

IMUNOTERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Blažina, Vedran

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:780698>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vedran Blažina

IMUNOTERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vedran Blažina

IMUNOTERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentorica: izv.prof.dr.sc. Tamara Braut, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 1.srpnja 2020. na Katedri za otorinolaringologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Milodar Kujundžić, dr.med.
2. prof.dr.sc. Margita Belušić-Gobić, dr.med.
3. prof.dr.sc. Dražen Kovač, dr.med.

Rad sadrži 44 stranice, 95 literaturnih navoda.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Tamari Braut na predanoj pomoći i brojnim savjetima tijekom pisanja diplomskog rada te na nesebičnom prenošenju stručnog znanja.

Zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju i podršci koju mi pružaju čitav život.

I na kraju, zahvaljujem čitavom osoblju Medicinskog fakulteta u Rijeci i Kliničkog bolničkog centra Rijeka na strpljivosti u prenošenju znanja i vještina tijekom cijelog studija.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Epidemiologija alergijskog rinitisa	2
1.2. Patogeneza alergijskog rinitisa.....	3
1.3. Faktori rizika za razvoj alergijskog rinitisa	5
1.4. Klasifikacija alergijskog rinitisa	6
1.5. Dijagnostika alergijskog rinitisa	7
1.6. Liječenje alergijskog rinitisa.....	9
2. Svrha rada	13
3. Pregled alergenske imunoterapije	14
3.1. Mehanizam alergenske imunoterapije.....	15
3.2. Primjenjivi pristupi alergenske imunoterapije.....	15
3.2.1. Supkutana imunoterapija	16
3.2.2. Sublingvalna imunoterapija	18
4. Rasprava	20
5. Zaključci	27
6. Sažetak.....	29
7. Summary.....	30
8. Literatura.....	31
9. Životopis	44

Popis kratica i akronima

AIT	alergenska imunoterapija
ARIA	(od engl. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>)
Can f1	<i>Canis familiaris</i> allergen 1
CD	(od engl. <i>cluster of differentiation</i>) - stanični diferencijacijski antigen
CRD	(od engl. <i>component-resolved diagnosis</i>) – dijagnostika komponenti
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
EAACI	(od eng. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
ECP	eozinofilni kationski protein
EDN	eozinofilno derivirani neurotoksin
EPIT	epikutana imunoterapija
EPO	eozinofilna peroksidaza
FEKS	funkcionalna endoskopska kirurgija sinusa
Fel d1	<i>Felix domesticus</i> allergen 1
FEV1	forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi
G	Gauge
GM-CSF	Faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija
ICD-11	(od engl. <i>International Classification of Diseases 11th Revision</i>)
IDIT	intradermalna imunoterapija

Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
ILIT	intralimfatična imunoterapija
INKS	intranazalni kortikosteroidi
IR	indeks reaktivnosti
MBP	glavni bazični protein
MHC	(od engl. <i>Major histocompatibility complex</i>)–Glavni sustav tkivne podudarnosti
MPAzeFlu	intranazalna formulacija azelastin hidroklorida i flutikazon propionata
mRNA	glasnička RNA
NINAR	neinfektivni nealergijski rinitis
OIT	oralna imunoterapija
PAR	perinealni alergijski rinitis
RAST	radioalergosorbentni test
RFITT	radiofrekventna inducirana termoterapija
RIST	radioimunosorbentni test
SAD	Sjedinjene američke države
SAR	sezonski alergijski rinitis
SCIT	supkutana imunoterapija
SLIT	sublingvalna imunoterapija

SPIRE (od eng. *Synthetic Peptide Immuno Regulatory Epitopes*)

T mastocit triptaza mastocit

TC mastocit triptaza kimaza mastocit

Th limfocit pomoćnički limfocit T

VAS vizualno analogna skala

1. Uvod

Rinitis je naziv za skupinu patoloških stanja različite etiologije, a koji se prezentiraju upalom nosne sluznice. Riječ je o čestom poremećaju za koji se procjenjuje da zahvaća do 40% populacije, barem u određenom dijelu života (1). Prilikom izdavanja ICD-11 klasifikacije bolesti predloženo je da se rinitisi na temelju anamneze, kliničkog pregleda te *in vitro* i *in vivo* testova podijele u podtipove: alergijski, infektivni, neinfektivni nealergijski (NINAR) i mješoviti rinitis (2).

Alergijski rinitis je upalni poremećaj nosne sluznice koji se javlja kao imunološki odgovor na alergene kod senzibiliziranih pojedinaca. Najveći broj pacijenata prezentira se lokalnim simptomima poput svrbeža nosa, kihanja, rinoreje, postnazalnog dripa i/ili nosne kongestije.

Može biti praćen simptomima drugih organa poput konjuktivitisa i astme u sklopu sustavne alergijske reakcije. Težina i trajanje simptoma razlikuju se od osobe do osobe zbog čega je alergijski rinitis često neprepoznat. Opći simptomi poput umora i poremećaja koncentracije javljaju se u manjeg broja pacijenata, ali mogu utjecati na produktivnost, kvalitetu života, povećati broj izostanaka s radnog mjesta te predstavljaju opterećenje za zdravstveni sustav (2,3,4).

Iako su alergije i alergijski rinitis bili poznati stoljećima, prvi puta se spominju i izvode svojevrсни provokacijski testovi 1873. u djelu Charlesa Blackleyja *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus aestivus (Eksperimentalna istraživanja uzroka i tijeka ljetne prehlade)* (5). Blackley koji je i sam bio alergičar, većinu svojih istraživanja provodio je upravo na sebi. Uzorkovao je pelud različitih biljaka i potom je nanosio na ogrebotine

vlastite ruke, a potom mjerio veličinu nastalog crvenila. Osim peludi, istraživao je kako prisutnost mačaka, zečeva i hrčaka može izazvati slične simptome kao i pelud.

U prošlosti se alergijski rinitis smatrao lokaliziranom bolesti koja zahvaća nosnu sluznicu, no danas je općeprihvaćen pojam „jedinственog dišnog puta“. Naime, zbog anatomije, fiziologije i imunologije danas više ne razdvajamo strukture gornjih i donjih dišnih puteva već ih promatramo kao cjelinu. Rezultati provokacijskih testova gornjih dišnih puteva pokazali su da ne dolazi isključivo do lokalnog upalnog odgovora ograničenog na nosnu sluznicu, već također može doći do upalnih promjena donjih dišnih puteva zbog čega alergijski rinitis i astma često koegzistiraju. Pojam „jedinственog dišnog puta“ omogućava bolju dijagnostiku, liječenje te kontrolu ovih alergijskih stanja (6).

1.1. Epidemiologija alergijskog rinitisa

Prevalencija alergijskog rinitisa u odraslih raste posljednja tri desetljeća pri čemu istraživanja pokazuju da zahvaća do 40% populacije diljem svijeta (7,8). Najveće prevalencije zabilježene su na sjevernoj hemisferi s 12-30% zahvaćene populacije u SAD-u i 23-30% u Europi (7, 9,10). Prema podacima Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* - EAACI) više od 100 milijuna Europljana boluje od alergijskog rinitisa, a pretpostavlja se da će do 2030. godine taj broj značajno rasti. Prevalencija alergijskog rinitisa u djece posljednjih godina kreće se oko 1-15% zahvaćene populacije diljem svijeta u dobi između 6. i 7. godine te 1-40% u dobi između 13. i 14. godine (11). Podaci za Europu govore o prevalenciji od 3-13% za pedijatrijsku populaciju, dok hrvatski autori navode 16-17% (12,13). Osnovni problem oko epidemioloških istraživanja alergijskog rinitisa su nepostojanje uniformirane metodologije pri čemu su kod određenih

istraživanja provedeni telefonski upitnici o postojanju simptoma dok se u drugim istraživanjima tražila potvrda alergijskog rinitisa dijagnostičkim metodama.

1.2. Patogeneza alergijskog rinitisa

Usljed izloženosti alergenu kožom ili sluznicom, antigen prezentirajuće stanice poput dendritičkih stanica, obrade i prezentiraju alergen pomoćničkim T limfocitima (Th) koji potom sintetiziraju IL4 i IL13 kojima se induciraju B limfociti na sintezu IgE. Prethodno nastali IgE veže se za specifične receptore na površini mastocita i bazofila (14,15).

U patogenezi alergijskog rinitisa razlikujemo ranu i kasnu fazu. U ranoj fazi alergijskog rinitisa kod senzibiliziranih pojedinaca dolazi do degranulacije mastocita unutar nekoliko minuta po ekspoziciji alergenu i u prosjeku traje do 3h (14,15).

Postoje dvije različite subpopulacije mastocita koje se razlikuju s obzirom na fenotip te proteaze koje sadrže. Mastociti T sadrže granule triptaze i prevladavaju u epitelu nosne sluznice zahvaćene alergijskim rinitisom. Drugu populaciju čine mastociti TC koji osim triptaze imaju još i granule ispunjene katepsinom G, kimazom i karboksipeptidazom (16).

Usljed degranulacije otpuštaju se prethodno sintetizirani te novosintetizirani medijatori upale poput histamina, prostaglandina i leukotrijena. Histamin koji je ujedno i glavni medijator ove faze alergijske reakcije, stimulira osjetne živčane završetke *N.trigeminusa* (V) pri čemu inducira kihanje. Također, histamin stimulira mukozne žlijezde nosne sluznice što uzrokuje pojačanu sekreciju i posljedičnu rinoreju. Ne smije se zaboraviti niti učinak histamina, leukotrijena i prostaglandina na endotel krvnih žila, pri čemu dolazi do vazodilatacije i naposljetku nosne kongestije.

Kasna faza alergijskog rinitisa započinje 4-6h nakon ekspozicije alergenima, a očituje se zadržavanjem svih simptoma iz rane faze s nazalnom kongestijom kao predominantnim simptomom. Ova faza obilježena je infiltracijom sluznice proupalnim stanicama poput T limfocita, bazofila i eozinofila koji također otpuštaju medijatore upale kao što su histamin, kinini i leukotrijeni (14,15).

Bazofili su stanice koje nastaju iz pluripotentne CD34+ hematopoetske stanice i u fiziološkim uvjetima se ne nalaze u perifernim tkivima. U nosnom sekretu osoba s alergijskim rinitisom možemo naći brojne bazofile i njihov broj je u korelaciji s težinom i trajanjem simptoma. Uslijed alergijske reakcije bazofili otpuštaju histamin, leukotrijen C4 te IL4, IL5, IL8 i IL13 (17).

Eozinofili nastaju iz iste pluripotentne CD34+ stanice kao i bazofili samo pod utjecajem različite stimulacije kao npr. eotaksinom. Središnje su stanice većine kroničnih alergijskih bolesti i zbog toga cilj istraživanja novih terapijskih metoda. Uslijed alergijske reakcije sintetiziraju i otpuštaju eozinofilni kationski protein (ECP), glavni bazični protein (MBP), eozinofilnu peroksidazu (EPO), eozinofilno derivirani neurotoksin (EDN), IL3, IL5, IL8 i GM-CSF (18).

Limfociti T glavne su stanice koje u alergijskim bolestima reguliraju imunološku reakciju. Kod alergijskih bolesti dolazi do neravnoteže između Th1 i Th2 odgovora pri čemu dominantan postaje Th2 odgovor što rezultira povećanom sintezom IL4 i IL5 (19).

1.3. Faktori rizika za razvoj alergijskog rinitisa

Kroz vrijeme je otkriven niz faktora koji mogu povećati rizik za razvoj alergijskog rinitisa. Jedna takva metaanalitička studija promatrala je 50 faktora rizika koji mogu dovesti do pojave alergijskog rinitisa (20).

Genetika ima veliku ulogu u patogenezi alergijskog rinitisa, a studije su otkrile da su odgovorni geni za epitelnu membranu, mitohondrijski geni, geni za B limfocite i geni za regulatorne T limfocite (21).

Kako genetika ne može u potpunosti objasniti patogenezu alergijskog rinitisa, sve više se proučavaju epigenetski mehanizmi poput DNA metilacije za koju je poznato da inhibira ekspresiju mRNA, modificira histone i utječe na diferencijaciju T limfocita (22).

U posljednjih nekoliko desetljeća sve više se istražuje utjecaj urbane sredine na patogenezu alergijskog rinitisa te ostalih alergijskih bolesti. Naime, smatra se da je izloženost aeropoluciji iz raznih izvora razlog veće prevalencije alergijskog rinitisa u gradovima. S druge strane, život u ruralnim područjima smanjuje rizik za alergijski rinitis zbog rane izloženosti alergenima peludi i životinja te neprerađenim životinjskim proizvodima što je poznatije pod nazivom „efekt farme“. Globalizacija svijeta u vidu bržih i češćih putovanja, miješanja raznih kultura, običaja i sl. pridonijela je kontaktu s egzotičnim biljkama (voće, povrće, ukrasno bilje) i životinjama koji nisu tipični za pojedine dijelove svijeta i na taj način uvela alergene koji su imunološkom sustavu bili nepoznati (23,24,25).

Alergene koji mogu dovesti do alergijskog rinitisa, prema jednoj od podjela, dijelimo na alergene unutarnjih i vanjskih prostora. Alergene unutarnjih prostora čine grinje (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides micrceras* i *Euroglyphus marinei*) točnije njihovi enzimi poput serin-proteaze, cisteinproteaze i amilaze

iz fecesa (26). Plijesni i gljivice također su faktor rizika za alergijski rinitis, a posebice *Penicillium*, *Aspergillus* i *Candida* (27). Alergene vanjskih prostora čine peludi stabala, trava i korova. Prema peludnim kalendarima moguće je odrediti koja biljka uzrokuje probleme. U Hrvatskoj polovicom veljače to su lijeska i joha, u ožujku breza, a u travnju i svibnju povećava se koncentracija peludi trava. Polinacija većine korova događa se od kraja srpnja pa do početka rujna (28).

Duhanski dim povećava razine IgE, IgG4 i histamina u nazalnome sekretu i time predstavlja veliki faktor rizika i kod aktivnog i kod pasivnog pušenja (29).

Alergeni životinja mogu se nalaziti na njihovoj koži, u urinu ili u slini. Pošto su mačka i pas najčešći kućni ljubimci, najčešći alergeni životinja su Fel d 1 mačke i Can f 1 psa (30).

1.4. Klasifikacija alergijskog rinitisa

Klasifikacija alergijskog rinitisa bazirana je na ARIA smjericama iz 2001. godine prema kojoj se alergijski rinitis dijeli s obzirom na trajanje simptoma te s obzirom na težinu simptoma i njihov utjecaj na kvalitetu života (31).

S obzirom na trajanje simptoma bolesti, alergijski rinitis se dijeli u intermitentni (povremeni) i perzistentni (trajni). Kod intermitentnog rinitisa simptomi su prisutni manje od četiri dana unutar tjedna ili kraće od četiri tjedna dok su kriteriji za perzistentni rinitis prisutnost simptoma više od četiri dana unutar tjedna ili duže od četiri tjedna (31).

Prema težini simptoma i kvaliteti života, alergijski rinitisi se dijele na blagi te umjereni/teški oblik. Kriteriji koji se razmatraju u ovoj kategoriji su narušen san, narušene svakodnevne i sportske aktivnosti, smanjena produktivnost na poslu ili u školi te prisutnost neugodnih

simptoma. Kod blagog rinitisa ne smije biti zadovoljen niti jedan od kriterija dok je za umjereni/teški alergijski rinitis potreban jedan ili više kriterija (31).

Danas je još uvijek uvriježena klasifikacija alergijskog rinitisa na sezonski (SAR) i na perinealni (PAR) što se u praksi pokazalo nezadovoljavajuće pošto sjeverna i južna hemisfera imaju različita godišnja doba, a time i razdoblje polinacije. Osim toga kod osoba koje su istovremeno senzibilizirane npr. na pelud i na plijesan ili na pelud bilja koje ima različit period cvatnje, bilo je teško odrediti o kojem se tipu alergijskog rinitisa radi. Upravo iz tog razloga pojam sezonskog je zamijenjen s intermitentnim, a perinealnog s perzistentnim (31).

Često korištena klasifikacija alergijskog rinitisa je i s obzirom na predominantni simptom pa razlikujemo „šmrkavce“ (sneezers and runners) i „opstruktivce“ (blockers) pri čemu je kod onih prvih vodeći simptom rinoreja, a kod drugih nosna kongestija (31).

1.5. Dijagnostika alergijskog rinitisa

U dijagnostici alergijskog rinitisa koriste se standardne, dodatne i istraživačke (omnic) metode. Standardne metode uključuju anamnezu, otorinolaringološki pregled, rinoskopiju i endoskopiju, *in vivo* i *in vitro* testove, razmatranje mogućih komorbiditeta te sveobuhvatnu diferencijalnu dijagnostiku (31,32).

U anamnezi je potrebno prikupiti podatke o trenutačnim simptomima, njihovom trajanju, frekvenciji, fluktuaciji te utjecaju na kvalitetu života. Osim toga potrebno je uzeti detaljnu osobnu kao i obiteljsku anamnezu o postojanju alergijskih oboljenja. Osobna anamneza uključuje i postavljanje specifičnih pitanja o uvjetima življenja, navikama, hobijima, posjedovanju kućnih ljubimaca, zanimanju te radnome mjestu. Naročito kod pedijatrijske

populacije, potrebno je postavljati pitanja o potencijalnom kontaktu sa životinjama na putu do škole ili na igralištu, a potrebno je ispitati i posjeduju li vršnjaci s kojima je u kontaktu kućnog ljubimca. Danas je u klasifikaciji i dijagnostici alergijskog rinitisa posebno bitan učinak bolesti na kvalitetu života što se može provjeriti na temelju vizualnih analognih skala (VAS) koje se sastoje od strukturiranih pitanja (31,32).

Za vrijeme otorinolaringološkog pregleda osim uha, nosa i grla potrebno je obratiti pažnju na postojanje znakova koji su specifični za alergičare. Zbog postojanja nosne kongestije i kroničnog disanja na usta može se razviti tzv. adenoidno lice (*facies adenoidea*) karakterizirano uskim licem, kratkom gornjom usnom, izbočenim sjekutićima, visokim nepcem te blago otvorenim ustima. Oko očiju često se mogu uočiti tamni podočnjaci te Dennie-Morganov znak tj. infraorbitalni nabor donje vjeđe, a u vanjskom zvukovodu može se uočiti ekcem kože. Na nosu se može uočiti poprečna brazda nastala najčešće kao posljedica brisanja sekreta i svrbeža nosa. Prednjom rinoskopijom sa spekulomom i ogledalom može se uočiti hipertrofična sluznica donjih nosnih školjki, blijeda ili lividna s obilnim bistrim sekretom. Nalaz je često potrebno nadopuniti endoskopijom naročito ako sumnjamo na neki od komorbiditeta poput nosnih polipa. Endoskopija može biti rigidna ili fleksibilna, a prethodno bi trebali pripremiti pacijenta administracijom topikalnog dekongestiva i anestetika. Rigidna endoskopija omogućuje jasniju sliku i pogodnije je za odrasle osobe dok je fleksibilna endoskopija pogodnija za pedijatrijsku populaciju (31,32,33).

In vivo testovi uključuju testove poput kožnog testa ubodom (*skin prick test*), testa grebanjem (*scratch test*) te epikutanog testa (*patch test*). Kožni test ubodom je danas zlatni standard, a provodi se na način da se alergeni nanose na kožu te se ubodom lancete unose u površinski sloj kože. Nastala reakcija temelji se na oslobađanju histamina i nastajanju urtika koje se uspoređuju s pozitivnom (histamin) i negativnom kontrolom (fiziološka otopina). Prije

provođenja testa potrebno je provjeriti koje sve lijekove pacijent uzima pri čemu bi se trebalo prekinuti terapiju antihistaminicima 48h, a anksioliticima i antidepressivima 4 dana prije provođenja testa (31,32,33).

In vitro testovi su potrebni kada postoji dvojba oko kožnog testa ubodom. Razlikujemo testove kojima određujemo ukupne IgE (radioimunosorbentni test – RIST) i testove za specifične IgE (radioalergosorbentni test – RAST) (31,32).

U dijagnostici je često potrebno razmišljati o komorbiditetima poput astme te o pojmu alergološkog hoda, naročito kod djece. U diferencijalnoj dijagnostici potrebno je razgraničiti alergijski od ostalih subtipova rinitisa (31,32).

Dodatne metode obuhvaćaju nazalni provokacijski test (koji se uglavnom koristi u dijagnostici profesionalnih alergijskih rinitisa) (34), mjerenje nazalnog dušičnog oksida (čije su povišene vrijednosti prisutne kod rinitisa, a izostaju kod astme) (35), akustičnu rinometriju (kojom se mjeri nazalna opstrukcija i pogodna je za dijagnostiku kod djece) (36) te olfaktorni test (37).

Istraživačke metode (genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika, epigenetika) obuhvaćaju nove metode koje su danas korištene isključivo u znanstvenim istraživanjima, ali u budućnosti se može očekivati njihovo uvođenje u kliničku primjenu (38).

1.6. Liječenje alergijskog rinitisa

Liječenje alergijskog rinitisa provodi se na nekoliko razina u skladu s ARIA smjernicama, a uključuje izbjegavanje ekspoziciji alergena, farmakoterapiju, biološku terapiju, alergensku imunoterapiju te kirurgiju.

Prema ARIA smjernicama prvi korak u liječenju i nadzoru alergijskog rinitisa je izbjegavanje alergena kada je to moguće. Pacijentima se preporučuje redovito provjetravanje stana, smanjivanje vlage i plijesni u stanovima, uklanjanje namještaja koji može biti pogodan za kućno grinje, izbjegavanje iritansa (duhanski dim i izloženost ispušnim plinovima) te praćenje peludnih kalendara i semafora (39). Isto tako trebalo bi pacijenta educirati o potrebi redovitog ispiranja nosne sluznice s izotoničnim ili hipertoničnim sredstvima kako bi se smanjio kontakt nosne sluznice s alergenom te kako bi se osigurala učinkovitost lijekova koji se primjenjuju intranazalnim putem (40).

Farmakoterapiju alergijskog rinitisa određuju ARIA smjernice koje se redovito revidiraju u skladu s podacima prikupljenima iz prakse i metaanalizama. Kao najučinkovitiji lijekovi su se pokazali intranazalni kortikosteroidi (INKS) koji su prema svom djelovanju protuupalni lijekovi, djelujući inhibicijski kako u ranoj, tako i u kasnoj fazi alergijske reakcije. Djelovanje im je zasnovano na inhibiciji infiltracije nazalne sluznice proupalnim stanicama, smanjenom otpuštanju upalnih medijatora, smanjenoj sekreciji mukoznih žlijezda te smanjenoj permeabilnosti kapilara pri čemu ublažavaju i smanjuju sve nazalne simptome alergijskog rinitisa. Nove generacije INKS posjeduju nisku bioraspoloživost što ih čini sigurnim za uporabu čak i kod pedijatrijske populacije, a djeluju već 8-12 h nakon prve primjene. Pacijentima je potrebno objasniti da je danas strah od primjene INKS neopravdan pošto im je sistemni učinak malen, a treba ih upozoriti da će lijek maksimalni efekt postići kroz 7-10 dana. Intranazalni kortikosteroidi koji dolaze u sprejevima su flutikazon, budezonid, mometazon i beklometazon (41).

Oralni antihistaminici skupina su lijekova koji farmakodinamski učinak postižu djelujući u ranoj (histaminskoj) fazi blokirajući H1 receptore što dovodi do smanjenja kapilarne propusnosti i smanjenja vazodilatacije. Prednost ove skupine je njihov učinak na očne

simptome, dok su se pokazali slabo učinkovitima kod nosne kongestije. Novije generacije ne prolaze krvno – moždanu barijeru zbog čega ne posjeduju sedirajući učinak što je omogućilo njihovo primjenu kod radno aktivnih pacijenata. Oralni histaminici druge generacije koji se danas primjenjuju su loratadin, desloratadin, cetirizin i levocetirizin (41). Posebno je potrebno istaknuti fiksnu kombinaciju intranazalnog kortikosteroida flutikazonpropionata i oralnog antihistaminika azelastinklorida poznatijeg kao MPAzeFlu. Pokazao se kao učinkovitija terapija u odnosu na monoterapiju intranazalnim kortikosteroidima ili oralnim antihistaminicima, a indiciran je kod teških oblika alergijskog rinitisa kada je potreban brži učinak i bolja kontrola simptoma (42,43).

Kromoni su skupina lijekova koji djeluju na način da stabiliziraju mastocite i na taj način priječe otpuštanje upalnih medijatora. Mogu se primjenjivati kao topikalna ili inhalacijska sredstva (44). Trenutno ovakvi pripravci indicirani za liječenje alergijskog rinitisa ne postoje na hrvatskom tržištu.

Intranazalni antikolinergici poput ipratropijeva bromida u koncentraciji od 0,03 i 0,06% indicirani su kod rinoreje kao dominantnog simptoma pri čemu se mogu kombinirati s drugim skupinama lijekova. Djeluju tako da antagoniziraju djelovanje acetilkolina što dovodi do smanjene sekrecije mukoznih žlijezdi (45). Intranazalni antikolinergici trenutno nisu dostupni na hrvatskom tržištu.

Antagonisti leukotrijenskih receptora uvode se u terapiju kada kod bolesnika osim alergijskog rinitisa postoji i simptomatologija donjih dišnih puteva (46,47). Na hrvatskom tržištu dostupan je montelukast.

Lokalni vazokonstriktori tj. dekonjestivi su prema svome djelovanju simpatomimetici koji dovode do vazokonstrukcije krvnih žila nosne sluznice što smanjuje nosnu kongestiju dok na

ostale simptome alergijskog rinitisa nemaju učinka. Preporučuje se da se koriste 4-7 dana pošto nakon tog perioda mogu uzrokovati povratnu kongestiju, ovisnost i tzv. medikamentozni rinitis (39,41). Dekongestivi dostupni na tržištu su oksimetazolin, ksilometazolin i nafazolin.

Kirurški pristup u liječenju alergijskog rinitisa nije uobičajena metoda, ali indiciran je u pacijenata koji osim alergijske reakcije imaju jače izražene anatomske varijacije (septalni deformitet) kao i druge komorbiditete (nosna polipoza, kronični sinusitis). Najčešće se koriste radiofrekventna inducirana termoterapija (RFITT), laser vaporizacija, septoplastika i funkcionalna endoskopska kirurgija sinusa (FEKS) (48,49).

Biološka terapija je novost u liječenju brojnih bolesti pa tako i onih alergijskih. Trenutno su u fazi istraživanja monoklonska protutijela za liječenje alergijskog rinitisa poput anti IgE (omalizumab), anti IL5 (mepoluzimab i benralizumab) te anti IL4/IL13 (dupilumab) (50).

Alergenska imunoterapija jedini je etiološki oblik terapije alergijskog rinitisa, a može se provesti supkutano i sublingvalno. Potrebno je naglasiti da se s terapijom započinje 3-4 mjeseca prije sezone polinacije (sezonski rinitis), dok je primjerice SLIT protiv grinja moguće započeti u bilo kojem periodu godine (perinealni rinitis). Ostali pristupi poput intralimfatičnog, intradermalnog i epikutanog trenutno se razmatraju kliničkim studijama.

2. Svrha rada

Alergijski rinitis je klinički entitet čija je prevalencija u stalnome porastu (7,8,9). Iz svega navedenog vidljivo je da postoji široka paleta lijekova koji se prema smjericama mogu koristiti, ali osim intranazalnih kortikosteroida niti jedan ne djeluje na većinu simptoma koji se javljaju kod alergijskog rinitisa. Intranazalni kortikosteroidi često nisu primjenjivani zbog neopravdanog straha od nuspojava kao i zbog pravnih ograničenja koja su često različita u pojedinim zemljama.

Kao jedini etiološki tretman alergijskog rinitisa potrebno je istaknuti specifičnu imunoterapiju koja je osim u liječenju bitna u prevenciji astme.

Svrha ovoga rada je pregled trenutno dostupnih pristupa alergenske imunoterapije te razmatranje njihove administracije, učinkovitosti i sigurnosti. Osim toga potrebno je razmotriti pristupe koji su trenutačno u kliničkim studijama poput intralimfatične ili epikutane te razloge zbog kojih je alergenska imunoterapija i dalje nezastupljena terapijska opcija.

3. Pregled alergenske imunoterapije

Alergenska imunoterapija (AIT) često se pogrešno opisuje novom metodom pošto su prvi pokušaji provedeni puno prije otkrića lijekova koji se danas koriste u farmakoterapiji alergijskih bolesti. Ocem alergenske imunoterapije smatra se Leonard Noon koji je još 1911. godine u *Lancetu* objavio članak *Profilaktička inokulacija protiv peludne groznice* (51,52). Iako se njegova hipoteza zasnivala na „vakcinaciji protiv aerogenih toksina“ te je prema danas poznatim mehanizmima alergenske imunoterapije u potpunosti netočna ipak se pokazala učinkovitom u smanjenju simptoma peludne groznice.

Prvi put primjene bio je supkutani (SCIT) pri čemu je Noon koristio ekstrakte razne peludi kako bi postigao učinak (52). No, bez obzira na smanjivanje simptoma, alergenska imunoterapija se ne razvija kao metoda. Tek 1954. godine Frankland i Augustin provode prvu randomiziranu kontroliranu studiju AIT-a (53), no tek 1965. godine otkrićem imunoglobulina E (IgE) započinje razvoj alergenske imunoterapije koju poznajemo danas (54). Pokazalo se da SCIT uključuje određeni rizik koristeći inhalacijske alergene pa se nastojalo pronaći nove puteve primjene poput bronhalnog, oralnog i nazalnog. Godine 1986. provedena je prva randomizirana studija s dvostruko slijepom probom i usporedbom s placebo sublingvalnim putem (SLIT) (55) čija je učinkovitost jednaka onoj kod SCIT-a. Nove spoznaje su prepoznate i od strane specijalista koji su 2001. godine napravili prve ARIA smjernice za liječenje alergijskog rinitisa te naveli SCIT kao pouzdanu metodu etiološkog liječenja (56). Oralna imunoterapija (OIT) je doživjela razvoj 90-ih godina dvadesetog stoljeća s istraživanjima na području desenzitizacije na alergene kikirikija i jaja (57). U posljednjih deset godina nastoji se naći alternativne puteve primjene imunoterapije poput intradermalnog, epikutanog i intralimfatičnog pri čemu posljednji u kliničkim istraživanjima pokazuje dobre rezultate u terapiji alergijskog rinitisa (58).

3.1. Mehanizam alergenske imunoterapije

Provođenje alergenske imunoterapije dovodi do prolaznog povišenja alergen specifičnih IgE, alergen specifičnih IgG (pogotovo IgG4) i IgA. Također, dokazano je da su koncentracije serumskih protutijela povezane s dozom administriranog alergena. Glavni mehanizam djelovanja alergenske imunoterapije jest promijeniti imunološki odgovor s IgE u blokirajuća IgG protutijela (59).

In vitro testovi su dokazali da serum osoba nakon provedenog SCIT-a ima povećane vrijednosti IgG (IgG1 i IgG4) koji se natječu s IgE za alergen. Vezivanje s alergenom stvara kompleks kojeg uklanjaju fagociti i na taj način se smanjuje vezivanje za IgE na mastocitima i njihova posljedična degranulacija. Osim toga visoke doze alergena djeluju putem antigen prezentirajućih stanica (dendritičkih stanica) uzrokujući indukciju Th1 stanica koje inhibiraju Th2 odgovor, stvaranje IgE te eozinofiliju. Rezultat provođenja imunoterapije je promjena odnosa Th1 i Th2 odgovora u korist Th1, smanjenje razina IL4 i IL5 te povećano stvaranje IL10. Tako nastali IL10 modulira proizvodnju B limfocita u korist IgG4 (59,60).

3.2. Primjenjivi pristupi alergenske imunoterapije

Trenutno su u kliničkoj praksi dostupna dva pristupa alergenske imunoterapije – supkutana imunoterapija (SCIT) i sublingvalna imunoterapija (SLIT).

3.2.1. Supkutana imunoterapija

Supkutana imunoterapija je najčešće korišten i najrasprostranjeniji oblik imunoterapije diljem svijeta. Princip SCIT-a zasnovan je na administriranju alergena s postupnim povećanjem doze sve dok se ne postigne doza održavanja za koju se u kliničkim istraživanjima pokazalo da ima koristan učinak. Smjernice se razlikuju prema shemi administracije (broju injekcija po dolasku, broju dolazaka u tjednu i brzini povećanja doze alergena) i sigurnosnim mjerama koje ustanova i medicinski djelatnici moraju posjedovati. U praksi se najviše koristi kao terapijska opcija za alergijski rinitis, alergijsku astmu te kod pacijenata s preosjetljivošću na ubode opnokrilaca (osa, pčela, stršljen) (61,62).

Indikacije za supkutanu imunoterapiju su umjereni ili teški intermitentni ili perzistentni alergijski rinitis s ili bez konjunktivitisa, a naročito ako postoji slaba kontrola bolesti farmakoterapijom. Potrebno je dokazati postojanje IgE posredovane bolesti pozitivnim kožnim ubodnim testom te prisutnošću specifičnih IgE u serumu i/ili nosnom lavatu.. Ukoliko uz rinitis postoji i astma, SCIT je indicirana kod $FEV_1 > 70\%$ (61). Naime, apsolutne kontraindikacije za SCIT su nekontrolirana ili teška astma s $FEV_1 < 70\%$. Osim navedenog, kontraindikacije su i aktivna maligna bolest, aktivna sustavna autoimuna bolest, kardiovaskularne bolesti, psihičke bolesti, primarne i sekundarne imunodeficijencije te pacijenti na terapiji beta blokatorima ili ACE inhibitorima. U relativne kontraindikacije ubraja se djelomično kontrolirana astma, loša suradljivost pacijenta, životna dob (djeca mlađa od 5. godine te osobe starije od 65. godina) i trudnoća (61,62).

SCIT se administrira u stražnju stranu srednje trećine nadlaktice s kalibriranom štrcaljkom (obično od 1mL) s neodvojivom iglom debljine 26G ili 27G. Postupak se sastoji od inicijalne i faze održavanja, a doza se računa indeksom reaktivnosti (IR). U inicijalnoj fazi potrebno je administriranje prilagoditi pacijentu pri čemu se može koristiti spora ili umjereni shema

uvođenja alergena. Kod spore (klasične) sheme, doza alergena se postupno povećava pri čemu se nastoji smanjiti rizik od sistemske alergijske reakcije, a doza održavanja se postiže kroz 4-6 mjeseci. Odluka o tipu sheme uvođenja donosi se na osnovi kliničke slike, raspoloživog vremena za postizanjem razine blokirajućih protutijela te očekivanim nuspojavama. Najsigurnija shema je klasična, no mogu se koristiti i druge poput umjereno brze, brze te tzv. grozdaste sheme. Umjerena shema odvija se po bržem protokolu (rush) s administracijom 3-4 doze dnevno s bržim postizanjem doze održavanja unutar četiri dana. Strmoglava shema (ultra rush) postiže dozu održavanja za 1-2 dana. Rush i ultra rush shema su pogodne u imunoterapiji alergija na opnokrilce (63,64). Postoji i shema u grozdovima (cluster) kod koje se daju 3-4 doze u danu po tjednu s 30 minuta odmaka između pojedinih doza pri čemu se doza održavanja postiže za 4-6 tjedana. Postupak održavanja u bilo kojoj shemi administriranja u prosjeku traje 3-5 godina (63).

Nuspojave se mogu javiti u bilo kojem trenu, a mogu biti lokalne i sistemske. Lokalne reakcije uključuju pruritus, crvenilo i edem na mjestu administracije veći od 2,5 cm u promjeru (65), a mogu se umanjiti ili prevenirati premedikacijom antihistaminicima. Prema desetogodišnjoj studiji, zabilježeno je 26-28 % lokalnih reakcija za vrijeme provođenja SCIT-a. Sistemske reakcije definiraju se kao simptomi koji se javljaju na mjestu udaljenom od mjesta administracije, a mogu varirati od blagog rinitisa pa sve do anafilaktičkog šoka i kardiopulmonalnog aresta. Obično se javljaju unutar 30 min od administracije alergena pa je u tom periodu potrebno nadzirati pacijenta. Studije su zabilježile 0,1-0,2 % sistemskih reakcija od čega ih se 14% javlja nakon 30 min, ali su blage do umjerene težine i ne zahtijevaju terapiju adrenalinom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji sistemske reakcije se dijele u 5 razina gdje prva razina uključuje blage, a peta razina reakcije sa smrtonosnim ishodom. Ako se javi sistemska reakcija, iduću dozu je potrebno prilagoditi tako da se primjeni prethodno

tolerirana doza ili se koncentracija alergena može čak i smanjiti. Smjernice ne određuju potrebu za rutinskim propisivanjem autoinjektora adrenalina pa se ta odluka prepušta liječniku koji provodi SCIT (66).

Sigurnost SCIT-a postiže se ako se primjenjuje u ispravnoj indikaciji u za to predviđenim centrima gdje je osoblje obučeno za antišok terapiju. Prema podacima zabilježen je jedan smrtni ishod na 2.5 milijuna administriranih injekcija, tj. 3,4 smrtnih ishoda u godini dana (67).

Učinkovitost terapije varira u većini studija koje procjenjuju period bez ponovnih simptoma oko 3 godine po uspješno primjenjenoj terapiji, dok neke govore u prilog periodu i do 7 godina (68).

3.2.2. Sublingvalna imunoterapija

Sublingvalna imunoterapija (SLIT) oblik je imunoterapije koji se počeo koristiti kod pacijenata kod kojih je izvođenje SCIT-a otežano, a naročito kod pedijatrijske populacije.

Indikacije za SLIT su iste kao i za SCIT s naglaskom da je SLIT pogodniji kod pacijenata koji odbijaju aplikaciju terapije injekcijom (69).

Kontraindikacije su iste kao i za SCIT, a jedini izuzetak je što ne postoji starosno ograničenje iako se rijetko primjenjuje kod djece mlađe od 5. godine. U dodatne ubrajamo upalne bolesti crijevne sluznice, akutne infekcije u usnoj šupljini, ekstrakciju zubi te kirurške zahvate u ustima (69).

SLIT se može administrirati u obliku kapi ili tableta. SLIT kapi su otopine alergena u vodenom ili glicerinskom mediju, a apliciraju se kao i tablete ispod jezika gdje se nakon

određenog zadržavanja (otprilike 2 minute) trebaju progutati. SLIT tablete se brzo rastvaraju držanjem otprilike 1 min ispod jezika nakon čega se potrebno suzdržati od hrane i pića barem 5-10 min. Kapi odnosno tablete pacijent obično primjenjuju samostalno izuzev prve doze koju je potrebno primijeniti pod nadzorom liječnika. Nakon prve primjene pacijente treba nadzirati 30 min kako bi se uočili znakovi sustavne alergijske reakcije. Trenutno ne postoji opće prihvaćeni konsenzus oko točnog trajanja SLIT-a, ali vrijede opći postulati kao i za SCIT koji je bolje istraživani i dokumentiran (69).

Nuspojave se kao i kod svakog drugog oblika terapije trebaju očekivati. I dok su reakcije poput anafilaksije rijetke, često se javljaju lokalni simptomi poput pruritusa usta i uha koji se javljaju u oko 25% pacijenata te nešto rjeđi edem usne šupljine koji zahvaća jezik, uvulu i usne. Od nuspojava se u manjem broju slučajeva može javiti i eozinofilni ezofagitis (69).

SLIT se pokazala sigurnim oblikom desenzibilizacije pošto do danas nisu zabilježeni fatalni slučajevi pa je upravo iz tog razloga registrirana za samostalnu primjenu kod kuće (69).

Do sada provedena istraživanja govore u prilog poboljšanju i izostanku simptoma u periodu od minimalno dvije godine po trogodišnjoj terapiji (69).

4. Rasprava

Alergenska imunoterapija pokazala se kao jedino etiološko rješenje alergijskog rinitisa, a osim što uzrokuje ublažavanje simptoma, može smanjiti mogućnost razvoja alergijske astme (70,71). Zbog proširenosti AIT u kliničkoj primjeni često se logično nameće pitanje postoje li razlike između SCIT-a i SLIT-a jedina dva pristupa trenutno odobrena za kliničku primjenu. Usporedbom ova dva pristupa bavile su se brojne studije, a osnovni parametri za usporedbu su administracija terapije, učinkovitost i sigurnost.

Administracija terapije često uvjetuje za koji se oblik odluče pacijenti i liječnici. I dok oba pristupa zahtijevaju posvećenost terapiji prosječnog trajanja za oba pristupa oko 3 godine, radovi su pokazali da je SLIT pogodniji za pedijatrijsku populaciju i pacijente koji su udaljeni od centara u kojima se provodi imunoterapija. Strah od mogućih nuspojava SCIT-a često govori u prilog SLIT-a. Ono što je također potrebno istaknuti jest da za SCIT postoje smjernice koje su dobivena na temelju brojnih studija u kojima se određivala potrebna doza alergena dok je za SLIT provedena svega jedna takva studija (72).

Osnovni problem u usporedbi ova dva pristupa jest da se često promatra kroz pojam suradnje liječnika i pacijenta pri čemu radovi često pogrešno izjednače pojmove suradljivosti, adherencije i konkordancije. Suradljivost predstavlja praćenje liječničkih uputa tj. mjera je za to koliko je ponašanje pacijenta u skladu s uputama liječnika. Za razliku od toga, adherencija i konkordancija pojmovi su prema kojima pacijent ima aktivnu ulogu i u kojem njegovo pridržavanje uputa ovisi o medicinskim ili nemedicinskim razlozima (73). Studija koja je provedena pokazala je da je ukupni postupak odustajanja pacijenata za oba pristupa 34,8% i to naročito u prvoj godini provođenja imunoterapije (74). Takav veliki postotak ukazuje na potrebu izrade programa kojima bi se ostvarila veća adherencija, a koji se uglavnom zasnivaju

na većoj suradnji između liječnika i pacijenata. Usporedba adherencije između oba pristupa varira od studije do studije, pa je za SCIT ona 23-55%, a za SLIT 7-82% (73,74). Upravo smanjena adherencija predstavlja najveći poticaj istraživanjima koja su se usmjerila u razvoj novih pristupa poput intralimfatične, epikutane i intradermalne imunoterapije.

Intralimfatična imunoterapija (ILIT) oblik je imunoterapije koji se ubraja u novije pristupe i još nije uveden u rutinsku uporabu. Pristup se temelji na dokazanoj činjenici da peptidni alergeni teško dopijevaju u limfne čvorove, a ovim pristupom taj problem bi se u potpunosti otklonio. Do sada provedene kliničke studije su administrirale alergene izravno u ingvinalne limfne čvorove pod vodstvom ultrazvukom. Ovaj pristup pokazao je 10-20 puta veće vrijednosti IgG2 po provedenoj terapiji u odnosu na ostale do sada istraživane pristupe. Uočeno je da nakon samo 3 administracije alergena s razmakom od 4 tjedna može se postići poboljšanje simptoma alergijskog rinokonjuktivitisa i alergijske astme. Ono što je također zanimljivo jest da cijeli postupak traje ukupno dva mjeseca što bi, ukoliko uđe u rutinsku uporabu predstavljalo prednost u odnosu na SCIT i SLIT. Zabilježene nuspojave su ograničene na lokalnu bolnost na mjestu administracije dok umjerene i teške sustavne reakcije nisu zabilježene. Pošto je riječ o studijama koje se još uvijek provode teško je pričati o učinkovitosti i sigurnosti ovoga pristupa pošto je potreban dulji period vremena i veći broj ispitanika kako bi se donijeli ikakvi zaključci (75,76,77,78).

Iako postoje brojni povijesni i znanstveni dokazi o učinkovitosti epikutane imunoterapije (EPIT), do danas nije provedena niti jedna kontrolirana dvostruko slijepa studija s placebom koja bi to potvrdila. Većina studija koje su do danas provedene koristile su se lijepljenjem flastera s alergenima na površinu kože čime se izbjegla skarifikacija kože. Koža se prethodno pripremi adhezivnim flasterima kojima se fizički ukloni *stratum corneum* epidermisa. Studije su se provodile kroz 12 tjedana, a flasteri su se mijenjali svakih 8h,24h ili 48h ovisno o

studiji. Od nuspojava zabilježene su samo lokalne reakcije u obliku ekcema, dok sistemske reakcije nije zabilježila niti jedna studija. Kako bi se mogla vidjeti efikasnost i sigurnost ovog pristupa potrebne su randomizirane kontrolirane studije na većem broju pacijenata (76,78,79).

Intradermalna imunoterapija (IDIT) zasniva se na unošenju alergena u epidermis injekcijama u intervalima od 2-4 tjedna pri čemu dolazi do supresije kasnog kutanog alergijskog odgovora i produkcije specifičnih IgG protutijela. Određene studije su u kliničkoj fazi istraživanja čak ukazale na pogoršanje nazalnih simptoma kod alergijskog rinitisa u usporedbi s placeboom zbog čega su daljnja istraživanja ovog pristupa potrebna (76,78,80).

Prilikom odlučivanja o pristupu administracije AIT, često se u obzir uzimaju studije u kojima se uspoređuje učinkovitost SCIT-a i SLIT-a. Učinkovitost AIT kod alergijskog rinitisa najčešće se promatra s obzirom na dva kriterija: smanjenu potrebu za farmakoterapijom i ublažavanje simptoma bolesti procijenjenih vizualno-analognim skalama (81). Indirektna usporedba tri metaanalitička Cochrane članka kod sezonskog i perinealnog rinitisa pokazala je znatno bolju učinkovitost SCIT-a u odnosu na SLIT. Direktne usporedbe pokazale su bolju učinkovitost SCIT-a u odnosu na SLIT kod sezonskog rinitisa, dok se kod perinealnog nisu mogli izvesti zaključci zbog heterogenosti mogućih alergena (82,83,84).

Sigurnost oba pristupa AIT procjenjuje se s obzirom na postotak i težinu nuspojava. Kod SCIT-a je uočeno 26-28 % lokalnih alergijskih reakcija, dok je broj sistemskih alergijskih reakcija 0,1-0,2 % (56). Smatra se da SCIT rezultira smrtnim ishodom u 3,4 slučajeva na godinu (57) zbog čega se SLIT smatra sigurnijom metodom pošto u literaturi nisu zabilježeni smrtni slučajevi. Kod SLIT-a su lokalne reakcije zabilježene kod 25% pacijenata dok su sistemske reakcije poput anafilaksije rijetke (59,85).

Problem koji se često javlja jest da kod pacijenata s alergijom nalazimo polisenzibiliziranost, a imunoterapija se provodi jednim alergenom ili smjesom križno reaktivnih alergena. Nažalost, studije o imunoterapije polisenzibiliziranih alergičara nedostaju. Pregledom dostupne literature može se naći ukupno 13 studija koje su administrirale dva ili više nesrodnih alergena. SCIT se koristio u 11, SLIT u 1, a obje metode u dvije studije. Pri tome u 3 studije rezultati su prikazani zajedno za doze s jednim i dva različita alergena pa se ne mogu izvući zaključci niti usporediti učinkovitost i sigurnost. U preostalih 10 studija rezultati su prikazani odvojeno za pacijente kod kojih se primjenjivao jedan alergen te za pacijente kod kojih su se primjenjivali nesrodni alergeni. Studije su pokazale da je administracija dva nesrodna alergena bila učinkovita kod oba pristupa, tj. SCIT-a i SLIT-a. Kod uporabe većeg broja različitih alergena (više od 4), dobiveni su oprečni rezultati. Dvije studije su pokazale da ne postoji učinkovitost, dok su tri studije zabilježile učinkovitost imunoterapije s više nesrodnih alergena (86). Studije kod kojih je mješavina nesrodnih alergena administrirana SCIT-om također je pokazala zanimljive rezultate. U dvostruko slijepoj studiji s placebo koja je uključivala 53 odrasla pacijenta sa sezonskim alergijskim rinitisom i/ili alergijskom astmom, administrirani su alergeni trava i peludi maslina (*Dactylis glomerata* i *Olea europaea*) i rezultati su uspoređeni s placebo skupinom. Nakon godine dana, uočeno je da postoji značajno poboljšanje simptoma, kvalitete života i manja potreba za farmakoterapijom u odnosu na skupinu koja je primala placebo (87). Randomizirana studija koja je obuhvatila 54 djece s alergijskim rinokonjuktivitisom, administrirala je SCIT-om mješavinu četiri alergena; mačke, kućnog grinja, njemačkog i američkog žohara. Nakon 6 mjeseci uočeno je značajno poboljšanje simptoma i kvalitete života u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje se provodila farmakoterapija (88). Randomizirana studija na 36 pacijenata s alergijskim rinokonjuktivitisom s ili bez umjereno teške alergijske astme, podvrgnuta je kombiniranoj terapiji SCIT-om i SLIT-om. Skupina koja je primala samo SCIT poslužila je kao kontrolna

skupina. Supkutano su se administrirali alergeni trava, a sublinvalno alergeni breze i lijeske. Nakon dvije godine usporedili su se podaci dobiveni iz obje skupine i pokazali su poboljšanje simptoma rinitisa i konjuktivitisa te smanjenu potrebu za antihistaminicima u sezoni polinacije. U skupini koja je primala veći broj alergena u udruženoj terapiji SCIT-om i SLIT-om došlo je do povećane potrebe za antiastmoticima (89) što je kontradiktorno s obzirom na sve ostale studije.

Studije koje su se bavile samo SLIT-om pri kojem se administrirao veći broj različitih alergena su brojnije iz razloga što je sublingvalni pristup značajno sigurniji bez do sada zabilježenih smrtnih ishoda. Randomizirana studija na 46 pacijenata s alergijskim rinokonjuktivitisom i blagom astmom uspoređivala je rezultate dobivene od skupine koja je primala alergene trava, breze ili obje skupine alergene u usporedbi s kontrolom (pacijenti na farmakoterapiji). Nakon perioda od četiri godine uočeno je da u sve tri skupine postoji poboljšanje simptoma i manja potreba za farmakoterapijom u odnosu na kontrolnu skupinu (90). Studija kod koje su SLIT-om administrirani alergeni trava i kućnog grinja u usporedbi s placeboom, nakon 12 mjeseci pokazala je poboljšanje simptoma, smanjenu potrebu za lijekovima, snižene razine IgE i povišene razina IgG4 protutijela (91).

Veliki napredak imunoterapije dogodio se napretkom molekularnih dijagnostičkih metoda poput komponentne dijagnostike alergijskih bolesti (*Component resolved diagnostics – CRD*). CRD je molekularna *in vitro* metoda koja je omogućila određivanje specifičnih IgE protutijela na odrednice (determinante) prirodnih ili rekombinantnih alergena. Svaki alergen sastoji se od smjese alergenskih determinanti, a dio determinanti je sličan kod različitih alergenskih izvora. Primjena CRD-a je tako omogućila razliku između primarne i križne reaktivnosti, naročito između inhalacijskih i nutritivnih alergena. Veliku ulogu ima i kod polisenzibiliziranih

pacijenata na inhalacijske alergene te pri planiranju specifične imunoterapije kod takvih pacijenata (92,93).

Iz navedenih studija vidljivo je da postoje razlike između pojedinih studija pa čak i neki kontradiktorni rezultati. Postoje razlike u uzorku koji se istraživao, a isto tako i u primjenjivanim alergenima. Neke studije detaljno ne naglašavaju primjenjivane alergene, pa je potrebno zapitati se jesu li neki od tih alergena zapravo bili panalergeni koji su razlog boljih rezultata u navedenim istraživanjima. Panalergeni su križno reaktivni alergeni, a sastoje se od proteina slične strukture i funkcije koje nalazimo u različitim biljnim i životinjskim vrstama (94).

Razvoj metoda poput CRD-a omogućio je razvoj novih sintetičkih alergena (enhanced allergens) kojima se može u kraćem vremenu postići desenzibilizacija što je naročito pozitivno za pacijente kojima bi to skratilo liječenje i poboljšalo pridržavanje planu liječenja.

Budućnost alergenske imunoterapije nalazi se u razvitku sintetskih peptidnih epitopa (Synthetic peptide immuno-regulatory epitopes - SPIRE) zbog potrebe za sigurnijim i kraćim shemama primjene. Radi se o kratkim alergenskim peptidima zbog čije male veličine ne dolazi do unakrsne IgE reakcije s mastocitima i bazofilima čime je značajno umanjen rizik IgE odgovora. Naime, takvi sintetski epitopi vežu se za MHC II molekule na antigen prezentirajućim stanicama što uzrokuje toleranciju limfocita T na alergen. Jednaku učinkovitost postižu i u dozama koje su i do deset puta manje od uobičajeno primjenjivanih alergena. Sintetski peptidni epitopi mačke, kućnog grinja, trave i korova su u kliničkoj fazi istraživanja, a breze, cedra i plijesni (*Alternaria alternata*) u pretkliničkoj fazi istraživanja (95).

Kako bi se mogao iskoristiti potpuni potencijal specifične imunoterapije potrebna su istraživanja s većim uzorkom, različitim dobnim skupinama te s ili bez pridruženih drugih alergijskih bolesti. Sigurnost i učinkovitost iako važni kriteriji za odluku o potencijalnom pristupu imunoterapije ne bi smjeli biti i jedni. Potrebno je voditi računa i o kvaliteti života pacijenta za vrijeme i nakon povodjenja imunoterapije. Kod SLIT-a je potrebna izrada preciznijih smjernica koje bi se bazirale na kliničkim istraživanjima doziranja za vrijeme inicijalne te faze održavanja. Ono što je zajedničko u oba pristupa je veliki postotak smanjenje adherencije i odustajanja od dalje terapije što ima nepovoljne učinke za pacijenta te nosi veliki teret za zdravstveni sustav pri čemu u brojnim zemljama specifična imunoterapija ostaje u domeni privatnog zdravstvenog sustava i kao takva manje dostupna široj populaciji.

5. Zaključci

1. Alergijski rinitis predstavlja veliki zdravstveni problem, a njegova prevalencija je u stalnom porastu.
2. Alergenska imunoterapija predstavlja jedini etiološki tretman alergijskog rinitisa.
3. Osnova djelovanja alergenske imunoterapije jest u promjeni iz IgE odgovora u IgG tj. u promjeni odnosa između Th1/Th2 u korist Th1 odgovora.
4. Osim što djeluje na smanjenje/uklanjanje simptoma, isto tako ima i preventivni učinak na razvoj astme.
5. Kod inhalatornih alergija indikacije za primjenu alergenske imunoterapije su slabo kontrolirani intermitentni ili perzistentni rinitis te dobro kontrolirana astma.
6. Alergenska imunoterapija učinkovitija je kod monosenzibiliziranih pacijenata i u mlađoj populaciji.
7. Kontraindikacije za primjenu alergenske imunoterapije uključuju slabo kontroliranu astmu, maligna bolest, autoimune bolesti, imunodeficijencije, psihičke bolesti, starija životna dob s komorbiditetima te terapija lijekovima poput beta blokatora.
8. Nedostatci dosadašnjih pristupa alergenske imunoterapije, a pogotovo SCIT-a su pojava lokalnih i sistemskih nuspojava te duga faza održavanja u trajanju od 3-5 godina.
9. Razvitkom molekularne biologije, CRD-a i drugih suvremenih metoda omogućeno je uvođenje sintetskih pojačanih alergena koji bi uz razvoj novih puteva primjene povećali sigurnost i učinkovitost AIT-a te skratili fazu održavanja.

10. Potrebno je raditi na trajnoj edukaciji ne samo pacijenata već i liječnika te ukazati na prednosti imunoterapije koja se danas premalo upotrebljava.

6. Sažetak

Alergenska imunoterapija jedina je etiološka terapija alergijskog rinitisa koja djeluje imunomodulacijski i mijenja odnos Th1/Th2 odgovora u korist Th1. Većina danas postojeće terapije za alergijski rinitis je isključivo simptomatska, jedino alergijska imunoterapija osim što djeluje na sam uzrok istovremeno ima i prevenirajući učinak jer može spriječiti progresiju u astmu što je naročito bitno kod mlađe populacije. SCIT i SLIT su dvije metode koje se danas koriste u kliničkoj praksi. Indikacije za oba pristupa su slabo kontrolirani intermitenti ili perzistentni alergijski rinitis, mlađa životna doba te dobro regulirana astma. Kontraindikacije uključuju slabo kontroliranu astmu, maligne bolesti, autoimune bolesti, imunodeficijencije, psihičke bolesti, stariju životnu dob s komorbiditetima te terapiju beta blokatorima. Budućnost alergenske imunoterapije, osim usavršavanja postojećih metoda, vidi se u usavršavanju i pročišćavanju alergena te uvođenju novih pristupa intralimfatičnog i epikutanog kojima bi se poboljšala učinkovitost i sigurnost te istovremeno smanjilo trajanje terapije. Potrebno je raditi na trajnoj edukaciji liječnika i informiranju pacijenata kako bi alergenska imunoterapija postala zastupljenija terapijska opcija.

Ključne riječi: alergenska imunoterapija, alergijski rinitis, SCIT, SLIT, intralimfatična imunoterapija, epikutana imunoterapija

7. Summary

Allergenic immunotherapy is the only etiological treatment for allergic rhinitis that has an immunomodulatory effect and changes the Th1/Th2 response ratio in favor of Th1, i.e. the immune response from IgE antibodies to blocking IgG. Most of the existing treatments for allergic rhinitis are exclusively symptomatic; only allergenic immunotherapy, in addition to affecting the cause, also has a preventive effect because it can prevent the progression to asthma, which is especially important in the younger population. SCIT and SLIT are two methods used in clinical practice today. Indications for both approaches are poorly-controlled intermittent or persistent allergic rhinitis and well-controlled asthma. Contraindications include poorly-controlled asthma, malignancies, autoimmune diseases, immunodeficiencies, mental illness, elderly patients with comorbidities, and beta-blocker therapy. The future of allergen immunotherapy, in addition to improving the existing methods, is the introduction of enhanced synthetic allergens and the introduction of new approaches such as intralymphatic and epicutaneous method to improve efficiency and safety while reducing the duration of treatment. Physicians must be continuously educated and patients must be informed in order for allergen immunotherapy to become a more common treatment option.

Key words: allergenic immunotherapy, allergic rhinitis, SCIT, SLIT, intralymphatic immunotherapy, epicutaneous immunotherapy

8. Literatura

1. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S et al. Rhinitis: A Practical and Comprehensive Approach to Assessment and Therapy. *The Journal of Otolaryngology*. 2007;36(S1):S5.
2. Papadopoulos N, Bernstein J, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-494.
3. Skoner D. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(1):S2-S8.
4. Small P, Keith P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(S2).
5. Mygind N. Allergic Rhinitis. *History of Allergy*. 2014;:62-68.
6. Bourdin A, Gras D, Vachier I, Chanez P. Upper airway x 1: Allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax*. 2009;64(11):999-1004.
7. Katelaris C, Lee B, Potter P, Maspero J, Cingi C, Lopatin A et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;42(2):186-207.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy*. 2008;63:8-160.
9. Bauchau V. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*. 2004;24(5):758-764.

10. Nathan R, Meltzer E, Derebery J, Campbell U, Stang P, Corrao M et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: Findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008;29(6):600-608.
11. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson H et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Allergy and Immunology*. 1997;8(4):161-168.
12. Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
13. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić Z, Lah-Tomulić K, Vidović I et al. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. *Journal of Asthma*. 2013;50(8):810-814.
14. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pacific Allergy*. 2011;1(3):157.
15. Min Y. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2010;2(2):65.
16. Irani A, Schechter N, Craig S, DeBlois G, Schwartz L. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(12):4464-4468.

17. Falcone F, Knol E, Gibbs B. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(7):939-947.
18. Gröger M, Bernt A, Wolf M, Mack B, Pfrogner E, Becker S et al. Eosinophils and mast cells: a comparison of nasal mucosa histology and cytology to markers in nasal discharge in patients with chronic sino-nasal diseases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(10):2667-2676.
19. Doherty T. At the Bench: Understanding group 2 innate lymphoid cells in disease. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;97(3):455-467.
20. Chong S, Chew F. Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organization Journal*. 2018;11:17.
21. Andiappan A, Wang D, Anantharaman R, Parate P, Suri B, Low H et al. Genome-Wide Association Study for Atopy and Allergic Rhinitis in a Singapore Chinese Population. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19719.
22. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(1):15-24.
23. Christensen S, Timm S, Janson C, Benediksdóttir B, Forsberg B, Holm M et al. A clear urban–rural gradient of allergic rhinitis in a population-based study in Northern Europe. *European Clinical Respiratory Journal*. 2016;3(1):33463.
24. Sozańska B, Błaszczyk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1347-1353.

25. Mösges R, Klimek L. Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy*. 2007;62(9):969-975.
26. Dong G, Qian Z, Wang J, Trevathan E, Ma W, Chen W et al. Residential characteristics and household risk factors and respiratory diseases in Chinese women: The Seven Northeast Cities (SNEC) Study. *Science of The Total Environment*. 2013;463-464:389-394.
27. Lødrup Carlsen K, Roll S, Carlsen K, Mowinckel P, Wijga A, Brunekreef B et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43214.
28. Sung M, Kim S, Kim J, Lim D. Regional Difference of Causative Pollen in Children with Allergic Rhinitis. *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32(6):926.
29. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2014;11(3):e1001611.
30. Wallace D. Pet dander and perennial allergic rhinitis: Therapeutic options. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2009;30(6):573-583.
31. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(5):S147-S334.

32. Wallace D, Dykewicz M, Bernstein D, Blessingmoore J, Cox L, Khan D et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2):S1-S84.
33. Stankiewicz J, Chow J. Nasal Endoscopy and the Definition and Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2002;126(6):623-627.
34. Gosepath J, Amedee R, Mann W. Nasal Provocation Testing as an International Standard for Evaluation of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *The Laryngoscope*. 2005;115(3):512-516.
35. Wang P, Wang G, Ge W, Tang L, Zhang J, Ni X. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2017;13(1).
36. Uzzaman A, Metcalfe D, Komarow H. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;97(6):745-752.
37. Stuck B, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1460-1470.
38. Campbell B, Gilding E, Timbrell V, Guru P, Loo D, Zennaro D et al. Total transcriptome, proteome, and allergome of Johnson grass pollen, which is important for allergic rhinitis in subtropical regions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(1):133-142.
39. Brożek J, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):950-958.

40. Li C, Lin H, Lin C, Hsu T. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):64.
41. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings P et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1):70-80.e3.
42. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5):1282-1289.e10.
43. Hampel F, Ratner P, Van Bavel J, Amar N, Daftary P, Wheeler W et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;105(2):168-173.
44. Sinniah A, Yazid S, Flower R. The Anti-allergic Cromones: Past, Present, and Future. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8.
45. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, Chervinsky P, Cohen R, Ehtessabian R et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999;82(4):349-359.
46. Parnes S. The role of leukotriene inhibitors in allergic rhinitis and paranasal sinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2002;2(3):239-244.

47. Çobanoğlu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of Leukotriene Antagonists and Antihistamines in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013;13(2):203-208.
48. Chhabra N, Houser S. The Surgical Management of Allergic Rhinitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2011;44(3):779-795.
49. Chhabra N, Houser S. Surgery for allergic rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(S2):S79-S83.
50. Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, Foiadelli T, Tosca M, Marseglia G et al. Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020;20(6):609-619.
51. Passalacqua G, Canonica G. Allergen Immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016;36(1):1-12.
52. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet*. 1911;177(4580):1572-1573.
53. Frankland A, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma. *The Lancet*. 1954;263(6821):1055-1057.
54. Johansson S. The History of IgE: From Discovery to 2010. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011;11(2):173-177.
55. Scadding G, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clinical and Experimental Allergy*. 1986;16(5):483-491.
56. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(5):S147-S334.

57. Deol S, Bird J. Current opinion and review on peanut oral immunotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(10):3017-3021.
58. Senti G, Kündig T. Novel Delivery Routes for Allergy Immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016;36(1):25-37.
59. Akdis C, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *European Journal of Immunology*. 1998;28(3):914-925.
60. Şahin E, Ali Bafaqeeh S, Güven S, Çetinkaya E, Muluk N, Coşkun Z et al. Mechanism of Action of Allergen Immunotherapy. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2016;30(5_suppl):S1-S3.
61. Brożek J, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):950-958.
62. Roberts G, Pfaar O, Akdis C, Ansotegui I, Durham S, Gerth van Wijk R et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017;73(4):765-798.
63. Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R et al. Evolution of subcutaneous allergen immunotherapy (part 1): from first developments to mechanism-driven therapy concepts. *Allergo Journal International*. 2019;28(3):78-95.
64. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):S1-S55.

65. Roy S, Sigmon J, Olivier J, Moffitt J, Brown D, Marshall G. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;99(1):82-86.
66. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockett R, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(3):569-574.e7.
67. Hanci D, Şahin E, Muluk N, Cingi C. Immunotherapy in all aspects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;273(6):1347-1355.
68. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi H, Halken S, Host A et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-859.
69. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) – indications, mechanism, and efficacy Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015;23(1):44-53.
70. Möller C, Dreborg S, Ferdousi H, Halken S, Høst A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(2):251-256.
71. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(4):851-857.
72. Passalacqua G, Canonica G, Bagnasco D. Benefit of SLIT and SCIT for Allergic Rhinitis and Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16(12).
73. Aronson J. Compliance, concordance, adherence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63(4):383-384.
74. Lemberg M, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche E, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Preference and Adherence*. 2017;Volume 11:63-70.
75. Kim S, Park S, Lee S, Lee S. Allergen-specific intralymphatic immunotherapy in human and animal studies. *Asia Pacific Allergy*. 2017;7(3):131.
76. Senti G, Kündig T. Novel Delivery Routes for Allergy Immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016;36(1):25-37.
77. Senti G, Freiburghaus A, Larenas-Linnemann D, Hoffmann H, Patterson A, Klimek L et al. Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018;178(2):141-149.
78. Johansen P, von Moos S, Mohanan D, Kündig T, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(10):1525-1533.
79. Esposito S, Isidori C, Pacitto A, Salvatori C, Sensi L, Frati F et al. Epicutaneous immunotherapy in rhino-conjunctivitis and food allergies: a review of the literature. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1).

80. Gunawardana N, Durham S. New approaches to allergen immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;121(3):293-305.
81. Durham S, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(2):339-349.e10.
82. Calderón M, Casale T, Togias A, Bousquet J, Durham S, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):30-38.
83. Calderon M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
84. Calderon M, Carr V, Jacobson M, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;.
85. Casale T, Canonica G, Bousquet J, Cox L, Lockey R, Nelson H et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(4):665-670.
86. Nelson H. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(4):763-769.
87. Alvarez-Cuesta E, Aragonese-Gilsanz E, Martin-Garcia C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clinical Experimental Allergy*. 2005;35(5):572-578.

88. Moncayo Coello, Carol Vivian et al. “Calidad de vida en niños con rinitis alérgica antes y después de ser tratados con inmunoterapia específica (casos y controles)” [Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls)]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)* vol. 50,5 (2003): 170-5.
89. Cirla A, Cirla P, Parmiani S, Pecora S. A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year ontrolled study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2003;31(1):31-43.
90. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;98(3):274-280.
91. Swamy R, Reshamwala N, Hunter T, Vissamsetti S, Santos C, Baroody F et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):215-224.e7.
92. Treudler R, Simon J. Overview of Component Resolved Diagnostics. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2012;13(1):110-117.
93. Dodig S, Čepelak I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochemia Medica*. 2018;28(2).
94. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6(1):1.

95. Klimek L, Pfaar O, Worm M. New opportunities for allergen immunotherapy using synthetic peptide immuno-regulatory epitopes (SPIREs). *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(10):1123-1135.

9. Životopis

Vedran Blažina rođen je 27. rujna 1988. u Pisarovini. Nakon završene osnovne škole, 2003. upisuje opću XI. Gimnaziju u Zagrebu. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2014. godine.

Dobitnik je Dekanove nagrade za uspjeh 2017. godine. Za vrijeme studija sudjeluje na različitim kongresima uključujući i DiaTransplant 2018. Koautor je članka objavljenog u časopisu Journal of Academic Ethics te sudjeluje u pisanju priručnika iz rinološke alergologije s prof.dr.sc. Tamarom Braut. Tijekom studija obavlja dužnost studentskog predstavnika od 2018. do 2020. godine i postaje članom fakultetskih tijela te Fakultetskog vijeća.

Završnu godinu studija upisuje u akademskoj godini 2019./2020. kada prijavljuje diplomski rad pod naslovom „Imunoterapija alergijskog rinitisa“ pod mentorstvom prof.dr.sc. Tamare Braut.