



Alergenska imunoterapija u alergijskim bolestima

Allergen immunotherapy in allergic diseases

Marta Navratil^{1,2,✉}, Davor Bandić³, Anamarija Čavčić^{4,5}, Blaženka Kljaić Bukvić^{2,6,7}, Irena Ivković Jureković^{1,5,7,11}, Gordana Pelčić^{8,9},
Marijana Rogulj^{10,11}, Silvije Šegulja^{12,13}, Mirjana Turkalj^{2,14,15}, Darko Richter¹⁶

¹Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

³Odjel za pedijatriju, NMB "Dr. Juraj Njavro", Vukovar

⁴Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

⁵Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁶Odjel za pedijatriju OB Dr. Josip Benčević, Slavonski Brod

⁷Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁸Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Odjel zdravstvene zaštite predškolske djece, Rijeka

⁹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za društvene i humanističke znanosti u medicine

¹⁰Zavod za pulmologiju s alergologijom i kardiologiju s reumatologijom, Klinika za dječje bolesti, KBC Split

¹¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

¹²Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Thalassoterapia Crikvenica

¹³Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

¹⁴Odjel za pulmologiju i alergologiju predškolske i školske dobi, DB Srebrnjak, Zagreb

¹⁵Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog Sveučilišta u Zagrebu

¹⁶Poliklinika DermaPlus, Zagreb

Ključne riječi

ALERGENSKA IMUNOTERAPIJA, ASTMA,
ALERGIJA NA HRANU, ALERGIJA NA OPNOKRILCE,
RINITIS, ORALNA IMUNOTERAPIJA

Keywords

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY, ASTHMA,
FOOD ALLERGY, MEMBRANE ALLERGY,
RHINITIS, ORAL IMMUNOTHERAPY

SAŽETAK. Alergenska imunoterapija (AIT) još uvijek je jedina dostupna terapija alergijskih bolesti koja djeluje na imunosnu disfunkciju u podlozi alergije te može modificirati tijek i napredovanje bolesti. Suvremeno načelo imunoterapije ne razlikuje se znatnije od ideje koju je imao Leonard Noon 1911. godine, kad je prvi puta AIT primijenjena za liječenje alergijskog rinitisa. AIT podrazumijeva ponavljaju primjenu rastućih doza alergena supkutanom injekcijama do doze održavanja koja se primjenjuje tijekom najmanje tri godine, čime se postiže specifična tolerancija na alergen s dugoročnom učinkovitošću i nakon prekida liječenja. U novije vrijeme sublingvalni put primjene, provediv i u kućnim uvjetima, pokazao se učinkovitim i sigurnom alternativom supkutanom putu. Oralna se imunoterapija sve više primjenjuje u liječenju IgE posredovane alergije na hranu i omogućava postizanje učinkovite ograničene desenzitizacije, ali ne i dugotrajne tolerancije. Imunosni mehanizmi pojave tolerancije uključuju povećano stvaranje interleukina 10 (IL-10) i transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β), smanjenje broja alergenski specifičnih T-pomoćničkih stanica tipa 2 (Th2), indukciju alergenski specifičnih regulacijskih limfocita T i B (Tregs i Bregs) i proizvodnju alergenski specifičnih IgG 4 i IgA blokirajućih protutijela. S obzirom na stalan porast prevalencije alergijskih bolesti, od velikog je interesa u liječenju alergija istražiti nove metode za postizanje imunitetne tolerancije sa sigurnijim, učinkovitijim i dugotrajnijim učinkom; to uključuje alternativne putove primjene alergena za imunoterapiju, nove adjuvanske, rekombinantne alergene (uključujući hipoalergene varijante) i kombinaciju alergena s imunološkim modifikatorima ili monoklonskim protutijelima koji potiskuju Th2 stanični put.

SUMMARY. Allergen immunotherapy (AIT) is still the only available therapy for allergic diseases that acts on the immune dysfunction underlying the allergy and can modify the course and progression of the disease. The modern principle of immunotherapy is not significantly different from the idea that Leonard Noon had in 1911, when AIT was first used for the treatment of allergic rhinitis. AIT implies repeated application of increasing doses of allergen by subcutaneous injections up to a maintenance dose that is administered for at least three years, which achieves specific tolerance to the allergen with long-term efficacy even after treatment discontinuation. More recently, the sublingual route of administration, which can be carried out at home, has proven to be an effective and safe alternative to the subcutaneous route. Oral immunotherapy is increasingly used in the treatment of IgE-mediated food allergy and enables the achievement of effective limited desensitization, but not long-term tolerance. Immunological mechanisms of tolerance include increased production of interleukin 10 (IL-10) and

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Marta Navratil, dr. med., specijalist pedijatrije;
Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb;
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek; e-pošta: marta.navratil@gmail.com

transforming growth factor beta (TGF- β), reduction in the number of allergen-specific T helper cells type 2 (Th2), induction of allergen-specific regulatory T and B lymphocytes (Tregs and Bregs) and the production of allergen-specific IgG4 and IgA blocking antibodies. Considering the continuous increase in the prevalence of allergic diseases, it is of great interest in the treatment of allergies to investigate new methods for achieving immunotolerance with a safer, more effective and long-lasting effect; these include alternative routes of administration of allergens for immunotherapy, new adjuvants, recombinant allergens (including hypoallergenic variants), and the combination of allergens with immune modifiers or monoclonal antibodies that suppress the Th2 cell pathway.

Posljednjih 70 godina bilježi se dramatičan porast alergijskih bolesti, za što se objašnjenje traži u promjeni životnih navika i okolišnih čimbenika u tijeku industrijske revolucije, a naročito tzv. “velikog ubrzanja” (eng. *Great Acceleration*) (hipoteza gubitka biološke raznolikosti).^{1,2} Od alergijskog rinitisa (AR) boluje 10 – 30% odraslih i oko 40% djece, odnosno, prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), oko 600 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od AR.³ AR nije životno opasna bolest, no svakako ima znatan utjecaj na kvalitetu života bolesnika (san, produktivnost na poslu i uspjeh u školi, aktivnosti u slobodno vrijeme) te je, zbog svoje visoke incidencije i prevalencije te česte udruženosti s astmom, ozbiljan javnozdravstveni problem.⁴ U Europi, 0,1 – 5,7% djece i 1 – 3,2% odraslih boluje od alergije na hranu.⁵ Potencijalno životno opasne, a prije rijetke alergije, poput alergije na kikiriki, sada pogađaju otprilike jedno od 70 djece i taj broj je u porastu.⁶ Učestalost samoprijavljenih teških sistemskih reakcija na otrov opnokrilaca u Europi se kreće od 0,3 do 7,5% u odraslih i do 3,4% u djece.⁷ Strah od anafilaksije i smrtnog ishoda uvelike narušava kvalitetu života ovih bolesnika i njihovih obitelji. Izbjegavanje alergena, kao osnovni oblik liječenja alergijskih bolesti, nije uvijek izvedivo, a simptomatsko i protuupalno liječenje često je neučinkovito i bez utjecaja na temeljnu imunosnu disfunkciju i na klinički tijek bolesti.

AIT mijenja reakciju imunostava na uzročne alergene i potiče razvoj dugoročne tolerancije. Dokazano je učinkovito u liječenju djece s AR-om s konjunktivitisom i alergijskom astmom ili bez njih, koja imaju dokazanu senzitivaciju na klinički relevantne alergene (grinje iz kućne prašine, peludi stabala, trava i korova, epitel mačke i psa, plijesni).^{8,9,10} AIT također može smanjiti rizik naknadnog nastanka astme u djece s AR-om.¹⁰ Indicirana je u liječenju djece s alergijom na otrov opnokrilaca koja su imala prethodnu sistemsku reakciju.¹¹ Zasad ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti AIT-a u liječenju atopijskog dermatitisa i alergije na hranu, što svakako otvara prostor za buduća istraživanja.¹²

Cilj je ovoga rada dati kliničaru dati jasne upute za primjenu AIT-a u djece (utemeljene na odabiru pogodnog bolesnika prema anamnezi, kliničkoj slici i nalazima specifične alergološke obrade uključujući komponentnu dijagnostiku, odabiru relevantnog alergenskog pripravka i načina primjene, praćenju mogu-

ćih neželjenih reakcija i ocjeni kliničkog ishoda) sa svrhom praktične primjene precizne medicine u dječjoj alergologiji.

Mehanizmi djelovanja AIT-a i biomarkeri

Za razliku od farmakoterapije i ekspozicijske profilakse, AIT se može smatrati uzročnim liječenjem alergijskih bolesti posredovanih protutijelima klase IgE jer se tim postupkom postiže ne samo tolerancija i dugotrajna nereaktivnost na uzročne alergene nego se istodobno sprječava nastanak preosjetljivosti na nove.^{13,14} Za razumijevanje mehanizma djelovanja AIT-a potrebno je prisjetiti se činjenice da su alergijske bolesti izraz kronične eozinofilne upale s udjelom brojnih drugih staničnih i humoralnih elemenata T2 imunskog odgovora (T2 endotipa) s istaknutom nazočnošću specifičnih IgE protutijela (sIgE).¹⁴ Vežanje sIgE protutijela na receptore visokog afiniteta za Fc regiju IgE (Fc ϵ RI) prisutne na mastocitima i bazofilima, izaziva njihovu degranulaciju i otpuštanje niza medijatora koji uzrokuju kliničke manifestacije alergijske reakcije tipa 1. One mogu varirati od lokaliziranih i izoliranih pa do sistemskih i životno opasnih.^{15,16,17} Kasnu fazu alergijske reakcije, tj. kroničnu upalu, podržava učestalo ili stalno izlaganje alergenu. Kronična upala uzrok je trajnim simptomima i ireverzibilnim strukturnim i funkcijskim promjenama, bilo da se radi o astmi čiji je model najpoznatiji, ili o atopijskom dermatitisu ili alergijskom rinokonjunktivitisu (eng. *Allergic rhinoconjunctivitis*, ARC).^{18,19} U tablici 1 navedene su mjerljive promjene sastavnica alergijske reakcije tipa I koje se mogu uočiti tijekom AIT-a.

Glavni mehanizmi kojima AIT modificira imunosni odgovor na alergen jesu promjena alergen-specifičnog T-staničnog i B-staničnog odgovora, smanjeno stvaranje sIgE protutijela i povećano stvaranje alergen-specifičnih protutijela razreda IgG (sIgG2 i sIgG4) i razreda IgA (sIgA1 i sIgA2).

Već u samom početku AIT-a bilježi se brza aktivacija histaminskog receptora tipa 2, sa supresivnim učinkom na aktivaciju i degranulaciju bazofila posredstvom Fc ϵ RI, što barem djelomice objašnjava razmjerno brze kliničke učinke koji se mogu opaziti još u fazi povisivanja doze alergena.^{21–24}

Visoke doze alergena koje se postižu tijekom provođenja AIT-a, induciraju CD4+ regulacijske T-stanice (Treg) i proizvodnju regulacijskih citokina: interleu-

TABLICA 1. MEHANIZAM DJELOVANJA ALERGENSKE IMUNOTERAPIJE U RAZVOJU IMUNOSNE TOLERANCIJE
TABLE 1. MECHANISMS OF IMMUNOLOGIC TOLERANCE MEDIATED BY ALLERGEN IMMUNOTHERAPY

Mehanizmi posredovani T-regulacijskim stanicama / T regulatory cells mediated mechanisms
Otpuštanje regulacijskih citokina (IL-10, TGF- β , IL-35) / Release of regulatory cytokines (IL-10, TGF- β , IL-35)
Indukcija tolerogenih DC-a / Induction of tolerogenic DCs subsets
Smanjenje broja ILC2 / Reduction of number of ILC2
Supresija aktivacije alergen-specifičnih Th2 limfocita / Suppression of allergen-specific Th2 lymphocytes activation
Smanjena ekspresija Fc ϵ RI na mastocitima / Downregulation of the expression of Fc ϵ RI receptors on mast cells
Smanjeno stvaranje alergen-specifičnih IgE protutijela / Decrease of allergen-specific IgE synthesis
Stimulacija B-stanica na proizvodnju alergen-specifičnih IgG4 protutijela / Promote B-cell production of IgG4 antibody
Mehanizmi posredovani B-regulacijskim stanicama / B regulatory cells mediated mechanisms
Otpuštanje regulacijskih citokina (IL-10, TGF- β) / Release of regulatory cytokines (IL-10, TGF- β)
Indukcija sinteze blokirajućih IgG4 protutijela / Induction the synthesis of IgG4 blocking antibodies
Inhibicija aktivacije i proliferacije efektorskih T-limfocita / Inhibition of the activation and proliferation of effector T lymphocytes
Supresija Th2 upalnog odgovora / Suppression of the Th2-dependent inflammation

Legenda / Legend: IL – interleukin, TGF – transformirajući čimbenik rasta / transforming growth factor, DC – dendritička stanica / dendritic cell, ILC2 – urođena limfoidna stanica tipa 2 / innate lymphoid cell type 2, Th2 – pomagačke stanice tipa 2 / T helper type 2, Fc ϵ RI – receptor visokog afiniteta za Fc regiju IgE / high-affinity receptor for the Fc region of IgE
Izvor / From: Del Giudice MM; Licari A, Brambilla I, Tosca MA, Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic Point of View. *Children* 2020;7:58-68.

kina 10 (IL-10), transformirajućeg čimbenika rasta β (TGF- β) i interleukina 35 (IL-35). Treg očituju molekule CTLA-4 (eng. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i PD1 (eng. *programed death-1 protein*) koje pridonose razvoju imunosne tolerancije i supresiji alergijskog odgovora.^{19,25-28} Treg suprimiraju pomagačke stanice tipa 2 (eng. *T-helper type 2, Th2*), eozinofile i bazofile i mogu potaknuti stvaranje alergen-specifičnih regulacijskih B-stanica (Breg). Takvo supresivno okruženje ograničava sintezu IgE, dok se istodobno potiče stvaranje alergen-specifičnih IgG4 i IgG2 protutijela.^{25,28,29} Populacije Breg stanica, NK (eng. *natural killer*) stanica i urođenih limfoidnih stanica (eng. *innate lymphoid cells, ILC*) pridonose razvoju i održanju alergen-specifične tolerancije.^{17,30}

Alergen-specifična IgG2 i IgG4 protutijela blokiraju vezanje sIgE protutijela na receptore mastocita i bazofila i kompetitivno vežu alergene isključujući ih iz interakcije sa sIgE protutijelom.²¹⁻²⁴ Posljedica je toga smanjenje ekspresije Fc ϵ RI i aktivacije mastocita i bazofila, te nakupljanje eozinofila u tkivima, što rezultira smanjenjem simptoma alergijske bolesti.^{23,24} Ovaj inhibicijski učinak na IgE može se mjeriti IgE-FAB testom (eng. *facilitated allergen binding assay*).³¹ Mehanizmi kojima AIT potiče razvoj imunosne tolerancije donekle se razlikuju s obzirom na put primjene: supkutana AIT inducira predominantno alergen-specifična protutijela klase IgG, dok sublingvalna AIT potiče alergen-specifična IgA protutijela (GRASS studija).²³ IgG2, IgG4, IgA1 i IgA2 protutijela koja neutraliziraju alergene, dokazana su u nazalnom sekretu tijekom primjene AIT-a.^{23,24}

Stvarna korist od liječenja AIT-om ovisi o složenoj interakciji bolesnika, alergije, strukturnih promjena u tkivima zbog alergijske upale, simptoma alergijske bolesti i primijenjenog alergenskog pripravka. Kod primjene AIT-a preporučuje se personalizirani pristup u odabiru bolesnika, pripravka alergena kao i načina primjene.²³ Personalizirani pristup i praćenje učinka liječenja mogli bi olakšati biološki markeri: *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* (Treg, B reg i dendritičke stanice) i *in vivo* biomarkeri (provokacijski testovi – najčešće nosni i uporabom komore za provokaciju).^{29,31,32}

Koncentracija ukupnih IgE protutijela ne korelira s kliničkim odgovorom na liječenje, no početni omjer sIgE/ukupni IgE mogao bi se iskoristiti kao prognostički biomarker kliničkog poboljšanja.^{29,31,33} Čini se da je u bolesnika koji su nakon četiri godine liječenja SLIT-om imali dobar odgovor na terapiju, omjer sIgE / ukupni IgE bio značajno viši u odnosu na bolesnike kod kojih nije bilo osjetnijeg kliničkog poboljšanja.³³ Koncentracija alergen-specifičnih IgG4 protutijela u serumu kontinuirano je visoka tijekom AIT-a, dobro korelira s kliničkim odgovorom na liječenje i pokazala se korisnim biomarkerom adherencije bolesnika.^{29,34} Test aktivacije bazofila (eng. *Basophil Activation Test, BAT*) protočnom citometrijom može pokazati smanjeno otpuštanje histamina nakon stimulacije alergenom i biti biomarker učinka AIT-a.³⁴ Ispitanici s dokazanom alergijskom preosjetljivošću na pelud trava kod kojih je proveden AIT, imali su znatno niži broj cirkulirajućih ILC2 stanica i porast IL-10 uz dobru korelaciju s kliničkim simptomima.³⁵ Nekoliko studija potvrdilo je važnu ulogu regulacijskih dendritičnih stanica (DCreg) u kočenju alergijske upale i postizanju tolerancije na alergen.^{20,36} Bolesnici s izvrsnim kliničkim odgovorom nakon četveromjesečne primjene

AIT-a, imaju povišenu ekspresiju DCreg i sniženu ekspresiju dendritičkih stanica tipa 2 (eng. *dendritic type 2 cells*, DC2) koje potiču diferencijaciju Th2 stanica.³⁶ S obzirom na ključnu ulogu limfocita T u pokretanju alergijske upale, očekivano se u dijela bolesnika nakon provedenog liječenja AIT-om nalazi smanjen broj perifernih Th2 i folikularnih pomagačkih T-stanica (eng. *T follicular helper*, Thf) te niža koncentracija citokina T2 endotipa.³⁷ Unatoč pojedinačnim dobrim korelacijama, do danas nema općeprihvaćenih biomarkera za praćenje ili predviđanje učinka AIT-a u kliničkoj praksi.

Način primjene imunoterapije

AIT se provodi supkutanim, epikutanim, sublingvalnim i oralnim putem. Supkutani i sublingvalni put dugi su niz godina u praktičnoj primjeni²⁷, oralni tek kraće vrijeme, a epikutani je još uvijek pokusnoj fazi.³⁸ O putu primjene AIT-a ovise doziranje, učinkovitost i nuspojave.³⁹

- Davanje alergena ispod kože (eng. *Subcutaneous Immunotherapy*, SCIT)⁴⁰

Supkutana imunoterapija ili davanje alergena injekcijom ispod kože u praksi se primjenjuje više od sto godina.⁴¹ SCIT podrazumijeva tjednu aplikaciju rastućih doza alergena, nakon čega slijedi faza održavanja putem mjesečnih aplikacija alergena u razdoblju od minimalno tri godine. Do sada je ovo najbolje opisana metoda primjene i vjerojatno najučinkovitija, ali je povezana s rizikom za, iako rijetke, ali ozbiljne sistemske alergijske reakcije.^{38,39} Lokalne su reakcije česte, a javljaju se kao crvenilo i oteklina na mjestu uboda. Od sustavnih reakcija mogu se javiti kihanje, nosna kongestija i urtikarija pa sve do anafilaksije. SCIT se primjenjuje u liječenju alergije na otrov opnokrilaca te u respiracijskim alergijskim bolestima.

- Davanje alergena pod jezik (eng. *Sublingual Immunotherapy*, SLIT)

SLIT se primjenjuje uzimanjem alergena pod jezik u obliku kapi ili brzo topljivih tableta, najčešće na dnevnoj osnovi.^{38,40} Iako prema kliničkim ispitivanjima i iskustvima iz stvarnog života pokazuje nešto slabiji i kratkotrajniji klinički učinak, SLIT ima izvrstan sigurnosni profil i zato je često izbor liječenja u pedijatrijskih bolesnika.^{42,43} Prvu dozu lijeka bolesnik mora dobiti u zdravstvenoj ustanovi pod nadzorom liječnika, a terapija se potom nastavlja kod kuće. Međutim, adherenciju bolesnika potrebno je kontinuirano provjeravati budući da je ona slabija nego kod SCIT-a³⁸, a neki alergeni još uvijek nisu dostupni za ovaj oblik primjene.

Usporedba SCIT-a i SLIT-a prikazana je tablici 2.

- Davanje alergena na usta (eng. *Oral administration and swallowing – Oral immunotherapy – OIT*)

Počeci oralne imunoterapije vežu se uz respiratorne alergene, no kako je većina respiratornih alergena lako

TABLICA 2. USPOREDBA SCIT-A I SLIT-A
TABLE 2. COMPARISON OF SCIT AND SLIT

Usporedba SCIT-a i SLIT-a / Comparison of SCIT and SLIT		
	SCIT	SLIT
Učinkovitost / Efficacy	✓✓✓	✓✓
Učinkovitost u sezonskom ARC-u / Efficacy in seasonal ARC	✓✓	✓✓✓
Učinkovitost u cjelogodišnjem ARC-u / Efficacy in perennial ARC	✓	✓✓
Prevenција astme / Prevention of asthma	✓✓	✓✓
Sigurnost / Safety	✓✓	✓✓✓
Jednostavnost primjene / Ease of use	✓	✓✓✓
Adherencija / Adherence	✓✓✓	✓
Dugotrajnost učinka / Long-term efficacy	✓✓✓	✓✓

Legenda / Legend: SCIT – supkutana imunoterapija / subcutaneous immunotherapy, SLIT – sublingvalna imunoterapija / sublingual immunotherapy, ARC – alergijski rinokonjunktivitis / allergic rhinoconjunctivitis

Izvor / From: Dorouchi A, Imam K, Garcia Lloret M. Allergen Immunotherapy in Pediatric Respiratory Allergy. *Curr Treat Options Allergy* 2021;8:147-60.

probavljiva, učinkovitost je evidentirana samo u slučajevima inkapsuliranih respiratornih alergena, što se ne primjenjuje u praksi. OIT se primjenjuje prvenstveno u liječenju alergije na hranu.^{38,39} Mehanizam djelovanja sličan je kao u SCIT-u, OIT potiče stvaranje alergen-specifičnih IgG protutijela, ali mijenja i stanični imunosni odgovor na alergene i tako potiče razvoj tolerancije. Nedostatak je česta pojava sistemskih neželjenih alergijskih reakcija.

U fazi su istraživanja i drugi alternativni načini primjene AIT-a i alergena.²⁷

- Apliciranje alergena na kožu (eng. *Epicutaneous administration on stripped skin – Epicutaneous immunotherapy – EPIT*)

Cilj EPIT-a bio je smanjiti mogućnost ozbiljnih neželjenih štetnih događaja tijekom primjene AIT-a. S obzirom na prisutnost velikog broja stanica za predočavanje antigena u epidermisu, epikutanom aplikacijom alergena omogućen je kontakt imunosnog sustava s alergenima, ali je reduciran rizik za sustavne alergijske reakcije. Primjenjuje se putem flastera s apsorbiranim alergenom, koji mogu biti u kontaktu s kožom nekoliko sati, pri čemu su izbjegnuti strah i nelagoda od uboda.²⁷ Međutim, dosadašnja istraživanja vezana uz kikiriki govore o vrlo skromnom učinku na razvoj imunosne tolerancije, dok klinička dobrobit za pacijente još nije dokazana.

- Ultrazvukom vođeno davanje AIT-a u potkožne limfne čvorove (eng. *Ultrasound guides injection*)

into subcutaneous lymphnode – Intralymphatic immunotherapy – ILIT)

Izravnim apliciranjem alergena u limfni čvor koji je bogat imunskim stanicama, dolazi do brzog generiranja tolerogenog T i B-staničnog odgovora s istodobnim ograničenjem IgE posredovane reakcije.³⁹ ILIT smanjuje broj potrebnih injekcija, ukupnu dozu primljenog alergena i trajanje terapije.²⁷ Međutim, metoda primjene u ovom obliku AIT-a jest složenija, alergenski pripravci nisu komercijalno dostupni, a klinička učinkovitost se još uvijek ispituje.

Indikacije za primjenu AIT-a

AIT se najdulje primjenjuje u liječenju alergijskih respiratornih bolesti, prvenstveno ARC-a i astme, te je indicirana u liječenju bolesnika koji su imali sistemsku alergijsku reakciju na otrov opnokrilaca.²⁷ Sve više se primjenjuje, posebice u pedijatrijskoj populaciji, u liječenju alergije na hranu. Zasad nije indicirana u bolesnika u kojih je atopijski dermatitis jedina manifestacija atopijskog fenotipa.

Alergijski rinokonjunktivitis (ARC): AIT se preporučuje u bolesnika s ARC-om koji imaju dokazanu senzitivaciju (pozitivan kožni ubodni test, eng. *Skin prick test*, SPT, i/ili povećana koncentracija sIgE) na jedan ili više klinički relevantnih inhalacijskih alergena. Primarno se preporučuje bolesnicima koji imaju izražene kliničke simptome i narušenu kvalitetu života unatoč redovitom uzimanju lijekova i izbjegavanju pokretača simptoma. Zbog svojeg dokazanog učinka na modulaciju imunskog odgovora, također se preporučuje u bolesnika s ARC-om radi mogućeg smanjenja rizika za razvoj astme.⁴⁴

Astma: AIT se preporučuje u 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.⁴⁵ U bolesnika s astmom primjenjuju se i SCIT i SLIT. Ne preporučuje se primjena AIT-a u bolesnika s teškom astmom i nekontroliranom astmom.^{46,47}

Anafilaksija na otrov opnokrilca: AIT otrovom opnokrilca (eng. *Venom Immunotherapy*, VIT) najuspješnija je klinička primjena AIT-a u alergijskim bolestima. Indikacija za VIT je sustavna, za život opasna alergijska reakcija na ubod opnokrilca uz dokazanu senzitivaciju na otrov opnokrilca kožnim testovima, specifičnim IgE ili BAT-om.¹¹

Alergija na hranu: IgE posredovana alergija na hranu postaje sve veći problem na globalnoj razini. Kod alergije na kravlje mlijeko, jaje i kikiriki, OIT-om se dokazano postiže desenzitizacija (privremeno stanje kliničke nereaktivnosti koje ovisi o kontinuiranoj izloženosti alergenu) i tolerancija (trajna kliničke nereaktivnost kod pacijenata s alergijom na hranu nakon uspješne imunoterapije) odnosno podiže prag toleran-

cije na navedene alergene. Važno je istaknuti da nakon što se postigne desenzitizacija, reaktivnost na alergen ponovno brzo raste kod većine pacijenata u nedostatku njegove redovite konzumacije, što sugerira da bi većina bolesnika koji su započeli OIT trebali nastaviti s imunoterapijom na neodređeno vrijeme u cilju trajne kliničke nereaktivnosti.^{48,49}

Primarna i sekundarna prevencija: Primjena AIT-a u primarnoj i sekundarnoj prevenciji alergijskih bolesti svakako je obećavajuća metoda za upravljanje alergijskim bolestima, no zasad još uvijek samo u okviru znanstvenih istraživanja i rasprava. Prevencija razvoja atopijske bolesti u zdrave osobe s nasljednom predispozicijom i alergijskom senzitivacijom i prije pojave kliničkih simptoma bolesti, budućnost je upravljanja ovim bolestima i planiranja zdravstvenih strategija u budućnosti. U djece s izoliranim alergijskim rinitisom AIT može smanjiti rizik nastanka alergijske na rok od 10 godina – PAT studija (Preventive Allergy Treatment).⁵⁰

Kontraindikacije AIT-a

Kontraindikacije za primjenu AIT-a mogu biti apsolutne i relativne i prikazane su u tablici 3.

Kontraindikacije treba razmotriti na individualnoj razini i procijeniti potencijalnu korist liječenja u odnosu na moguće rizike za pojedinog bolesnika.

AIT u AR/ARC i astmi

AIT u alergijskom rinitisu / alergijskom rinokonjunktivitisu

Alergijski rinitis/rinokonjunktivitis (AR/ARC) najčešća je bolest alergijskog spektra, koja zahvaća sluznicu nosa i konjunktive. Dijagnoza se postavlja na temelju pojave tipičnih kliničkih simptoma nakon izlaganja jednom ili više alergena uz potvrdu IgE senzitivacije na pretpostavljeni alergen (SPT i/ili sIgE). Simptomi mogu varirati s obzirom na uzročni alergen, pa se pojavljuju sezonski ili tijekom cijele godine, također mogu biti intermitentni i perzistenti. S obzirom na težinu, razlikujemo blage, umjerene i teške simptome koji znatno narušavaju kvalitetu života. Cilj je liječenja ublažavanje alergijske upale, što dovodi do ublažavanja simptoma. AIT je indiciran u liječenju AR/ARC u bolesnika s umjerenim/teškim simptomima unatoč primjeni mjera izbjegavanja alergena i farmakoterapiji (sistemni i lokalni antihistaminici, intranazalni kortikosteroidi i antagonisti leukotrijenskih receptora), koji narušavaju dnevne aktivnosti i ometaju san. AIT se može razmotriti i u bolesnika s blažim simptomima, radi dugoročnog povoljnog učinka AIT-a na simptome AR/ARC i mogućnost prevencije astme.⁵⁰ Prvi korak u indiciranju AIT-a jest uočavanje bliske veze

TABLICA 3. APSOLUTNE I RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE ZA AIT
 TABLE 3. ABSOLUTE AND RELATIVE CONTRAINDICATIONS FOR AIT

Kontraindikacije / Contraindications	
Apsolutne / Absolute	Relativne / Relative
Nekontrolirana ili teška astma / Uncontrolled or severe asthma	Djelomično kontrolirana astma / Partially controlled asthma
Aktivna sustavna autoimuna bolest (bez odgovora na terapiju) / Active systemic autoimmune disease (without response to therapy)	Autoimunosna bolest u remisiji / Autoimmune disease in remission
Aktivna maligna bolest / Active malignant disease	Beta-blokatori kod AIT-a inhalacijskim alergenima / Beta-blockers in AIT with inhaled allergens
Početak AIT-a tijekom trudnoće / Initiation of AIT during pregnancy	Kardiovaskularne bolesti kod AIT-a inhalacijskim alergenima / Cardiovascular diseases in AIT with inhaled allergens
Dob između 0 i 2 godine / Age between 0 and 2 years	Dob između dvije i pet godina / Age between two and five years
	Imunodeficijencije (primarne i sekundarne) / Immunodeficiencies (primary and secondary)
	Imunosupresijska terapija / Immunosuppressive therapy
	Kronične infekcije / Chronic infections
	Ozbiljne sustavne neželjene reakcije na AIT u anamnezi pacijenta / Serious systemic adverse reactions to AIT in the patient's history
	Teške psihijatrijske bolesti / Severe psychiatric illnesses

Legenda / Legend: AIT – alergenska imunoterapija / allergen immunotherapy

Izvor / From: 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.

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, i sur. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):765-98.

Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubl P, Böing S, Brehler R, i sur. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: *Allergol Select.* 2022;6:167-232.

Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):276-88.

Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, C Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, i sur. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70(8):897-909.

Huang HJ, Campana R, Akinfenwa O, Curin M, Sarzsinszky E, Karsonova A, i sur. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? *Front Immunol.* 2021 Feb 12;11:594978.

Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, i sur. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 2011;127(1 Suppl):S1-S55.

između pojave simptoma i izloženosti nekom alergenu. U drugom koraku alergen treba identificirati testovima senzitivizacije (SPT i/ili sIgE). U polisenzitiviziranih bolesnika nerijetko je teško odrediti uzročni alergen. Tada se možemo osloniti na molekularnu dijagnostiku i /ili provokacijske testove suspektim alergenom.

Sustavni pregled i meta-analiza Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju iz 2017. godine (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), sugeriraju kako su i sublingvalni i subkutani putevi primjene AIT-a učinkoviti u liječenju AR/ARC.⁵⁴ Kratkoročna učinkovitost tijekom provođenja AIT-a uočljiva je po ublažavanju simptoma i smanjenju potrebe za lijekovima. Za sezonski AR/ARC, preporučuje se primjena SCIT-a prije i tijekom sezone uzročnog alergena, dok malobrojna istraživanja sugeriraju da bi kontinuirana terapija tijekom cijele godine imala veću učinkovitost.^{40,55} SCIT se može provoditi nativnim ili modificiranim alergenim ekstraktima (alergoidi/polimerizirani ekstrakti), a dosad nema poredbenih istraživanja učinkovitosti. SLIT se u liječenju sezonskog AR/ARC primjenjuje ili kontinuirano tijekom cijele godine, ili sezonski, uz preporučeni početak 2 – 4 mjeseca prije sezone cvjetanja i nastavak tijekom sezone polinacije uzročnog alergena. SLIT se može primijeniti u obliku brzo raspadljivih tableta ili vodene otopine/kapi koje se primjenjuju pod jezik, zadržavaju u ustima tijekom najmanje 1 minute i potom progutaju. SLIT alergenima grinje iz kućne prašine u obliku raspadljivih tableta, ima dokumentiranu kratkoročnu učinkovitost u kontroli simptoma cjelogodišnjeg AR-a u djece.^{12,56,57} Niža je razina dokaza o učinkovitosti SLIT-a alergenima grinje iz kućne prašine u obliku vodene otopine.⁵⁸⁻⁶²

Obilježja alergenskog ekstrakta koja mogu utjecati na učinkovitost AIT-a za AR

Pri odabiru preparata za AIT, treba uvijek odabrati standardizirani alergenski pripravak, dok se oblik pripravka za SLIT (vodena otopina vs raspadljive tablete) bira prema dokazima o učinkovitosti u kliničkim istraživanjima. Do sada je dokumentirana kratkoročna učinkovitost AIT-a za niz inhalacijskih alergena: grinju iz kućne prašine, peludi trava, stabala i korova, dok su za plijesni dokazi o učinkovitosti izrazito heterogeni.⁵⁴ I mješavine homolognih alergena (uobičajeno mješavina peludi trava ili mješavina peludi stabala) dokazano su učinkovite.⁵⁴ Europska medicinska agencija (European Medicines Agency, EMA), kao i EAACI, preporučuju isključivo mješavine homolognih alergena, u koje ne bi trebalo dodavati alergene s enzimatskom aktivnosti (npr. alergeni grinje).^{40,63} Ako je indicirano, nehomologni se alergenski ekstrakti primjenjuju odvojeno.

Obilježja bolesnika koja mogu utjecati na učinkovitost AIT-a za AR

Većina bolesnika s AR/ARC ima senzitivizaciju na više inhalacijskih alergena. S obzirom na ovu činjenicu, razlikujemo dva fenotipa u bolesnika: i) klinički simptomi nakon izlaganja samo jednom alergenu unatoč polisenzitivizaciji; ii) klinički simptomi nakon izlaganja većem broju alergena uz polisenzitivizaciju. AIT s pojedinačnim alergenskim ekstraktom učinkovit je kod prvog fenotipa,⁶⁴ dok je manje učinkovit ili neučinkovit u drugom fenotipu.⁶⁵⁻⁶⁶ U prvom fenotipu, u kojemu samo jedan alergen pokreće simptome unatoč polisenzitivizaciji, upravo se taj alergen primjenjuje u AIT-u. U bolesnika koji su polisenzitivizirani i alergični na homologne alergene, preporučuje se AIT provoditi mješavinom homolognih alergena, dok se u polisenzitiviziranih i alergičnih na nehomologne alergene preporučuju odvojeni preparati za AIT.⁶⁷ AIT je u liječenju AR/ARC potrebno primjenjivati tijekom minimalno tri godine, s ciljem postizanja dugoročnog učinka i nakon prekida liječenja.

Neželjeni učinci AIT-a u AR/ARC

SCIT je sigurna i dobro podnošljiva terapija ako se primjenjuje prema indikacijama koje postavi medicinski educirano osoblje koje zna prepoznati i liječiti simptome alergijske reakcije/anafilaksije. Neželjene reakcije mogu biti lokalne i sustavne. Sustavne variraju od blagih mukokutanih do anafilaksije.

Učestalost sistemskih reakcija varira od 0,1% do 2,1%⁶⁸, uz opisane pojedinačne smrtno ishode.⁶⁹⁻⁷¹ Nakon primjene SCIT-a nužno je nadzirati bolesnika najmanje 30 minuta jer više od 80% neželjenih reakcija nastaje u tom periodu. Rizični čimbenici povezani sa sistemskim neželjenim reakcijama jesu interkurentna infekcija, nekontrolirana astma, mastocitoza, terapija beta-blokatorima, tjelesna aktivnost visokog intenziteta i predoziranje.⁴⁴ Lokalne reakcije uključuju svrbež, crvenilo i oteklinu na mjestu primjene, a mogu se ublažiti prethodnom primjenom antihistaminika. SLIT ima značajno manje teških neželjenih reakcija, iako je opisana i mogućnost anafilaksije.⁷² Sistemske reakcije su rijetke (1,1%).⁷³⁻⁷⁴ Lokalne reakcije koreliraju s dozom, javljaju se s učestalošću od 40 do 75%, a klinički se prikazuju lokalnim reakcijama sluznice (svrbežom i oteklinom sluznice, iritacijom ždrijela) ili bolovima u trbuhu. Obično se javljaju tijekom inicijalne faze primjene SLIT-a, najčešće su blage i prolazne te se mogu prevenirati prethodnom primjenom antihistaminika.

AIT u alergijskoj astmi

U dječjoj dobi astma je pretežno potaknuta upalom tipa 2 (alergijska upala). Zastupljenost alergijske senzitivizacije iznosi od 30 do 79% (neka istraživanja procje-

njuju senzitivizaciju, druga simptomatsku alergijsku bolest).⁷⁵⁻⁷⁷ U dijagnostičkoj obradi astme, nužna je procjena uloge alergijske senzitivizacije, između ostalog i radi mogućnosti dodatnog liječenja AIT-om uz farmakoterapiju.

Grinje iz kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) najčešći su alergeni unutrašnjih prostora i najčešće su povezani s astmom. Longitudinalna praćenja pokazuju kako senzitivizacija na grinje iz kućne prašine prethodi polisenzitivizaciji⁷⁸, a temeljem anamnestičkih podataka zaključujemo postoji li povezanost između izlaganja grinjama i pogoršanja astme. Sustavni pregledi literature upućuju na kratkoročnu učinkovitost AIT-a u alergijskoj astmi na smanjenje simptoma i potrebe za lijekovima,⁴⁵ ali zaključci još nisu jednoznačni.⁴⁵ Pojedine studije upućuju na poboljšanje kvalitete života i smanjenje bronhalne hiperreaktibilnosti, ali bez značajnog učinka na plućnu funkciju.⁴⁵ I SCIT i SLIT pokazuju dugoročni povoljan učinak na smanjenje simptoma astme i pet godina nakon završetka terapije.⁷⁹ Smjernice EAACI preporučuju primjenu AIT-a u djece s alergijskom astmom uzrokovanom senzitivizacijom na grinje iz kućne prašine u obliku SCIT-a ili SLIT-a (vodena otopina/kapi) kao dodatnu terapiju uz medikamentozno liječenje, s ciljem ublažavanja simptoma i smanjenja potrebe za lijekovima, prvenstveno inhalacijskim kortikosteroidima.⁴⁵ Tablete SLIT-a koje sadrže alergene kućne prašine dokazano su učinkovite u odraslih, a u tijeku su studije u adolescentnoj i dječjoj populaciji.^{45,79} Prema preporuci Globalne inicijative za astmu iz 2023. godine (Global Initiative for Asthma, GINA), alergenska imunoterapija dodaje se u liječenje astme udružene s alergijskim rinitisom ako astma nije kontrolirana niskom do srednjim dozom inhalacijskog kortikosteroida, uz uvjet da je FEV1 >70%. S obzirom na jednostavnost primjene, preporučuje se SLIT.⁸⁰

Učinak AIT-a u astmi uočava se već tijekom prve godine primjene, a liječenje se provodi ukupno 3 godine s ciljem postizanja dugotrajne učinkovitosti. Nema dokaza o prednosti petogodišnje terapije u odnosu na trogodišnju.⁴⁵

AIT je u astmi udružen s umjerenim rizikom neželjenih događaja (SLIT i SCIT). Teški sistemni neželjeni događaji većinom su vezani uz SCIT, a prema studijama uključenim u sustavni pregled EAACI, nisu zabilježeni smrtni ishodi.⁸¹ Učinkovitost i sigurnost SCIT-a u astmi povećava istodobna primjena omalizumaba.⁷⁹

AIT u alergiji na otrov opnokrilaca

Jedna četvrtina svih anafilaksija sa smrtnim ishodom uzrokovana je alergijom na otrov opnokrilca.⁸²⁻⁸⁴ Reakcije nakon uboda opnokrilaca mogu biti blage lokalne reakcije koje najčešće nisu posredovane IgE pro-

TABLICA 4. RIZIK BUDUĆIH SISTEMSKIH REAKCIJA NAKON UBODA OPNOKRILCA I INDIKACIJE ZA ALERGENSKU IMUNOTERAPIJU OTROVOM OPNOKRILCA

TABLE 4. CHANCE OF FUTURE SYSTEMIC STING REACTION AND INDICATION FOR VENOM IMMUNOTHERAPY

Rizik budućih sistemskih reakcija / Risk of future systemic reactions			
Prijajšnje reakcije na ubod opnokrilca / Previous reactions to insect stings			VIT
	Bilo kakva reakcija / Any reaction	Teška / Severe	
Za život opasne / Life-threatening	50-75%	30%	da / Yes
Umjerene sistemske / Moderate systemic	30-50%	10%	da / Yes
Kožne sistemske / Skin systemic	5-15%	<5%	nije nužno* / Not necessary*
Velike lokalne / Large local	5-10%	≤5%	nije nužno* / Not necessary*

Legenda / Legend: VIT – imunoterapija otrovom opnokrilca / venom immunotherapy; * Nije nužno, ali se može razmotriti u slučaju pojačane izloženosti i narušene kvalitete života. / Not necessary, but can be considered in case of increased exposure and impaired quality of life.

Izvor / From: Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2022;43(4):339-43.

tutijelima, zatim velike lokalne reakcije promjera ≥ 10 cm koje traju dulje od 24 sata i mogu biti praćene sistemskim simptomima (IgE i ne IgE posredovane), blage sistemske alergijske reakcije – generalizirane kožne reakcije (crvenilo, urtikarija, angioedem, osim angioedema jezika i grkljana), i konačno, umjerene do teške sistemske reakcije koje se očituju umjerenim do teškim respiratornim, kardiovaskularnim i/ili gastrointestinalnim (GI) simptomima.⁸⁵ Rizik je budućih anafilaksija veći u onih bolesnika koji su već imali teže sistemske reakcije i kreće se od 25% kod onih s prijašnjim umjerenim reakcijama do čak 75% kod onih s prijašnjim za život opasnim anafilaksijama (Tablica 4).¹¹

Alergijska senzitivacija na opnokrilce može se dokazati kožnim testiranjem, mjerenjem sIgE na alergene opnokrilca ili BAT-om. S obzirom na visoku učestalost asimptomatske senzitivacije (27 – 40% odrasle populacije), nije indicirano određivanje sIgE na otrov opnokrilca kod djece koja nisu imala alergijsku reakciju nakon uboda, pa čak ni zbog podatka o alergiji na opnokrilce u obitelji. Ne preporučuje se ni u slučaju lokalnih reakcija ili generaliziranih kožnih reakcija, s obzirom na nizak rizik budućih sistemskih reakcija u ovakvim slučajevima.⁸⁶ VIT učinkovito prevenira velike lokalne reakcije, sistemske alergijske reakcije i anafilaksiju nakon uboda pčele, ose i stršljena. Učinkovi-

tost VIT-a u prevenciji sistemskih reakcija kod osoba alergičnih na otrov pčele i ose jest različita i kreće se 77 – 84% za otrov pčele i 91 – 96% za otrov ose, a razlozi postojanja ove razlike još uvijek nisu potpuno razjašnjeni. U dječjoj populaciji VIT je indiciran u slučaju prijašnje umjerene do teške sistemske reakcije nakon uboda uz dokazanu senzitivaciju na otrov opnokrilca (kožni test, sIgE ili BAT). VIT se rutinski ne primjenjuje u djece s asimptomatskom senzitivacijom (čak ni u slučaju pozitivne obiteljske anamneze), ali može se razmotriti u odraslih bolesnika s generaliziranim kožnim reakcijama ili učestalim lokalnim reakcijama koje zahtijevaju liječenje, kao i u bolesnika s mastocitozom.⁸⁷

Kod svakog bolesnika u kojeg se planira liječenje VIT-om preporučuje se odrediti bazičnu serumsku triptazu i isključiti mastocitozu. Inicijalnu fazu VIT-a optimalno je započeti protokolom *rush* (primjenom 3-4 doze alergena u danu, čime se tijekom nekoliko sati ili jednog dana dolazi do doze održavanja) koji ima jednako ili manje sistemskih reakcija nego konvencionalni protokoli. Lokalne su reakcije na mjestu primjena alergena česte, no one nisu rizični čimbenik za sistemske reakcije. Sistemske se reakcije tijekom VIT-a javljaju u 5 – 15% bolesnika, većinom su blage i ne zahtijevaju dodatno liječenje, osim antihistaminika. Premedikacija antagonistima histaminskih H1 receptora tijekom inicijalne faze može biti učinkovita u prevenciji lokalnih reakcija, blagih sistemskih reakcija, ali i mogućeg poboljšanja kliničkog ishoda.¹¹

Dugogodišnje iskustvo u primjeni VIT-a pokazuje da liječenje provedeno tijekom 5 godina, pruža dugoročnu zaštitu.⁸⁸ U slučaju blagih i umjerenih reakcija na ubod opnokrilca, može biti dovoljna i 3-godišnja terapija, a doživotnu terapiju treba razmotriti u bolesnika s teškim inicijalnim sistemskim reakcijama, u bolesnika koji reagiraju sistemskim alergijskim reakcijama tijekom primjene VIT-a, u bolesnika s povišenom bazičnom triptazom i u bolesnika alergičnih na otrov pčele koji imaju visok rizik budućih uboda (npr. pčelari).¹¹ U slučaju potrebe za doživotnom primjenom, produljenje intervala između injekcija na 3 mjeseca u fazi održavanja ne smanjuje njegovu učinkovitost.⁸⁹⁻⁹⁰

Alergenska imunoterapija u liječenju bolesnika s alergijom na hranu

Alergenska imunoterapija jedina je potencijalno kurativna metoda liječenja alergije na hranu, za razliku od dosad primjenjivanih mjera izbjegavanja alergena i simptomatskog liječenja alergijskih reakcija izazvanih hranom.⁹¹⁻⁹² Konačni cilj imunoterapije specifične za alergen hrane (eng. *Food allergen immunotherapy* FA-AIT) jest modulacija imunskog odgovora i postizanje tolerancije (eng. *sustained unresponsiveness*, SU) što podrazumijeva konzumaciju alergene hrane bez

TABLICA 5. USPOREDBA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI ORALNE IMUNOTERAPIJE (OIT), EPIKUTANE IMUNOTERAPIJE (EPIT), TE SUBLINGVALNE IMUNOTERAPIJE (SLIT) U LIJEČENJU ALERGIJE NA HRANU

TABLE 5. COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORAL IMMUNOTHERAPY (OIT), EPICUTANEOUS IMMUNOTHERAPY (EPIT), AND SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY (SLIT) IN THE TREATMENT OF FOOD ALLERGY

AIT	OIT	EPIT	SLIT
Doze alergena / Allergen dose	+++	+	++
Učinkovitost / Efficiency	+++	++	++
Neželjene reakcije / Adverse reactions	+++	+	++

Legenda / Legend: AIT – alergenska imunoterapija / allergen immunotherapy, OIT – oralna imunoterapija / oral immunotherapy, EPIT – epikutana imunoterapija / epicutaneous immunotherapy, SLIT – sublingvalna imunoterapija / sublingual immunotherapy

Izvor / From: 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.

Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:111.

Muraro A, de Silva D, Halcken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, i sur; GA2LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA2 LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* 2022;15:100687.

Xiong L, Lin J, Luo Y, Chen W, Dai J. The Efficacy and Safety of Epicutaneous Immunotherapy for Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:170–82.

Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, i sur.. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1133–47.

pojave alergijskih simptoma unatoč razdoblju prestanka primjene alergena.^{91–93} Kako se postizanje trajne tolerancije na hranu pokazalo nedostižnim u većini studija, cilj većine dostupnih tretmana jest postići desenzitizaciju, tj. povišiti prag reakcije na alergen iz hrane tijekom FA-AIT. Viši prag alergije može spriječiti reakcije koje se javljaju zbog slučajnog izlaganja alergenu i važan je cilj za bolesnike i roditelje kojima je zbog straha od anafilaksije i smrti ozbiljno narušena kvaliteta života.⁹³

AIT se u bolesnika s alergijom na hranu može provoditi na više načina – oralno, sublingvalno, epikutano i supkutano. Najčešće se primjenjuje oralna imunoterapija (OIT).^{92–93} Primjena epikutane i sublingvalne imunoterapije na hranu još je na razini kliničkih istraživanja. Epikutana imunoterapija (EPIT) pokazuje značajnu učinkovitost u usporedbi s placebom, nešto bolju u liječenju alergije na kikiriki nego na proteine kravljeg mlijeka, uz dobru podnošljivost i malo nuspojava.⁹⁴ Sustavni pregled i meta-analiza glede primjene sublingvalne imunoterapije (SLIT) u liječenju alergije na hranu, pokazali su značajnu učinkovitost u usporedbi s placebom, ali manju u usporedbi s OIT-om.^{91–95} Uobičajene doze proteinskog alergena koje se daju tijekom SLIT-a jesu manje, te su posljedično i nuspojave

rjeđe nego u OIT-u, s blagim sistemskim reakcijama. Usporedivost učinkovitosti i sigurnosti OIT-a, EPIT-a, SLIT-a prikazana je u tablici 5.

Supkutana primjena u liječenju alergije na hranu uglavnom je napuštena zbog visokog rizika od pojave neželjenih, sistemskih reakcija.^{91–93}

Oralna imunoterapija

OIT se provodi primjenom postupno rastućih doza alergena iz hrane oralnim putem, s ciljem povišenja praga reaktivnosti i/ili postizanja trajne tolerancije u bolesnika s trajnim alergijama na hranu. Učinkovitost OIT-a je bolja ako se provodi postupno, dulje vrijeme, te kada se započne u mlađoj životnoj dobi.^{92,93,96,97} Uzimajući u obzir da mnoga djeca s alergijama na kravlje mlijeko ili jaje spontano razviju toleranciju tijekom predškolske dobi, razumno je predložiti početak OIT-a od dobi 4 – 5 godina.^{91,93,96} Do sada se OIT provodio korištenjem uglavnom svježim namirnicama ili domaćom hranom, osim u liječenju alergije na kikiriki.⁹⁸

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA), a poslije i Europska medicinska agencija (EMA) odobrile su alergen kikirikija (*Arachis hypogaea*) u prahu, zaštićenog imena PALFORZIA™, koji je standardizirani proizvod za oralnu imunoterapiju u bolesnika s alergijom na kikiriki.⁹⁹ Indiciran je za ublažavanje alergijskih reakcija, uključujući anafilaksiju, koje se mogu pojaviti kod slučajnog izlaganja kikirikiju bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s potvrđenom dijagnozom alergije na kikiriki. FDA zahtijeva da PALFORZIA™ bude dostupna samo u okviru strategije procjene i ublažavanja rizika (eng. Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS). Dijete koje prima PALFORZIA™ mora izbjegavati kikiriki u hrani. PALFORZIA™ je kontraindicirana u bolesnika s nekontroliranom astmom i eozinofilnim ezofagitisom te drugim eozinofilnim gastrointestinalnim bolestima.⁹⁹

Protokoli primjene OIT-a

Prije početka OIT-a potrebno je učiniti oralni provokacijski test (eng. *oral food challenge*, OFC) (zlatni standard je dvostruko slijepi, placebom kontrolirani oralni provokacijski test hranom (DBPCFC)) kako bi se utvrdio prag reakcije na određenu namirnicu. Uobičajena shema davanja uključuje fazu postupnog povećanja doze (eng. *build up*) i fazu održavanja. Obično se započinje s vrlo malom dnevnom dozom hrane (npr. 3 – 6 mg proteina iz hrane) i postupno se napreduje (obično svaka dva do tri tjedna) do doze održavanja (npr. 300 mg ili, ovisno o hrani i ciljevima, do 1 do 2 g proteina dnevno) tijekom nekoliko mjeseci (1 – 3 mjeseca). Početna doza i svako povećanje doze daju se pod kliničkim nadzorom (obično uz 60-minutno razdoblje promatranja nakon primijenjene doze), dok se ostatak dnevnih doza tijekom faze povećanja doze i terapije

održavanja primjenjuje kod kuće. Alergena hrana obično se uzima u isto doba dana (za primjenu kod kuće poželjna je večer), nakon obroka ili obilnog međuobroka. Hrana uključena u OIT u pravilu se inače strogo izbjegava u prehrani tijekom trajanja OIT-a. Svakom bolesniku na terapiji OIT-om također se propisuje autoinjektor adrenalina, daju upute o njegovoj uporabi i detaljan plan hitnog liječenja anafilaksije.^{93,95,96}

Trenutno ne postoji međunarodno validirani protokol s optimalnim doziranjem i trajanjem terapije, što je jedan od glavnih razloga zašto FDA traži da se PALFORZIA™ primjenjuje u okviru REMS-a. Protokoli davanja nerijetko se prilagođavaju svakom bolesniku (personalizirani pristup) i po potrebi se modificiraju zbog nuspojave.^{93,95,96}

Učinkovitost i sigurnost OIT-a

Primarni ishodi koji se tipično mjere u OIT studijama su desenzitizacija i trajna nereaktivnost (SU) na alergen iz hrane. Desenzitizacija na proizvoljno odabranu dozu hrane - u rasponu od male porcije (npr. 300 mg) do uobičajene veličine porcije hrane - testira se oralnim provokacijskim pokusom uz nastavak doziranja održavanja. SU se testira OFC-om na hranu nakon prekida OIT-a u vremenskom razdoblju koje varira od 2 do 52 tjedna (obično 4 do 16 tjedana).

Pokazalo se da OIT kikirikijem, jajima i mlijekom desenzitizira približno od 60 do 80% ispitivanih bolesnika.^{100,101,102} Stope desenzitizacije na drugu hranu nisu još dostatno dokumentirane, a neki dokazi sugeriraju da OIT nije jednako učinkovit kod svake nutritivne alergije. OIT kikirikijem i mlijekom rezultira trajnom tolerancijom u 30 – 70% bolesnika ako se redovito uzima, i to većom što je trajanje terapije duže.^{96,100,103} Dosadašnji podatci odnose se na 24-mjesečnu redovitu terapiju. Pretpostavlja se da će za većinu bolesnika koji su provodili OIT biti potrebna redovita izloženost alergenoj hrani kako bi se imunološka tolerancija (stanje desenzitizacije) trajno održavala.¹⁰⁴

Nuspojave OIT-a

Najčešće nuspojave uključuju simptome vezane uz gastrointestinalni trakt. Tipični simptomi uključuju povraćanje, mučninu i bol u trbuhu. Neki bolesnici mogu razviti eozinofilni ezofagitis (EoE), no još nije jasno je li EoE uzrokovan terapijom, a obično nestaje nakon prekida OIT-a. Ostale česte nuspojave uključuju oralni svrbež, osip, koprivnjaču, oticanje, *wheezing* i anafilaksiju.^{94,95,105} Bolesnici koji se liječe OIT-om imaju veći rizik anafilaksije (RR 3.12, 95% CI 1.76-5.55; RD 15.1%), češće anafilaksije (IRR 2.72, 95% CI 1.57-4.72; RD 12.2%) i češću potrebu za adrenalinom (RR 2.21, 95% CI 1.27-3.83; RD 4.5%) tijekom *build up* faze i faze održavanja, u odnosu na bolesnike koje se

ne liječe OIT-om.¹⁰⁶ U jednom retrospektivnom pregledu, tijekom OIT-a kikirikijem, učestalost reakcija koje su zahtijevale primjenu adrenalina bila je 0,7 na 1000 povećavajućih doza i 0,2 na 1000 doza održavanja.¹⁰⁷

Biološki lijekovi i adjuvansi u OIT-u

Kako je OIT povezan s razmjerno visokim rizikom nuspojave, traže se dodatne mogućnosti povećanja podnošljivosti ovog liječenja, ponajprije primjenom bioloških lijekova. Prema dostupnim istraživanjima, primjena biološke terapije za vrijeme OIT-a povećava sigurnosti i učinkovitosti OIT-a. Najčešće se primjenjuju omalizumab i dupilumab, a istražuju se i drugi biološki lijekovi (inhibitori interleukina-4 i interleukina-13, antialarmini, inhibitori JAK1 i BTK) te metode imunostimulacije adjuvansima (nanočestice s alergenom, probiotici, itd.) u cilju postizanja trajne tolerancije.^{108,109}

OIT s modificiranim alergenima

Jako zagrijane ili pečene oblike ove hrane toleriraju 60 do 80 % bolesnika s alergijom na kravlje mlijeko ili jaja.^{110,111} Postoje dokazi da uvođenje termički obrađenog kravljeg mlijeka ili jaja u prehranu može ubrzati razvoj tolerancije na ove alergene^{112,113}, no OIT s termički obrađenim kravljim mlijekom i jajetom još je uvijek u fazi istraživanja, zasada s ograničenim uspjehom.

Zaključak

AIT je jedina terapija koja mijenja vid kroničnog imunogenog odgovora (tolerancija) i/ili imunoreakciju (desenzitizacija) u bolesnika s IgE posredovanim alergijskim bolestima. Iako se primjenjuje već više od 100 godina, još uvijek nije jednako dostupna svim bolesnicima i u trenutku pisanja ovog rada nije uključena u usluge osiguranicima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Iznimka su pojedini bolnički pacijenti kojima bolnica, putem Povjerenstva za lijekove, uspijeva osigurati liječenje na teret ustanove.

Napredak u molekularnoj biologiji, genomici i imunologiji omogućuje bolje razumijevanje osnovnih mehanizama alergijskih reakcija i identifikaciju specifičnih meta novih oblika terapije. S obzirom na intenzivna istraživanja u ovom području, očekujemo da će AIT, zbog svog pozitivnog utjecaja na tijek bolesti, postati imperativ u liječenju i prevenciji alergija. Jedno od područja istraživanja koje obećava napredak jest primjena rekombinantnih alergena odabranih prema alergenskom profilu bolesnika. Istražuju se nove metode primjene alergena, kao što su oralna imunoterapija i imunoterapija putem kože. Ove alternative tradicionalnoj supkutanoj injekcijskoj terapiji, mogu olakšati primjenu terapije, smanjiti nuspojave, poboljšati

udobnost bolesnika i povećati prihvaćanje terapije. Istražuju se i nove metode upravljanja imunim odgovorom na alergene. Kombiniranje alergena s adjuvansima ili imunomodulatorima može pojačati terapijski učinak imunoterapije i u konačnici rezultirati snažnijom i dugotrajnijom tolerancijom alergena. Obrnuto od dosadašnje paradigme, pokazalo se da poticanje rane izloženosti alergenima može smanjiti rizik od alergijskih reakcija. Istražuju se metode sigurne i kontrolirane izloženosti alergenima kako bi se potaknuo razvoj tolerancije u cilju prevencije alergija u ranom djetinjstvu.

Budućnost alergenske imunoterapije oslanjat će se na personalizirane pristupe, upotrebu rekombinantnih alergena, razvoj novih puteva i načina primjene alergena, uporabu adjuvansa i imunomodulatora te prevenciju alergija u ranom djetinjstvu. Ovi pomoci mogu doprinijeti učinkovitijem i sigurnijem tretmanu alergija te poboljšati kvalitetu života djece koja boluju od alergijskih bolesti.

LITERATURA

1. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L i sur; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):3.
2. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Hyöty H i sur. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2021; 76(12):3613-26.
3. Stipić-Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Povećana incidencija alergija u Hrvatskoj. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti* 2008;32: 105-16.
4. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8:85-107.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8): 992-1007.
6. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A i sur. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;6 (1):21.
7. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:330-7.
8. Canonica G, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S i sur. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.
9. Bousquet J, Khaltai N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. update. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
10. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host 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.
11. Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2022;43(4):339-43.
12. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache J, Angier E, Fernandez-Rivas M i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018;73(4):739-43.
13. Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, Krusheva B, Chong-Neto H, Novakova S. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma* 2021;58(2):223-30.
14. Tosca M, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 24):46-8.
15. Pfützner W, Möbs C. AIT: New Avenues in Allergen Immunotherapy. *Handb Exp Pharmacol* 2022;268:135-49.
16. Drazdauskaite G, Layhadi J, Shamji M. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21(1):2.
17. López JF, Bel Imam M, Satitsuksanoa P, Lems S, Yang M, Hwang YK, i sur. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy. *Asia Pac Allergy* 2022;12 (4):e45.
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. Del Giudice MM, Licari A, Brambilla I, Tosca MA, Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic Point of View. *Children* 2020;7:58-68.
21. Globińska 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(3):306-12.
22. Novak N, Mete N, Bussman C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, i sur. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamin receptor 2. *Allergy Clin Immunol* 2012;130(5):1153-8.
23. 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.
24. 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.
25. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int*. 2013;62:403-13.
26. 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.
27. 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.
28. Allam JP, Novak N. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Hautarzt* 2017;68(4):265-70.
29. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, i sur. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctiv-

- tics and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72(8):1156-73.
30. *Saitsuksanoa P, Daanje M, Akdis M, Boyd SD, van de Veen W.* Biology and dynamics of B cells in the context of IgE – mediated food allergy. *Allergy* 2021;76:1707-17.
 31. *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.
 32. *Galli SJ.* Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1289-300.
 33. *Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, i sur.* Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-years sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese Cedar pollinosis. *Clin Immunol* 2011;139(1):65-74.
 34. *Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, Cheung DKM, Calderon MA, Turka LA, i sur.* Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):913-21.
 35. *Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, Steveling-Klein EH, Lenormand NMM, Li RCY, i sur.* Induction of IL-10 producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity* 2021;54:291-307.
 36. *Gueguen C, Bouley J, Moussu H, Luce S, Duchateau M, Chamot-Rooke J, i sur.* Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):545-58.
 37. *Sharif H, Acharya S, Dhondalay GKR, Varricchi G, Krasner-Macleod S, Laisuan W, i sur.* Altered chromatin landscape in circulating T follicular helper and regulatory cells following grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:663-76.
 38. *Dorofeeva Y, Shilovskiy I, Tulaeva I, Focke-Tejkl M, Flicker S, Kudlay D, i sur.* Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy.* 2021 Jan;76(1):131-49.
 39. *Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L, i sur.* Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Mar 24;8(1):138.
 40. *Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, i sur.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):765-98.
 41. *Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW.* 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2020 May;75(5):1107-20.
 42. *Tie K, Miller C, Zanation AM, Ebert CS.* Subcutaneous Versus Sublingual Immunotherapy for Adults with Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analyses. *Laryngoscope* 2022;132:499-508.
 43. *Dorouchi A, Imam K, Garcia Lloret M.* Allergen Immunotherapy in Pediatric Respiratory Allergy. *Curr Treat Options Allergy* 2021;8:147-60.
 44. *Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, i sur.* Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: *Allergol Select.* 2022;6:167–232.
 45. *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.
 46. *Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G.* Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):276-88.
 47. *Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, i sur.* 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1217-70.
 48. *Kim EH, Burks AW.* Food allergy immunotherapy: Oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy.* 2020;75(6):1337-46.
 49. *Perrett KP, Sindher SB, Begin P, Shanks J, Elizur A.* Advances, Practical Implementation, and Unmet Needs Regarding Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):19-33.
 50. *Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-45.
 51. *Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, C Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, i sur.* Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70(8):897–909.
 52. *Huang HJ, Campana R, Akinfenwa O, Curin M, Sarzsinszky E, Karsonova A, i sur.* Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? *Front Immunol.* 2021 Feb 12;11:594978.
 53. *Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, i sur.* Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 2011;127(1 Suppl):S1–S55.
 54. *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 Nov;72(11):1597–631. doi: 10.1111/all.13201. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28493631.
 55. *Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kuprys-Lipinska I, Kupczyk M, Kuna P.* Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27:304-8.
 56. *Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, i sur.* Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1631-8.
 57. *Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, i sur.* Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1840-8.
 58. *Tari MG, Mancino M, Monti G.* Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1990;18:277-84.
 59. *Bahceciler NN, Ik UI, Barlan IB, Bas aran MM.* Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:49-55
 60. *Hirsch T, Sahn M, Leupold W.* Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Paediatr Allergy and Immunol.* 1997;8:21-7.

61. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A, *i sur.* Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003;58:657–62.
62. de Bot CMA, Moed H, Berger MY, *et al.* Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:151–9.
63. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London; 2008 EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf. Pristupljeno 28.06.2023.
64. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68:252–5.
65. Adkinson Jr NF, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schubert KC, Bacon JR, *i sur.* A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New England Journal of Medicine* 1997;336:324–32.
66. Nelson HS. Multiallergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763–9.
67. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2016;12:2.
68. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426–31.e1
69. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008–2013). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:354–9.e2.
70. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:47–55.
71. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AOA, and Immunology: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
72. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302–11.
73. Calderon MA, Vidal C, Rodriguez del Rio P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, *i sur.* European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72:462–72.
74. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, *i sur.* The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2017;28:60–70.
75. Tran T, Zeiger R, Peters S, Colice G, Newbold P, Goldman M *i sur.* Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:37–42.
76. Arabkhaaeli A, Vijverberg S, van Erp F, Raaijmakers J, van der Ent C, Maitland van der Zee AH. Characteristics and severity of asthma in children with and without atopic conditions: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2015;15:172.
77. Ballardini N, Bergstrom A, Wahlgren CF, van Hage M, Hallner E, Kull I, *i sur.* IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy.* 2016;71:342–9.
78. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, *i sur.* Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2): 541–549.
79. Tosca MA, Licari A, Olcese R, Marseglia G, Sacco O, Ciprandi G. Immunotherapy and Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2018 Aug 21;6:231. doi: 10.3389/fped.2018.00231. PMID: 30186823; PMCID: PMC6110847.
80. Global Initiative for Asthma 2023, *Global Strategy For Asthma Management and Control.* Main Report. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>. Pristupljeno 28.06.2023
81. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, *i sur.* Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1825–48. doi: 10.1111/all.13208. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28543086.
82. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:145–63.
83. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123: 434–42.
84. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
85. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, *i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):744–64.
86. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, *i sur.* Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852.
87. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, *i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):744–64.
88. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:579–87.
89. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:298–305.
90. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:902–6.
91. 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.
92. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina (Kaunas)* 2020;56: 111.
93. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, *i sur;* GA2LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA2 LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100687.

94. Xiong L, Lin J, Luo Y, Chen W, Dai J. The Efficacy and Safety of Epicutaneous Immunotherapy for Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:170-82.
95. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, *i sur.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1133-47.
96. Muraro A, Tropeano A, Giovannini M. Allergen immunotherapy for food allergy: Evidence and outlook. *Allergologie select* 2022;6:285-92.
97. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Sampson HA, *i sur.* Immune Tolerance Network. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2022 Jan 22;399(10322):359-71.
98. Englert L, Mahler V, Bonertz A. Regulatory Requirements for the Quality of Allergen Products for Allergen Immunotherapy of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21:32.
99. Palforzia. European Medicines Agency. Dostupno na: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/palforzia. Pristupljeno 28.06.2023.
100. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1383-91.
101. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, *i sur.* Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:1798-809.
102. Netting M, Gold M, Quinn P, El-Merhibi A, Penttila I, Makrides M. Randomised controlled trial of a baked egg intervention in young children allergic to raw egg but not baked egg. *World Allergy Organ J.* 2017;10:22.
103. PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2018;379:1191-2001.
104. Schoos A-MM, Bullens D, Chawes BL, Costa J, De Vlieger L, DunnGalvin A, *sur.* Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Front Immunol.* 2020;3:11.
105. Logan K, Du Toit G, Giovannini M, Turcanu V, Lack G. Pediatric Allergic Diseases, Food Allergy, and Oral Tolerance. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:511-28.
106. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, *i sur.* Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet.* 2019;393(10187):2222. Epub 2019 Apr 25.
107. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, Mansfield LE, Katz Y, Hague AR, *i sur.* Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):91.
108. de Silva D, Rodríguez Del Río P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Węgrzyn A, *i sur.* Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022;77:1852-62.
109. Sindher SB, Hillier C, Anderson B, Long A, R Chinthrajah RS. Treatment of food allergy: Oral immunotherapy, biologics, and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;25:S1081-1206(23)00309-5.
110. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, *i sur.* Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342.
111. Lemon-MuléH, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):977. Epub 2008 Oct 11.
112. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):43.
113. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R, Konstantinopoulos AP, Mercenier A, *i sur.* Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. *Allergy.* 2016;71(11):1575.