

## UZROČNO LIJEČENJE ALERGIJA

VOJKO ROŽMANIĆ\*

*Uzročno liječenje alergija nije usmjereno samo protiv simptoma, nego i prema nastanku i prirodnoj progresiji alergija. Alergen specifična imunoterapija postiže oba ta cilja. Sublingvalna imunoterapija (SLIT) je danas izbor liječenja alergija s vrlo rijetkom pojavom sistemnih reakcija. U ovom preglednom radu razmatraju se dokazi o upotrebi SLIT u djece kao mogućnosti primjene drugog imunomodulacijskog liječenja (biološki lijekovi, antibiotici).*

Deskriptori: ALERGIJA, SUBLINGVALNA IMUNOTERAPIJA, BIOLOŠKI LIJEKOVI, ANTIBIOTICI

### UVOD

Alergijske bolesti predstavljaju složen imunološki odgovor na alergene prirodnog okoliša predominacijom Th2 (engl. *T-helper*, T-pomagač) stanica i alergena specifičnih imunoglobulina E. Liječenje alergijskih bolesti nije uvijek jednostavno. Ono nije ovisno samo o poremećenom imunološkom odgovoru već i o ciljnom organu. U cilju postizanja dobre kontrole bolesti primjenjuje se standardno liječenje utemeljeno na izbjegavanju alergena, simptomatskom i protuupalnom liječenju. U nekih se bolesnika može primijeniti i uzročno liječenje (Tablica 1) (1-3).

### SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA

Specifična imunoterapija (SIT) (*sin. hiposenzibilizacija, desenzibilizacija, imunoterapija alergenom, liječenje alergenim vakcinama*) koristi se u liječenju alergijskih bolesti od 1911. godine kada su u Lancetu engleski liječnici Leonard Noon i John Freeman objavili prve re-

zultate o učinkovitosti imunoterapije u osoba s polenozom (4, 5). Taj je oblik poticanja imunološke podnošljivosti danas sigurniji, učinkovitiji i više se o njemu zna nego 1911. g., kada je osmišljen (6-9).

### Mehanizam djelovanja SIT-a

SIT je ponavljano davanje specifičnih odgovornih alergena bolesniku uz postupno povećanje doze s ciljem smanjenja alergijskih simptoma. Tako se pokušava postići imunološka tolerancija i smanjiti težinu alergijske reakcije tipa I ili je kompletno ukloniti. Učinak SIT-a tumači se popravljanjem ravnoteže između efektorskih i regulacijskih limfocita T, što rezultira uspostavom periferne tolerancije. Ranije se smatralo da središnju ulogu u stvaranju blokirajućih IgG protutijela (IgG1 i IgG4) i isključenju reakcije ima IgE, dok se danas zna da su za to zaslužni regulacijski T-limfociti (Treg). Novije spoznaje potvrđuju da je posljedica provođenja imunoterapije promjena odnosa Th2/Th1-limfocita u korist Th1-limfocita. Dokazano je smanjenje IL-4 i IL-5 te povećanje alergen-specifičnog IL-10 koji modulira IL-4 induciranu B-limfocitnu proizvodnju IgE-a u korist IgG4. Alergen-specifični IL-10 inhibira aktivaciju mastocita, ovisnu o IgE-u, i eozinofilno stvaranje citokina, suprimira IL-5 i inducira antigen-specifičnu energiju. Složene imunološke pro-

mjene tijekom imunoterapije dovode do imunološke tolerancije koja preusmjerava citokinski odgovor prema Th1-limfocitima povećavajući razinu blokirajućih IgG antitijela, a smanjujući razinu IgE protutijela. Ti mehanizmi stvaraju toleranciju na antigene što smanjuje alergijske simptome.

U sublingvalnoj imunoterapiji (SLIT) ključan je dodir alergena sa sluznicom usne šupljine. Bitan dio djelovanja usmjerava se na lokalne dendritičke (Langerhansove) stanice koje hvataju alergen, a zatim mehanizmom inhibicije Th2 i indukcijom blokirajućih protutijela pokreću proces tolerancije. Laboratorijski su učinci slični kao u subkutanoj imunoterapiji (SCIT): pad IgE nakon početnog porasta, porast IgG1/IgG4, smanjenje IL-5, povišenje IL-10, TGF- $\beta$ , smanjenje eozinofilije, neutrofila i povišenje alergen specifičnih Tr- (T-regulacijskih) limfocita.

### Indikacije za specifičnu imunoterapiju

SIT je uzročna terapija alergijskih bolesti koje su posljedica neposredne alergijske reakcije tipa I. Imunoterapijom se započinje nakon što je prethodno dokazana alergijska reakcija tipa I na temelju prikupljene anamneze, fizikalnog pregleda, ubodnoga kožnog testa (Prick test), određivanja specifičnog IgE te za-

\*Klinika i katedra za pedijatriju, KBC Rijeka  
Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:  
Prim. dr. sc. Vojko Rožmanić  
Redoviti profesor u trajnom zvanju  
Pedijatar-alergolog i imunolog  
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka  
51000 Rijeka, Istarska 43  
E-mail: vojko.rozmanic@medri.hr

Tablica 1.  
Liječenje alergijskih bolesti

Table 1  
Treatment of allergic diseases

prekid kontakta s alergenom je nužan odmah break contact with the allergen is needed immediately
simptomatsko liječenje se sastoji od primjene $\beta$ -agonista, antihistaminika nove generacije i antikolinergika symptomatic treatment consists of application of $\beta$ -agonists, a new generation of antihistamines and anticholinergics
protuupalno liječenje koje koči upalu u alergijskim bolestima (najčešće se rabe kortikosteroidi, antileukotrieni i imunosupresivi) anti-inflammatory treatment that inhibits inflammation in allergic diseases (most commonly used corticosteroids, antileukotrienes and immunosuppressive agents)
imunomodulacijsko liječenje slijedi kad se ne može ukloniti alergen (specifična imunoterapija, anti-IgE, anticitokinska terapija, antibiotici kao imunomodulatori i dr.) immunomodulation following treatment when they can not remove the allergen (specific immunotherapy, anti-IgE, anti-cytokines therapy, antibiotics as immunomodulators, etc.)

Tablica 2.  
Indikacije za specifičnu imunoterapiju (SIT)

Table 2  
Indications for specific immunotherapy (SIT)

sistemska alergijska reakcija na otrove opokrilaca systemic allergic reactions to hymenoptera poison
alergijski rinitis/rinokonjunktivitis allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis
ako su smetnje trajne i/ili teške if disability are permanent and/or heavy
kada je moguće sa sigurnošću identificirati relevantni alergen when it is possible safely identify the relevant allergen
rinitis i astma koju induciraju pelud breze, čempresa, trava, masline, štirenice i grinje kućne prašine asthma and rhinitis induced by birch pollen, cypress trees, grass, olives, parietaria and dust mites
monosenzibilizacija (moguće i u polisenzibiliziranih bolesnika) monosensitisation (possibly in patients with polysensitisation)

Tablica 3.  
Kontraindikacije za specifičnu imunoterapiju (SIT)

Table 3  
Contraindications for specific immunotherapy (SIT)

slabo kontrolirana astma poorly controlled asthma
liječenje beta-blokatorima i ACE inhibitorima treatment with beta-blockers and ACE inhibitors
kardiovaskularna bolest, osim u slučaju alergije na otrov opokrilaca (povećan rizik nuspojava primjene adrenalina) cardiovascular disease, except in cases of allergy to hymenoptera venom (increased risk of side effects of adrenaline)
teška imunodeficijencija severe immunodeficiency
autoimune, maligne i psihičke bolesti autoimmune, cancer and mental illness
loša suradnja (roditelji, djeca) poor cooperation (parents, children)

dnjih desetak godina i komponentnom dijagnostikom kojom se određuju alergeni i njihovi epitopi. U određivanju ciljane specifične imunoterapije kao i nadzora SIT-a, komponentna dijagnostika može dati odgovore na pitanja radi li se o pravoj alergiji na određenu biljnu hranu ili o unakrsnoj reaktivnosti, koji je očekivani stupanj alergijske reakcije te koja je vrsta proteina ili glikoproteina za koje postoje IgE protutijela (10).

SIT je apsolutno indiciran u bolesnika koji su imali sistemsku alergijsku reakciju na otrove opokrilaca (11). Indiciran je u alergijskom rinitisu/rinokonjunktivitisu kada su smetnje trajne i/ili teške, i kada je moguće sa sigurnošću identificirati relevantni alergen. Dokazano je smanjenje simptoma za 50-75%, uz osobitu preventivnu korist u djece s alergijskim rinitisom jer može prevenirati razvoj astme. Postoji li pridružena astma, zbog opasnosti od bronhospazma tijekom imunoterapije, pacijent mora biti pod besprijekornom kontrolom (8, 12). SLIT je djelotvoran u rinitisu i astmi koju induciraju pelud breze, čempresa, trava, masline, štirenice i grinje kućne prašine (13).

#### Kontraindikacije specifične imunoterapije

Uz slabo kontroliranu astmu ostale su kontraindikacije liječenja beta-blokatorima i ACE inhibitorima, kardiovaskularna bolest (osim u slučaju alergena otrova opokrilaca zbog povećanog rizika nuspojava primjene adrenalina), teška imunodeficijencija, autoimune, maligne i psihičke bolesti, i općenito, loša suradnja (Tablica 3).

#### Provođenje specifične imunoterapije

SIT je postupak liječenja alergijskih bolesti pomoću rastućih doza specifičnih alergena (alergenskim vakcinama) (Tablica 4). Treba primijeniti standardizirane alergenske vakcine, poznatog kvantitativnog sadržaja i biološke potentnosti. SIT se zasada provodi prirodnim alergenskim ekstraktima. Zadnjih se desetak godina u nekim alergološkim centrima koriste i rekombinantni oblici alergena.

Tablica 4.  
Provođenje specifične imunoterapije

Table 4  
Implementation of specific immunotherapy

Primijeniti standardizirane alergenske vakcine, poznatog kvantitativnog sadržaja i biološke potentnosti. Implement standardized allergy vaccine, known quantitative content and biological potency.
SIT se za sada provodi prirodnim alergenskim ekstraktima. SIT is currently carried out by natural allergenic extracts.
Put primjene specifične imunoterapije: The required application of specific immunotherapy:
je davanjem alergena ispod kože (SCIT) giving the allergen under the skin (SCIT);
je davanjem alergena pod jezik (SLIT) (topljive tablete ili kapljice u prostor između jezika i dna usne šupljine, zadržati barem 2 minute, a zatim progutati) giving the allergen under the tongue (SLIT) (soluble tablets or drops into the space between the tongue and mouth floor, keep at least 2 minutes, then swallow);
kod oralne imunoterapije (OIT) alergen se odmah proguta in oral immunotherapy (OIT) allergen is immediately swallowed.
Postupak SLIT sastoji se od: The SLIT consists of:
uvodne faze - kroz 11-14 dana, dnevno se povisuje doza the introductory phase of 11-14 days, the daily dose is increased;
faze održavanja - doza održavanja primjenjuje svakodnevno ili 3× tjedno (ponedjeljak-srijeda-petak) kroz 3-5 godina ili dok se simptomi ne poboljšaju ili povuku the maintenance phase, a maintenance dose applied daily or 3 times a week (Monday-wednesday-friday) for 3-5 years or until the symptoms do not improve or withdraw;
ubrzana imunoterapija (doza održavanja se postigne istog dana kroz 90 minuta) ultra-rusch immunotherapy (maintenance dose is reached on the same day by 90 minutes).
Shema primjene SLIT su: Schemes SLIT application are:
presezonska/sezonska preseasonal/seasonal;
cjelogodišnja the year round.
Preporuka je da se kapi ili tablete (SLIT) prvi puta primjene u ambulanti ispred liječnika odnosno medicinske sestre (kontrola pravilnog uzimanja, kontrola eventualnih nuspojava) uz opservaciju do 30 minuta It is recommended that the tablets or drops (SLIT) for the first time application in front of the clinic doctor or nurse (taking proper control, control of possible side effects) with the observation of up to 30 minutes.

Rekombinantni alergeni i alergenski peptidi omogućavaju reproducibilnu i kontroliranu produkciju, omogućavaju selekciju ulomaka alergena koji stimuliraju i posljedično induciraju toleranciju T-limfocita, smanjeno vezivanje na IgE, te potiču produkciju IgG protutijela (10).

Specifična imunoterapija primjenjuje se davanjem alergena ispod kože (SCIT) ili davanjem alergena pod jezik (SLIT). Pri sublingvalnoj primjeni bolesnik dobiva alergensku vakcinu u obliku topljive tablete ili kapljice u prostor između jezika i dna usne šupljine, gdje

ku su brojne studije u kojima je poboljšana sigurnosni profil OIT-a na kikiriki (Tablica 4) (14, 15).

Postupak imunoterapije sastoji se od uvodne faze i faze održavanja (16, 17). U početnoj ili uvodnoj fazi supkutane imunoterapije (SCIT-a) postupno se povećava doza alergena da bi se dosegla tzv. doza održavanja. Učinak je ovisan o dosegnutoj dozi održavanja i kumulativnoj količini unesena alergena. Doza je održavana ona kojom se postiže terapijska učinkovitost bez znatnijih lokalnih ili sistemskih nuspojava. Održavajuće doze ponavljaju se u redovitim vremenskim intervalima kroz 3-5 godina ili dok se simptomi ne poboljšaju ili povuku. Postoji nekoliko protokola primjene SCIT-a:

- klasični (1-2 doze tjedno, doza održavanja za 10-12 tjedana);
- u grozdovima - cluster (3-4 doze istog dana u tjednu; doza održavanja za 4-6 tjedana);
- ubrzana - rush (3-4 doze u danu, doza održavanja dosegnuta za 4 dana);
- strmoglava - ultrarush (doza održavanja dosegnuta za 1-2 dana).

U uvodnoj fazi SLIT-a kroz 11-14 dana dnevno se povisuje doza, a potom se doza održavanja primjenjuje svakodnevno ili 3 puta tjedno (ponedjeljak-srijeda-petak). Godine 2010. prikazan je i ubrzani protokol SLIT-a kojim se doza održavanja postiže istoga dana nakon 90 minuta (16).

Specifična imunoterapija primijenjena klasičnim, supkutanom putem (SCIT-om), dokazano je učinkovita, no zbog neugodnosti ubrizgavanja, kao i rizika od ozbiljnih nuspojava, sve se češće primjenjuje sublingvalna imunoterapija (SLIT). SCIT se provodi hospitalno, u specijaliziranim ustanovama, dok je primjena SLIT-a provediva u kućnim uvjetima i s vrlo dobrim učincima, pri čemu je rizik sistemskih nuspojava vrlo nizak (17-21). Preporuka je da se kapi ili tablete (SLIT) prvi put primjene u ambulanti pred liječnikom, odnosno medicinskom sestrom (kontrola pravilnog uzimanja, kontrola eventualnih nuspojava), uz opservaciju do 30 minuta.

### Učinkovitost specifične imunoterapije

Što je alergijska reakcija jednostavnija, to je specifična imunoterapija učinkovitija. Najučinkovitija je u alergiji na otrov opnokrilaca (nema kronične alergijske upale), zatim u alergijskom rinokonjunktivitisu (alergijska upala u sluznici), pa tek potom u astme (kompleksna upala u sluznici, podsluznici i u mišićnom sloju).

SIT nije učinkovit u liječenju alergijskih reakcija na hranu i lateks, urtikarije ili atopijskog dermatitisa, pa se u tim slučajevima rijetko primjenjuje (14, 15). SIT je učinkovitiji u djece ako se započne u ranijoj dobi, nego u odraslih s dugotrajnijom bolesti. Provodi se u djece već od 5 godina i dokazano je da znatno smanjuje rizik prijelaza alergijskog rinitisa u astmu, kao i razvoj novih senzitivizacija. SIT je učinkovit ako je izabran relevantan alergen od kojeg potječu smetnje. Učinak SIT-a je bolji u monosenzibiliziranih nego u polisenzibiliziranih bolesnika. Katkada se zahvaljujući križnoj reaktivnosti može polučiti učinak i u polisenzitiviziranih bolesnika.

Od inhalacijskih alergena SIT je učinkovitiji u bolesnika senzibiliziranih na peludne alergene te na grinje iz kućne prašine (13). Kao laboratorijski pokazatelji uspjeha provođenja imunoterapije, u pricktestu dokazuje se smanjenje urtike, niže koncentracije specifičnog IgE-a, te porast IgG4.

Nema dovoljno dokaza o superiornosti SLIT-a u odnosu na SCIT, ni obrnuto. Učinkovitost SLIT-a mjerljiva je učinkovitosti SCIT-a, kako glede učinka na smanjenje simptoma bolesti, potrebe za lijekovima, bronhalne i nosne reaktivnosti, tako i glede preventivnog i dugotrajnog učinka (2, 8). SLIT je dokazano učinkovit kod rinokonjunktivitisa i astme u odraslih i u djece. Potvrđen je klinički učinak i 3-5 godina nakon prestanka terapije, smanjenje novih alergijskih senzibilizacija te smanjeno javljanje astme u djece liječene sublingvalnom terapijom radi alergijskog rinitisa (16-18).

### Nuspojave specifične imunoterapije

Odabir bolesnika je ključan čimbenik učinkovitosti SIT-a kao i smanjenja rizika nuspojava. Usprkos uspješnosti provođenja SIT-a, moguće su i nuspojave koje uključuju lokalne i sistemske reakcije. Kao lokalna reakcija kod SCIT-a može se javiti otok na mjestu injiciranja. Moguće su i sistemske reakcije unutar 15-20 minuta od injekcije alergena, a ponekad i kasnije (svrbež, urtikarija, angiodem, rinokonjunktivitis, bronhoopstrukcija, hipotenzija). Najvažniji čimbenici rizika za pojavu sistemske reakcije su: astma, preduboka aplikacija kod SCIT-a, pogreške u doziranju (prevelika doza ili prebrzo povisivanje doze), inicijalna faza imunoterapije, brze sheme, započinjanje u sezoni, injekcija za egzacerbacije simptoma i dr. (8). Nuspojave su jače tijekom virusnih infekcija te ako se nakon aplikacije bolesnik podvrgava tjelesnom naporu.

Sigurnosni profil sublingvalne imunoterapije jednak je u djece mlađe i starije od 5 godina. Nuspojave SLIT-a uglavnom su blage i javljaju se najviše u početku liječenja: svrbež u usnoj šupljini, gastrointestinalni simptomi (kolike, proljev i povraćanje), pogoršanje osnovnih simptoma (alergijski rinokonjunktivitis), rijetko oralni alergijski sindrom (OAS). Opisano je samo nekoliko slučajeva anafilaksije, no dosad nije opisan nijedan smrtni ishod (20-24).

Kod lokalnih reakcija na SCIT potrebno je topički primijeniti led ili oblog te peroralno antihistaminik. Pri pojavi lokalne reakcije na SLIT valja nastaviti s prethodnom dozom ili nižom dozom uz premedikaciju antihistaminikom. Kod udaljene ili sistematske reakcije (SCIT-a i SLIT-a) potrebna je terapija (adrenalin, antihistaminik, kortikosteroidi i dr.) te opservacija tijekom nekoliko sati ili hospitalizacija.

### BIOLOŠKI LIJEKOVI

Razlog takvu nazivu je djelovanje lijekova koje oponašaju biološke procese u organizmu, samo, naravno, u pojačanom obliku. Većina bioloških lijekova se koriste kao dopunska terapija u odraslih bolesnika sa slabo kontroliranom alergij-

skom astmom i teškim rinitisom. S obzirom na visoku cijenu ovih preparata kao i brojne nuspojave, ti su lijekovi rezervirani samo za iznimne slučajeve u kojih nema odgovora na prethodnu protuupalnu terapiju (25, 26). Općenito, uporaba bioloških lijekova u liječenju astme nije uspješna kao u reumatskim bolestima.

### Anti-IgE monoklonsko protutijelo

Imunomodulacijsko liječenje je i subkutana primjena anti-IgE monoklonskog protutijela (omalizumab) u teških oblika alergijske astme s visokim vrijednostima ukupnih IgE. Zapaženi su različni učinci i na popratni alergijski rinitis (25-28). Omalizumab sprječava vezanje IgE na efektorske stanice, kao i upalni odgovor posredovan IgE-om. Sporo se apsorbira te dostiže najvišu koncentraciju u serumu nakon 7 do 8 dana. Doziranje se podešava prema tjelesnoj masi i koncentraciji IgE u serumu. Omalizumab je djelotvoran kao dopunska terapija u bolesnika starijih od 12 godina sa slabo kontroliranom umjerenom do teškom alergijskom astmom, odnosno s alergijskim rinitisom. Znatno smanjuje simptome kao i egzacerbaciju astme, potrebu za inhalacijskim kortikosteroidima te poboljšava kvalitetu života astmatičara. Liječenje omalizumabom vrlo je skupo, dobro se podnosi, ali još treba ispitati sigurnost primjene u djece i odraslih (26). Kombinirano liječenje specifičnom alergenskom imunoterapijom i omalizumabom je učinkovitije i bitno su smanjene nuspojave alergena specifične imunoterapije (29).

### Anticitokini

Citokini imaju brojne biološke učinke u imunološkim reakcijama, potiču lučenje i/ili kočenje drugih citokina u kaskadi, djeluju na više vrsta stanica, ili na istu stanicu može djelovati više citokina (1, 30, 31). Djeluju pojačavajući upalu ili protuupalno.

### Proinflamatorni citokini

Čimbenik tumorske nekroze - alfa (engl. Tumor necrosis factor - alfa, skr. TNF) i u astmi je važan proinflamatorni citokin. Njegov protuupalni učinak blo-

kira se blokadom receptora (*etanercept*) ili primjenom monoklonskih protutijela usmjerenoga prema TNF-u - alfi (*infliximab*, *adalimumab*, *golimumab*). Etanercept, infliximab i golimumab pokazali su minimalan učinak u umjerenom i teškoj astmi.

- anti-IL-1 (anakinra) - bez efekta u astmi.
- anti-IL-2 (daclizumab) - minimalni učinak uz znatne nuspojave (anafilaksija, varicela-zoster, meningitis, myelitis, malignom) (31).
- anti-IL-4 (pitakirna) - IL-4 važan je citokin u IgE posredovanoj preosjetljivosti. Pitakirna smanjuje alergeniom induciran kasni odgovor. Rezultati ispitivanja (Faza 2) potvrđuju da je učinkovita u bolesnika s eozonofilnom upalom (30).
- anti-IL-5 (mepolizumab) - IL-5 glavni je citokin u eozinofilnoj upali. Novija istraživanja pokazala su njegovu djelotvornost u hipereozinofilnog sindroma te u astmi i polipozi nosa (33).

*Anti inflamatorni citokini* - IL-10; IL-12 imaju inhibitorno ili protuupalno djelovanje, no dosad nije dokazan terapijski učinak u astmi (1).

### ANTIBIOTICI

Imunomodulacija uzrokovana antibioticima predstavlja još uvijek neotkriveno i uzbudljivo područje medicine. Imunomodulatorna svojstva posjeduju makrolidi, kinoloni i tetraciklini (33, 34).

### Makrolidi

Imunomodulacija makrolida usmjerena je osobito prema neutrofilnoj upali u plućnim alveolama: djeluju na kemo-taksiju upalnih stanica, sintezu citokina, ekspresiju adhezijskih molekula i produkciju reaktivnog metabolita kisika i dušikova oksida. Oni su sposobni akumulirati se u neutrofilima i makrofazima u znatno višim koncentracijama nego u izvanstaničnoj tekućini. Inhibiraju proizvodnju proupalnih citokina kao što su interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) i čimbenik nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ). Pro-

tuupalna svojstva makrolida rutinski se koriste u liječenju bolesnika s difuznim panbronhilitisom i cističnom fibrozom. Klinička ispitivanja makrolida u astmi dala su proturječne rezultate. Međutim, postoje dokazi da makrolidi mogu biti učinkoviti u neutrofilnoj upali dišnih putova. U 45 bolesnika s tvrdokornom astmom 8 tjedana liječenja klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno) rezultiralo je znatno nižim vrijednostima IL-8 u sputumu, smanjenjem broja neutrofila i poboljšanom kvalitetom života astmatičara (32). Akutno pogoršanje astme u nekih bolesnika posljedica je infekcije *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Neka istraživanja potvrdila su da u astmatičara u kojih je potvrđena prisutnost *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* dugotrajna primjena makrolida dovodi do znatno bržeg nestanka simptoma egzacerbacije i porasta FEV1 (35-37).

### Kinoloni

Postoje rijetke studije o imunomodulatornom djelovanju kinolona. Različiti kinoloni različito moduliraju imunološke procese. Floksacin općenito odgađa smrt neutrofila, pa tako i apoptozu, dok ofloksacin, lomefloksacin, fleroksacin, sparfloksacin i levofloksacin znatno promiču smrt neutrofila bez učinka na temeljnu apoptozu neutrofila (33).

### Tetraciklini

Mehanizam protuupalnog djelovanja tetraciklina nije dovoljno jasan. Jedno od važnijih protuupalnih svojstava tetraciklina bila bi njihova sposobnost jačanja produkcije protuupalnog IL-10, koji je bitan u kontroli sistemskog upalnog procesa (33).

### Zaključno o uzročnom liječenju alergija

Uzročno liječenje alergija nije usmjereno samo protiv simptoma, nego i prema nastanku i prirodnoj progresiji alergija. Alergen specifična imunoterapija postiže oba cilja. Usmjerena je prema jačanju mehanizma imunološke tolerancije i smanjenju težine alergijske reakcije tipa I ili kompletnom uklanjanju reakci-

je. Sublingvalna imunoterapija (SLIT) je danas izbor liječenja alergija s vrlo rijetkom pojavom sistemnih reakcija. SLIT je zasad jedini dokazano učinkovit, standardiziran i siguran oblik specifične imunoterapije rinokonjunktivitisa i astme u odraslih i djece, u pravilno odabranih pacijenata, visokim dozama koncentrata peludi i grinja (13, 18, 20, 38). Dok se u Sloveniji SLIT provodi na teret zdravstvenog osiguranja, u Hrvatskoj je SLIT, nažalost, dostupan samo pojedincima koji mogu izdvojiti godišnje od 400 do 800 eura. Za sada su rijetki dokazi o primjeni drugog imunomodulacijskog liječenja alergijskih bolesti u djece (biološki lijekovi, antibiotici i dr.).

### LITERATURA

1. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Invest* 2008; 118: 3546-56.
2. Turkalj M. Specifična imunoterapija u liječenju alergijskih bolesti. *Pedijatrija danas* 2010; 6: 9-18.
3. Čeljuska Tošev E, Lipozenčić J. Liječenje alergijskih bolesti. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 189-93.
4. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hayfever. *Lancet* 1911; 1: 1572-3.
5. Freeman J, Noon L. Further observations on the treatment of hayfever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814-7.
6. Akdis CA, Barlanz IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (81): 11-4.
7. Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 11-20.
8. Lugović-Mihić L, Duvančić T. Uloga imunoterapije u prevenciji alergijskih bolesti. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 195-201.
9. Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 276-88.
10. Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean Area. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(1): 88-92.
11. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser SM. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exper Allergy* 2011; 41: 1201-20.

12. Richter D. Osobitosti alergijskog rinitisa u djece. Acta Med Croatica 2011; 65: 163-8.
13. 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 (86): 8-160.
14. Kamdar T, Bryce PJ. Immuno therapy in food allergy. Immunotherapy 2010; 2: 329-38.
15. Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. Immunol Res 2011; 49: 216-26.
16. Mosges R, Graute V, Christ H, Sieber H-Jochen, Wahn U, Niggemann B. Safety of ultrarush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1135-8.
17. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, Kantar A, Novembre E, Perrone MR, Pietrasanta M, Sambugaro R, Milani M. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children Multicenter Trial. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 660-4.
18. Canonica W et al. Sub-Lingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper. WAO Journal, November 2009; 233-81.
19. Durham SR. Sublingual immunotherapy: what have we learn from the 'bigtrials'? Current Opin Allergy and Clinical Immunology 2008; 8: 577-84.
20. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham SR. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy 2011; 66: 740-52.
21. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grasspollen tablet. Allergy 2009; 64: 963-4.
22. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. Allergy 2006; 61: 1236-7.
23. Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belcanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. Allergy 2006; 61: 1235.
24. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy 2008; 63: 374.
25. Busch A. Problematic, severe asthma in children: a new concept and how to manage it. Acta Medica Lituanica. 2010; 17: 51-64.
26. Busse WW, Wayne MD, Morgan J. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. N Engl J Med 2010; 364: 1005-15.
27. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 758-64.
28. Dodig S, Richter D, Cepelek I, Benko B. Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis. Acta Pharm 2005; 55: 123-38.
29. Kuchr J, Brauburger J, Zielen S i sur. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 274-80.
30. Gonem S, Desai D, Siddiqui S, Brightling CE. Evidence for phenotype-driven treatment in asthmatic patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 381-5.
31. Busse WW, Israel E, Nelson HS et al. Daclizumabim proves asthma control in patients with moderate to sever epersistent asthma: a randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1002-8.
32. Marshall R, Faiferman I. IL-5-directed approaches in the treatment of eosinophil-driven diseases. Hansel TT, Barnes PJ (eds): New Drugs and Targets for Asthma and COPD. Prog Respir Res. Basel, Karger 2010; 39: 103-7.
33. Markotić A, Cvetko-Krajnović L. Protuupalno djelovanje antibiotika. Infektološki glasnik 2011; 31: 41-8.
34. Eraković Haber E. Makrolid - više od antibiotika. Infektološki glasnik 2011; 31: 29-39.
35. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ et al. Clarithromycin in targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 148-55.
36. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. Clin Microb Rev 2010; 23: 590-615.
37. Strunk RC, Leonard MD, Bacharier B et al. Azithromycin or Montelukast as Inhaled Corticosteroid-Sparing Agents in Moderate to Severe Childhood Asthma Study. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1138-44.
38. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i sur. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 466-76.

### Summary

#### CAUSAL TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

V. Rožmanić

*An ideal therapy of allergic disease is one that is effective not only against symptoms but also towards the natural mechanism and progression of the allergic disease. Alergen specific immunotherapy is recognized to achieve both these aims. Administration of allergens by the sublingual route (SLIT) a modality with a very low rate of systemic reactions, is widely considered a treatment of choice. This paper reviews the evidence supporting the use of SLIT in children and other imunomodulatory treatment (biological therapies, antibiotics).*

Descriptors: ALLERGIC DISEASE, SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY, BIOLOGICAL THERAPIES, ANTIBIOTICS

Primljeno/Received: 20. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2012.