

ALERGIJA NA GRINJE KUĆNE PRAŠINE - KAKO POBIJEDITI?

BRANKO PEVEC, MIRA RADULOVIĆ PEVEC, ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i IRENA BATIŠTA¹

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju i ¹Imunološki laboratorij,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Manifestacije preosjetljivosti na grinje kućne prašine obuhvaćaju cjelogodišnji alergijski rinitis često praćen očnim simptomima, alergijsku astmu te nešto rjeđi atopijski dermatitis. Senzibilizacija na tropomiozin grinja može se manifestirati preosjetljivošću na određene namirnice. Alergijska senzibilizacija i razvoj bolesti vezani su uz količinu alergena kojoj je osoba izložena te je poznavanje izloženosti alergenima grinja u kućnim uvjetima koristan pokazatelj rizika za bolesnike. Budući da je mogućnost izbjegavanja alergena ograničena, a raspoloživo farmakološko liječenje ima isključivo simptomatske učinke, jedina metoda uzročnog liječenja preosjetljivosti na grinje jest specifična imunoterapija. Njeni dobro dokumentirani klinički učinci obuhvaćaju smanjenje simptoma, sprječavanje napredovanja bolesti prema težim oblicima te sprječavanje senzibilizacije na nove alergene. Imunološki parametri tijekom liječenja pokazuju karakterističnu dinamiku koja se odražava i postupnim smanjenjem kožne reaktivnosti prema alergenu. Unatoč brojnim dokazima i stogodišnjoj primjeni u kliničkoj praksi, učinkovitost specifične imunoterapije se ponekad dovodi u pitanje. Cilj je ovog rada prikazati da se pri dobro postavljenoj indikaciji, uzimajući u obzir profil senzibilizacije, radi o veoma uspješnoj metodi liječenja.

Ključne riječi: grinje kućne prašine, cjelogodišnji rinitis, alergijska astma, atopijski dermatitis, alergija na hranu, količina alergena, gvaninski test, specifična imunoterapija

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branko Pevec, dr. med.
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +3851 3712 230; faks: +3851 3712 207
E-pošta: branko.pevec@gmail.com

Alergijska senzibilizacija organizma alergenima grinja kućne prašine, obično dovodi do razvoja jednog ili više oblika alergijskih bolesti. Simptomi ovih bolesti posljedica su oslobađanja upalnih medijatora za vrijeme kontakta s alergenom. Stoga su danas raspoloživi farmakološki oblici liječenja usmjereni na blokiranje učinka već oslobođenih medijatora (antihistaminici, antileukotrieni) ili pak na inhibiciju njihove sinteze u upalnim stanicama (kortikosteroidi). Primjena takve terapije obično dovodi do smanjenja simptoma. Nažalost, poslije izostavljanja terapije, zbog izloženosti ubikvitarnim alergenima grinja, simptomi se ubrzo ponovo javljaju. Suprotno tome, specifična imunoterapija (engl. *specific immunotherapy* - SIT) alergenskim ekstraktima djeluje nizom složenih mehanizama modulirajući imunološki odgovor te konačno dovodi do stvaranja imunološke tolerancije odnosno kliničke neaktivnosti prema uzročnom alergenu.

KLINIČKI OBLICI ALERGIJE NA GRINJE I ČIMBENICI NJIHOVOG NASTANKA

Senzibilizacija na grinje kućne prašine može dovesti do pojave nekoliko kliničkih oblika alergijskih bolesti. Najčešći oblik je cjelogodišnji alergijski rinitis, često praćen očnim simptomima (1). U velikog broja bolesnika javlja se alergijska astma, a nešto je rjeđi atopijski dermatitis. Poseban je oblik preosjetljivosti alergija na hranu vezana uz senzibilizaciju na tropomiozin.

Epidemiološkim istraživanjima dokazana je jasna povezanost između izloženosti alergenima grinja i pojave alergijske senzibilizacije te posljedično alergijske bolesti (2, 3). Do senzibilizacije može dovesti čak i izloženost niskim koncentracijama alergena (4), a jednom nastala senzibilizacija, čak i kada je asimptomatska, važan je prognostički čimbenik za pojavu alergijske bolesti (5). Dalj-

nja izloženost alergenima grinja također je rizični čimbenik za pojavu simptoma alergijske bolesti (6,7).

Stupanj alergijske senzibilizacije, odnosno količina stvorenih specifičnih IgE-protutijela, utječe na parametre plućne funkcije u bolesnika s astmom (8,9). Tako bolesnici s većim stupnjem senzibilizacije imaju lošije parametre plućne funkcije. Suprotno tome, u bolesnika koji ne boluju od astme, stupanj senzibilizacije na grinje nema utjecaja na parametre plućne funkcije. Također su primijećene oscilacije plućne funkcije bolesnika s astmom ovisno o životnom ciklusu grinja i posljedičnim promjenama koncentracije njihovih alergena u unutarnjem okolišu (10).

Razlozi zbog kojih se senzibilizacija u nekih bolesnika očituje samo alergijskim rinitisom, dok se u drugih razvije i alergijska astma nisu razjašnjeni. U novije vrijeme, gornji i donji dišni putovi smatraju se nedjeljivom cjelinom, čemu u prilog ukazuje pojava upalne reakcije u bronhima nakon nazalne provokacije alergenom (11). Dokazano je da alergeni grinja dovode do proupalnog odgovora alveolarnih makrofaga te se smatra da bi to mogao biti važan mehanizam u nastanku alergijske upale bronha, ali i same senzibilizacije (12). Nadalje, smatra se da određeni ne-alergijski učinci alergena grinja mogu doprinijeti patogenezi. Nekoliko alergena ima enzimsku aktivnost proteinaze te je dokazano da Der p 1 upravo zbog te aktivnosti može povećati propusnost sluznice dišnih putova (13). Druge zahvatne točke djelovanja proteolitičke aktivnosti Der p 1 uključuju uklanjanje niskoafinitetnog receptora za IgE (CD23) s površine B-limfocita i posljedičnu promjenu regulacije sinteze IgE-protutijela, olakšavanje ulaska određenih virusa u stanice epitela dišnih putova te poticanje njihove uloge u nastanku astme i konačno, poticanje sinteze proalergijskih citokina u bazofilima (14).

Atopijski dermatitis javlja se u manjeg broja bolesnika senzibiliziranih na grinje kućne prašine i obično uz neki drugi oblik alergijske bolesti, rinitis i/ili astmu. Patogeneza nije razjašnjena, ponajprije zbog nedovoljnog poznavanja mjesta ulaska alergena u organizam. Provokativnim bronhalnim testovima potvrđeno je da inhalacijski put može dovesti do pojave kožnih simptoma, dok je mogućnost ulaska preko neoštećene kože upitna (15).

Nastanak alergijske senzibilizacije i razvoj klinički uočljive alergijske bolesti vezani su uz količinu alergena grinja kojoj je osoba izložena. Količina od $\geq 2 \mu\text{g}$ alergena skupine 1/g prašine smatra se rizičnim čimbenikom za nastanak alergijske senzibilizacije i razvoj astme, dok je količina od $\geq 10 \mu\text{g}$ alergena skupine 1/g prašine rizik za akutni astmatski napad (16-18). Odnos između izloženosti alergenima i pojave simptoma astme vrlo je složen i ovisi o dodatnim čimbenicima pa količina alergena koja bi mogla biti rizik za pojavu

simptoma za sada nije definirana (16). Novija istraživanja pokazuju da senzibilizacija može nastati i pri nižim količinama alergena, ali je u tom slučaju potrebna dugotrajnija izloženost (17). To znači da bi za uspješno izbjegavanje senzibilizacije osobe sa sklonošću alergijskim bolestima količina alergena u okolišu trebala biti nemjerljiva (18). S druge strane, programi eliminacije alergena iz unutarnjeg okoliša osoba s već razvijenom bolešću pokazali su značajnu korist za bolesnike s astmom i ekcemom (19,20). Poznavanje izloženosti alergenima grinja u kućnim uvjetima koristan je pokazatelj rizika za bolesnike te pomaže u planiranju i praćenju kontrole unutarnjeg okoliša (21). U procjeni izloženosti koriste se određivanje broja grinja, određivanje količine alergena specifičnim imunološkim testovima i gvaninski test (22,23). Broj grinja smatra se dobrim pokazateljem izloženosti, ali ne mora nužno odražavati količinu alergena, koja u okolišu može biti velika mjesecima nakon smanjenja broja grinja. Imunološki testovi su najbolji pokazatelj izloženosti, jer daju kvantitativnu procjenu određenog alergena u apsolutnim jedinicama. Gvaninskim testom semikvantitativno se određuje količina gvanina, glavnog dušikovog spoja sadržanog u otpadnim produktima paučnjaka. Tako je glavni nedostatak ovog testa što dio gvanina može potjecati iz drugih izvora (24). Međutim, u kućnim uvjetima gvanin ipak ponajprije potiče od grinja, a istraživanja su pokazala dobru podudarnost rezultata testa s drugim testovima koji mjere količinu alergena skupine 1 (25). Gvaninski test je jeftin, jednostavan za izvođenje i smatra se zadovoljavajućim za procjenu izloženosti alergenima grinja u unutarnjem okolišu (26).

U bolesnika s dugotrajnom preosjetljivošću na grinje kućne prašine mogu se pojaviti specifična IgE-protutijela na tropomiozin. Zbog visokog stupnja identičnosti različitih tropomiozina stvorena protutijela mogu križno reagirati s tropomiozinima račića, mekušaca, puževa i drugih beskralježnjaka te tako dovesti do pojave alergijskih reakcija prilikom konzumacije ovih namirnica. Težina mogućih reakcija varira od blagog peckanja i svrbeža u usnoj šupljini, nazvanog oralni alergijski sindrom, sve do teških sistemskih anafilaktičkih reakcija (27). Dijagnostičke teškoće u ovih bolesnika čini moguća primarna senzibilizacija na tropomiozine iz hrane putem probavnog sustava (28), kao i pojava križne reaktivnosti za koju su odgovorni drugi alergeni a ne tropomiozin (29).

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA EKSTRAKTIMA GRINJA KUĆNE PRAŠINE

Specifična imunoterapija alergenima ekstraktima učinkovita je metoda liječenja alergijskih bolesti, koja se u kliničkoj praksi primjenjuje već sto godina. Meto-

da se sastoji u ponavljanoj primjeni alergena na koji je bolesnik preosjetljiv, odnosno koji je u organizmu potakao stvaranje specifičnih IgE-protutijela. Alergen se primjenjuje u obliku standardiziranog alergenskog ekstrakta, najprije u postupno rastućim dozama (početna faza), a nakon postizanja određene doze (tzv. doza održavanja), njenim ponavljanjem u određenim vremenskim razmacima (faza održavanja). Najčešći put primjene su potkožne injekcije, supkutana imunoterapija (engl. *subcutaneous immunotherapy* - SCIT), a u novije vrijeme koriste se i drugi načini unosa alergena, posebice kapi ili tablete koje se otapaju ispod jezika, sublingvalna imunoterapija (engl. *sublingual immunotherapy* - SLIT). Tijekom SIT-e u organizam se unose znatno veće količine alergena od onih kojima je bolesnik izložen u svakodnevnom životu. Dolazi do preusmjerenja imunološkog odgovora iz Th2- u Th1-limfocitni fenotip, pri čemu regulatorni T-limfociti imaju ključnu ulogu. Konačni rezultat je postizanje imunološke tolerancije, odnosno kliničke ne-reaktivnosti prema dotičnom alergenu.

Klinički učinci

Klinički učinci specifične imunoterapije obuhvaćaju smanjenje simptoma alergijskih bolesti, sprječavanje napredovanja bolesti prema težim oblicima te sprječavanje senzibilizacije na nove alergene.

Liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa u 20 bolesnika s preosjetljivošću na grinje kućne prašine dovelo je do značajnog smanjenja simptoma i reaktivnosti u provokativnom konjunktivalnom testu već nakon početne faze, odnosno 4-5 mjeseci SIT-e (*D. farinae*), a nakon godinu dana terapije uslijedilo je daljnje poboljšanje istih parametara (30).

U 30 bolesnika s alergijskim rinitisom i/ili astmom, trogodišnje praćenje učinaka SIT-e (*D. pteronyssinus* 50% + *D. farinae* 50%) pokazalo je značajno smanjenje simptoma alergijskih bolesti. Prvi dio istraživanja izveden je kao dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje, u kojem je 16 bolesnika primalo SIT-u, a 14 placebo (31). Nakon godinu dana, simptomi rinitisa i reaktivnost u provokativnom konjunktivalnom testu u istraživanoj skupini bili su značajno manji u odnosu na početne vrijednosti te u odnosu na placebo skupinu, a nakon sljedećih šest mjeseci došlo je i do smanjenja simptoma astme te do smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti. Zbog pozitivnih učinaka SIT-e, u drugom dijelu istraživanja liječenje specifičnom imunoterapijom započeto je i u bolesnika koji su ranije bili u placebo skupini (32). Konačni rezultati dobiveni trogodišnjim praćenjem pokazali su daljnje progresivno smanjenje simptoma rinitisa i astme, daljnje smanjenje reaktivnosti u provokativnim testovima,

kao i smanjenje potrebe za istodobnom medikamentnom terapijom.

Praćenjem učinaka SIT-e u odraslih bolesnika i djece s astmom prouzročenom preosjetljivošću na grinje kućne prašine dobiveni su slični rezultati. U 11 odraslih bolesnika koji su primali SIT-u (*D. pteronyssinus*) u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidom (engl. *inhalation corticosteroid* - ICS), došlo je do bržeg i izraženijeg poboljšanje simptoma i parametara plućne funkcije te smanjenja bronhalne hiperreaktivnosti u odnosu na 11 bolesnika liječenih samo ICS. Nakon prekida terapije ICS pogoršanje istih parametara bilo je znatno slabije izraženo u skupini bolesnika koji su primali SIT-u (33). U 15 djece koja su primala SIT-u (*D. pteronyssinus*), trogodišnje praćenje pokazalo je značajno progresivno smanjenje astmatskih tegoba i potrebe za uzimanjem lijekova (salbutamol i ICS), poboljšanje parametara plućne funkcije, smanjenje broja egzacerbacija te smanjenje bronhalne hiperreaktivnosti u odnosu na 14 djece koja nisu primala SIT-u (34).

Istraživanja učinkovitosti SIT-e u bolesnika s atopijskim dermatitisom i preosjetljivošću na grinje kućne prašine nisu dala tako jasne rezultate kao ona u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. Iako novija istraživanja govore u prilog uspješnosti SIT-e i u tih bolesnika, još uvijek nije moguće dati konačne zaključke i preporuke (35).

Alergijski rinitis karakterizira postupno pojačavanje težine simptoma, s nerijetkom progresijom u alergijsku astmu. Tako su bolesnici koji uz alergijski rinitis imaju bronhalnu hiperreaktivnost pod povećanim rizikom za razvoj astme. Jedan od učinaka SIT-e je sprječavanje razvoja težih oblika alergijske bolesti što jasno pokazuje dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje provedeno na 44 bolesnika s preosjetljivošću na *D. pteronyssinus*, alergijskim rinitisom i bronhalnom hiperreaktivnošću, ali bez simptoma astme (36). Bolesnici su na početku istraživanja podijeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna primala SIT-u, a druga placebo. Nakon dvije godine 50% bolesnika koji su primali SIT-u više nije pokazivalo bronhalnu hiperreaktivnost, dok je u preostalih bolesnika bila značajno smanjena. Suprotno tome, u bolesnika iz placebo skupine nije bilo poboljšanja bronhalne hiperreaktivnosti, a 9% bolesnika razvilo je klinički jasne astmatske simptome.

Sprječavanje senzibilizacije na nove alergene također je dobro dokumentirani učinak SIT-e. Klinička istraživanja učinjena su u djece senzibilizirane isključivo na *D. pteronyssinus* i/ili *D. farinae*. Nakon završetka istraživanja, učestalost novih senzibilizacija bila je značajno manja u djece koja su primala SIT-u u odnosu na djecu kontrolnih skupina (37-39).

Rezultati prikazanih istraživanja jasno pokazuju da je SIT učinkovita metoda liječenja alergijskih bolesti čiji su klinički učinci prisutni za vrijeme i neposredno nakon primjene. Također je pokazano da postignuti klinički učinci mogu trajati i više od deset godina nakon završetka terapije (40). S druge strane, jedno istraživanje pokazalo je ponovnu pojavu simptoma bolesti u 55% bolesnika unutar tri godine od prekida SIT-e (41). Učestalost relapsa bila je znatno veća u bolesnika koji su SIT-u primali kraće od 3 godine (62%) u odnosu na bolesnike u kojih je terapija trajala duže od 3 godine (48%). Još uvijek nije sasvim razjašnjeno zašto u nekih bolesnika nakon određenog vremena dolazi do ponovne pojave simptoma, dok je u drugih postignuti učinak trajan. Jedan od čimbenika svakako je duljina trajanja terapije. Danas se smatra da je za postizanje dugotrajnijih kliničkih učinaka potrebno provoditi SIT-u minimalno tri godine (42). Budući da za sada ne postoje pouzdani testovi ili drugi parametri kojima bi se mogli jasno razlikovati bolesnici s povećanim rizikom za relaps bolesti od onih koji će ostati u dugotrajnoj remisiji, odluka o duljini trajanja terapije mora se donijeti pojedinačnom procjenom za svakog bolesnika (43).

Imunološki učinci

Imunološki parametri tijekom liječenja specifičnom imunoterapijom pokazuju karakterističnu dinamiku, koja odgovara postupnoj promjeni predominacije limfocitnog fenotipa iz Th2 u Th1.

Kinetika stvaranja citokina karakterističnih za Th2- (IL-4) odnosno Th1- (IFN- γ) limfocite pri podražaju bolesnikovih CD4⁺ T-limfocita specifičnim alergenom *in vitro*, mijenja se ovisno o fazi SIT-e. U početnoj fazi terapije dolazi do povećanog stvaranja IL-4, odnosno do povećanja omjera IL-4/IFN- γ , dok se tijekom faze održavanja stvaranje IL-4 i posljedično vrijednost omjera IL-4/IFN- γ smanjuje (44). Sličnu dinamiku pokazuju ukupna i specifična IgE-protutijela u serumu bolesnika, čija se koncentracija povećava tijekom početne faze SCIT-e, a zatim se postupno smanjuje tijekom faze održavanja (45-47). Pri oralnom putu primjene dobivena je identična dinamika specifičnih IgE-protutijela (48), dok tijekom SLIT-e, unatoč potvrđenoj kliničkoj učinkovitosti, nije došlo do promjena u koncentraciji sIgE (47,49). Koncentracija specifičnih IgG₄-protutijela u serumu bolesnika povećava se s početkom SIT-e te se zadržava na značajno višim vrijednostima u odnosu na one izmjerene prije početka terapije (45,46,48,49).

Rezultati istraživanja kojim se uspoređivao imunološki odgovor tijekom primjene SCIT-e odnosno SLIT-e (47) bili su djelomično drugačiji. Dok je u djece koja su primala SCIT-u dinamika sIgE- i sIgG₄-protutije-

la bila u skladu s opisanim istraživanjima drugih autora, u skupini djece koja su primala SLIT-u nije bilo značajnih promjena u koncentracijama tih protutijela. Unatoč tome, tijekom razdoblja praćenja ovih bolesnika došlo je do značajnog smanjenja omjera sIgE/sIgG₄, čime autori objašnjavaju u ovom istraživanju potvrđenu kliničku učinkovitost SLIT-e.

Opisana dinamika imunološkog odgovora dovodi do postupnog smanjenja kožne reaktivnosti prema alergenima tijekom SCIT-e (30,31,32,41,45,46), dok rezultati kožnih testova pri oralnoj i sublingvalnoj primjeni imunoterapije pokazuju blaže ali statistički neznajno smanjenje reaktivnosti (48,49).

Eozinofilni kationski protein koristi se kao biljeg aktivacije eozinofila. U serumu djece uspješno liječene specifičnom imunoterapijom tijekom godine dana, njegove koncentracije bile su značajno smanjenje u odnosu na vrijednosti izmjerene prije početka liječenja te u odnosu na vrijednosti u djece koja nisu primala SIT-u (50). U bolesnika koji su primali SIT-u tijekom dviju godina dobiveno je značajno sniženje bazalnih vrijednosti ECP-a u ispirku nosne sluznice, kao i izostanak porasta njegove koncentracije u nosnom ispirku nakon provokacije nosne sluznice alergenom (51). Rezultati ovih istraživanja pokazali su da SIT osim na ranu djeluje i na kasnu fazu alergijske reakcije tijekom koje dolazi do nakupljanja eozinofila.

NAŠI REZULTATI PRAĆENJA BOLESNIKA S PREOSJETLJIVOŠĆU NA GRINJE KUĆNE PRAŠINE TIJEKOM DVIJE GODINE SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Istraživanu skupinu činilo je 56 bolesnika (18 žena i 38 muškaraca u dobi od 14 do 48 godina), u kojih je senzibilizacija na grinje *D. pteronyssinus* i *D. farinae* potvrđena kožnim testovima i dokazom specifičnih IgE-protutijela u serumu (FEIA razred ≥ 3). Alergijski rinitis bio je osnovna klinička dijagnoza u svih bolesnika, dok ih je prateće očne simptome imalo je 35 (62,5%), astmu 16 (28,6%), a atopijski dermatitis 8 (14,3%) bolesnika.

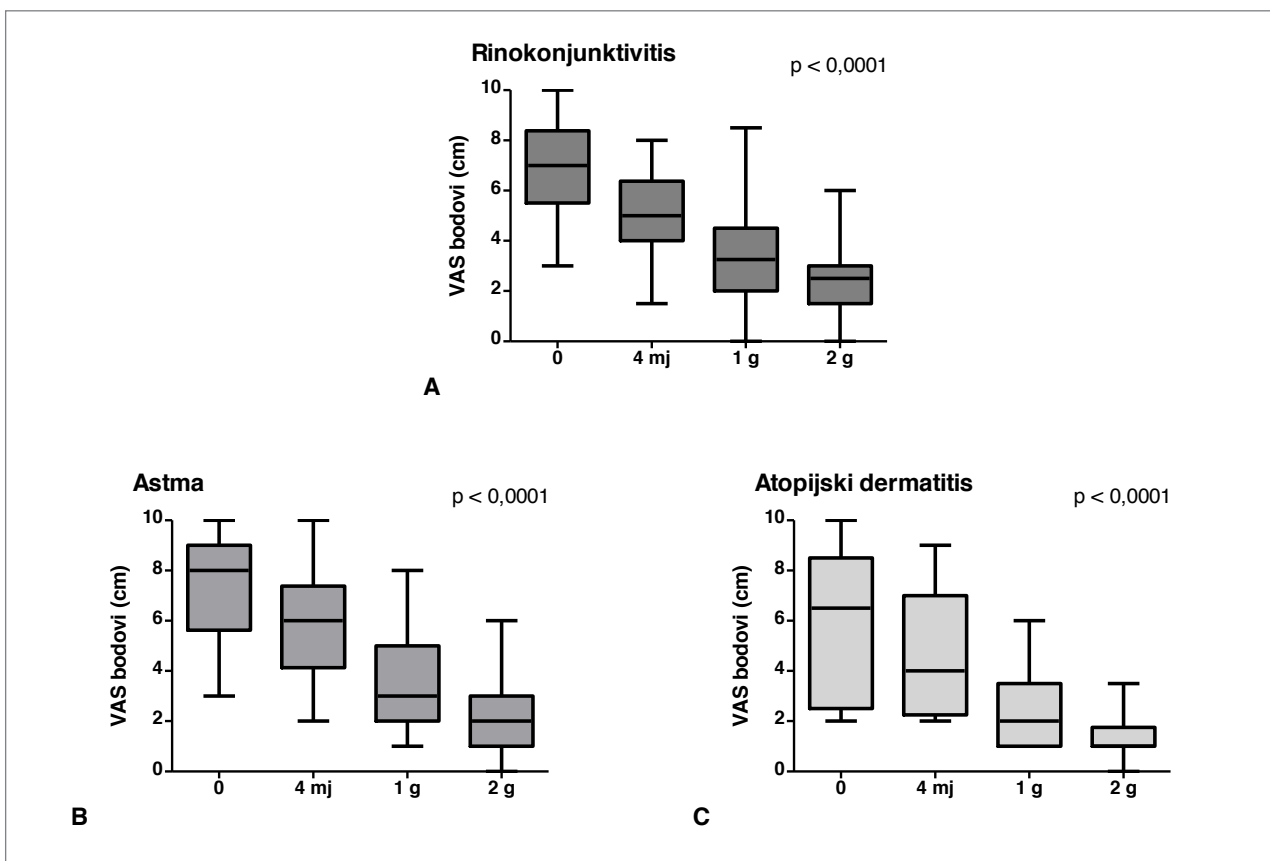
Specifična imunoterapija provođena je alergenskim pripravkom Novo-Helisen Depot (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany), koji sadrži ekstrakte grinja kućne prašine *D. pteronyssinus* i *D. farinae*. Omjer grinja u pripravku određen je za svakog bolesnika prema vrijednostima koncentracije odgovarajućih sIgE-protutijela u serumu prije početka terapije. Imunoterapija je primjenjivana u obliku potkožnih injekcija, prema standardnoj shemi preporučenoj od strane proizvođača.

Klinički učinci

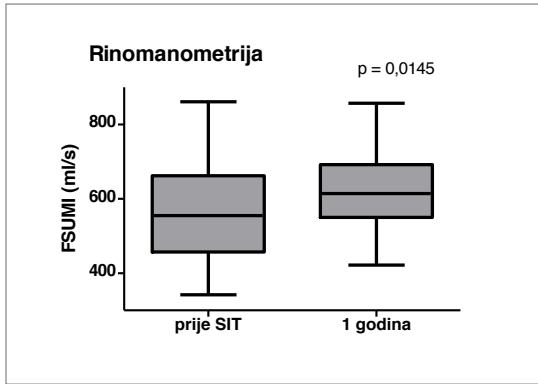
Težinu simptoma procijenili su sami bolesnici pomoću vizualno analogne ljestvice (engl. *visual analogue scale* - VAS) s bodovima od 0 (bez simptoma) do 10 cm (vrlo teški, izrazito neugodni simptomi). Na taj način procijenjena težina simptoma rinitisa/rinokonjunktivitisa, astme i atopijskog dermatitisa pokazala je značajno smanjenje tijekom liječenja (nakon početne faze od 4 mjeseca te nakon 1 i 2 godine SIT-e) u odnosu na početne vrijednosti (sl. 1).

Iako je u svojoj osnovi subjektivna, vizualno analogna ljestvica pokazala se pouzdanom u procjeni težine simptoma alergijskih bolesti. Prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju, nazvanim alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu (engl. *allergic rhinitis and its impact on asthma* - ARIA), rinitis se dijeli na blagi i umjereni/teški (1). Vizualno analognom ljestvicom moguće je razlikovati ova dva oblika rinitisa, pri čemu VAS <5 cm odgovara blagom, a VAS >6 cm umjerenom/teškom rinitisu (52). Trenutno uzimanje oralnih antihistaminika i topič-

kih kortikosteroida ne utječe na procjenu. Ljestvica se pokazala veoma učinkovitom i u procjeni terapijskog učinka u bolesnika s rinitisom (53). U procjeni simptoma astme dobivena je značajna negativna podudarnost VAS i spirometrijskih parametara, forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume of the first second* - FEV₁) i vršnog izdisajnog protoka (engl. *peak expiratory flow* - PEF), čije sniženje ukazuje na opstrukciju dišnih putova (54). Procjena simptoma atopijskog dermatitisa pomoću VAS pokazala je značajnu podudarnost s objektivnom skalom nazvanom SCORAD (engl. *severity scoring of atopic dermatitis*) (55). Rezultati navedenih istraživanja pokazuju vrijednost vizualno analogne ljestvice u stupnjevanju težine simptoma alergijskog rinitisa, astme i atopijskog dermatitisa. U našem istraživanju, težina simptoma svih triju oblika alergijskih bolesti procijenjena pomoću vizualno analogne ljestvice, pokazala je postupno smanjenje tijekom dvogodišnjeg liječenja specifičnom imunoterapijom. Prije početka liječenja većina bolesnika imala je simptome koji prema ARIA smjernicama odgovaraju umjerenom/teškom rinitisu. Već nakon početne faze SIT-e oni su se smanjili do ra-

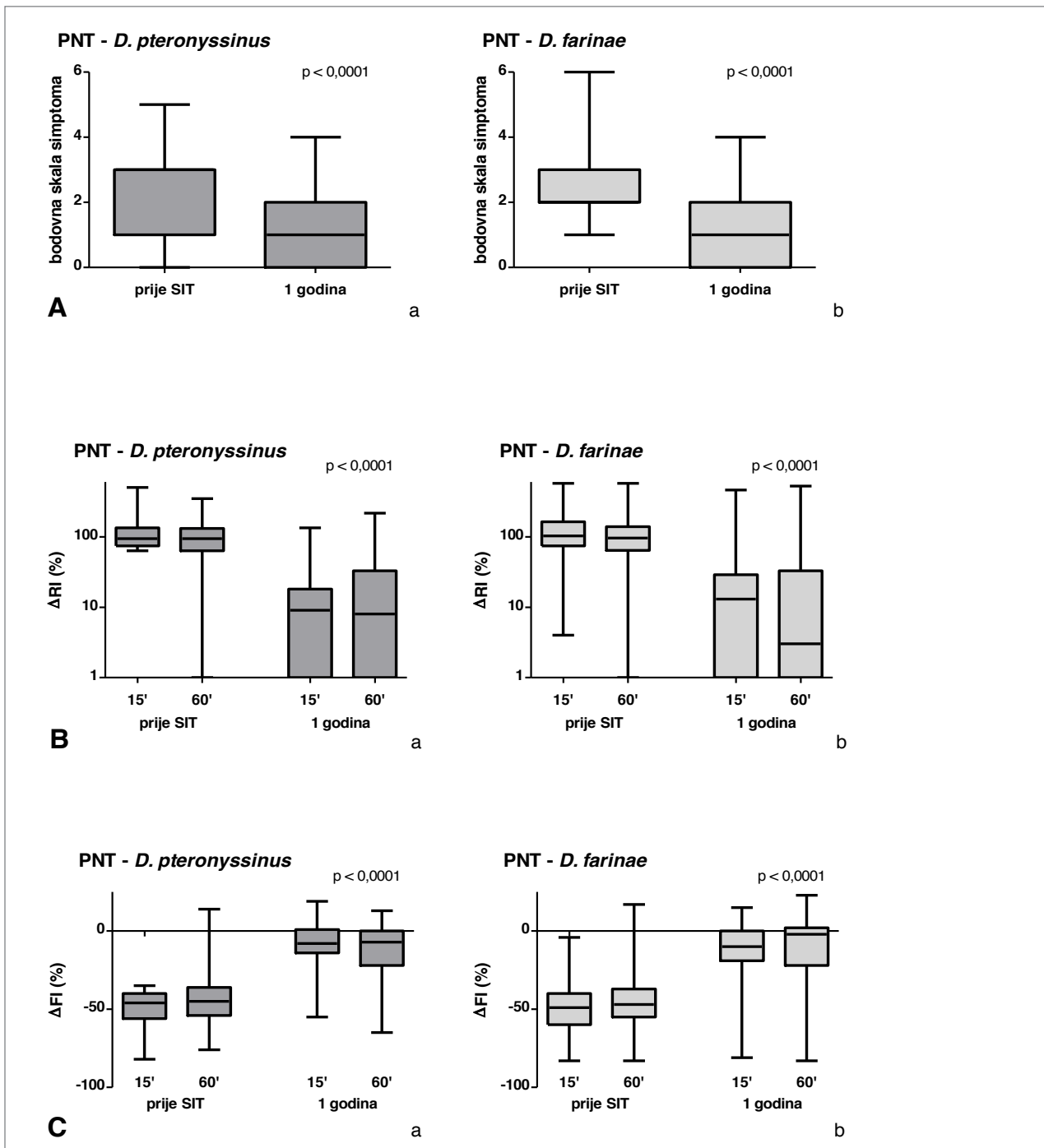


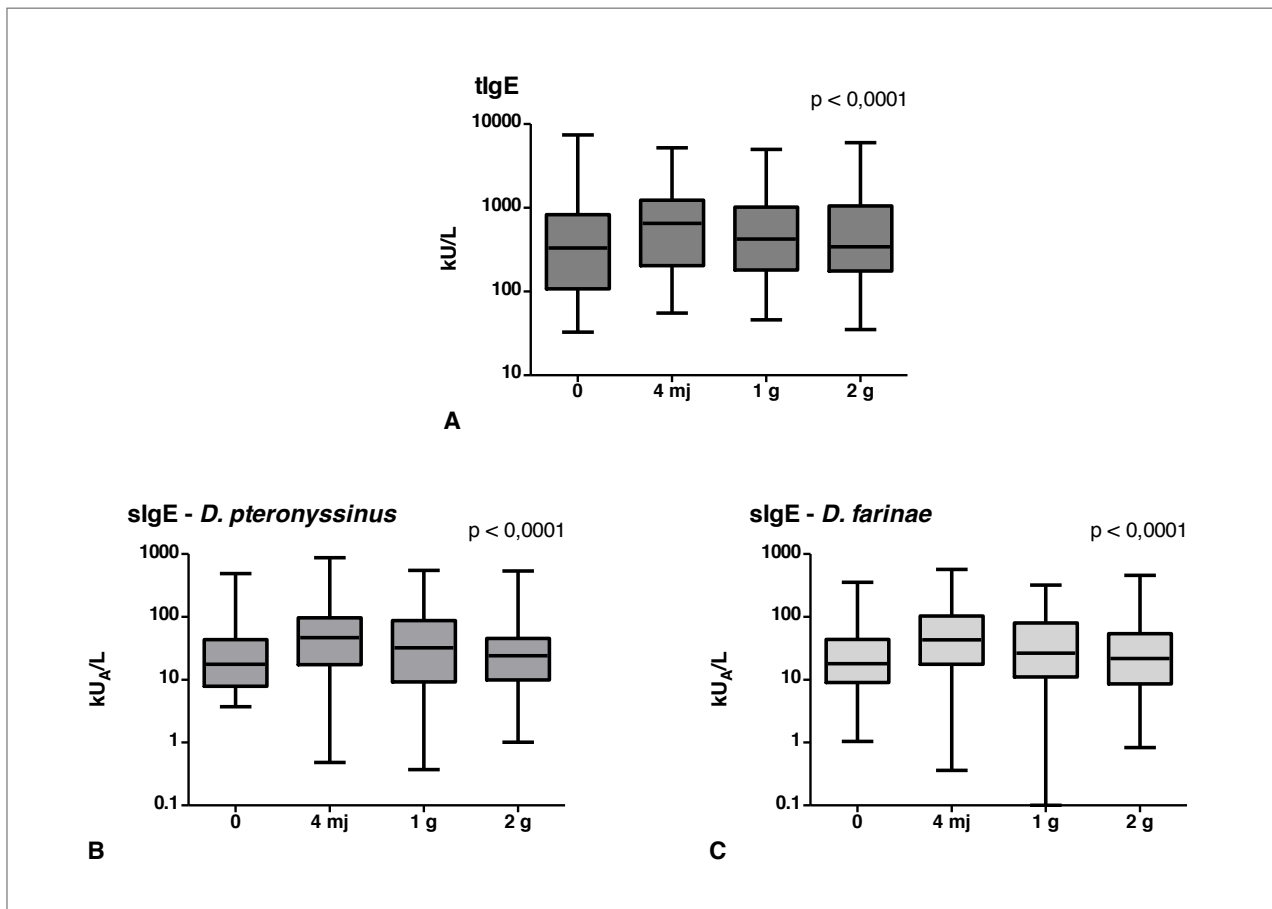
Sl. 1. Težina simptoma alergijskih bolesti. Težina simptoma rinitisa/rinokonjunktivitisa (A), astme (B) i atopijskog dermatitisa (C) procijenjena vizualno analognom ljestvicom (VAS) u 56, 16, odnosno 8 bolesnika, prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.



Sl. 2. (lijevo) Rinomanometrija. Prohodnost nosa izražena ukupnim udisajnim protokom zraka kroz obje nosnice (engl. summary inspiratory flow - FSUMI) u 39 bolesnika prije i nakon godinu dana specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.

Sl. 3. (dolje) Provokativni nazalni test (PNT). Rezultati provokativnih nazalnih testova procijenjeni klinički - bodovnom ljestvicom nosnih i udaljenih simptoma tijekom 15 minuta nakon provokacije (A) te rinomanometrijski - povećanjem udisajnog otpora (engl. inspiratory resistance change - ΔRI) (B) i smanjenjem udisajnog protoka (engl. inspiratory flow change - ΔFI) (C) u provociranoj nosnici 15 i 60 minuta nakon provokacije. Testovi su učinjeni grinjama *D. pteronyssinus* (a) i *D. farinae* (b) u 39 bolesnika prije i nakon godinu dana specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.





Sl. 4. IgE-protutijela u serumu. Prikazane su koncentracije ukupnih IgE-protutijela (tIgE) (A) te specifičnih IgE-protutijela (slgE) na *D. pteronyssinus* (B) i *D. farinae* (C) u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstrak-tima grinja kućne prašine.

zine blagog rinitisa, uz dodatno smanjenje nakon jed-ne i dvije godine liječenja. Slični rezultati dobiveni su i za simptome astme i atopijskog dermatitisa.

Kao objektivna metoda procjene prohodnosti nosa u bazalnim uvjetima te u provokativnom nazalnom testu (PNT) alergenom korištena je aktivna prednja rinoma-nometrija (56-58), a provokativni testovi su izvedeni alergenima *D. Pteronyssinus* i *D. farinae*, prema uputa-ma proizvođača (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany) i smjericama Europske akademi-je za alergologiju i kliničku imunologiju (59). Rezul-tati testiranja 39 bolesnika pokazali su nakon godinu dana liječenja značajno poboljšanje bazalne prohod-nosti nosa (sl. 2), kao i značajno smanjenje reaktivnosti nosne sluznice prema alergenima (sl. 3).

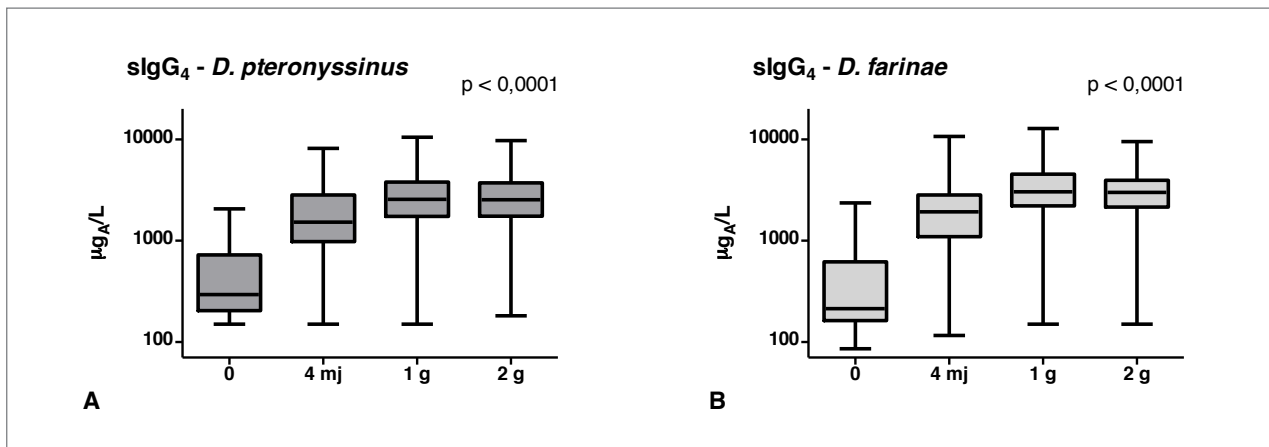
U 28 bolesnika učinjena je procjena izloženosti bole-snika alergenima grinja u kućnim uvjetima gvaninskim testom (Acarex® test, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany). Među njima, 7 (25,0%) je bilo

izloženo visokim, 9 (32,1%) srednjim, a 12 (42,9%) ni-skim koncentracijama grinja u kućnoj prašini. Mjesta s najvećom učestalošću visokih koncentracija grinja bila su krevet i tepih u spavaćoj sobi, a s nešto manjom tepih i kauč u dnevnom boravku.

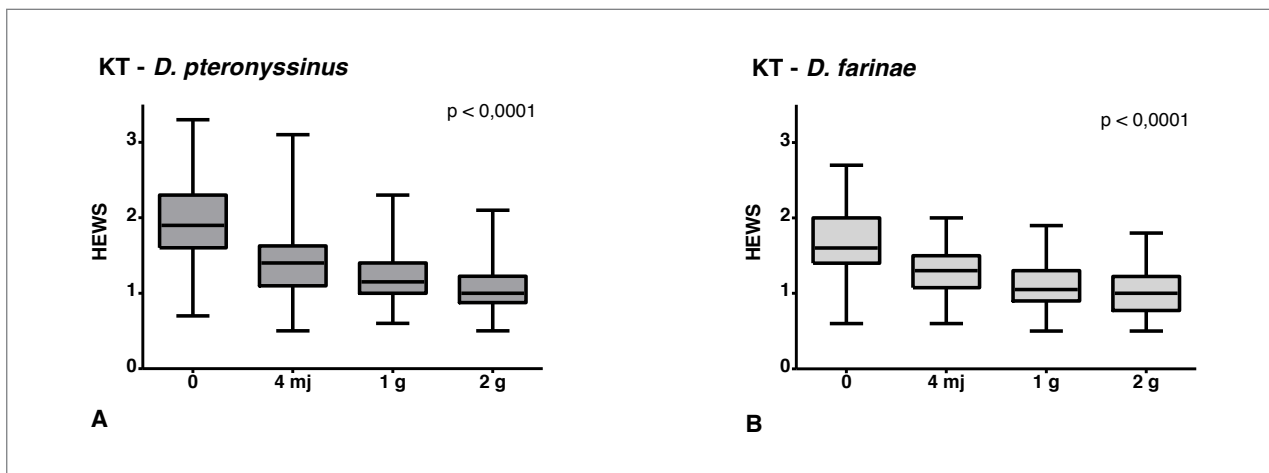
Smanjenje težine simptoma, poboljšanje bazalne pro-hodnosti nosa, kao i smanjenje reaktivnosti nosne slu-znice prema alergenima tijekom liječenja, unatoč relativ-no visokim koncentracijama grinja u kućnom okolišu, jasno ukazuje u prilog kliničke učinkovitosti SIT-e u naših bolesnika.

Imunološki učinci

Ukupna IgE-protutijela, kao i IgE-protutijela specifič-na za *D. pteronyssinus* i *D. farinae* pokazala su značaj-an porast serumske koncentracije nakon početne faze SIT-e te postupan pad u sljedeće dvije točke praćenja (sl. 4).



Sl. 5. Specifična IgG₄-protutijela u serumu. Prikazane su koncentracije specifičnih IgG₄-protutijela (sIgG₄) na *D. pteronyssinus* (A) i *D. farinae* (B) u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.



Sl. 6. Kožni testovi (KT). Rezultati kožnih testova u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine. Rezultati su izraženi kao relativna veličina urtike alergena *D. pteronyssinus* (A) i *D. farinae* (B) u odnosu na veličinu histaminske urtike (engl. histamine-equivalent wheal size - HEWS).

Serumska koncentracija specifičnih IgG₄-protutijela na obje grinje pokazivala je značajan porast tijekom prvih dviju točki praćenja (nakon početne faze te nakon godinu dana terapije). Postignute vrijednosti održale su se tijekom daljnjeg liječenja te se nisu bitno razlikovale od vrijednosti izmjerenih nakon dvije godine SIT-e (sl. 5).

Kožni testovi na obje grinje pokazali su postupno značajno smanjivanje veličine urtika tijekom promatranih točaka praćenja (sl. 6).

Postupno smanjenje kožne reaktivnosti, kao i dinamika ukupnih i specifičnih IgE- i specifičnih IgG₄-protutijela u serumu naših bolesnika, bili su u skladu s rezultatima ranijih istraživanja (30-32,41,45,46).

ZAKLJUČAK

Velika učestalost senzibilizacije na grinje kućne prašine i suvremeni način života uzrokuju pojavu sve većeg broja osoba s nekim klinički manifestnim oblikom bolesti, poglavito alergijskim rinitisom i astmom. Poznavanje izloženosti alergenima grinja u unutarnjem mikrookolišu i mjere njihove eliminacije, uz primjenu simptomatske farmakološke terapije, djelomično su rješenje problema. S druge strane, primjena specifične imunoterapije alergenima ekstraktima ili u budućnosti rekombinantnim alergenima, vodeći pritom računa o ispravnom postavljanju indikacije i izboru adekvatne kombinacije alergena, čini nas korak bližima pobjedi nad nevidljivim neprijateljem.

L I T E R A T U R A

1. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
2. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 115-20.
3. Korsgaard J. House-dust mites and asthma. A review on house-dust mites as a domestic risk factor for mite asthma. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 77-83.
4. Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 48-54.
5. Schoefer Y, Schäfer T, Meisinger C, Wichmann HE, Heinrich J; KORA study group. Predictivity of allergic sensitization (RAST) for the onset of allergic diseases in adults. *Allergy* 2008; 63: 81-6.
6. Gehring U, Heinrich J, Jacob B i sur. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. *Eur Respir J* 2001; 18: 555-63.
7. Salo PM, Arbes SJ Jr, Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 678-84.
8. van der Heide S, Dubois AEJ, Kauffman HF, de Monchy JGR. Allergy to mites: relation to lung function and airway hyperresponsiveness. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 104-7.
9. Lin YC, Su HJ, Hsiue TR, Lee CH, Chen CW, Guo YL. Levels of house dust mite-specific IgE and cockroach-specific IgE and their association with lower pulmonary function in Taiwanese children. *Chest* 2002; 121: 347-53.
10. Hallas TE, Korsgaard J. Peak expiration flow variations may reflect house-dust-mite exposure and patient reactivity. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 101-3.
11. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW i sur. Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. *Respir Med* 2007; 101: 1600-8.
12. Chen CL, Lee CT, Liu YC, Wang JY, Lei HY, Yu CK. House dust mite *Dermatophagoides farinae* augments proinflammatory mediator productions and accessory function of alveolar macrophages: implications for allergic sensitization and inflammation. *J Immunol* 2003; 170: 528-36.
13. Roche N, Chinet TC, Huchon GJ. Allergic and nonallergic interactions between house dust mite allergens and airway mucosa. *Eur Respir J* 1997; 10: 719-26.
14. Hewitt CRA, Foster S, Phillips C i sur. Mite allergens: significance of enzymatic activity. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 60-3.
15. Tupker RA, de Monchy JGR, Coenraads PJ. House-dust mite hypersensitivity, eczema, and other nonpulmonary manifestations of allergy. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 92-6.
16. Custovic A, Chapman M. Risk levels for mite allergens. Are they meaningful? *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 71-6.
17. Munir AKM. Risk levels for mite allergen: are they meaningful, where should samples be collected, and how should they be analyzed? *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 84-7.
18. Dreborg S. Mite allergens. Collection, determination, expression of results, and risk levels for sensitization and symptom induction. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 88-91.
19. Marks GB. House dust mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 108-14.
20. Friedmann PS, Tan BB. Mite elimination – clinical effect on eczema. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 97-100.
21. Chapman MD. Measuring allergen exposure in the home: who benefits? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 489-91.
22. Hill MR. Quantification of house-dust-mite populations. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 18-23.
23. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 54-7.
24. Hallas TE, Yi X, Schou C. Does guanine concentration in house-dust samples reflect house-dust mite exposure? *Allergy* 1993; 48: 303-5.
25. Chapman MD. Guanine – an adequate index of mite exposure? *Allergy* 1993; 48: 301-2.
26. Quoix E, Le Mao J, Hoyet C, Pauli G. Prediction of mite allergen levels by guanine measurements in house-dust samples. *Allergy* 1993; 48: 306-9.
27. Mikita CP, Padlan EA. Why is there a greater incidence of allergy to the tropomyosin of certain animals than to that of others? *Med Hypotheses* 2007; 69: 1070-3.
28. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 270-7.
29. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH i sur. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy* 1996; 51: 387-93.
30. Löfkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 100-7.
31. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S i sur. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274-83.
32. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-6.
33. Torres Costa JC, Plácido JL, Moreira Silva JP, Delgado L, Vaz M. Effects of immunotherapy on symptoms, PEF, spirometry, and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house-dust mites (*D. pteronyssinus*) on inhaled steroid therapy. *Allergy* 1996; 51: 238-44.
34. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G i sur. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002; 57: 785-90.

35. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-8.
36. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-52.
37. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurès JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3.
38. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
39. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85-91.
40. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73.
41. Des Roches A, Paradis L, Knani J i sur. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-3.
42. Passalacqua G, Canonica GW. Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 275-6.
43. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 416-26.
44. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, Marinkovich V, DeKruyff RH, Umetsu DT. The kinetics of change in cytokine production by CD4⁺ T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 468-75.
45. Tabar AI, Echechipía S, García BE i sur. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 109-18.
46. Guimarães Junqueira de Queirós M, Oliveira Silva DA, Alves R i sur. Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 84-92.
47. Antúnez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 210-8.
48. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G i sur. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-9.
49. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 408-15.
50. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 286-91.
51. Branco Ferreira M, Silva S, Pereira dos Santos MC, Palma Carlos ML, Palma Carlos AG. Effect of specific immunotherapy in eosinophil cationic protein release after specific nasal provocation. *Clin Applied Immunol Rev* 2001; 1: 243-8.
52. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F i sur. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62: 367-72.
53. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1349-54.
54. Gupta D, Aggarwal AN, Subalaxmi MVS, Jindal SK. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS). *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 95-100.
55. Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GBE. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2006; 154: 719-25.
56. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 711-8.
57. Naito K, Iwata S. Current advances in rhinomanometry. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 309-12.
58. Clement PAR. Rhinomanometry. *Allergy* 1997; 52 (Supl. 33): 26-7.
59. Melillo G, Bonini S, Cocco G i sur. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (Supl. 35): 1-35.

S U M M A R Y

HOUSE DUST MITE ALLERGY - HOW TO WIN?

B. PEVEC, M. RADULOVIĆ PEVEC, A. STIPIĆ MARKOVIĆ and I. BATIŠTA¹

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology and ¹Immunological Laboratory,
Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Manifestations of house dust mite allergy include perennial allergic rhinitis often accompanied by ocular symptoms, allergic asthma, and somewhat rarer atopic dermatitis. Sensitization to mite tropomyosin may lead to hypersensitivity to certain foodstuffs. Allergic sensitization and development of the disease are connected to the level of allergen exposure, indicating that the patients' home exposure to mite allergens is a useful indicator of their risk. Since the possibility of allergen avoidance is limited, and available pharmacological treatments have just symptomatic effects, the only causative treatment for mite allergy is specific immunotherapy. Its well-documented clinical effects include reduction of symptoms, prevention of the disease severity progression, and prevention of sensitization to new allergens. Immunological parameters show characteristic dynamics during treatment, which is also reflected in gradual reduction of the skin reactivity towards the allergen. Despite ample evidence and a hundred-year use in clinical practice, the efficacy of specific immunotherapy is sometimes still questioned. The aim of this paper is to show that, when properly indicated with due consideration of the person's sensitization profile, it is a very successful treatment method.

Key words: house dust mites, perennial rhinitis, allergic asthma, atopic dermatitis, food allergy, allergen quantity, guanine test, specific immunotherapy