

## SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

Mirjana Turkalj

Dječja bolnica Srebrnjak,  
Zagreb, Republika Hrvatska

Mirjana Turkalj  
Dječja bolnica Srebrnjak  
Srebrnjak 100  
HR-10000 Zagreb  
e-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr  
Tel.: + 385 1 6391 118

**Primljeno:** 11. 12. 2009.

**Prihvaćeno:** 28. 12. 2009.

**Pedijatrija danas** 2010;6(1):9-18

Specifična imunoterapija (SIT) se može definirati kao ponavljana primjena specifičnog alergena osobi koja je na njega alergična po IgE tipu, da bi postigli dugotrajno poboljšanje simptoma alergije i smanjili upalnu reakciju nakon ponovnog izlaganja istom alergenu. Imunološke promjene tijekom imunoterapije su složene, povezane s razvojem imunološke tolerancije koja preusmjerava citokinski odgovor ka Th1 limfocitima, povećavajući razinu alergenspecifičnih IgG4, a smanjujući razinu specifičnog IgE protutijela. Brojne, dobro dizajnirane, placebo kontrolirane studije su pokazale da je SIT učinkovit u djece s alergijskim rinitisom, alergijskom astmom i u liječenju preosjetljivosti na ubode insekata. SIT ima i dugotrajne učinke po prekidu terapije, prevenira pojavu senzibilizacije na nove alergene, kao i razvoj astme u bolesnika s alergijskim rinitisom. Ograničenje subkutane imunoterapije je rizik od potencijalnih teških nuspojava, uključujući anafilaksiju. Zato bi SIT trebalo provoditi trenirano osoblje, u alergološkim klinikama u kojima se mogu opservirati bolesnici i hitno primijeniti adrenalin i postupci oživljavanja. Sve bolesnike treba opservirati u klinici najmanje 30 minuta nakon primjene alergena. Zapravo je rizik pojave teških nuspojava mali u selektiranih bolesnika kojima je SIT odgovarajuće primijenjen. U bolesnika s astmom SIT ne treba započeti ako astma nije stabilna i dobro kontrolirana. U namjeri poboljšanja sigurnosti liječenja istražuju se novi načini primjene kao i modifikacije alergenskih ekstrakata. Visoke doze alergena primijenjene sublingvalno pokazale su se učinkovitim načinom liječenja u bolesnika s alergijskim rinitisom i alergijskom astmom. Blage lokalne reakcije u vidu svrbeža ili otoka sluznice usta obično ne zahtijevaju dodatno liječenje niti prekid imunoterapije. Nisu publicirane teške nuspojavae tijekom sublingvalne imunoterapije.

**Ključne riječi:** Alergen ▪ Specifična imunoterapija ▪ Astma ▪ Alergijski rinitis

## Uvod

Specifična imunoterapija (SIT), hiposenzibilizacija, imunoterapija alergenom, ili liječenje alergijskim vakcinama koristi se u liječenju alergijskih bolesti gotovo 100 godina. Još Leonard Noon iz Londona 1911. godine je objavio kratki članak o liječenju bolesnika s polenozom primjenom vodnog ekstrakta peludi trave (*Phleum pratense*). Kuhani alergen je razrjeđivan, a dobivena solucija testirana je na bolesniku kapanjem u oko i praćenjem konjunktivalne reakcije (1). Iste godine J. Freeman objavio je rezultate o učinkovitosti imunoterapije na 20 osoba s polenozom (2). R.A. Cooke 1918. godine izvješćuje da alergijske bolesti, kao što su astma i polenoza, nastaju kao rezultat stvaranja protutijela nakon ekspozicije alergenima. Primjena imunoterapije preporučena je osim alergenima peludi i animalnim alergenima, te alergenima iz hrane (3). SIT se narednih godina uglavnom primjenjuje u liječenju manje skupine bolesnika, vjerujući da je za učinkovitost odgovoran »pseudoglobulinski faktor« u serumu bolesnika (4). Primjena SIT-a postaje sve češća 40-ih i 50-ih godina prošlog stoljeća u liječenju bolesnika s polenozom i alergijskom astmom (5, 6). Krajem 60-ih identificirana su IgE protutijela (7), a 70-ih godina dolazi do razvoja radioimunoeseja solidne faze za određivanje specifičnih IgE protutijela, tj. radio-alergo-sorbentnog testa (RAST) (8). U istom desetljeću počinju se objaviti radovi o učinku SIT-a na reaktivnost limfocita (9). Lichtenstein i sur. 1978. godine izvješćuju o odličnoj učinkovitosti SIT-a u bolesnika koji su imali anafilaktične reakcije nakon uboda opnokrilaca, što je kasnije rezultiralo uvođenjem SIT-a u rutinsku terapiju u liječenju bolesnika alergičnih na opnokrilce (10).

U Velikoj Britaniji 1986. godine »Committee on Safety of Medicines« publicira rezime o nuspojavama SIT-a, te zbog pojave smrtnih ishoda tijekom liječenja preporučuje provođenje SIT-a samo u ustanovama koje mogu

provesti punu reanimaciju i intenzivnu skrb (11). »American Academy of Allergy and Immunology« 1994. godine donosi smjernice s preporukama o primjeni SIT-a, da bi se minimalizirao rizik od nuspojava (12). Smjernice za primjenu SIT-a potom donose Svjetska zdravstvena organizacija i Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (13, 14).

## Patomehanizam djelovanja SIT-a

Poznato je da alergijske bolesti nastaju kao posljedica poremećenog imunološkog odgovora u kojem na uobičajene okolišne antigene organizam reagira stvaranjem IgE protutijela. Stvaranje IgE protutijela u limfocitima B ovisno je učinku citokina, posebno IL-4 i IL-13, koje stvaraju tzv. Th2 limfociti. Aktivaciju i supresiju Th1 ili Th2 limfocita te antigen prezentirajućih stanica (APC) reguliraju regulacijski limfociti T (Treg) (15). Regulacijski limfociti T se zapravo prepoznaju na osnovu svoje funkcije, te stoga ekspresija određenog fenotipa nije uvijek jednostavna. Poznato je više fenotipova. Oni se međusobno preklapaju, a njihov supresivni učinak je sličan (16-18).

Učinak specifične imunoterapije tumači se popravljanim balansom između efektorskih i regulacijskih limfocita T, što rezultira uspostavom periferne tolerancije. Novija istraživanja su pokazala da uspjeh liječenja SIT-om ovisi o aktivaciji određene populacije regulacijskih T limfocita, porastu IL-10 tj. pojavi tolerancije na vanjske antigene (19). Interleukin 10 (IL-10), čija koncentracija raste tijekom SIT-a, djeluje na regulaciju sinteze specifičnih IgE i IgG4 protutijela potičući sintezu specifičnih IgG4 protutijela, a suprimirajući sintezu IgE protutijela (20, 21).

## Indikacije za SIT

SIT je etiološka terapija alergijskih bolesti. U bolesnika koji su imali sistemsku alergijsku reakciju na otrove opnokrilaca SIT je prva

terapijska opcija (apsolutna indikacija). U liječenju bolesnika alergičnih na inhalacijske alergene SIT se provodi u bolesnika sa simptomima alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i alergijske astme (13, 14).

Indikacije za SIT postavlja liječnik specijalist alergolog, a provodi se u »specijaliziranim ustanovama« (alergološkim klinikama), uz nadzor treniranog medicinskog osoblja koje može prepoznati i liječiti anafilaktičke reakcije. Pri postavljanju indikacija za SIT treba razmotriti:

- povezanost simptoma alergijskog rinitisa i astme s ekspozicijom specifičnom alergenu,
- dokazati značajan stupanj senzibilizacije IgE tipa na uzročni alergen,
- učinak ostalih pokretača
- stupanj, težinu i trajanje simptoma alergijskog rinitisa i astme
- učinak medikamentozne terapije
- učinak mjera kontrole okoliša
- dokazanu učinkovitost kod izbora alergenskog pripravka
- dostupnost standardiziranih alergenskih pripravaka
- suradnju bolesnika i
- kontraindikacije.

### **SIT u liječenju bolesnika s astmom**

Brojne publikacije potvrđuju pozitivan učinak SIT-a u liječenju bolesnika s alergijskom astmom (22). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje da se u liječenju bolesnika s astmom kombinira imunološka i farmakološka terapija (12). Procjena učinkovitosti pojedinog liječenja ne može se svesti samo na procjenu kliničkog poboljšanja tj. skora simptoma i nuspojava. SIT se preporučuje kao etiološka terapija koja djeluje na prirodan tijek bolesti u smislu zaustavljanja progresije bolesti, progresije senzibilizacije na nove alergene. U bolesnika s astmom liječenih SIT-om dolazi do smanjenja specifične kožne reaktivnosti na alergen, te smanjenja

nespecifične i specifične bronhalne reaktivnosti. Prednost imaju bolesnici s astmom koji su alergični na peludi, kojima bolest kraće traje, te djeca starija od 5 godina (22). Bolesnici koji su alergični na perinealne alergene, te kojima bolest duže traje zbog perzistentne inflamacije dolazi do ireverzibilnih promjena u bronhima, pa je liječenje SIT-om slabijeg ili nikakvog učinka.

Američka akademija za alergologiju, astmu i imunologiju (AAAAI) preporučuje SIT bolesnicima s alergijskom astmom koji imaju simptome astme nakon izlaganja alergenu, s dokazanom senzibilizacijom na isti (specifična IgE protutijela na isti alergen), te ako imaju/ili:

- loš odgovor na farmakoterapijsko liječenje,
- loš učinak izbjegavanja ekspozicije alergenu,
- neprihvatljive nuspojave medikamentozne terapije,
- žele izbjeći dugotrajno medikamentozno liječenje ili smanjiti trošak istog i
- koji uz astmu imaju i simptome alergijskog rinitisa (13).

### **SIT u liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom**

U liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom SIT je dokazano učinkovita terapija (23, 24), te je stoga preporučena bolesnicima koji su alergični na peludi (koji imaju sezonski alergijski rinitis), kao i bolesnicima sa cjelogodišnjim simptomima (25). SIT je provođen u bolesnika s alergijskim rinitisom u trajanju od 3 do 5 godina, a bolesnici su imali značajno poboljšanje simptoma i statistički značajno manju potrebu za medikamentoznom terapijom tijekom i po završetku liječenja (26). Učinak SIT-a primjenjivanog prije sezone u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinokonjunktivitisom bio je jednak učinku primjene topičkog kortikosteroida (27, 28).

## Učinkovitost SIT-a

SIT je jedina etiološka terapija alergijskih bolesti koja može modificirati imunološki odgovor na alergene, te utjecati na tijek razvoja alergijskih bolesti. SIT nije alternativna, već komplementarna terapija medikamentoznom liječenju bolesnika s alergijskom astmom i alergijskim rinitisom. Učinak SIT-a je bolji u bolesnika koji su senzibilizirani na jedan alergen, nego u polisenzibiliziranih bolesnika (21-23, 29, 30). Od inhalacijskih alergena SIT je učinkovit u liječenju bolesnika senzibiliziranih na alergene grinje iz kućne prašine, peludne alergene (peludi stabala, trava i korova) te alergene mačke (12, 13, 22).

Učinak SIT-a je bolji u djece i adolescenata nego u odraslih, te u bolesnika kod kojih astma kraće traje (13, 14). Tijekom primjene SIT-a ne prekida se medikamentozna i profilaktička terapija u djece s astmom, a o smanjenju ili eventualnom prekidu medikamentozne terapije odlučuje liječnik koji je postavio indikaciju za SIT. Učinak SIT-a se očituje godinama nakon prekida liječenja (3-15 godina) (30). SIT može prevenirati pojavu senzibilizacije na nove alergene (32), a bolesnika s rinitisom SIT može prevenirati razvoj astme (33, 34).

## Sigurnost SIT-a

Rizik od pojave sistemskih nuspojava tijekom provođenja subkutane SIT-a je mali kada se provodi standardiziranim alergenskim pripravcima (1 na milijun injekcija) (34, 35). Tijekom SIT-a mogu se javiti po život opasne anafilaktičke reakcije (36, 37).

Tijekom sublingvalne imunoterapije (SLIT-a) nisu do sada dokumentirane opasne, fatalne reakcije, od 1986. od kada se SLIT primjenjuje. Do sada su objavljena dva slučaja anafilaktičke reakcije tijekom inicijalne faze SLIT-a. Nuspojave tijekom SLIT-a obično su blage, u vidu peckanja ili svrbeža u ustima, ili u vidu blažeg otoka sluznice u

usnoj šupljini, te vrlo rijetko zahtijevaju dodatno liječenje ili prekid SLIT-a (38).

Čimbenici rizika za pojavu sistemskih nuspojava tijekom SIT-a su: teška i loše kontrolirana astma, snižene vrijednosti plućne funkcije, FEV1 ispod 70% normalnih, rush protokol primjene alergena, početna faza s dizanjem koncentracije alergena, primjena alergenskog ekstrakta iz nove bočice, te tehničke pogreške pri primjeni alergena (12-14).

Kontraindikacije za primjenu SIT-a su:

1. maligne bolesti,
2. teške imunodeficijencije (stečene i prirođene),
3. autoimune bolesti,
4. teže psihičke bolesti,
5. liječenje beta-blokatorima,
6. loša suradnja bolesnika,
7. teška, loše kontrolirana astma, ili ireverzibilna opstrukcija bronha (FEV1 konstantno ispod 70% normalnih vrijednosti i nakon provedenog medikamentoznog liječenja, osim u bolesnika koji su alergični na otrove opnokrilaca),
8. značajna kardiovaskularna bolest (epinefrinska kontraindikacija) osim za bolesnike alergične na otrove opnokrilaca,
9. djeca ispod 5 godina života osim ako su alergična na otrove opnokrilaca (relativna kontraindikacija),
10. trudnoća – ne preporučuje se započeti SIT tijekom trudnoće, a ako je bolesnica prije trudnoće provodila SIT, terapija se može nastaviti i u trudnoći. Ne preporučuje se tijekom trudnoće podizati dozu alergena ako prethodno nije postignuta doza održavanja. SIT tijekom trudnoće povećava rizik od pojave abortusa, prijevremenog poroda i hipoksije fetusa. SIT otrovom opnokrilaca nije kontraindicirana u trudnoći i
11. stariji bolesnici zbog popratnih bolesti (hipertenzija, bolesti koronarki, cerebrovaskularne bolesti, srčane aritmije) i lijekova imaju povećan je rizik od nuspojava. SIT je u

starijih bolesnika slabije učinkovito liječenje nego u mlađih (cost-benefit) (13, 14).

### Ostale indikacije za primjenu SIT-a

SIT se ne primjenjuje rutinski u liječenju bolesnika s nutritivnom alergijom bez obzira na kojem organskom sustavu se ta alergija ispoljavala. Primjena SIT-a nekim nutritivnim alergenima (npr. kikirikija) uglavnom je individualna, a terapijski učinak je različit (39, 40). Provođenje SIT-a bolesnicima s atopijskim dermatitisom još je dvojbene učinkovitosti. Placebo nekontrolirane studije upućuju da SIT može poboljšati simptome atopijskog dermatitisa (41). Dvostruko-slijepa placebo kontrolirana studija Kaufmana i sur. (42) pokazala je da je u 81% bolesnika liječenih SIT-om došlo do poboljšanja atopijskog dermatitisa, u usporedbi s placebo skupinom u kojoj je do poboljšanja došlo u 40% bolesnika. Novija studija provedena u djece s AD liječenih alergenom grinje (*Dermatophagoides pteronyssinus*) nije pokazala značajno kliničko poboljšanje u usporedbi s placebo skupinom (43).

### Metode provođenja SIT-a

SIT se danas provodi na dva osnovna načina: davanjem alergena ispod kože (subkutano) ili davanjem alergena pod jezik (SLIT). Preporučuje se primjena standardiziranih alergenskih pripravaka (alergenskih ekstrakata) koji se apliciraju ovisno o proizvođaču po različitim shemama. Prva faza SIT-a je početna ili inicijalna faza tijekom koje se postupno povećava doza alergena (trajanje koje je različito, od 3 dana do 6 mjeseci) da bi se dosegla tzv. doza održavanja. Održavajuće doze se ponavljaju u redovitim vremenskim intervalima kroz 3-5 godina (održavajuća faza SIT-a). Subkutana imunoterapija se provodi hospitalno, u specijaliziranim ustanovama, dok se SLIT provodi kod kuće.

### Sublingvalna imunoterapija (SLIT)

Provođenje SIT-a primjenom alergena ispod jezika (u obliku kapi ili tableta) postalo je rutinska terapijska opcija u liječenju bolesnika s astmom i rinitisom zadnjih 15-ak godina. Brojne su publikacije koje dokazuju učinkovitost SLIT-a koja je mjerljiva učinkovitosti subkutanog SIT-a, kako glede učinka na smanjenje simptoma bolesti, potrebe za medikamentoznim liječenjem, bronhalne i nosne reaktivnosti, tako i glede preventivnog i dugotrajnog učinka (44-48). SLIT je indiciran u liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom /rinokonjunktivitisom i/ili alergijskom astmom koji su alergični na peludne alergene te alergene grinja. SLIT je terapijska opcija u liječenju bolesnika koji nisu dobro kontrolirani optimalnom farmakoterapijom, koji su imali neprihvatljive nuspojave tijekom farmakoterapije ili ne žele provoditi dugotrajnu farmakoterapiju. U usporedbi sa subkutanom imunoterapijom, nuspojave SLIT su najčešće blage u vidu svrbeži ili pečenja u usnoj šupljini ili blagog otoka sluznice, do umjerene (urtikarija, sipnja) (49, 50).

Da bi se smanjio rizik, a povećala učinkovitost SLIT-a preporuča se:

- dokazati IgE posredovanu alergijsku bolest koja se manifestira izlaganjem specifičnom alergenom,
- tijekom SLIT-a pratiti učinak na simptome, a u bolesnika s astmom promjene plućne funkcije (mjerenjem plućnih funkcijskih parametara),
- provoditi SLIT samo ako su dostupni visokokvalitetni pripravci alergena,
- indicaciju za SLIT postavlja specijalista alergolog,
- kako se SLIT provodi kod kuće potrebno je bolesnika (i roditelje) poučiti o mogućim nuspojavama te načinom njihove kontrole i liječenja,
- učinak SLIT-a je bolji u monosenzibiliziranih bolesnika i
- u bolesnika s astmom SLIT je indiciran

ako je astma stabilna, dobro kontrolirana. Astmatski bolesnici moraju imati FEV1 veći od 70% od očekivanog.

Glede primjene i indikacija za provođenje SLIT-a još uvijek postoje otvorena pitanja i dileme; optimalna doza, učinkovitost u polisenzibiliziranih bolesnika, optimalno trajanje liječenja i trajanje protektivnog učinka po prestanku SLIT-a, kriteriji za selekciju bolesnika te indikacije u odnosu na subkutanu imunoterapiju, suradnja bolesnika za dugotrajno liječenje kod kuće, nepoznavanje patomehanizma indukcije oralne tolerancije te potreba za uključivanjem mukozno-specifičnih adjuvansa koji bi poboljšali učinkovitost i trajanje protektivnog učinka SLIT-a (51-53).

### Perspektive u liječenju SIT-om

Tijekom SIT-a koriste se prirodni alergenski ekstrakti ili rekombinantni oblici alergena, te kombinacije odgovarajućih adjuvanasa. Primarni cilj SIT-a je indukcija alergene specifične tolerancije u što kraćem vremenu. Budući da je korištenje prirodnih oblika (ekstrakata) alergena povezano sa problemima standardizacije i kontrole priprave, te nužno prisutnim onečišćenjima koja mogu biti udružena sa neželjenim toksičnim učincima, sekundarnom senzibilizacijom i/ili alergijsko-anafilaktičkim reakcijama, sve se više u razvoju novih alergijskih cjepiva koriste rekombinantni oblici alergena.

Rekombinantni alergeni i alergenski peptidi potencijalno pružaju čitav niz prednosti jer omogućavaju vrlo reproducibilnu i kontroliranu produkciju, omogućavaju selekciju ulomaka alergena koji stimuliraju i posljedično induciraju toleranciju limfocita T, imaju smanjeno vezivanje na IgE, te potiču produkciju IgG protutijela (54, 55). Smanjenje mogućnosti vezivanja alergena na IgE i sinteza blokirajućih IgG protutijela su poželjni jer smanjuju mogućnost nastanka anafilaktičkih

reakcija te blokiraju CD23 receptorom posredovanu prezentaciju antigena alergene specifičnim limfocitima. U našoj publikaciji smo još 1994. godine prikazali da se tijekom SIT-a može smanjiti ekspresija CD23 molekula (receptora slabog afiniteta za IgE), uz smanjenje koncentracije sIgE protutijela, a porast specifičnih IgG4 protutijela (56).

Imunostimulansi su tvari koji putem Toll-like receptora (TLR) stimuliraju više vrsta stanica imunog sustava. Najčešće se koriste imunostimulatorni oligodeoksisiribonukleotidi (ISS) ili neki bakterijski produkti koji preko TLR9 molekula stimuliraju imunološki odgovor (57, 58). Ove tvari bi se mogle koristiti i zajedno i kao adjuvansi sa određenim alergenom, te tako djelovati dodatno stimulacijski na preusmjeravanje imunološkog odgovora prema Th1 limfocitima (59). Monofosforilipid (TLR4 agonist) je testiran u liječenju bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom i astmom, te je u usporedbi s placebom u narednoj sezoni polenacije značajno smanjio simptome alergijskih bolesti, poboljšao kvalitetu života bolesnika te smanjio sintezu specifičnih IgE i histamina (60, 61).

### Zaključak

SIT je općeprihvaćen i učinkovit način liječenja bolesnika s alergijskim bolestima (alergija na otrove opnokrilaca, alergijski rinitis i/ili alergijska astma). Etiološka je terapija koja može modulirati patološki obrazac imunološkog odgovora na okolišne alergene. Indikacije za SIT, provođenje i praćenje postavlja liječnik specijalista alergolog. Odabir bolesnika je ključan čimbenik učinkovitosti SIT-a kao i smanjenja rizika nuspojava. Nove modifikacije SIT-a kojima bi se povećala učinkovitost, a smanjio rizik nuspojava se intenzivno istražuju, te će vjerojatno u skoroj budućnosti postati rutinska terapijska opcija u liječenju bolesnika s alergijskim bolestima.

**Sukob interesa:** autor se izjasno da nije u sukobu interesa. Studija nije bila sponzorirana od neke vanjske institucije.

**Conflict of Interest:** The author declare that she have no conflict of interest. This study was not sponsored by any external organisation.

## Literatura

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572-3.
2. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet*. 1911;2:814.
3. Cooke RA. Hay fever and asthma: the uses and limitations of desensitization. *N Y Med J*. 1918;(107):577-83.
4. Cooke RA, Barnard JH, Hebard S, Stull A. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med*. 1935;62:733-51.
5. Loveless MH. Immunological studies of pollinosis: I. The presence of two antibodies related to the same pollen-antigen in the serum of treated hay-fever patients. *J Immunol*. 1940;(38):25-50.
6. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet*. 1954;(1):1055-57.
7. Ishizaka T, DeBernardo R, Tomioka H, Lichtenstein LM, Ishizaka K. Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *J Immunol*. 1972;(108):1000-8.
8. Wide L, Bennich H, Johannson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*. 1967;(2):1105.
9. Lichtenstein LM, Holtzman NA, Burnett LS. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol*. 1968;101(2):317-24.
10. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1978;(299):157-61.
11. Van Metre Jr TE, Adkinson Jr NF, Amodio FJ, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, et al. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;(66):500-13.
12. Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;(93):811-2.
13. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
14. Malling H-J, Weeke B. Position paper: immunotherapy. (EAACD) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl.):S7-35.
15. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004;(199):1567-75.
16. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy*. 2006;(61):3-14.
17. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;(116):961-8.
18. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:159-73.
19. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more. *Allergy*. 2006;(61):796-807.
20. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;(116):608-13.
21. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1074-88.

22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, CD001186 (2003).
23. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):87-93.
24. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;(113):1013-20.
25. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):635-42.
26. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl. 86):S8-160.
27. Calderon M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001936.
28. Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;(108):921-7.
29. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;(123):763.
30. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(3):274-80.
31. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:468.
32. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):450-3.
33. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-6.
34. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943-8.
35. Winther L, Arned J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):254-60.
36. Winther L, Malling HJ, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy*. 2000;55(9):827-35.
37. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):797-802.
38. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 121(3):229-34.
39. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1073-9.
40. Sampson HA. Immunologica approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12 (suppl 14):S91-6.
41. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440-6.
42. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy*. 1974;(32):321-30.
43. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61(2):202-5.



44. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):802-9.
45. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2004;59(8):883-7.
46. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(2):206-10.
47. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):851-7.
48. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):206-11.
49. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;121(3):229-34.
50. Rodriguez-Perez N, Ambriz-Moreno Mde J, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(3):304-10.
51. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(3):274-80.
52. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year). *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(1):58-62.
53. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4):881-91.
54. Würtzen PA, Lund L, Lund G, Holm J, Millner A, Henmar H. Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(4):287-95.
55. Henmar H, Lund G, Lund L, Petersen A, Würtzen PA. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 2008;153(3):316-23.
56. Kljaić-Turkalj M, Čvorišćec B, Tudorić N, Stipić-Marković A, Rabatić S, Treščec A, et al. Decrease in CD23+ B-lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. *Int Arch All Immunol* 1996;(111):188-94.
57. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, Van Nest G, Tuck S, Eiden JJ, et al. Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):124-34.
58. Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, Eiden JJ, HayGlass KT. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1144-51.
59. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immune Tolerance Network Group. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2006 5;355(14):1445-55.
60. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy.* 2001;56(6):498-505.
61. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(9):1198-208.

## Summary

### SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIES

*Mirjana TURKALJ*

Children's Hospital Srebrnjak, Zagreb, Croatia

Specific immunotherapy (SIT) is defined as the repeated administration of a specific allergen to allergic subjects with IgE mediated conditions, in order to provide long term relief of allergic symptoms and decreased inflammatory reactions during subsequent natural allergen exposure. Immunological changes during immunotherapy are complex and associated with the development of immunologic tolerance, change toward a Th1 lymphocyte cytokine profile, increase in allergen –specific IgG4 level, and decrease in specific IgE antibodies. Numerous well-designed placebo-controlled studies have demonstrated that SIT is effective in children with allergic rhinitis and/or conjunctivitis, allergic asthma and in treatment of stinging insect hypersensitivity. SIT has also shown long term benefit following discontinuation, and to prevent the onset of new allergen sensitivities, as well as the development of asthma in patients with seasonal allergic rhinitis. A limitation of the subcutaneous injection route of immunotherapy is the risk of potential severe side reactions, which include anaphylaxis. Therefore, SIT should only be administered by trained staff, in an allergy clinic facility, with an appropriate observation area, with immediate access to adrenaline and other resuscitative measures. All patients should be observed in the clinic for at least 30 minutes after administration of the injections. There is a low risk of severe systemic reactions in selected patients with appropriately administered SIT. In asthmatics SIT should not be initiated unless the patient's asthma is stable and well controlled. In order to improve safety and convenience, alternative routes of immunotherapy and allergen extract modifications have been tried. High-dose sublingual immunotherapy (SLIT) has been found to be effective in many studies in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. Local side effects of itching and swelling in the mouth are trivial, and require no treatment or discontinuation of therapy. No serious side effects have been reported during SLIT.

**Key words:** Allergen ■ Specific immunotherapy ■ Asthma ■ Allergic rhinitis

**Received:** December 11, 2009

**Accepted:** December 28, 2009