja nije dobro kontrolirana unatoč liječenju inhalacijskim kortikosteroidima / Patients with AR and allergic asthma not well controlled on inhaled corticosteroid therapy
Bolesnici u kojih izlaganje alergenu izaziva klinički jasno pogoršanje simptoma AR i/ili astme / Patients with clinical evidence for allergen associated aggravation of rhinitis and/or asthma symptoms
Bolesnici s AR i astmom u kojih nije moguće u potpunosti izbjeći kontakt s alergenom / Patients with AR and asthma where contact with allergen cannot be completely avoided
Bolesnici s AR i astmom u kojih medikamentozno liječenje izaziva nuspojave / Patients with AR and asthma suffering from side effects of pharmacological treatment

AR: alergijski rinitis / allergic rhinitis

za zbrinjavanje bronhospazma i anafilaktičke reakcije.

Zbog nedovoljno dokaza, ne mogu se dati preporuke za primjenu SCIT-a u cilju smanjenja egzacerbacija, poboljšanja kontrole astme ili smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti.⁴⁷

- **SLIT** kapima preporučuje se u djece s kontroliranom astmom uzrokovanom alergijom na grinje iz kućne prašine kao dodatno liječenje u cilju smanjenja simptoma i potrebe za simptomatskim lijekovima. Ovaj oblik liječenja zbog povoljnoga sigurnosnog profila omogućava primjenu lijeka kod kuće, čime se smanjuju troškovi liječenja i opterećenje zdravstvenog sustava.^{45,47} Potrebno je redovito kontrolirati astmu i plućnu funkciju. Potencijalni dodatni povoljni učinak SLIT-a u djece uključuje moguće smanjenje doze IKS-a uz održanje kontrole bolesti.

Zbog nedovoljno dokaza, ne mogu se dati preporuke za primjenu SLIT-a u cilju smanjenja egzacerbacija, poboljšanja kontrole astme ili smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti.⁴⁷

Nekontrolirana astma je glavni neovisni čimbenik rizika za teške i potencijalno fatalne alergijske reakcije i predstavlja glavnu kontraindikaciju za primjenu AIT-a, kako za SCIT tako i za SLIT. Bolesnici s kontroliranom teškom astmom u iznimnim slučajevima mogu biti razmatrani i za liječenje AIT-om, ali uz uvjet vrlo pažljivog monitoriranja. Ostale kontraindikacije za liječenje AIT-om jesu aktivna ili nekontrolirana autoimunska bolest, maligna bolest, terapija β -bloktorima ili ACE inhibitorima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima). Ne preporučuje se primjena AIT-a u bolesnika s imunodeficijencijama, aktivnim infekcijama i infestacijama te nekontroliranim kronič-

nim bolestima kao što su dijabetes, upalne bolesti crijeva i želučani ulkus.⁴⁷

Zaključak

AIT je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti i u pedijatrijskih bolesnika ima važno mjesto uz izbjegavanje alergena i farmakološko liječenje. Dokazan je pozitivan učinak AIT-a na smanjenje simptoma i potrebu za lijekovima te poboljšanje kvalitete života bolesnika povezane s astmom. Pozitivni klinički učinci prisutni su još godinama nakon prekida terapije. AIT induciranjem imunostolerancije modificira tijek bolesti, prevenira razvoj senzitivizacija na nove alergene te u jednog dijela bolesnika može prevenirati ili barem odgoditi progresiju alergijskog rinitisa u astmu. U liječenju dječje astme može se primjenjivati subkutanom ili sublingvalnim putem. Nedostatci SCIT-a su opasnost od sistemskih alergijskih reakcija te potreba za čestim injekcijama. SLIT je povoljnija alternativa za primjenu AIT-a u djece jer nije povezana s neugodom, a zbog veće sigurnosti može se primjenjivati kod kuće. Unatoč nedvojbenim pozitivnim učincima u liječenju alergijskih respiratornih bolesti, AIT se u praksi ne koristi dovoljno često. Šira primjena AIT-a u liječenju alergijske astme u djece u našoj je zemlji ograničena prvenstveno zbog poteškoća u nabavi pripravaka za AIT i financiranju liječenja. Neophodno je postići standardizirani pristup primjeni AIT-a među regulacijskim tijelima u različitim zemljama i regijama svijeta. Samo koordinirane aktivnosti između regulatora zdravstvene politike, zdravstvenih osiguravatelja, industrije i znanstvene zajednice omogućit će pronalaženje rješenja koje će odgovoriti zdravstvenim očekivanjima i potrebama alergijskih bolesnika. Također su potrebne nove prospektivne studije za utvrđivanje dugoročnog učinka AIT-a na tijek alergijskih bolesti.

LITERATURA

1. Scadding G, Walker S. Poor asthma control? Then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J*. 2012;21:222–8.
2. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1:29–38.
3. EAACI Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe Concerted Policy Action Needed; <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations.html> [pristupljeno 17. 12. 2017]
4. Tosca M, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 (Suppl 24):46–48.
5. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF i sur. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:529–38.
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W i sur. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358–68.
7. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S i sur. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:131–8.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572–3.
9. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:728–45.
10. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73:744–64.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotogui JJ, Durham SR, Gerth van Wijk R i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765–98.
12. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73:799–815.
13. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H i sur. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1597–631.
14. Dhami S, Kakourou A, Asamoah E, Agache I, Lau S, Jutel M i sur. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825–48.
15. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA i sur. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:342–65.
16. Akdis M, Aab A, Altubulakli C, Azkur K, Costa RA, Craneri R i sur. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:984–1010.
17. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137:82–92.
18. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73:993–1002.
19. Van de Veen W, Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2020;75:1017–8.
20. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int*. 2013;62:403–13.
21. Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017;278:219–36.
22. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Aklviani E, Arasi S. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 25):1–101.
23. Shamji MH, Kappen JH, Akdis E, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kliene-Tebbe J i sur. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72:1156–73.
24. Van de Veen W, Stanic B, Yaman, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG i sur. IgG4 production is confined in human IL-10

- producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1204–12.
25. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1235–46.
 26. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8:17.
 27. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:621–31.
 28. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N *i sur.* Evaluation of serum sIgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1103–10.
 29. Shamji MH, Larson D, Eiffan A, Nepom GT, Togias A, Durham SR *i sur.* Differential induction of allergen-specific IgA response following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:1061–7.
 30. 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;149:791–801.
 31. Galli SJ. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1289–1300.
 32. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C *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):8–160.
 33. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Camara Agondi R. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2016;9:93–100.
 34. Caimmi D, Demoly P. A review of allergen immunotherapy in asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43:310–3.
 35. Xu Z, Deng Z, Li D, Yuan H, Liu C, Chen Z *i sur.* Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:186–94.
 36. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L *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.
 37. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A *i sur.* The TAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62:943–8.
 38. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:967–75.
 39. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L *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.
 40. Devillier P, Demoly P, Molimard M. Allergen immunotherapy: What is added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? *Expet Rev Respir Med.* 2020;14:445–52.
 41. Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M, Baastrup Søndergaard M, Hansen S, Porsbjerg L. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J.* 2022;60:2200446.
 42. Vogelberg C, Klimek L, Brüggjenjürgen B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy.* 2022;77:3584–92.
 43. Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, Hoffmann HS, Patterson A, Klimek L *i sur.* Intralymphatic immunotherapy: update and unmet needs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178:141–9.
 44. Globinska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M *i sur.* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:306–12.
 45. Blaiss MS. Pediatric sublingual allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43:281–5.
 46. Passalacqua G, Rogkakou A, Mincarini M, Canonica GW. Allergen immunotherapy in asthma, what is new? *Asthma Res Pract.* 2016;1:1–6.
 47. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O *i sur.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74:855–73.