



Pregled | Review

Biološka terapija u alergijskim bolestima

Biological therapy in atopic diseases

Iva Mrkić Kobal^{1,2✉}, Mirjana Turkalj^{2,3,4}

¹ Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

³ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

⁴ Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

Gljučne riječi

TEŠKA ASTMA; ATOPIJSKI DERMATITIS;
KRONIČNA IDIOPATSKA URTIKARIJA;
KRONIČNI RINOSINUSITIS S NOSNOM POLIPOZOM;
ALERGIJA NA HRANU; ANAFILAKSIJA;
BIOLOŠKA TERAPIJA

Keywords

SEVERE ASTHMA; ATOPIC DERMATITIS;
CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA;
CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS;
FOOD ALLERGY; ANAPHYLAXIS;
BIOLOGIC THERAPY

SAŽETAK. Tijekom posljednjeg desetljeća napredak u razumijevanju patogenetskih mehanizama alergijskih bolesti doveo je do razvoja molekularno specifičnih lijekova, tzv. bioloških lijekova koji su se pokazali učinkovitim u liječenju na dosadašnju terapiju refraktornih alergijskih bolesti. Njihova primjena pokazala se učinkovitom u smanjenju težine i učestalosti alergijskih reakcija, uz odličan sigurnosni profil. Najbolji učinak imaju lijekovi koji reguliraju Th-2 upalni odgovor i poništavaju učinak Th-2 interleukina (IL): IL-4, IL-5, IL-13 i imunoglobulina E (IgE). U kliničkoj primjeni s definiranim indikacijama su omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab, tezepelumab i drugi. Navedeni lijekovi pokazali su se kao izvrsna alternativa terapiji oralnim kortikosteroidima, osobito u liječenju bolesnika s astmom, ali i u drugim alergijskim bolestima, kao što su alergija na hranu, kronična urtikarija, kronični rinosinuzitis s nosnom polipozom te idiopatska anafilaksija. Odabir biološkog lijeka ovisi o endotipu bolesti pojedinog pacijenta. Zbog navedenog se smatra da je era biološkog liječenja otvorila poglavlje tzv. personaliziranog pristupa liječenju, odnosno preciznoj medicini. Razvoj novih monoklonskih protutijela usmjerenih na medijatore Th-2 upalnog odgovora povećava potencijal za uspjeh u daljnjem razvoju bioloških lijekova, liječenju alergijskih bolesti i drugih stanja povezanih s ovom vrstom upale.

SUMMARY. Over the past decade, advancements in understanding the pathogenetic mechanisms of allergic diseases have led to the development of molecularly specific drugs, known as biological drugs, which have proven effective in treating refractory allergic conditions. Their application has demonstrated efficacy in reducing the severity and frequency of allergic reactions, with an excellent safety profile. The most effective drugs are those that regulate the Th-2 inflammatory response and counteract the effects of Th-2 interleukins (IL): IL-4, IL-5, IL-13, and immunoglobulin E (IgE). In clinical practice, with defined indications, drugs such as omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab, tezepelumab, and others have shown to be excellent alternatives to oral corticosteroid therapy, especially in treating patients with asthma, as well as in other allergic conditions such as food allergies, chronic urticaria, chronic rhinosinuzitis with nasal polyposis, and idiopathic anaphylaxis. The choice of a biological drug depends on the endotype of the individual patient's disease. Due to these developments, the era of biological treatment is considered to have opened a chapter in what is known as a personalized approach to treatment, or precision medicine. The ongoing development of new monoclonal antibodies targeting mediators of the Th-2 inflammatory response increases the potential for success in further advancing biological drug development, treating allergic diseases, and addressing other conditions associated with this type of inflammation.

Biološka terapija uključuje široki raspon medicinskih proizvoda poput cjepiva, krvi i krvnih pripravaka, alergenskih pripravaka, genske terapije, terapije stanicama i tkivnim proteinima te terapije rekombinantnim terapeutskim proteinima. Biološki pripravci koji se primjenjuju u terapijske svrhe izolirani su iz raznih izvora – ljudskih, životinjskih, iz mikroorganizama, a mogu biti i proizvedeni biotehnološkim metodama.¹ U ovom preglednom radu prikazat ćemo samo biološku terapiju monoklonskim protutijelima u liječenju alergijskih bolesti.

Alergijske bolesti predstavljaju najčešće kronične bolesti, posebno u razvijenim zemljama zapadnog svijeta. Mogu se manifestirati blagim ili po život opasnim kliničkim slikama, te uzrokuju značajno narušavanje

kvalitete života.² Brojna su istraživanja provedena s ciljem utvrđivanja patomehanizama različitih alergijskih bolesti kako bi terapijski mogli što bolje djelovati na njih. Otkriće navedenih patomehanizama te dokaz uključenosti T-pomoćničkog odgovora tipa 2 (Th-2), involviranost interleukina 4 (IL-4), IL-5 i IL-13 postali su ključ u razvoju biološke terapije u alergijskim bolestima. Osim samih interleukina, i kemokini su postali ključ istraživanja biološke terapije, iako za sada nisu pokazali dovoljnu učinkovitost.³

✉ Adresa za dopisivanje:

Iva Mrkić Kobal, dr. med.,
Poliklinika za dječje bolesti Helena, Ulica kneza Branimira 71, 10000 Zagreb,
e-pošta: iva.mrkic@gmail.com

Prva uspješna primjena monoklonskih protutijela u ljudi bila je 1982. u pacijenta s limfomom, dok je prvo mišje rekombinantno protutijelo odobreno 1986. u prevenciji odbacivanja bubrega nakon transplatacije. Tek u kasnim 1990-im godinama kimerična monoklonska protutijela odobrena su i stavljena na tržište.⁴ Razvoj monoklonskih protutijela imao je važnu ulogu u liječenju različitih bolesti, uključujući alergijske i imunološke bolesti. Inicijalno su odobrena za liječenje astme, potom kronične urtikarije, pa alergijskog rinosinusitisa s nosnom polipozom i atopijskog dermatitisa.⁵

Terapeutska monoklonska protutijela su tipično imunoglobulini IgG izotipa: mogu biti mišji (sufiks: -omab), kimerični (sufiks: -ximab), humanizirani (sufiks: -zumab) ili ljudski (sufiks: -umab).⁶

Biološka terapija u liječenju astme

Astma je kronična heterogena upalna bolest donjih dišnih putova. Najčešća je kronična bolest u djece s prevalencijom 3 – 20% u Europi.⁷ Prevalencija astme u Hrvatskoj iznosi 5 – 9,7% ovisno o županiji u kojoj je provedeno istraživanje.^{8–12}

Prema dostupnim podacima oko 2,5% djece s astmom ima tešku astmu. Na nju otpada polovina resursa za dječju astmu, a povezana je s povećanim rizikom mortaliteta i razvojem kronične opstruktivne plućne bolesti u odrasloj dobi.¹³

Teška astma definira se kao astma koja uz visoki stupanj terapije (srednje ili visoke doze inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujuće beta-2 agoniste [LABA], čak i oralne kortikosteroide) ne postiže optimalnu kontrolu bolesti ili je navedena terapija trajno potrebna kako bi se održala kontrola.¹⁴ Tu su svoje mjesto u liječenju astme pronašli biološki lijekovi koji se prema smjernicama uvode kao dodatna uz već postojeću terapiju astme.¹⁵

Odabir biološkog lijeka temelji se na prepoznavanju fenotipskih i endotipskih obilježja astme u pojedinca, s ciljem pružanja najučinkovitijeg liječenja prilagođenog pojedinom pacijentu.

Kako bismo odabrali odgovarajući biološki lijek u teškoj astmi moramo najprije odrediti endotip te astme.^{14,16} Prema endotipovima astma se temeljem upalnog odgovora dijeli na astmu s predominacijom tipa 2 upalnog odgovora (engl. *T2-high*) i astmu s niskim tipom 2 upalnog odgovora (engl. *T2-low*). Astmu s dominantnim T2 upalnim odgovorom karakterizira eozinofilna upala u dišnim putovima. Epitelne stanice dišnih putova na podražaj alergena, zagađivača, virusa, bakterija luče tzv. alarmine (epitelne citokine) poput IL-25, IL-33 i TSLPa. Kod pacijenata senzibiliziranih na inhalacijske alergene dendritične stanice prezentiraju udahnuti alergen tkivnim memorijskim CD4+ pomoćničkim limfocitima T. S druge strane

alarmini oslobođeni iz epitelnih stanica aktiviraju prirodne limfoidne stanice tipa 2 (ILC-2). I Th-2 stanice i ILC-2 proizvode visoke razine T2 citokina: IL-4, IL-5 i IL-13. IL-4 ima ključnu ulogu u diferencijaciji pomoćničkih T-limfocita u Th-2 stanice i promovira prekapčanje proizvodnje imunoglobulina u IgE razred u limfocitima B. IL-5 potiče proliferaciju i razvoj eozinofila, produžava njihovo preživljavanje i aktivira eozinofile koji otpuštaju cisteinil leukotriene i toksične granule uzrokujući oštećenje tkiva i kroničnu upalu. IL-13 potiče inducibilnu sintetazu dušičnog oksida (iNOS) u epitelnim stanicama, potiče hipersekreciju sluzi te migraciju eozinofila iz krvi u tkiva. Biološki lijekovi odobreni u liječenju astme rezervirani su uglavnom za *T2 high* astmu.¹⁷ Inicijalno je odobren omalizumab, potom mepolizumab i reslizumab, benralizumab, dupilumab te na kraju tezepelumab (tablica 1).^{15,18}

Omalizumab je prvi biološki lijek odobren u liječenju teške astme od 2005. godine.¹⁹ To je monoklonsko IgE protutijelo koje se veže na slobodni IgE i posljedično smanjuje razinu vezanja IgE-a na IgE receptor izražen na mastocitima, bazofilima i antigen-prezentirajućim stanicama.^{20–22} S obzirom na duljinu kliničke primjene dokazano je da ima dobar sigurnosni profil. Odobren je za liječenje umjereno teške i teške astme u odraslih, djece u dobi 12 – 17 te u djece dobi 6 – 11 godina koji imaju uIgE 30 – 1500IU/ml i senzibilizaciju na minimalno jedan cjelogodišnji alergen. Preporuka je da se prilikom prve tri primjene pacijenti opserviraju minimalno sat vremena zbog mogućnosti anafilaksije.¹⁵ Dosadašnjim istraživanjima primijećeno je da omalizumab pridonosi smanjenju broja egzacerbacija, poboljšava kvalitetu života i plućnu funkciju te smanjuje potrebu za sistemskim kortikosteroidima.^{23,24}

U pacijenata s teškom astmom i eozinofilnim upalnim odgovorom registrirana su tri monoklonska protutijela za IL-5 ili alfa lanac IL-5 receptora. To su mepolizumab, reslizumab te benralizumab.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko IgG1 protutijelo s visokim afinitetom za IL-5. Ono sprječava vezanje IL-5 za IL-5 receptor, čime inhibira stvaranje i preživljavanje eozinofila. Registriran je za liječenje astme u odraslih i djece dobi 12 – 17 godina s teškom nekontroliranom eozinofilnom astmom. Uvjet je broj eozinofila u krvi $\geq 300/\mu\text{l}$ u prethodnih 12 mjeseci, odnosno $\geq 150/\mu\text{l}$ na početku liječenja. Mepolizumab smanjuje broj egzacerbacija i poboljšava plućnu funkciju.^{15,24} Reslizumab je anti-IL-5 monoklonsko protutijelo registrirano za liječenje eozinofilne teške astme u odraslih. Vežući se za drugi epitop na IL-5 ima veći afinitet za vezanje u odnosu na mepolizumab.²⁵

Benralizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na alfa-podjedinicu receptora za IL-5, čime blokira vezanje IL-5 za receptor s posljedičnom inhibicijom eozinofilne diferencijacije i matura-

TABLICA 1. BIOLOŠKI LIJEKOVI ODOBRENI ZA LIJEČENJE ASTME

TABLE 1. BIOLOGICS APPROVED FOR ASTHMA TREATMENT

Lijek	Cilj djelovanja	Odobrenje		Indikacija	Doziranje	Nuspojave
		FDA	EMA			
Omalizumab	Cirkulirajući IgE	≥6g	≥6g	Alergijska teška astma (TA) sa senzibilizacijom na cjelogodišnje alergene prema težini i vrijednosti uIgE	Supkutano, svaka 2 – 4 tjedna prema vrijednostima uIgE i tjelesnoj masi	Lokalne reakcije na mjestu uboda, vrućica (6 – 12 godina), anafilaksija (vrlo rijetko)
Mepolizumab	Cirkulirajući IL-5	≥6g	≥6g	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≥300/μL u posljednjih 12 mj.	6 – 11 g.: 40 mg >12 g.: 100 mg / 4 tjedna	Lokalna reakcija, glavobolja, kongestija nosa, anafilaksija (vrlo rijetko)
Benralizumab	IL-5Ra	≥12g	Ne	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≥300/μL u posljednjih 12 mj.	30 mg / 8 tjedana (prve 3 doze svaka 4 tjedna)	Lokalna reakcija, glavobolja, faringitis, anafilaksija (vrlo rijetko).
Dupilumab	IL-4Ra	≥6g	≥6g	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≤1500/μL i/ili FeNO ≥25ppb i/ili potreba za oralnim kortikosteroidima	6 – 11 g. ≤30 kg: 100 mg / 2 tjedna ili 300 mg / 4 tjedna 6 – 11 g. ≥30 kg: 200 mg / 2 tjedna ili 300 mg / 4 tjedna ≥12 g.: 200 mg / 2 tjedna	Lokalna reakcija, konjunktivitis, tranzitorna eozinofilija, eozinofilna granulomatoza s poliangitisom – EGPA (vrlo rijetko), anafilaksija (vrlo rijetko)
Tezepelumab	TSLP	≥12g	≥12g	TA T2 ili ne-T2 upalnim odgovorom	210 mg / 4 tjedna	Lokalna reakcija, faringitis, artralgijske, lumbalna bol, kongestija nosa, anafilaksija (vrlo rijetko)

cije u koštanjoj srži. Osim navedenog može se vezati i preko Fc domene IgG receptora FcγIIIa na NK stanicama, makrofazima, neutrofilima i tako poticati stanično ovisnu citotoksičnost u cirkulirajućim i tkivnim eozinofilima.²⁶ Dvojno djelovanje benralizumaba dovodi brzo do poboljšanja simptoma i plućne funkcije.²⁷ S obzirom na mehanizam djelovanja benralizumab je odobren kao dodatni lijek za liječenje nekontrolirane teške eozinofilne astme u odraslih i djece dobi 12 – 17 godina. Uvjeti za primjenu su teška astma koja nije kontrolirana uz primjenu visokih doza ICS+LABA s bazalnim vrijednostima eozinofila u periferiji ≥300 stanica(st)/μL ili ≥150 st/μL kod pacijenata ovisnih o oralnim kortikosteroidima.^{15,28}

Dupilumab je ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo koje se veže na alfa lanac receptora za IL-4 (IL-4Ra), zajedničkom za oba IL-4R kompleksa: tip I (IL-4 specifičan) i tip II (IL-4 i IL-13 specifičan).^{29,30} Aktivacija navedenog kompleksa ligandom stimulira signalnu kaskadu involviranu u modulaciju ekspresije gena za prekapčanje proizvodnje protutijela na IgE razred, diferencijaciju Th-2 imunološkog odgovora i M2 polarizaciju makrofaga. IL-4 i IL-13 mogu smanjiti kemo-taksiju i više izvršnih funkcija neutrofila kod ljudi.^{31–33} Vrijednosti IL-13 su visoke u alergijskoj i nealergijskoj astmi u usporedbi sa zdravim kontrolama.³⁴ S obzirom na navedeno dupilumab je indiciran u odraslih i pedijatrijskoj populaciji dobi 12 – 17 godina u pacijenata s nekontroliranom teškom eozinofilnom astmom te u

dobi 12 – 17 godina u pacijenata s nekontroliranom teškom alergijskom astmom. Kriteriji za uključivanje su teška astma koja nije kontrolirana terapijom sa srednje visokom/visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) uz dodatak do dva kontrolna lijeka uključujući oralne kortikosteroide. Th-2 upalni odgovor mora biti karakteriziran povišenim eozinofilima u krvi ≥150 i/ili povišenim vrijednostima frakcije izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO) ≥20ppb. Što je veća vrijednost eozinofila u krvi i FeNO-a, veća je klinička učinkovitost dupilumaba kako u smanjenju egzacerbacija tako i u poboljšanju plućne funkcije.³⁵

Tezepelumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo koje se veže na ljudski timusni stromalni limfopoetin (TSLP) i sprječava njegovo vezanje za receptor. Odobren je za liječenje teške astme s *T2-high* i *T2-low* upalnim odgovorom u odraslih i djece u dobi 12 – 17 godina.³⁶

Biološka terapija u liječenju urtikarije

Urtikarija je definirana kao bolest s naglim nastankom urtika, angiodema ili oboje. Kronična urtikarija je ona koja traje duže od šest tjedana. Kronična urtikarija dijeli se na kroničnu spontanu i kroničnu inducibilnu urtikariju. Prema smjernicama svi oblici kronične urtikarije liječe se prema jednom algoritmu.³⁷

U liječenju kronične spontane urtikarije samo je omalizumab registriran u liječenju iako su brojni drugi

lijekovi trenutno u kliničkim istraživanjima. On je uveden kao treći korak u liječenju kronične urtikarije kao dodatna terapija četverostrukoj dozi antihistamina. Učinkovitost omalizumaba potvrđena je brojnim studijama. Pokazao se učinkovitim u liječenju 52 – 90% pacijenata s kroničnom urtikarijom refraktornih na liječenje četverostrukom dozom antihistaminika. Učestalost nuspojava omalizumaba bila je usporediva s placebom. Omalizumab je promijenio tijek liječenja kronične spontane urtikarije, a pokazao se učinkovitim i u liječenju kronične inducibilne urtikarije uključujući kolinergičku urtikariju, urtikariju na hladnoću, solarnu urtikariju, vrućinom izazvanu urtikariju, simptomatski dermatografizam i urtikariju izazvanu pritiskom. Preporučena doza je 300 mg svaka četiri tjedna, neovisno o vrijednostima uIgE.^{37–41}

Biološka terapija u liječenju atopijskog dermatitisa

Atopijski dermatitis je učestala kronična upalna bolest kože s heterogenom patogenezom, karakterizirana disregulacijom imunološkog sustava i prevalencijom Th-2-posredovanoga imunološkog odgovora. Predstavlja najčešću bolest kože u djece.⁴² S obzirom na to da u patogenezi atopijskog dermatitisa prevladava Th-2 upalni odgovor, biološka terapija se razvijala u smjeru supresije istog. IL-4 i IL-13 su centralni u upalnom odgovoru u atopijskom dermatitisu, no isto tako suprimiraju ekspresiju glavnih proteina i lipida kožne barijere. IL-31 igra ključnu ulogu u nehistaminskom svrbežu kod atopijskog dermatitisa.⁴³ Težina bolesti određuje se različitim indeksima: SCORAD (engl. *Severity ScoRing of Atopic Dermatitis*), IGA (engl. *Investigator's Global Assessment*), EASI (engl. *Eczema Area and Severity*).

Prvi biološki lijek odobren u liječenju atopijskog dermatitisa jest dupilumab. Europska medicinska agencija (EMA) odobrila ga je 2017. godine za odrasle s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom.⁴⁴ U jesen 2019. odobren je za djecu stariju od dvanaest godina, dok je od 2023. odobren za liječenje djece u dobi starije od šest mjeseci. Unatoč odličnom sigurnosnom profilu kod djece s atopijskim dermatitisom primijećene su specifične nuspojave lijeka poput konjunktivitisa, pogoršanja alopeciae areate, psorijaziformne erupcije i pojava ili egzacerbacija eritema lica te reakcija na mjestu primjene.⁴⁵ Uvođenje terapije dupilumabom u djece dobi od šest mjeseci do šest godina otvorilo je i pitanje primjene dupilumaba uz cjepiva. Za sada je preporuka da se ne odgađa primjena dupilumaba zbog primjene bilo kojega neživog cjepiva, uključujući i sezonsko protiv gripe, dok se primjena živih atenuiranih cjepiva preporučuje najmanje četiri tjedna prije započinjanja terapije dupilumabom. Također se preporučuje razmotriti pojedinačnu potrebu svakog pacijenta za navedenim cjepivom.⁴⁶

Tralokinumab i lebrikizumab različitim mehanizmima neutraliziraju IL-13, a odobreni su za liječenje atopijskog dermatitisa u odraslih i adolescenata. Kod obaju lijekova primijećena je reakcija na mjestu primjene samog lijeka, kao i konjunktivitis, što se povezuje kao i kod dupilumaba s inhibicijom IL-13.

Nemolizumab, inhibitor receptora za IL-31, prema kliničkim studijama izvrsno kupira svrbež kože, no nije se pokazao učinkovitim u smanjenju upalnih promjena kod atopijskog dermatitisa.

Terapija druge linije, inhibitori Janus kinaze (JAK) nude oralnu alternativu pacijentima koji nisu dobro odgovorili na terapiju dupilumabom. Abrocitinib i upadacitinib pokazali su se prema studijama jednako učinkovitim ili u visokim dozama i učinkovitijima od dupilumaba. Odobreni su za liječenje atopijskog dermatitisa u starijih od dvanaest godina.⁴⁷ (tablica 2)

Biološka terapija u liječenju kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom

Kronični rinosinuitis je bolest koja zahvaća 10 – 15% populacije razvijenih zemalja.^{5,48} Dijeli se prema endoskopskom nalazu i radiološkim nalazima na kronični rinosinuitis bez nosne polipoze (KRSbNP) i kronični rinosinuitis s nosnom polipozom (KRSsNP).⁴⁸ S obzirom na učestalost javljanja uz alergijsku astmu značajna redukcija nosnih polipa primijećena je u pacijenata liječenih omalizumabom zbog teške astme. Usporedno s placebom omalizumab značajno smanjuje nosne polipe, opstrukciju nosa i druge simptome kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom. S obzirom na navedeno odobren je kao dodatna terapija uz intranazalne kortikosteroide za liječenje KRSsNP-om u odraslih.⁴⁹ Mepolizumab je također pokazao značajno poboljšanje kliničke slike u pacijenata s nosnom polipozom uključujući i poboljšanje olfaktorne funkcije, čak i dugotrajno nakon prestanka terapije.⁵⁰ U Hrvatskoj je registriran za liječenje odraslih bolesnika s teškim KRSsNP-om kojima sistemski kortikosteroidi i/ili kirurški zahvat ne omogućuju dovoljno dobru kontrolu bolesti. Ostali anti-IL-5 i IL-5R nisu odobreni za liječenje KRSsNP.

Dupilumab za sada nije odobren u Hrvatskoj, no u Europi i Americi je našao svoje mjesto u liječenju KRSsNP-om. Velike kliničke studije pokazale su da je dupilumab učinkovit u redukciji veličine polipa i poboljšanju simptoma bolesti.⁵¹

Biološka terapija u liječenju alergije na hranu

Učestalost IgE-posredovane alergije na hranu u pedijatrijskoj populaciji se povećava i doseže 1 – 10% ukupne populacije dojenčadi i predškolske djece, 1 – 5% školske djece te oko 4,5% odraslih. Glavna metoda uzročnog liječenja IgE-posredovane alergije na hranu jest desenzibilizacija imunoterapijom specifičnom za alergen.

TABLICA 2. BIOLOŠKI LIJEKOVI I JAK-INHIBITORI ODOBRENI ZA LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA
TABLE 2. BIOLOGICS AND JAK-INHIBITORS APPROVED FOR ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

Bioološki lijek	Cilj djelovanja	Odobrenje	Nuspojave	Prednosti
Dupilumab	IL-4Ra	≥6 mj.	Konjunktivitis, lokalna reakcija	Ne zahtijeva laboratorijski monitoring, snažan sigurnosni profil, nema dokaza o imunosupresiji, studije u odraslih sugeriraju normalan odgovor na inaktivirana cjepiva
Tralokinumab	IL-13	≥12 g. EMA ≥18 g. FDA	Konjunktivitis, lokalna reakcija, vjerojatno manja učinkovitost od dupilumaba i lebrikizumaba	Ne zahtijeva laboratorijsko praćenje, snažan sigurnosni profil
Lebrikizumab	IL-13	≥12 g. EMA	Konjunktivitis, lokalna reakcija	Ne zahtijeva laboratorijski monitoring, snažan sigurnosni profil
JAK-inhibitori				
Upadacitinib	JAK-1 selektivni inhibitor	≥12 g.	Akne, nazofaringitis, povećana incidencija respiratornih infekcija gornjih dišnih putova i herpes virusnih infekcija, glavobolja, abnormalnosti hematoloških nalaza, povišene vrijednosti CK (ne klinički značajne), teoretski rizik malignih oboljenja, kardiovaskularnih bolesti, embolije, ozbiljnih infekcija	Oralna formulacija, brzo olakšanje svrbeža, poboljšanje sna, učinkovitiji u kratkotrajnom liječenju od bioloških lijekova, može biti učinkovit u pacijenata koji imaju i alopeciju areatu i vitiligo
Abrocitinib	JAK-1 selektivni inhibitor	≥18 g. EMA ≥12 g. FDA Japan	Mučnina, akne, povećana incidencija respiratornih infekcija gornjih dišnih putova i herpes virusnih infekcija, glavobolja, poremećaj hematoloških nalaza, povišenje lipida i CK (ne klinički značajne), teoretski rizik malignih oboljenja, kardiovaskularnih bolesti, embolije i ozbiljnih infekcija	Oralna formulacija, brzo olakšavanje svrbeža, može biti učinkovit u pacijenata koji imaju i alopeciju areatu i vitiligo

Provođenje imunoterapije u liječenju alergije na hranu (engl. *food allergen immunotherapy*, FAIT) preporučuje Europska akademija za alergiju i kliničku imunologiju (engl. *European academy for allergy and clinical immunology*, EAACI) kao jednu od metoda liječenja kojom se može podići prag tolerancije u bolesnika s IgE-posredovanom alergijom na proteine kravljeg mlijeka, jaja ili kikirikija.⁵² Najčešća metoda primjene FAIT-a jest oralna imunoterapija (OIT). Temelji se na postupnoj i kontroliranoj konzumaciji alergenske hrane postupnim povećanjem doze tijekom određenoga vremenskog intervala.^{53,54} Osim OIT-a, FAIT se može provoditi primjenom alergenskog pripravka sublingvalno, epikutano i subkutano. Brojne su studije dokazale učinkovitost FAIT-a primarno u povećavanju količine hrane koju pacijent može konzumirati bez reakcija, čime se smanjuje rizik od potencijalno po život opasnih reakcija nakon slučajne ingestije.⁵⁵ Unatoč dokazanoj učinkovitosti FAIT ima svoja ograničenja, od kojih je najvažnije njena sigurnost.⁵⁶

S obzirom da navedena terapija nije bez rizika, personalizirana medicina može doprinijeti sigurnijem liječenju alergije na hranu. U cilju toga nekoliko je bioloških lijekova koji se istražuju u liječenju alergije na hranu.⁵⁷

Prema do sada objavljenim istraživanjima dokazano je da omalizumab smanjuje rizik anafilaksije za vrijeme oralne imunoterapije, ne mijenjajući učinkovitost imunoterapije.⁵⁸

Omalizumab se također uspješno primjenjuje u liječenju bolesnika s alergijom na hranu kao monoterapija.⁵⁹ Međutim, koncept monoterapije omalizumabom zahtijeva dugotrajno liječenje, dok kombinirana primjena s oralnom imunoterapijom uključuje primjenu biološkog lijeka kroz nekoliko mjeseci. Potonje bi moglo smanjiti dugoročne troškove, a istovremeno poboljšati sigurnost OIT-a te brzinu postizanja doze održavanja. Omalizumab se također pokazao učinkovitom terapijskom opcijom za bolesnike koji su alergični na više namirnica.⁶⁰ Metaanaliza o učinkovitosti omalizumaba u liječenju alergija na hranu potvrdila je veliki terapijski potencijal omalizumaba. Od 868 pregledanih studija u analizu je bilo uključeno trideset studija u kojima je omalizumab primjenjivan kao monoterapija ili kao dodatak oralnoj imunoterapiji. Zaključeno je da je omalizumab povećao razine praga u provokacijskom testu na mlijeko i jaja i kod pacijenata koji su bili alergični na više namirnica u usporedbi s bolesnicima koji su bili samo na imunoterapiji, uz značajno poboljšanje kvalitete života.⁶¹ Budući da je patent za omalizumab istekao 2018., u tijeku je razvoj anti-IgE biosličnih lijekova i učinit će ovaj tretman lakšim dostupnim većem broju pacijenata u bliskoj budućnosti.⁶²

Primjena dupilumaba se također istražuje u liječenju alergije na hranu. Abdel-Gadir i suradnici su otkrili da je liječenje anti-IL-4Ra monoklonskim protutijelima kod pacijenata alergičnih na kikiriki povećalo

supresivnu funkciju regulacijskih T-limfocita reaktivnih na kikiriki, ističući potencijalni učinak terapije u bolesnika s alergijom na kikiriki.⁶³ Prvo kliničko iskustvo s dupilumabom u liječenju alergija na hranu opisali su Rial i suradnici koji su u tridesetogodišnje žene s teškim atopijskim dermatitisom i alergijom na kukuruz i orašaste plodove uočili razvitak tolerancije na hranu.⁶⁴ Trenutno su u tijeku kliničke studije za procjenu sigurnosti i učinkovitosti dupilumaba u liječenju alergije na hranu, koji se koristi kao dodatna terapija OIT-u i kao monoterapija u liječenju alergije na kikiriki.^{65,66} U tijeku je i randomizirano kliničko ispitivanje faze 2 za procjenu učinkovitosti imunoterapije s dupilumabom u bolesnika s poviješću višestrukih alergija na hranu, uključujući kikiriki.⁶⁷

Kombinirano liječenje antagonistima sva tri alarmina (TLSP, IL-25, IL-33) snažno je inhibiralo razvoj alergije na hranu, ali nijedno monoklonsko protutijelo nije moglo potaknuti razvoj tolerancije ili poboljšati kliničke učinke u bolesnika s manifestnom alergijom na hranu.⁶⁸ Etokimab, humanizirano imunoglobulinsko monoklonsko protutijelo, najviše je istraživano biološki lijek kao specifični antagonist IL-33. Faza 1 ispitivanja etokimaba na zdravim dobrovoljcima pokazala je povoljan sigurnosni profil i farmakodinamska svojstva.⁶⁹ Randomizirana, placebom kontrolirana studija faze 2a koja je procjenjivala sigurnost i učinkovitost jedne doze etokimaba na desenzibilizaciju odrasle osobe alergične na kikiriki pokazala je značajno povećanje desenzibilizacije na protein kikirikija nakon jedne intravenske primjene etokimaba u aktivnoj skupini uz sigurnosni profil usporediv s placebo-kontroliranim skupinom.⁷⁰

Biološka terapija u liječenju idiopatske anafilaksije

Anafilaksija je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije „ozbiljna sistemska reakcija preosjetljivosti koja uobičajeno nastaje naglo i može imati smrtni ishod. Tešku anafilaksiju karakterizira potencijalno životno narušavanje dišnih putova, disanja i/ili cirkulacije te može nastupiti i bez uobičajenih kožnih simptoma ili prisutnosti cirkulacijskog šoka“. Idiopatska anafilaksija (IA) je ona kod koje okidač nije identificiran.⁷¹ Trenutno ne postoji odobrena biološka terapija za liječenje, odnosno profilaksu sljedećih epizoda anafilaksije kod rekurentnih anafilaksija.⁷¹

Carter i suradnici su proveli dvostruko slijepu placebo-kontroliranu studiju omalizumabom u pacijenata s rekurentnom anafilaksijom. Autori su pronašli značajnu razliku između omalizumaba i placeba u broju anafilaktičnih događaja u šest mjeseci od početka terapije.⁷² Nedavni podatci pokazuju da pacijenti s anafilaksijom koji nisu bili kontrolirani uz oralne kortikosteroide i antihistaminike, nisu imali novih epizoda

anafilaksije nakon liječenja omalizumabom (300 – 375 mg svaka 2 – 4 tjedna) u trajanju 10 – 14 mjeseci. Osim omalizumaba postoje pojedinačni slučajevi opisane uspješne profilakse rekurentnih anafilaksija dupilumabom.^{73,74}

Zaključak

Biološki lijekovi i istraživanja na području bioloških lijekova otvorila su mogućnost tzv. precizne medicine alergijskih i imunoloških bolesti. Osnova navedenog leži u što boljem razumijevanju molekularnih mehanizama koji čine osnovu tih široko rasprostranjenih bolesti. Identifikacija preciznih molekularnih ciljeva mogla bi učiniti lakšim razvoj i korištenje bioloških lijekova prilagođenih za suprotstavljanje patogenetskom slijedu s ciljem promjene tijeka alergijskih i imunoloških bolesti.

LITERATURA

1. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipe-trou A i sur. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy*. 2015;70(7): 727–54.
2. 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;8(1):138.
3. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza ML, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV i sur. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):270.
4. Liu JK. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014;3(4):113–6.
5. Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Philipp S i sur. Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. *Allergol Select*. 2021;5: 1–25.
6. dos Santos ML, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AM. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54:e01007.
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
8. Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Škvorc M, Munivrana Š. Time trends in asthma and atopic diseases in North-West part of Croatia-ISAAC Phase III (2013). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):32–7.
9. Stipić-Marković A, Cvorišec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence of allergy in Croatia. *Rad Med Sci Zagreb*. 2008;499:105–16.
10. Banac S, Rozmanic V, Manestar K, Korotaj-Rozmanic Z, Lah-Tomulic K, Vidovic I i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. *J Asthma*. 2013;50(8): 810–4.

11. Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M, Vučković M, Bardak D, Gudelj A *i sur.* Allergic diseases and atopy among schoolchildren in Eastern Croatia. *Acta Clin Croatica.* 2018;57(1):82–90.
12. Gudelj I, Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Miše K, Vrbica Z, Plavec D *i sur.* Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med Sci Monit.* 2012;18(4):43–50.
13. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):778–87.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ *i sur.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
15. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T *i sur.* EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14–44.
16. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A *i sur.* Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588.
17. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157–71.
18. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E *i sur.* DESTINATION study investigators. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(5):425–38.
19. van Buul AR, Taube C. Treatment of severe asthma: entering the era of targeted therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1713–25.
20. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F *i sur.* Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010;104(11):1608–17.
21. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K *i sur.* Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 2):107–17.
22. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):47.
23. Humbert M, Taille C, Mala L, LE Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51:1702523.
24. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A *i sur.*; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–207.
25. Liddament M, Husten J, Estephan T, Laine D, Mabon D, Pukac L *i sur.* Higher Binding Affinity and *in vitro* Potency of Reslizumab for Interleukin-5 Compared With Mepolizumab. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):291–8.
26. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM *i sur.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344–53.e2.
27. Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):84–93.
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M *i sur.*; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–41.
29. Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S *i sur.* Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75(5):1188–204.
30. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020;69(2):187–96.
31. Marone G, Granata F, Pucino V, Pecoraro A, Heffler E, Loffredo S *i sur.* The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma. *Front Pharmacol.* 2019;10:1387.
32. Alasandagutti ML, Ansari MS, Sagurthi SR, Valluri V, Gadnam S. Role of IL-13 Genetic Variants in Signalling of Asthma. *Inflammation.* 2017;40(2):566–77.
33. Heeb LEM, Egholm C, Boyman O. Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils. *Genes Immun.* 2020;21(3):143–9.
34. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):162–72.
35. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF *i sur.* Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–96.
36. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME *i sur.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800–9.
37. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D *i sur.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGu-iDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–66.
38. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E *i sur.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–9.
39. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A *i sur.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35.
40. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS *i sur.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75.
41. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y *i sur.*; Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1743–5.

42. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(5):384–9.
43. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1061–7.
44. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D *i sur.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–303.
45. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ *i sur.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56.
46. Martinez-Cabrales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(4):443–55.
47. Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):681–5.
48. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S *i sur.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464.
49. Tat TS. Omalizumab is effective in nasal polyposis with or without asthma, a real-life study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(8):100670.
50. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C *i sur.* Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1711–21.e6.
51. Fokkens W, Van Der Lans R, Reitsma S. Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(5):575–85.
52. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M *i sur.*; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73(4):799–815.
53. Scurlock AM. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):139–52.
54. Turkalj M, Miletić Gospić A, Višekruna Džidić I, Banić I. Food Allergen Immunotherapy in the Treatment of Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *Medicina.* 2024;60(1):121.
55. Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 24):51–3.
56. Labrosse R, Graham F, Des Roches A, Bégin P. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(3):189–99.
57. 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(8):1133–47.
58. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H *i sur.* Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453.
59. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahma SL, Jones SM *i sur.* A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xo-lair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1309–10.e1.
60. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E *i sur.* Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoed allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):85–94.
61. Zuberbier T, Wood RA, Bindselev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M *i sur.* Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1134–46.
62. Sampath V, Sindher SB, Alvarez Pinzon AM, Nadeau KC. Can food allergy be cured? What are the future prospects? *Allergy.* 2020;75(6):1316–26.
63. Abdel-Gadir A, Schneider L, Casini A, Charbonnier LM, Little SV *i sur.* Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(7):825–36.
64. Rial MJ, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;(2):673–4.
65. Study in pediatric subjects with peanut allergy to evaluate efficacy and safety of dupilumab as adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03682770.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682770> [Pristupljeno 20.1.2024.]
66. Study to evaluate dupilumab monotherapy in pediatric patient with peanut allergy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03793608.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793608> [Pristupljeno 20.1.2024.]
67. Clinical study using biologics to improve multi OIT outcomes. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03679676.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679676> [Pristupljeno 20.1.2024.]
68. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm.* 2018;3858032.
69. Londei M, Kenney B, Los G, Marino MH. A Phase 1 study of ANB020, an anti-IL-33 monoclonal antibody in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):AB73.
70. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A *i sur.* Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019;4(22):e131347.
71. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S *i sur.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
72. Tanno LK, Martin B. Biologic Agents for the Treatment of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):625–33.
73. Carter MC, Maric I, Brittain EH, Bai Y, Lumbard K, Bolan H *i sur.* A randomized double-blind, placebo-controlled study of omalizumab for idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1004–10.e2.
74. Yang BC. Biologics to treat anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(5):370–5.