

## PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

## Alergen specifična imunoterapija

Allergen Specific Immunotherapy

Gordana Petrović

Institut za majku i dete "Dr Vukan Čupić", Služba za kliničku imunologiju i alergologiju

**Sažetak** Alergen specifična imunoterapija (ASIT) je jedina bolest modifikujuća terapija IgE posredovanih alergijskih bolesti (alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis, alergijska astma, alergija na venom opnokrilaca). Precizni mehanizmi kojima se postiže efikasnost za sada nisu poznati. Imunoterapija se može sprovesti subkutano (SCIT) i sublingvalno (SLIT). Ostvaren je značajan napredak u pogledu efikasnosti i bezbednosti AIT.

**Ključne reči:** Imunoterapija, alergija na polen, alergoid

**Summary** Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only disease-modifying therapy for IgE-mediated allergic diseases (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic asthma, insect vein allergy). The exact mechanisms by which efficiency is achieved are currently unknown. Immunotherapy can be performed subcutaneously (SCIT) and sublingually (SLIT). Significant progress has been made in terms of AIT efficiency and security.

**Key words:** immunotherapy, pollen allergy, allergoid

## Uvod

Alergen specifična imunoterapija (ASIT) je jedina bolest modifikujuća terapija IgE posredovanih alergijskih bolesti (alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis, alergijska astma, senzibilizacija na venom opnokrilaca). Podrazumeva aplikaciju postepeno sve većih doza specifičnih alergena na koji je dokazana preosetljivost prvog tipa (1). ASIT omogućava zaštitu od alergijskih reakcija povezanih sa izlaganjem potencijalnom alergenu. Iako je precizan mehanizam koji objašnjava efikasnost imunoterapije nepoznat, identifikovane su pojedine promene u imunološkim reakcijama koje se javljaju nakon sprovođenja ove terapijske opcije (Tabela 1)

## Indikacije i kontraindikacije

ASIT je indikovana kod pacijenata koji imaju imunoglobulin E (IgE) posredovane, klinički manifestne, značajne tegobe usled alergijskog rinitisa, alergijskog konjunktivitisa, alergijske astme, i anafilaktičke reakcije na venom Hymenoptera. Upotreba imunoterapije u lečenju atopijskog dermatitisa ostaje kontroverzna i zahteva dalja istraživanja kako bi se precizno utvrdila efikasnost (2)

Pre donošenja odluke o započinjanju protokola ASIT, neophodno je detaljnom anamnezom utvrditi korelaciju ispoljavanja tegoba i izlaganja alergenima kao i prisustvo specifičnih IgE antitela za odgovarajuće alergene (1,3) Ostale indikacije za imunoterapiju uključuju neadekvatnu kontrolu simptoma uprkos primeni farmakoterapije i merama izbegavanja, ispoljavanje neželjenih efekata farmakoterapije i kada izbegavanje nije moguće (1). Značajno saznanje je da

imunoterapija može sprečiti razvoj nove senzibilizacije i/ili nove astme (1–4).

**Tabela 1.** Imunološke promene uzrokovane ASIT

**Table 1.** Immunological effects of ASIT

<b>Humoralne promene</b>
Porast koncentracije alergen specifičnih IgG blokirajućih antitela (dominantno IgG4)
Inicijalni porast, a zatim pad koncentracije alergen specifičnih IgE antitela
<b>Celularne promene</b>
Porast broja alergen specifičnih B regulatornih ćelija
Porast sekrecije IL-10, TGF- $\beta$
Porast broja alergen specifičnih T regulatornih ćelija
Supresija proliferacije Th2 ćelija
Smanjeno oslobađanje medijatora iz mastocita, bazofila i eozinofila
Redukcija broja mastocita i eozinofila

Relativne kontraindikacije za imunoterapiju predstavljaju teška ili nekontrolisana astma, značajna kardiovaskularna bolest ili bilo koje zdravstveno stanje koje smanjuje sposobnost pacijenta da preživi sistemsku alergijsku reakciju (3) Iako nije kontraindikacija, upotreba  $\beta$ -blokatora povećava rizik od pojave teške anafilakse rezistentne na lečenje i trebalo bi da se razmotri pre početka imunoterapije (3) Imunoterapija se ne preporučuje za hroničnu urtikariju i/ili angioedem. Kada govorimo o alergijama na hranu, ova terapijska opcija je još uvek u fazi istraživanja (3).

Brojne kontrolisane studije su pokazale efikasnost imunoterapije u lečenju alergijskog rinitisa i astme izazvanog grinjom i polenom (trava, korova i drveća) (5). Takođe, kod pacijenata sa blagom astmom pozitivni efekti imunoterapije su verovatniji nego kod pacijenata sa umerenom ili teškom astmom (kod kojih može postojati veći rizik od pojave neželjenih efekata ove terapije).

Adekvatan izbor alergena za kožno testiranje uslovljen je prisustvom značajnih aeroalergena na geografskoj lokaciji pacijenta.

Imunoterapija se može primenjivati subkutano (SCIT) i sublingvalno (SLIT). Protokol se sastoji iz indukcione faze i faze održavanja. U indukcionalnoj fazi se sprovodi izlaganje imunskog sistema postepeno povećanoj dozi alergena do postizanja "efikasne" doze (doza održavanja) koja će dovesti do željenih efekata.

SLIT se primenjuje ispod jezika, u obliku vodenog rastvora ekstrakta alergena ili brzo rastvorljive tablete. Koncentracija alergena je veća u odnosu na koncentraciju koja se primenjuje kod subkutanog oblika lečenja. Raspored doziranja varira u zavisnosti od formulacije (tablete se obično uzimaju jednom dnevno, obično pre sezone polena). Prva doza se obično daje uz medicinski nadzor (tokom 30 minuta nakon uzimanja terapije), a ostale doze se primenjuju u kućnim uslovima (8,9).

Pokazalo se da SLIT značajno smanjuje tegobe (ispoljavanje simptoma) kod 30% do 40% pacijenata sa polenskim alergijama (9). Optimalna dužina trajanja terapije se još uvek utvrđuje, ali se preporučuje minimalno trajanje od tri godine (10). Meta-analize koje su poredile SCIT i SLIT ukazuju da je SLIT sigurniji, dok SCIT je efikasnija (1,10).

Subkutana imunoterapija se započinje primenom subkutanih injekcija alergena, u kontrolisanim koncentracijama. Dužina terapije, broj doza, vremenski interval između doza određen je formulacijom alergena. Vodeni rastvori alergena se mogu primenjivati u mesečnim intervalima. Brojnim studijama pokazano je će kod 50 do 75% pacijenata nakon prve godine sprovođenja imunoterapije primetiti poboljšanje (6). U kontrolisanoj studiji koja je sprovedena na grupi pacijenata sa alergijom na polen trava kod kojih je imunoterapija prekinuta nakon tri do četiri godine efekti su bili primetni tokom tri godine posle prekida terapije (7). Međutim, ukoliko se SCIT primenjuje pet godina, simptomatsko poboljšanje biće primetno znatno duže, i više decenija (6,7). Osim vodenih rastvora alergena, već dugi niz godina subkutana imunoterapija sprovodi se i modifikovanim alergenima, alergoidima. Hemijskom modifikacijom alergena postiže se veća imunogenost i značajno manja alergogenost preparata, čime se obezbeđuje veća efikasnost i bezbednost terapije. Zbog toga je primena ovakvih preparata tokom tri godine efikasna u postizanju dugotrajnih željenih efekata.

#### **Potencijalne neželjene reakcije na imunoterapiju**

Najčešći neželjeni efekti sublingvalne alergen specifične imunoterapije su lokalizovani simptomi, kao što su oromukozni svrab ili otok (8). Kada razmatramo SCIT, postinjekcione reakcije u vidu eritema i induracije promera do 20 mm, unutar dva dana od aplikacije doze, definisane

su kao lokalne reakcije(1) Lokalne reakcije su uobičajene kod SCIT i može se lečiti antihistaminicima i lokalnom primenom hladnih obloga. Za sada nema nespornih podataka koji bi sugerisali da velike lokalne reakcije predviđaju naknadne sistemske reakcije(5). Međutim, nekada se, nakon ispoljavanja ekstenzivne lokalne reakcije može preporučiti ponavljanje iste doze i u sledećoj injekciji. Anafilaktička reakcija koja se manifestuje urtikarijom, angioedemom, injiciranošću konjunktiva, edemom larinksa, povraćanjem, bronhospazmom, pojavom hipotenzije, razvojem šoka, pa čak i smrtnim ishodom, može se javiti, veoma retko nakon subkutane primene ekstrakta alergena. Većina sistemskih reakcija javlja se u roku od 30 minuta nakon SCIT injekcija, zbog čega je neophodna opservacija pacijenta u ordinaciji tokom pola do jednog sata nakon aplikacije doze imunoterapije (3). Veoma je važna provera vrste preparata i doze pre primene. Takođe, pre sprovođenja terapijskog protokola neophodna je evaluacija astme ukoliko je pacijent ima.

#### **Imunoterapija u trudnoći**

Nema dovoljno podataka o bezbednosti SLIT u trudnoći i dojenju (8). Započinjavanje SCIT protokola tokom trudnoće se ne preporučuje, ali se može nastaviti ukoliko je u fazi održavanja i ako se dobro toleriše (3)

#### **Imunoterapija alergije na hranu**

Imunoterapija hranom podrazumeva administraciju i postepeno povećanje doze alergena sa ciljem da se postigne najpre desenzibilizacija a zatim tolerancija određenog nutritivnog alergena (12). Sprovode se studije efikasnosti različitih načina primene alergena - oralna, epikutana, sublingvalna imunoterapija (12,13)

#### **Nove terapijske opcije ASIT**

Sprovode se stalna istraživanja u cilju poboljšanja efikasnosti i bezbednosti imunoterapije. U toku su studije koje ispituju efikasnost intralimfocitne ili epikutane primene bezbedne formulacije alergena. Radi se na razvoju hipoaergena koji indukuju toleranciju T ćelija i produkciju IgG4 antitela, što omogućava veću efikasnost i smanjenje rizika od pojave sistemskih reakcija (1,2) Takođe, vrši se modulacija odgovora pomoćničkih T ćelija uključivanjem adjuvantnih supstanci (1,2)

#### **Zaključak**

Dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da su SLIT i SCIT efikasne terapijske opcije u lečenju astme i rinokonjunktivitisa uzrokovanih inhalatornim alergenima. Takođe, pokazano je da se imunoterapijom može sprečiti razvoj astme kod dece sa polenskim alergijama. Izbor vrste imunoterapije treba da se zasniva na dostupnosti, ceni (u zavisnosti od lokalnog zdravstvenog sistema), podnošljivosti, preferencija pacijenata (injekcije su manje prihvaćene kod male dece).

Alergen specifična imunoterapija je jedina bolest modifikujuća terapijska opcija IgE posredonavih alergijskih bolesti.

### Literatura

1. Grammer LC, Harris KE. Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens. In: Grammer LC, Greenberger PA, editors. *Patterson's allergic diseases*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018; p. 239–249.
2. Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: on the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:1250–1267.
3. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:S1–S55.
4. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31:1392–1397.
5. Nelson HS. Injection immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burk AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014; p. 1416–1437.
6. Radtke M, Grammer LC. Subcutaneous administration of allergen vaccines. In: Lockey RF, Ledford DK, editors. *Allergens and allergen immunotherapy*. 4th ed., revised and expanded. New York: Marcel Dekker, 2008; p. 321–332.
7. 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; 341:468–475.
8. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118:276–282.e2.
9. O'Hehir RE, Sandrini A, Frew AJ. Sublingual immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burk AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014; p. 1438–1446.
10. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7:25.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansoategui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73:765–798.
12. Gernez Y, Nowak-Wegrzyn A. Immunotherapy for food allergy: are we there yet? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5:250–272.
13. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:1016–1025.e43.

---

Primljeno/Received: 06.03.2022.

Prihvaćeno/Accepted: 12.03.2022.

---

### Correspondance to:

Gordana Petrović  
 Institut za majku i dete "Dr Vukan Čupić"  
 Služba za kliničku imunologiju i alergologiju  
[gordana.petrovic.im@gmail.com](mailto:gordana.petrovic.im@gmail.com)

---