

ALERGEN SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTIMIRJANA TURKALJ^{1,2,3}, IVA MRKIĆ KOBAL^{1,2}, DAMIR ERCEG^{1,2,3,4}

Alergen-specifična imunoterapija (ASIT) je jedino etiološko liječenje alergijskih bolesti koje može modificirati tijekom i progresiju bolesti. Dokazano je učinkovita u liječenju alergijskog rinitisa s/bez konjunktivitisa, alergijske astme i anafilaktične preosjetljivosti na otrove opnokrilaca. Iako se koristi u liječenju alergijskih bolesti više od 100 godina, te unatoč dokazanoj djelotvornosti, alergen-specifična imunoterapija se u liječenju navedenih bolesti nedovoljno primjenjuje. Provodi se primjenom standardiziranog alergenskog ekstrakta najčešće apliciranjem ispod kože, a zadnjih godina sve više kao sublingvalna imunoterapija. Indikaciju, način primjene, provođenje i praćenje alergen-specifične imunoterapije postavlja liječnik, subspecijalist alergologije i kliničke imunologije. Budući da subkutana alergen-specifična imunoterapija nosi rizik pojave anafilaksije, ista se treba provoditi u specijaliziranim ustanovama koje su dodatno opremljene i imaju dodatno educirano osoblje. Odluke o uvođenju i nastavku alergen-specifične imunoterapije treba donositi od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir posebnosti svakog pacijenta (personalizirani pristup), kao što su mogućnosti izbjegavanja alergena, djelotvornost farmakološkog liječenja, količina i vrsta lijekova koji su potrebni za postizanje kontrole bolesti, nuspojave farmakološkog liječenja, motiviranost pacijenta, itd. U ovom članku će se prikazati mehanizmi, indikacije i kontraindikacije za uvođenje alergen-specifične imunoterapije, kriteriji odabira bolesnika, metode primjene, sigurnost i djelotvornost, te nove terapijske mogućnosti primjenu alergen-specifične imunoterapije u liječenju alergijskih bolesti u djece.

Deskriptori: ALERGIJE, ALERGIJSKE BOLESTI, ALERGEN-SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA, IMUNOLOŠKA TOLERANCIJA, PERSONALIZIRANI PRISTUP, DJECA

Uvod

Alergijske bolesti su dosegle epidemijske razmjere u razvijenim zemljama Zapada (1). U liječenju alergijskih bolesti više od 100 godina se primjenjuje alergen-specifična imunoterapija (ASIT) (2). ASIT je jedina trenutno dostupna imuno-modulirajuća i etiološka terapija u liječenju alergijskih bolesti posredovanih IgE protutijelima, kao što su alergijski rinitis, alergijska astma, alergija na otrove insekata, a u zadnjih godina sve više i u liječenju alergije na hranu i atopijskog

dermatitisa (3-8). U djece je ASIT posebno prikladna terapijska opcija koja modificiranjem imunološkog odgovora i narušenog imunološkog balansa u ranim fazama alergijskih bolesti može imati preventivni učinak i zaustaviti njihovu progresiju (5, 6, 9, 10). Otkrićem patofizioloških mehanizama razvoja tolerancije na inhalacijske i nutritivne alergene te razvojem novih modifikacija kako alergijskih pripravaka tako i metoda primjene, otvorile su se nove mogućnosti primjene ASIT-a s poboljšanom djelotvornošću, uz smanjenje rizika od nuspojava (11, 12). I djelotvornost i sigurnost ASIT-a povezana je s brojnim čimbenicima koji nameću primjenu ASIT-a u selektiranih bolesnika s alergijskim bolestima, tj. implementaciju tzv. koncepta personalizirane medicine (13).

iako mehanizmi koji su izravno odgovorni za taj učinak nisu u potpunosti razjašnjeni (14). Naime, imunološke promjene koje se javljaju tijekom ASIT-a su vrlo kompleksne i čini se različite ovisno o vrstama alergijskih pripravaka, adjuvansa, načina primjene, itd. (15). Djelotvornost imunoterapije povezuje se sa modulacijom pomoćničkih limfocita tipa 2 (Th2 imunološkog odgovora tipa 2 na račun dominacije Th1 odgovora ili uspostave novog balansa Th2/Th1 odgovora) (15, 16). Primarni cilj ASIT-a je razvoj imunološke tolerancije na alergene induciranjem inhibicije alergijske reakcije rane i kasne faze, kao što je smanjenje aktivnosti mastocita i bazofila te indukcijom perifernih i lokalnih alergen specifičnih regulacijskih limfocita T i B (Tregs i Bregs) i povećanjem alergen-specifičnog IgG4 protutijela (Slika 1) (17, 18). Rani pokazatelj učinaka uspješne ASIT-a je desenzibilizacija aktivnosti mastocita i bazofila. Indukcijom Treg stanica, koje oslobađaju interleukin 10 (IL-10) i transformirajući faktor rasta-β

¹Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb²Medicinski fakultet Sveučilišta

"J.J.Strossmayera" u Osijeku

³Hrvatsko Katoličko Sveučilište, Zagreb⁴Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo

Sveučilišta "J.J.Strossmayera" u Osijeku

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, subspecijalist

pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije

Dječja bolnica Srebrnjak

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

E-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

Mehanizam ASIT-a

Poznato je da ASIT modificira imunološki odgovor u bolesnika s alergijskim bolestima posredovanim IgE-om,

(TGF- β), dolazi do inhibicije izvršnih stanica uključenih u alergijsku upalu, kao što su mastociti, bazofili, i eozinofili, kao i Th2 limfocita i urođenih limfoidnih stanica 2 (ILC2). Dodatno, IL-10 i TGF- β induciraju imunoglobulinsko prekapčanje ka sintezi alergjen-specifičnih IgG4 i IgA protutijela koji se natječu sa sIgE za vezna mjesta na receptorima na mastocitima i bazofilima. IL-10 oslobođen iz Treg limfocita smanjuje aktivnost upalnih dendritičkih stanica (DC). IL-10 koji oslobađaju tranzicijski Breg limfociti uz pomoć urođenih limfoidnih stanica 3 (ILC3) dodatno doprinosi razvoju tolerancije na alergene.

Dugoročni učinak ASIT-a očituje se u smanjenju omjera IgE/IgG4 i smanjenu broja mastocita i eozinofila u tkivu, kao i smanjenju oslobađanja njihovih medijatora (proupalnih citokina) u "šok organima" (pluća, nos, oči, crijevo, koža). Istraživanja mehanizma imunoterapije još uvijek traju i pomoći će u daljnjem rasvjetljavanju načina na koji ovaj oblik terapije ima pozitivne učinke u liječenju alergijskih bolesti (16, 18).

Indikacije i kriteriji za uključivanje

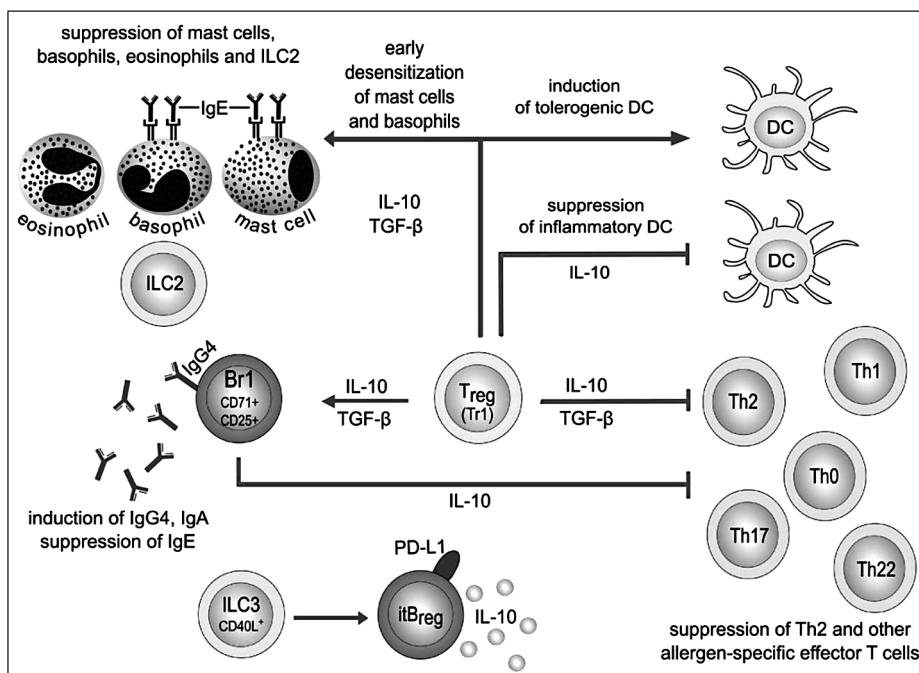
Alergen-specifična imunoterapija indicirana je u bolesnika s alergijskim rinitisom s ili bez konjunktivitisa i alergijskom astmom koji imaju dokaznu senzibilizaciju i specifična IgE protutijela na klinički relevantne alergene (grinje iz kućne prašine, peludi stabala, trava i korova, epitel mačke i psa, Alternaria) te kod bolesnika s alergijom na otrove insekata (19-21). Također ASIT može biti učinkovita terapijska opcija u liječenju bolesnika s atopijskim dermatitisom pogoršanje kojeg je povezano sa senzibilizacijom na aeroalergene (7, 8). Bolesnici s alergijskim rinitisom ili alergijskom astmom koji su dobri kandidati i kojima treba preporučiti ASIT su:

- bolesnici koji imaju simptome unatoč redovitoj primjeni farmakološkog liječenja i mjera kontrole okoliša;
- koji se moraju liječiti visokim dozama protuupalnih lijekova i/ili kojima se moraju primjenjivati više lijekova istovremeno kako bi zadržali kontrolu nad svojom bolešću;
- koji su imali iskustvo nuspojava lijekova;

- koji žele izbjeći dugoročno korištenje farmakološkog liječenja;
- bolesnici koji su dodatno motivirani za provođenje ASIT-a (21).

Imunoterapija otrovom opnokrilaca (u našim krajevima su to pčela, osa, stršljen) indicirana je osobama svih dobih skupina koje su imali sistemsku alergijsku reakciju na ubode insekata i kojima su dokazana specifična IgE protutijela (sIgE) na alergene iz otrova insekata (9, 22). Iako ASIT nije indiciran u liječenju bolesnika koji su imali samo velike lokalne reakcije nakon uboda opnokrilaca, dokazano je da ASIT otrovom insekata značajno smanjuje veličinu i trajanje lokalnih reakcija. Stoga ASIT može biti korisna metoda liječenja i bolesnika kojima je dokazana IgE senzibilizacija na otrove insekata, a koji su imali velike i ponavljajuće lokalne alergijske reakcije (22). Provođenje ASIT-a otrovom insekata povezano je s rizikom ponovne pojave sistemskih reakcija. Naime, učestalost sistemskih reakcija na otrov insekata kreće se u rasponu od 4 do 10% u bolesnika koji su prethodno imali velike lokalne reakcije (urtika i crvenilo veća od 20 cm) u usporedbi s učestalošću od 25-75% u onih koji su imali prethodno sistemsku alergijsku reakciju. Općenito, djeca imaju manji rizik od ponovljenih sistemskih reakcija nakon uboda opnokrilca, kao i bolesnici koji su imali prethodno blage alergijske reakcije (22). Također je važno uzeti u obzir i druge čimbenike rizika, npr. atopijske bolesti ili geografske čimbenike koji mogu povećati vjerojatnost ponovljenih uboda (npr. ubodi pčela su mnogo češći kod pčelara, njihovih obitelji i susjeda).

Osobama koje su alergične na otrove insekata osim određivanja razine sIgE protutijela preporuča se prije postavljanja indikacije odrediti bazalne vrijednosti triptaze u serumu. Naime, dokazano je da bolesnici koji imaju povišene vrijednosti serumske triptaze imaju značajno veći rizik za pojavu teških po život opasnih alergijskih reakcija prije, tijekom i nakon provođenja ASIT-a (22). Osnovni razlozi za provođenje ASIT-a otrovom insekata su značajno smanjenje rizika pojave teških ili fatalnih alergijskih reakcija te poboljšanje kvalitete života bolesnika (21, 23).



Slika 1. Mehanizam djelovanja alergen specifične imunoterapije (ref. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018; 121: 306-12. (18)

Kontraindikacije za provođenje imunoterapije

Alergen-specifična imunoterapija kontraindicirana je u bolesnika s medicinskim stanjima koja povećavaju rizik od smrtnog ishoda za bolesnika, zbog sistemskih reakcija povezanih s liječenjem, kao što su bolesnici s teškom ili slabo kontroliranom astmom ili značajnim kardiovaskularnim bolestima (npr. aritmija, nekontrolirana hipertenzija) (20-22). Bolesnici koji uzimaju u redovitoj terapiji beta blokatore imaju značajno veći rizik pojave teške anafilaksije koja je otporna na liječenje (21, 22, 24). Stoga je uporaba beta-blokatora apsolutna kontraindikacija za provođenje ASIT-a u bolesnika senzibiliziranih na inhalacijske alergene, a relativna kontraindikacija za bolesnika alergičnog na otrove opnokrilaca, jer je rizik za pojavu fatalne anafilaksije veći od rizika za pojavu sistemske alergijske reakcije povezane sa primjenom imunoterapije. Bolesnicima koji u terapiji koriste ACE inhibitore zbog povećanog rizika razvoja težih reakcija tijekom imunoterapije treba ukinuti ACE inhibitore i dati zamjensku terapiju (21, 22).

Relativne kontraindikacije za provođenje imunoterapije

Iako ne postoji specifična gornja ili donja dobna granica za uvođenje ASIT-a, preporučuje se dodatni oprez u djece mlađe od 6 godina, posebno kada se provodi subkutana imunoterapija (21). I ako je ASIT učinkovita metoda liječenja u djece mlađe od 6 godina nužno je zbog moguće nesuradljivosti i straha djece od injekcija odmjeriti rizik i korist u liječenju ove populacije bolesnika. Rizik u odnosu na prednosti imunoterapije također je potrebno razmotriti u bolesnika s malignim bolestima, imunodeficijencijom, autoimunim bolestima, iako nema uvjerljivih dokaza da je ASIT štetna ili rizična za takve bolesnike (21, 23, 24).

Djelotvornost alergen-specifične imunoterapije

Kako je ranije navedeno, imunoterapija je učinkovita terapija u liječenju bolesnika s alergijskom astmom, alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom, te u bolesnika s alergijom na otrove opno-

krilaca (4-6, 21-24). U liječenju bolesnika s atopijskim dermatitisom, te bolesnika s alergijom na hranu su se zadnjih godina proširile indikacije te se istražuju metode provođenja i primjene modificiranih alergenskih pripravaka (7, 8).

Djelotvornost imunoterapije u liječenju bolesnika s alergijskom astmom

ASIT je jedina terapija koja u bolesnika s alergijskom astmom može promijeniti prirodni tijek ili progresiju bolesti zbog razvoja tolerancije na okolišne alergene posljedica koje je smanjenje kronične alergijske upale u donjim dišnim putovima (6, 9). Stoga se danas smatra opravdanom terapijskom opcijom u liječenju selektirane skupine bolesnika s alergijskom astmom (19, 22, 23).

Imunoterapija je dokazano učinkovita u liječenju bolesnika s alergijskom astmom i alergijom na peludi trava, korova (ambrozija), grinje iz kućne prašine, epitel i dlaka mačke i psa, te *Alternaria* (6, 25). Cochraneova analiza koja je uključila 88 randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja o primjeni ASIT-a u liječenju astme potvrdila je djelotvornost liječenja, kako na smanjenje simptoma astme i primjene lijekova za astmu, tako i na poboljšanje tj. smanjenje hiperreaktivnosti dišnih putova u bolesnika s astmom (3). Slični učinci nađeni su kod bolesnika s astmom koji liječeni sublingvalnom imunoterapijom (26). Klinička ispitivanja također dokazuju preventivni učinak ASIT-a, tj. prevenciju pojave astme u atopičnih bolesnika (9, 27). U djece s alergijskim rinitisom koja su bila senzibilizirana na pelud trava i breze nakon 3 godine od prestanka provođenja ASIT-a u 26% ispitanika se razvila astma, za razliku od kontrolne skupine ispitanika koja nije bila liječena ASIT-om, u kojoj se u 45% ispitanika razvila astma (27). Alergen-specifična imunoterapija može također modificirati progresiju astme u djece. U ranijem studijama objavljeno je da 70% djece liječene ASIT-om nije imalo simptome astmu 4 godine nakon završetka imunoterapije u usporedbi s 19% ispitanika iz kontrolne skupine (28).

Bitno je naglasiti da se indikacije za primjenu ASIT-a u liječenju bolesnika s astmom trebaju razmotriti od slu-

čaja do slučaja. Prednost pri izboru ove metode liječenja treba dati bolesnicima s blagom trajnom astmom na terapiji inhalacijskim kortikosteroidom (ICS) i pridruženim alergijskim rinitisom kao pridružena terapija, te u bolesnika liječenih kombinacijskom terapijom, ICS-om i antagonistom leukotrienskih receptora i/ili na terapiji omalizumabom ako je postignuta dobra kontrola astme (6, 29). Kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih nuspojava ASIT-a, simptomi astme moraju biti kontrolirani i forsirani ekspiracijski volumen u prvjoj sekundi (FEV1) trebao bi biti veći od 70% predviđenog (29).

Djelotvornost imunoterapije u liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom

Brojnim studijama je dokazana djelotvornost ASIT-a u liječenju bolesnika sa sezonskim i cjelogodišnjim alergijskim rinitisom s/bez alergijskog konjunktivitisa. Od sezonskih alergena imunoterapija je učinkovita u liječenju bolesnika alergičnih na peludi stabala, trava i korova (ambrozija, parietarija) (4, 5, 29-32). Od cjelogodišnjih alergena dokazan je učinak ASIT-a u bolesnika alergičnih na grinje iz kućne prašine, plijesni (*Alternaria*), žohare, mačku i psa (iako treba napomenuti da je terapijske doze alergena pasa teško postići s dostupnim alergenskim ekstraktima). Simptomi alergijskog rinitisa značajno se poboljšavaju i u bolesnika u kojih je farmakoterapija bila neučinkovita (4, 5, 32). Preporuča se redovita primjena ASIT-a kroz najmanje 3 godine, jer su tada učinci liječenja nakon prekida ASIT-a u bolesnika s alergijskim rinitisom bili dugotrajniji (31-33). Novija istraživanja pokazuju da primjena ASIT-a kroz samo 2 godine, kako subkutane tako i sublingvalne, nije bila dostatna za postizanje dugotrajnih učinaka (34). Imunoterapija također može smanjiti rizik razvoja astme u djece s alergijskim rinitisom (7). Bolesnicima s teškim alergijskim rinitisom koji zbog rinitisa imaju noćna buđenja ili lošiji uspjeh u školi unatoč farmakoterapiji svakako treba preporučiti ASIT. ASIT se također treba preporučiti bolesnicima koji imaju nuspojava od farmakološke terapije (npr. krvarenje iz nosa zbog primjene intranazalnih steroida) ili bolesnicima koji ne žele primjenjivati intranazalne steroide

(strah od nuspojava) kao i bolesnicima koji imaju loš ili nedostatan odgovor na farmakoterapijsko liječenje (4, 7).

Primjena imunoterapije u liječenju bolesnika s alergijom na otrove insekata

Imunoterapija standardiziranim alergenskim pripravkom otrova insekata iz porodice opnokrilaca (*Hymenoptera* spp.) osigurava brzu i djelotvornu zaštitu te uvelike smanjuje rizik od pojave sistemskih reakcija u alergičnih bolesnika, s djelotvornošću do 98%. Nakon provedene imunoterapije otrovom insekata (pčela, osa) preostali rizik od pojave sistemskih reakcija je približno 5% nakon završetka imunoterapije s otrovom, a reakcije su tada blage i nisu životno ugrožavajuće (22). Rizik za lošiji učinak ASIT-a otrovom insekata s većom vjerojatnošću recidiva nakon prekida imunoterapije nađen je u bolesnika:

- koji su imali teške i životno ugrožavajuće reakcije nakon uboda insekta;
- koji su tijekom imunoterapije imali sistemske reakcije (na injekcije ili ubode);
- s povišenim bazalnim vrijednostima triptaze u serumu;
- koji su često i neizbježno izloženi (npr. djeca pčelara);
- koji su imali tešku alergijsku reakciju na otrov pčele;
- kojima je liječenje trajalo kraće od 5 godina (7, 22, 35).

Primjena imunoterapije u liječenju bolesnika s atopijskim dermatitisom

Liječenje atopijskog dermatitisa kao i drugih atopijskih bolesti primarno je simptomatsko. Imunoterapija nije indicirana u liječenju atopijskog dermatitisa, ako isti nije udružen s alergijskim rinitisom ili astmom. Poznato je da u takvih bolesnika može doći tijekom liječenja ASIT-om do egzacerbacije manifestnog atopijskog dermatitisa ili recidiva latentnog atopijskog dermatitisa (8, 36, 37). Nedostaju dvostruko slijepe placebo-kontrolirane studije s reprezentativnim brojem pacijenata sa atopijskim dermatitisom liječenih ASIT-om. Jedna od novi-

jih je multicentrična studija u 89 bolesnika s atopijskim dermatitisom kojima je tijekom 12 mjeseci provedena subkutana imunoterapija (inicijalna faza porasta doze alergena trajala je 16 tjedana) pokazala je značajno poboljšanje simptoma dermatitisa (smanjenje SCORAD-a) već nakon 4 mjeseca liječenja, uz smanjenje potrebe za topičkim kortikosteroidima. Bolesnici u aktivnoj skupini nisu imali ozbiljnih nuspojava (38).

U drugoj placebo-kontroliranoj studiji 56 djece s atopijskim dermatitisom i senzibilizacijom na grinje iz kućne prašine liječena su sublingvalnom imunoterapijom (SLIT) kroz 18 mjeseci. Značajno poboljšanje i smanjenje simptoma i znakova atopijskog dermatitisa tj. tzv. SCORAD-a (eng. SCORing Atopic Dermatitis) uočeno je nakon 9 mjeseci liječenja, a smanjenje primjene topičkih kortikosteroida nakon 18 mjeseci liječenja. Analizom podskupina bolesnika, bolji učinak liječenja SLIT-om nađen je u bolesnika s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom. Što se tiče nuspojava, valja napomenuti da su dva pacijenta iz aktivne skupine morala biti isključena iz studije zbog jačeg pogoršanja osipa nakon primjene alergena (39).

Analizom kliničkih studija, koje su bile placebo kontrolirane ili nekontrolirane, te opservacijskih studija može se generalno zaključiti da je ASIT bio učinkovit u liječenju bolesnika s atopijskim dermatitisom glede poboljšanja simptoma i kvalitete života u do 70% bolesnika (40). Glede nuspojava, pogoršanje kožnih promjena nađeno je u cca 20% ispitanika. Učestalost nuspojava bila je manja u bolesnika koji su liječeni SLIT-om (8, 41). Još uvijek nedostaju dvostruko slijepe placebo kontrolirane kliničke studije u odraslih i djece s atopijskim dermatitisom koji su liječeni imunoterapijom. Kako bi se smanjio rizik od pogoršanja nužno je bolesnicima s atopijskim dermatitisom preporučiti uz standardnu topičku i sistemsku terapiju i mjere kontrole okoliša posebno tijekom sezone i tijekom inicijalne faze provođenja imunoterapije na inhalacijske alergene. Zaključno; imunoterapija može biti učinkovita u liječenju atopijskog dermatitisa kada je isti povezan s alergijom na aeroalergene (21, 24, 36, 37).

Imunoterapija u liječenju bolesnika alergičnih na hranu

U liječenju alergije na hranu standardno se preporučuje stroga eliminacijska dijeta te pripravnost auto-injektora adrenalina u slučaju pojave alergijske reakcije. Unatoč naporima da se provodi eliminacijska dijeta, teške alergijske reakcije mogu se pojaviti u trećine djece s alergijom na hranu (43). Rizik pojave teških alergijskih reakcija, kao i perzistiranje alergije na hranu i nakon djetinjstva nametnuli su potrebu traženja drugih terapijskih opcija, pa tako i primjenu alergen-specifične imunoterapije da bi stimulirao razvoj tolerancije na određenu namirnicu.

Imunoterapija u liječenju bolesnika alergičnih na hranu provodi se različitim metodama i protokolima unošenjem alergena (cijelih ili modificiranih alergenskih proteina iz određene hrane) oralno, sublingvalno, epikutano i subkutano u postupno rastućim dozama (7, 24). Obično su početne doze kreću u rasponu od 0,0001 µg i 0,1 mg, a Najveća tolerirajuća doza se nastavlja primjenjivati redovito kod kuće, a potom se dnevne doze povećavaju svakih 2 tj. Nakon postizanja pune doze slijedi period redovitih dnevnih održavajućih doza koji može trajati mjesecima i godinama. Početne i eskalacijske doze potrebno je primjenjivati uz liječnički nadzor i monitoriranje bolesnika, u specijaliziranim ustanovama. Nakon nekoliko mjeseci ili godina primjene održavajućih doza, provodi se dvostruko slijepi placebo-kontrolirani provokacijski test hranom kako bi se procijenilo da li je postignuta tolerancija. Svakodnevno doziranje potrebno je prekinuti u razdoblju od 4 do 12 tjedana i ponovno uvesti tijekom provokacijskog testiranja, za procjenu trajanja tolerancije (43).

U tijeku su kliničke studije faze III kojim se primjenjuje oralna i epikutana imunoterapija na kikiriki (44, 45). Dakle, provođenje imunoterapije u bolesnika koji su alergični na hranu nije u redovitoj kliničkoj primjeni. Još uvijek nedostaju standardizirani protokoli, minimalne učinkovite i sigurne doze, trajanje, itd. Kako je više od 30% bolesnika alergično na više namirnica od koji često i na osnovne namirnice koje su važne u re-

dovnoj prehrani djece, nameću se novi izazovi u primjeni imunoterapije u liječenju takvih bolesnika (46).

Metode provođenja i trajanje imunoterapije

Subkutana specifična imunoterapija (SCIT) je bila do unatrag nekoliko godina zlatni standard u primjeni imunoterapije, uglavnom na inhalacijske alergene i otrove opnokrilaca. Danas je subkutana imunoterapija ostala standardna metoda primjene u bolesnika koji su alergični na otrove opnokrilaca. Istražuju se novi putovi primjene ASIT-a, uključuju oralnu (OIT), sublingvalnu (SLIT), intralimfatičnu (ILIT), epikutanu (EPIT), intradermalnu (IDIT) i lokalnu nazalnu (LNIT) primjenu alergenskih pripravaka (9, 12, 20). U liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom i astmom zadnjih godina se sve više primjenjuje SLIT, a u liječenju bolesnika s alergijom na hranu OIT (najčešće kravljje mlijeko, jaje, kikiriki i pšenica) (43).

U selektiranih bolesnika za koje je indikaciju postavio subspecialist alergolog i klinički imunolog nužno je definirati vrstu alergenskog pripravka (ekstrakta) koji mora biti standardiziran, kao i metodu primjene, načine i učestalost kontrole, te pokazatelje djelotvornosti ASIT-a. Standardizirani ekstrakti alergena su komercijalno dostupni za većinu uobičajenih inhalacijskih alergena i alergena iz otrova opnokrilaca (npr. peludni alergeni, grinje iz kućne prašine, otrov pčele i ose). Važno je naglasiti da djelotvornost i sigurnost imunoterapije ovisi o kvaliteti korištenih alergenskih ekstrakata.

Subkutana imunoterapija (SCIT)

Za SCIT su tipične dvije faze; početna faza postupno rastućim dozama ili indukcijska faza i faza održavanja. Postoje različiti modaliteti indukcijske faze. Najčešće se provodi primanjem tjednih injekcija, počevši s vrlo niskom dozom, koje se postupno dižu tijekom 3-6 mjeseci. Učestalost injekcija tijekom ove faze obično se kreće od 1 do 3 puta tjedno. U drugim bržim režimima primjene tijekom indukcijske faze doza održavanja

se postiže se ranije. U tzv. klaster imunoterapiji, dvije ili tri injekcije rastućih doza daju se uzastopno u jednom danu te nastavljaju u ne-uzastopnim danima. U brzom ili rush imunoterapiji doza održavanja se postiže za nekoliko dana. Iako ubrzani protokoli imaju prednost zbog bržeg postizanja terapijske doze, mnogo ranije od konvencionalnog protokola, nose i značajno veći rizik od sistemskih nuspojava (21). Stoga se u bolesnika alergičnih na otrove opnokrilaca provode hospitalno (21, 22). Nakon postizanja doze održavanja, nastavlja se redovita primjena istih doza svakih 4-6 tjedana na otrov insekata i svaka 4 tjedna inhalacijskim alergenskim ekstraktima, obično kroz period od 3-5 godina. Nakon tog razdoblja, većina bolesnika ima produženi, zaštitni učinak koji se manifestira nestankom ili blažim simptomima, te prestankom ili smanjenjem potrebe za farmakoterapijskim liječenjem (21).

Pacijente kojima se indicira SCIT treba prethodno provjeriti glede kontraindikacija, a potom tijekom liječenja treba redovito kontrolirati, pratiti nuspojave, prije svake aplikacije provjeriti zdravstveni status, po potrebi prilagođavati dozu (npr. tijekom sezone polenacije ili ako je imao alergijske reakcije), bilježiti velike lokalne reakcije i mijenjati mjesto apliciranja, procijeniti adherenciju i primjenu druge terapije te procjenjivati učinkovitost liječenja, itd. (47). Trenutno ne postoje specifični testovi ili klinički biomarkeri na osnovu kojih možemo procijeniti učinkovitost imunoterapije, niti trajanje učinka provedenog liječenja (48). Stoga bi se odluka o nastavku imunoterapije nakon 3-5 godina provedenog liječenja trebala donositi od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir ozbiljnost bolesti, koristi koje su posljedica liječenja, preferencije bolesnika, pogodnosti liječenja, itd. (21).

Sublingvalna imunoterapija

Sublingvalna imunoterapija (SLIT) je noviji način hiposenzibilizacije bolesnika s alergijskim bolestima kojim se alergenski pripravak stavlja pod jezik dok se ne otopi. Komercijalno su dostupni pripravci za liječenje alergije na peludi trava i ambroziju te peludi stabla-

la i grinja kućne prašine (49). Prednosti SLIT-a u odnosu na SCIT su višestruke; brže postizanje terapijske doze, izbjegavanje injekcija, udobnost i praktičnost kućne primjene te povoljniji sigurnosni profil (50-52). Indikacije za SLIT na inhalacijske alergene su iste kao i za SCIT. Djelotvornost SLIT-a usporediva je sa SCIT-om, kako glede poboljšanja simptoma tako i glede smanjenja potrebe za farmakoterapijom. SLIT ima također i dugoročne benefite nakon prekida liječenja kao i SCIT (53, 54). Međutim SLIT i SCIT se značajno razlikuju glede nuspojava. Najčešće nuspojave sublingvalne imunoterapije su lokalne reakcije kao što su oralni pruritus, iritacija grla i pruritus uha te bolovi u abdomenu (49). Simptomi su obično blagi i prolazni, te nestaju nakon 1-2 tjedna primjene. Rizik za pojavu sistemskih reakcija u bolesnika na SLIT-u je vrlo mali, te značajno manji nego u bolesnika na SCIT-u (49, 55). SLIT je kao i SCIT kontraindiciran u bolesnika s teškom, nestabilnom ili nekontroliranom astmom, u bolesnika na terapiji beta-blokatorima, te u bolesnika koji imaju upalni proces u usnoj šupljini (49, 50).

Sigurnost alergena-specifične imunoterapije

Imunoterapija nosi rizik od pojave sistemskih, anafilaktičkih reakcija koje mogu biti opasne po život (56, 57). Stoga je mogu propisati i provoditi samo liječnici subspecialisti alergologije i kliničke imunologije, koji su adekvatno educirani. SCIT se treba primjenjivati u specijaliziranim centrima uvijek u prisutnosti liječnika, te osoblja koje može adekvatno zbrinuti bolesnika ako se javi sistemski po život opasna alergijska reakcija (21). Prije početka imunoterapije nužno je bolesniku pojasniti metodu liječenja, koristi, rizike i troškove. Savjetovanje također treba uključivati informacije o učinkovitosti i trajanju liječenja, kao i rizik od anafilaksije i važnost pridržavanja preporučenog protokola ili sheme davanja. Prije apliciranja alergenskog pripravka potrebno je provjeriti zdravstveno stanje pacijenta (21, 47).

SCIT je danas općenito sigurna metoda liječenja u selektiranih bolesnika (3, 19, 20). Očekivane nuspojave su lokalne i sistemske alergijske reakcije. Lokalne

reakcije, kao što su crvenilo ili svrbež na mjestu ubrizgavanja, općenito se mogu liječiti lokalnom terapijom (npr., hladni oblozi ili topički kortikosteroidi) ili oralnim antihistaminicima. Sistemske alergijske reakcije javljaju se u približno 1-4% bolesnika na SCIT-u, a mogu biti blage do teške (21, 50, 55). Najteža reakcija je fatalna anafilaksija. Fatalne anafilaktičke reakcije rijetke su, javljaju se u 1 na svakih 8 milijuna doza (56, 57). Važno je prepoznati simptome i znakove anafilaksije na različitim organskim sustavima (koža, respiracijski, gastrointestinalni sustav, i dr.) Pojavnost simptoma i znakova anafilaksije na pojedinim organskim sustavima prikazana je u Tablici 1. (58).

Simptomi anafilaksije se obično razvijaju unutar 30 minuta nakon apliciranja alergena. Zapravo, većina dokumentiranih smrtnih slučajeva (73%) dogodila se unutar 30 minuta od primjene, te je stoga nužno svakog bolesnika koji provodi SCIT opservirati barem 30 min (56, 57). Važno je napomenuti da su znakovi i simptomi anafilaksije nepredvidljivi i mogu varirati od pacijenta do pacijenta. Stoga, izostanak jednog ili više uobičajenih simptoma navedenih u Tablici 1. ne isključuje anafilaksiju, te zbog toga ne treba odgađati hitno liječenje, odnosno primjenu adrenalina intramuskularno (59). Nakon sistemske reakcije treba razmotriti smanjenje terapijske doze aler-

genskog pripravka ili eventualno prekinuti terapiju ako se se ponovljene sistemske reakcije u bolesnika na SCIT-u (21).

Zaključak

Alergen-specifična imunoterapija je jedina etiološka terapija koja se primjenjuje u liječenju alergijskih bolesti. U liječenju alergijske astme i alergijskog rinitisa dokazano je učinkovita i djelotvorna u selektiranih bolesnika uz primjenu standardiziranih i odabranih pripravaka, sve uz superviziju subspecialiste alergologa. Smjernice za primjenu ASIT-a u liječenju alergijske astme i rinitisa su još uvijek nedorečene glede režima davanja, trajanja liječenja, preventivnih učinaka, praćenja učinaka i biomarkera. U liječenju bolesnika s alergijom na otrove opno-krilaca jasno je definirana uloga ASIT-a, dok se primjena ASIT-a u djece s alergijom na hranu i atopijskim dermatitisom još istražuje, a smjernice nedostaju. Te praznine u znanju moraju se hitno riješiti kako bi se pedijatrima i pedijatrijskim alergologima mogle dati jasnije preporuke za korištenje ASIT-a u liječenju alergijskih bolesti u djece.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss M. The WAO White book on allergy (update 2013). 2013.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911; 177: 1572-3.

3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8: CD001186.
4. Walker SM, Durham SR, Till SJ et al. British society for allergy and clinical immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41 (9): 1177-200.
5. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1597-631.
6. Asamoah F, Kakourou A, Dhimi S et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 25-37.
7. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1133-47.
8. Galli E, Neri I, Ricci G et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016; 42: 26.
9. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 18-29.
10. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28 (8): 728-45.
11. Valenta R, Campana R, Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes. *Immunology Letters*, 2017; 189: 19-26.
12. Aricigil M, Muluk NB, Sakarya EU et al. New routes of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30: 193-7.
13. Galli JS. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1289-300.
14. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1485-98.
15. Bacher P, Scheffold A. The effect of regulatory T cells on tolerance to airborne allergens and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (6): 1697-709.
16. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621.
17. Allam JP, Novak N. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14: 564.
18. Globinska A et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121: 306-12.

Tablica 1.
Znaci i simptomi anafilaksije (58)

Učestalost znakova/simptoma	(%)
Urtikarija, angioedem	87
Dispnea	59
Vrtoglavica, sinkopa	33
Proljevi, grčevi u trbuhu	29
Crvenilo	25
Edem gornjih dišnih putova	21
Mučnina, povraćanje	20
Hipotenzija	15
Rinitis	8
Svrbež kože bez osipa	5
Konvulzije	1

19. Muraro A, Roberts G, Halken S et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018; 73 (4): 739-43.
20. Pajano GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73 (4): 799-815.
21. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (1): 1-55.
22. Golden DB, Demain J, Freeman T et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (1): 28-54.
23. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (2): 306-13.
24. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14 (2): 53-62.
25. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergenspecific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (5): 942-9.
26. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy.* 2006; 61 (10): 1162-72.
27. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006; 61 (7): 855-9.
28. Johnstone DE, Dutton A. The value of hypsensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14 year study. *Pediatrics.* 1968; 42 (5): 793-802.
29. Turkalj M, Erceg D, Plavec D. Specifična imunoterapija alergijskih bolesti dišnih putova. *Medicus* 2011; 20: 221-7.
30. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1: CD001936.
31. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017; 72: 35-42.
32. Turkalj M, Banić I, Anzić SA. A review of clinical efficacy, safety, new developments and adherence to allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis caused by allergy to ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*). *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 247-57.
33. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61 (2): 198-201.
34. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the grass randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317 (6): 615-25.
35. Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy.* 2015; 8: 75-86.
36. Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, Incorvaia C. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14 (1): 61-8.
37. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergenspecific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (1): 110-7.
38. Pajno GB, Caminiti L, Vita D et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 164-70.
39. Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G, Canonica GW. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 427-33.
40. Wyrzykowska N, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients in relation to quality of life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015; 47: 5-9.
41. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 498.
42. Sampson HA, Aceves S, Bock SA et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 1016-25.
43. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 654-60.
44. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 173-81.
45. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1242-52.
46. Feuille E, Nowak-Wegrzyn A. Allergen specific immunotherapy for food allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10 (3): 189-206.
47. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70: 897-909.
48. Shamji MH, Kappan JH, Akdis M et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72: 1156-73.
49. Canonica G, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 6.
50. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (5): 1361-6.
51. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2017; 72: 435-43.
52. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 8: CD011293.
53. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 717-25.
54. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300 IR 5 grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 568-77.
55. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 339-49.
56. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee AoaAA, and immunology: twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 1129-36.
57. Larenas-Linnemann DES, Hauswirth DW, Calabria CW, Sher LD, Rank MA. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37: 112-22.

58. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 39-43.
59. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization systemic allergic reaction grading system: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (1): 58-62.

Summary

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Mirjana Turkalj, Iva Mrkić Kobal, Damir Erceg

Allergen-Specific Immunotherapy (ASIT) is the only etiological therapy of allergic diseases that potentially modifies the course and progression of the disease. It has been shown to be effective in treating allergic rhinitis with/without conjunctivitis, allergic asthma and anaphylactic hypersensitivity to hymenoptera sting. Although, even if it has been used to treat allergic diseases for more than 100 years, and despite of its proven effectiveness, ASIT is often under-administered in treating of these diseases. It is performed by using a standardized allergen extract, most commonly applied under the skin, and in recent years increasingly as sublingual immunotherapy. Indications, application, implementation and follow up of ASIT are set by a physician, subspecialist in allergy and clinical immunology. Since the subcutaneous application of ASIT carries the risk of occurrence of anaphylaxis, it should be carried out in specialized facilities that are additionally equipped and the staff are further educated. Decisions on the introduction and continuation of ASIT should be made case-by-case, taking into account the specificities of each patient (personalized approach) such as allergen avoidance, efficacy of pharmacological treatment, quantity and type of medication needed to achieve disease control, side effects of pharmacological treatment, patient motivation, etc. This article will show mechanisms, indications and contraindications for the introduction of ASIT, patient selection criteria, application methods, safety and efficacy, as well as novel therapeutic approach of ASIT in the treatment of allergic diseases in children.

Descriptors: ALLERGY, ALLERGIC DISEASES, ALLERGEN IMMUNOTHERAPY, IMMUNE TOLERANCE, PERSONALIZED APPROACH, CHILDREN

Primljeno/Received: 10. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 4. 3. 2019.