Immunoterapia alergenowa w prewencji i leczeniu astmy

Allergen immunotherapy for the prevention and treatment of asthma

Opracowanie: dr hab. n. med. Łukasz Błażowski
Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

For non-commercial use only

Streszczenie:
Immunoterapia alergenowa jest jedyną metodą leczenia przyczynowego alergii IgE-zależnej, wykazującą długotrwałe efekty po zakończeniu oraz modyfikującą naturalny przebieg choroby. W kontekście astmy alergicznej odgrywa ona kluczową rolę zarówno w prewencji rozwoju choroby u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, jak i w ograniczaniu jej progresji. Liczne badania potwierdziły, że immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz redukuje progresję choroby u osób już chorych. Dodatkowo może ona wspierać leczenie konwencjonalne i biologiczne, poprawiając kontrolę objawów astmy oraz zmniejszając zapotrzebowanie na leki kontrolujące chorobę.

Abstract:
Allergen immunotherapy is the only causal treatment for IgE-mediated allergy, providing long-term benefits after completion and modifying the natural course of the disease. In allergic asthma, allergen immunotherapy plays a crucial role in preventing disease onset in patients with allergic rhinitis and slowing its progression. Numerous studies have confirmed that allergen immunotherapy reduces the risk of asthma development in patients with allergic rhinitis and mitigates disease progression in affected individuals. Furthermore, allergen immunotherapy can complement conventional and biologic treatments by improving asthma symptom control and reducing the need for disease-controlling medications.

Słowa kluczowe: astma alergiczna, immunoterapia alergenowa, leczenie modyfikujące przebieg choroby, leki biologiczne, profilaktyka, terapia skojarzona
Key words: allergic asthma, allergen immunotherapy, disease-modifying treatment, biologics, combined therapy, prevention

Do zapamiętania
- Liczne badania wskazują, że immunoterapia alergenowa może zapobiegać rozwojowi astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.
- Immunoterapia alergenowa istotnie modyfikuje historię naturalną astmy alergicznej przez zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawę kontroli choroby.
- Dołączenie immunoterapii alergenowej do leczenia biologicznego u pacjentów z astmą alergiczną może istotnie poprawić kontrolę astmy.

Wstęp

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną układu oddechowego, która w przypadku złej kontroli znacznie pogarsza jakość życia chorych. Astma charakteryzuje się nadreaktywnością oskrzeli, przewlekłym zapaleniem i obecnością gęstej wydzieliny śluzowej w drogach oddechowych oraz przebudową ściany drzewa oskrzelowego. Konsekwencją tych zaburzeń są objawy kliniczne astmy, wśród których dominują kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, duszność oraz nietolerancja wysiłku. Złożony pato-

Alergoprofil 2024, Vol. 20, Nr 4
DOI: 10.24292/01.AP.204400525

Pracę otrzymano: 18.03.2025
Zaakceptowano: 15.04.2025
Opublikowano: 10.05.2025
"Copyright by Medical Education"

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

mechanizm oraz różnorodność objawów determinują określenie różnych endotypów astmy oraz rozwój terapii spersonalizowanych [1–3].

Można wyróżnić 2 główne podtypy astmy:

- astmę z zapaleniem typu drugiego (*Th2-high*)
- astmę niezwiązaną z drugim typem zapalenia (*Th2-low*).

W przypadku astmy typu drugiego dominuje zapalenie mediowane przez cytokiny limfocytów Th2 (IL-4, IL-5 oraz IL-13), a w proces zapalny oprócz limfocytów Th2 zaangażowane są komórki nabłonka dróg oddechowych, komórki dendrytyczne, komórki odporności wrodzonej typu drugiego (ILC2, *innate lymphoid cells type 2*), fibroblasty, komórki mięśni gładkich, makrofagi, limfocyty NK, komórki tuczne oraz eozynofile. Ten typ zapalenia związany jest z wysokim ryzykiem wystąpienia zaostrzeń oraz postępującym uszkodzeniem funkcji układu oddechowego. Astma *Th2-high* stanowi połowę przypadków astmy łagodnej i umiarkowanej oraz 70% przypadków astmy ciężkiej [4, 5].

W przypadku astmy typu drugiego dominującymi endotypami są astma alergiczna oraz astma eozynofilowa. Astma alergiczna, czyli związana z uczuleniem na alergeny wziewne, jest najczęściej występującym typem astmy [6, 7].

Główne zasady leczenia astmy

Celami leczenia astmy są kontrola objawów, zapobieganie zaostrzeniom oraz zminimalizowanie ryzyka przewlekłego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ryzyka zgonów z powodu astmy. Opcje terapeutyczne zależą od stopnia ciężkości astmy [1, 8].

Astma ciężka

Astmę ciężką definiuje się jako konieczność stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, *inhaled corticosteroids*) razem z drugim lekiem kontrolującym i/lub glikokortykosteroidów systemowych w celu osiągnięcia kontroli astmy, chociaż stosowanie takiej terapii może być niewystarczające [9, 10]. Od 4% do 20% pacjentów z astmą ciężką nie odpowiada na leczenie konwencjonalne. W przypadku astmy ciężkiej typu drugiego chorzy mogą zostać zakwalifikowani do leczenia biologicznego, jeżeli takie jest dostępne [11, 12].

Leczenie biologiczne astmy

Zarejestrowano już kilkanaście przeciwciał monoklonalnych do leczenia astmy umiarkowanej i ciężkiej. Znalazły one zastosowanie głównie w leczeniu astmy typu drugiego, a zwłaszcza astmy alergicznej, i są skierowane przeciwko głównym cytokinom biorącym udział w procesie uczulenia na alergeny wziewne oraz w kaskadzie reakcji alergicznej (TSLP, IL-4, IL-5, IL-13) i/lub przeciwko receptorom dla tych cytokin. Leki biologiczne zrewolucjonizowały leczenie astmy ciężkiej, jednak ich dostępność jest bardzo zróżnicowana [13, 14].

Problemy w leczeniu astmy alergicznej nadal oczekujące na rozwiązanie

Niestety, część pacjentów z astmą, także alergiczną, nie odpowiada na leczenie konwencjonalne ani biologiczne [15]. Ponadto w przypadku terapii biologicznej leczenie konwencjonalne nadal musi być kontynuowane z racji wysokiego stężenia biomarkerów zapalenia (FeNO) oraz stopniowego spadku pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 second*) [16]. Stosowane leki, zwłaszcza glikokortykosteroidy systemowe, nawet podawane okresowo mogą być przyczyną wielu groźnych działań niepożądanych, takich jak choroba zakrzepowo-zatorowa, cukrzyca czy osteoporoza. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem są nieuniknione, ponieważ ani terapia konwencjonalna, ani leczenie biologiczne nie dają całkowitej remisji astmy bez konieczności stałego stosowania leków, potencjalnie przez całe życie [17].

Immunoterapia alergenowa w astmie alergicznej

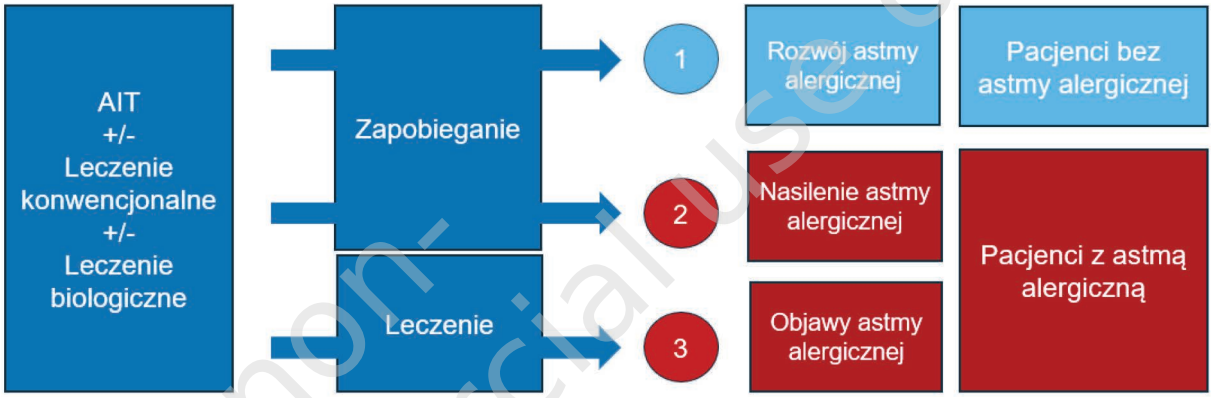
Jak dotąd immunoterapia alergenowa (AIT, *alergen immunotherapy*) jest jedynym leczeniem przyczynowym alergii IgE-zależnej, daje długotrwały efekt po zakończeniu i modyfikuje historię naturalną choroby [18–20]. AIT polega na podawaniu zwiększanych dawek ekstraktu alergenu aż do dawki podtrzymującej podawanej następnie przez kilka lat, głównie podjęzykowo (SLIT, *sublingual immunotherapy*) lub podskórnie (SCIT, *subcutaneous immunotherapy*). Efektem AIT jest stopniowy rozwój tolerancji immunologicznej w stosunku do podawanego alergenu przez wygaszanie swoistej dla alergenu odpowiedzi Th2-zależnej w wyniku indukcji syntezy przeciwciał IgG lub IgA blokujących połączenie alergenu z IgE [21, 22].

Rozpatrując rolę AIT w leczeniu astmy alergicznej, należy podkreślić jej znaczenie zarówno

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

w prewencji rozwoju astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN), w zapobieganiu progresji choroby u pacjentów z już rozwiniętą astmą, jak i w leczeniu objawów astmy (także w skojarzeniu z leczeniem biologicznym) w okresie stabilizacji astmy ciężkiej (ryc. 1).

Rycina 1. *Trzy poziomy, na których AIT może być korzystna w kontekście leczenia astmy alergicznej – zarówno jako samodzielne leczenie, jak i jako terapia uzupełniająca konwencjonalną farmakoterapię i/lub terapię biologiczną.*



Immunoterapia alergenowa w zapobieganiu rozwojowi astmy alergicznej i jej progresji

Astma alergiczna jest ściśle powiązana z ANN z racji wspólnych patomechanizmów immunologicznych (związanych z odpowiedzią typu Th2) i w większości przypadków rozwój astmy jest konsekwencją ANN [23–26]. W licznych badaniach wykazano, że ANN zwiększa ryzyko rozwoju astmy (nawet 7-krotnie), zwłaszcza u dzieci oraz w przypadku współwystępującej nadreaktywności oskrzeli [27–31]. Progresja zapalenia alergicznego w kierunku dolnych dróg oddechowych jest widoczna zwłaszcza w przypadku całorocznego ANN [32]. AIT, wpływając na mechanizm zapalenia Th2, może zatrzymać lub co najmniej spowolnić progresję ANN w kierunku astmy alergicznej. AIT ma wpływ także na utrzymanie kontroli już rozwiniętej astmy przez stabilizację objawów ANN, ponieważ brak kontroli zapalenia alergicznego w przebiegu ANN jest czynnikiem pogarszającym przebieg i zwiększającym stopień ciężkości astmy [19, 33–35].

Badania potwierdzające znaczenie immunoterapii alergenowej w zapobieganiu rozwojowi astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa

W ostatnich 40 latach opublikowano wyniki 10 badań prospektywnych oceniających ochronny efekt AIT w kontekście rozwoju astmy [36–45]. W badaniach (2 otwarte nierandomizowane, 4 otwarte, kontrolowane z randomizacją, 4 randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo) wzięło udział ponad 1700 dzieci i pacjentów dorosłych z ANN, w większości ze współistniejącą nadreaktywnością oskrzeli. Stosowano ekstrakty alergenowe roztoczy kurzu domowego, pyłków traw, drzew lub chwastów. Ekstrakty podawano podskórnie (6 badań), podjęzykowo (3 badania) oraz doustnie (1 badanie). Wykazano, że AIT istotnie zapobiega rozwojowi astmy u chorych z ANN, a efekt ten jest długotrwały i utrzymuje się po zakończeniu AIT. W największym i najlepszym metodologicznie randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu [45] oceniano efekt prewencyjny SLIT w stosunku do rozwoju astmy u 812 dzieci w wieku 5–12 lat z ANN i uczuleniem na pyłek traw. Badanie trwało 5 lat (3 lata SLIT oraz 2 lata oceny klinicznej po zakończeniu AIT). W zbiorczej analizie wyników tego badania oraz 3 innych [41, 42, 46] częstość nowych przypadków astmy w grupie otrzymujących SLIT była znamiennie mniejsza niż wśród dzieci bez włączonej SLIT (RR = 0,43; p <0,05) [47].

Uzupełnieniem wyników badań prospektywnych są badania retrospektywne, które zazwyczaj dotyczą znacznie liczebniejszych grup pacjentów, ich dobór nie jest ograniczony założeniami metodologicznymi (jak w przypadku badań klinicznych), a analizy obejmują znacznie dłuższe okresy [48, 49]. Wyniki 8 z 9 badań retrospektywnych obejmujących ponad 840 tys. dzieci i dorosłych z sezonowym lub całorocznym ANN, u których zastosowano SCIT lub SLIT, wykazały, że ryzyko rozwoju astmy u pacjentów poddanych AIT było znamiennie mniejsze niż w grupie kontrolnej [50–59]. W badaniu EfficAPSI autorzy analizowali dane ponad 450 tys. dzieci >5. r.ż.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

i dorosłych z ANN, którzy otrzymywali ekstrakt alergenowy w postaci roztworu podjęzykowego [56, 57]. Ryzyko rozwoju astmy w grupie pacjentów otrzymujących SLIT było znamiennie mniejsze (do 40%) niż w grupie bez SLIT niezależnie od wieku pacjentów i bez względu na zastosowany ekstrakt alergenowy (pyłki traw, brzozy, ambrozji, roztocze kurzu domowego, zarodniki *Alternaria*).

Badania potwierdzające rolę immunoterapii alergenowej w zapobieganiu progresji astmy

W 7 retrospektywnych badaniach obejmujących ponad 765 tys. dzieci i dorosłych z astmą alergiczną oraz objawami alergii sezonowej lub całorocznej oceniano wpływ AIT na historię naturalną astmy [51–54, 57, 60, 61]. W grupie pacjentów, których poddano AIT, progresja astmy, zwłaszcza astmy łagodnej do astmy o umiarkowanym stopniu ciężkości, była znamiennie rzadsza niż w grupie, która nie otrzymywała AIT. Efekt ten utrzymywał się [51, 60], a nawet był silniejszy po zakończeniu AIT [52], co sugeruje odległy wpływ AIT na zahamowanie zapalenia typu Th2. Prewencyjny efekt AIT w stosunku do progresji astmy był tym większy, im młodszy był pacjent [54, 61].

Rola immunoterapii alergenowej w leczeniu astmy przewlekłej łagodnej i umiarkowanej

Analiza 6 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo z udziałem 2500 pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego, których poddano AIT ekstraktem roztoczy (3 badania SCIT, 3 badania SLIT), potwierdziła korzystny efekt AIT u pacjentów z astmą mierzony lepszą kontrolą objawów astmy (co potwierdzono w testach prowokacyjnych) oraz zmniejszeniem ilości zużytych leków stosowanych w astmie [62–67]. Tanaka i wsp. wykazali, że w grupie pacjentów, którzy przed włączeniem do badania używali krótko działających β_2-mimetyków (SABA, *short-acting β_2-agonists*), immunoterapia prowadzona za pomocą tabletek podjęzykowych z ekstraktem roztoczy (HDM SLIT, *house dust mite sublingual immunotherapy*) znamiennie ($p < 0{,}05$) wydłużyła czas do pierwszego zaostrzenia astmy w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo [67]. Ponadto w grupie otrzymującej największą dawkę AIT powyższy efekt potwierdzono także w okresie zmniejszania dawki ICS, a nawet po ich odstawieniu. Natomiast Virchow i wsp. wykazali, że efekty stosowania HDM SLIT (tabletki) u pacjentów z astmą były znamiennie ($p < 0{,}01$) silniejsze u chorych z bardziej nasilonym zapaleniem typu drugiego [68]. Ponieważ wszystkie opisane badania kliniczne trwały krócej niż 18 miesięcy, można przypuszczać, że w przypadku klasycznego kursu immunoterapii, który trwa co najmniej 3 lata, korzystne efekty u pacjentów z astmą powinny być nie tylko silniejsze, ale też bardziej długotrwałe [18–20].

Taki korzystny i długotrwały wpływ AIT na przebieg astmy dokumentują badania retrospektywne z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, *real-world data*). Analiza 4 badań RWD, obejmujących razem ponad 160 tys. pacjentów poddanych AIT (SLIT lub SCIT) za pomocą ekstraktów alergenów pyłku traw, drzew lub roztoczy kurzu domowego, wykazała, że w badanym okresie (nawet do 9 lat od rozpoczęcia AIT) nastąpił wyraźny, korzystny wpływ AIT na historię naturalną astmy [53, 58, 59, 69]. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci poddani AIT zużywali mniej leków stosowanych w przebiegu astmy, obserwowano u nich mniejszą częstość zaostrzeń astmy, częściej mogli oni przejść na leczenie przeznaczone dla niższego stopnia ciężkości astmy, a nawet częściej uzyskiwali całkowitą remisję bez konieczności leczenia farmakologicznego [53, 69]. Podsumowując: badania RWD jednoznacznie podkreślają długotrwały, korzystny wpływ AIT na historię naturalną i kontrolę astmy.

Immunoterapia alergenowa i leki biologiczne w terapii łączonej astmy alergicznej

AIT jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną, a nawet częściowo kontrolowaną astmą w związku z ryzykiem wystąpienia systemowych działań niepożądanych [70]. Z drugiej strony, AIT jest jedynym leczeniem przyczynowym astmy alergicznej, a efekty jej działania na procesy patofizjologiczne w przebiegu zapalenia typu drugiego w astmie są wysoce komplementarne w stosunku do działania leków biologicznych.

U pacjentów z astmą ciężką leczenie biologiczne pozwala na redukcję stopnia ciężkości i osiągnięcie kontroli astmy, co może umożliwić włączenie AIT do leczenia pacjentów, którzy nigdy takiej terapii by nie otrzymali. Potwierdzają to opublikowane ostatnio badania, w których wstępne leczenie omalizumabem lub mepolizumabem pozwoliło na osiągnięcie kontroli astmy oraz zmniejszenie stopnia ciężkości astmy umiarkowanej lub ciężkiej, w efekcie czego możliwe było rozpoczęcie kursu AIT oraz osiągnięcie podtrzymującej dawki ekstraktu alergenowego [71–78]. W opisywanych badaniach nie tylko udokumentowano bezpieczeństwo terapii łączonej (leki biologiczne plus

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

AIT), lecz także jej skuteczność w uzyskaniu kontroli astmy, która utrzymywała się nawet po zaprzestaniu leczenia biologicznego [73, 74, 76, 77]. Ponadto dobowa dawka ICS była istotnie mniejsza u chorych leczonych terapią łączoną niż u pacjentów leczonych wyłącznie terapią biologiczną [79].

Podsumowując: dodanie AIT do leczenia biologicznego znamiennie zmniejsza punktację objawów astmy (ASS, *asthma symtom score*) i jednocześnie pozwala na objęcie takim modelem leczenia znacznie większej grupy pacjentów z astmą umiarkowaną lub ciężką [79]. Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej wymagają dalszych badań [80].

Podsumowanie

AIT jest jedyną przyczynową metodą leczenia alergii IgE-zależnej, przez co istotnie wpływa na historię naturalną choroby alergicznej. W piśmiennictwie naukowym opublikowano wiele badań (w tym randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanych placebo), które jednoznacznie udokumentowały korzyści ze stosowania AIT w leczeniu astmy i uzyskaniu kontroli astmy. Jednocześnie w przypadku pacjentów z ANN AIT zapobiega progresji w kierunku astmy. Aktualne wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) zalecają dołączenie AIT u pacjentów z astmą alergiczną jako terapii dodanej; także w przypadku astmy umiarkowanej i ciężkiej, jednak wyłącznie pod warunkiem wcześniejszego uzyskania kontroli astmy oraz kontroli czynników ryzyka zaostrzenia astmy [1].

Na podstawie publikacji: Batard T, Taille C, Guilleminault L et al. Allergen Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Asthma. Clin Exp Allergy. 2025; 55(2): 111-41.

Piśmiennictwo

1. *Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. www. ginasthma.org.*
2. *Anderson GP. Endotyping Asthma: New Insights Into Key Pathogenic Mechanisms in a Complex, Heterogeneous Disease. Lancet. 2008; 372(9643): 1107-19.*
3. *Hambly N, Nair P. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Refractory Asthma. Curr Opin Pulm Med. 2014; 20(1): 87--94.*
4. *Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-Helper Type 2-Driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180(5): 388-95.*
5. *Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S et al. Measures of Gene Expression in Sputum Cells Can Identify TH2-High and TH-2-Low Subtypes of Asthma. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(2): 388-94.*
6. *Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A et al. Allergic vs Nonallergic Asthma: What Makes the Difference? Allergy. 2002; 57(7): 607-13.*
7. *Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H et al. A Population-Based Clinical Study of Allergic and Non-allergic Asthma. J Asthma. 2009; 46(1): 91-4.*
8. *Lommatzsch M, Brusselle GG, Levy ML et al. A(2)BCD: A Concise Guide for Asthma Management. Lancet Resp Med. 2023; 11(6): 573-6.*
9. *Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Resp J. 2014; 43(2): 343-73.*
10. *Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW et al. Pioneering a Paradigm Shift in Asthma Management: Remission as a Treatment Goal. Lancet Resp Med. 2024; 12(2): 96-9.*
11. *Hekking PW, Wener RR, Amelink M et al. The Prevalence of Severe Refractory Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(4): 896-902.*
12. *Akenroye A, McCormack M, Keet C. Severe Asthma in the US Population and Eligibility for mAb Therapy, J Allergy Clin Immunol 2020; 145(4): 1295-7.e1296.*
13. *Pelaia C, Pelaia G, Crimi C et al. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. Biomedicines. 2022; 10(5): 1064.*
14. *Porsbjerg CM, Menzies-Gow AN, Tran TN et al. Global Variability in Administrative Approval Prescription Criteria for Biologic Therapy in Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2022; 10(5): 1202-16.e1223.*
15. *Guilleminault L, Camus C, Raherison-Semjen C et al. Improvement in Severe Asthma Patients Receiving Biologics and Factors Associated With Persistent Insufficient Control: A Real-Life National Study. Ther Adv Respir Dis. 2023; 17: 17534666231202749.*
16. *Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M et al. Reduction of Daily Maintenance Inhaled Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab (SHAMAL): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 4 Study. Lancet. 2024; 403(10423): 271-81.*
17. *Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW et al. Disease--Modifying Anti-Asthmatic Drugs. Lancet. 2022; 399(10335): 1664-8.*
18. *Pfaar O, Bousquet J, Durham SR et al. One Hundred and Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Journey From Empiric Observation to Evidence. Allergy. 2022; 77(2): 454-68.*
19. *Durham SR, Shamji MH. Allergen Immunotherapy: Past, Present and Future, Nature Reviews. Immunology. 2023; 23(5): 317-28.*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

20. Larenas-Linnemann D, Morfin Maciel BM. How Can We Improve Our Use of Allergen Immunotherapy as a Treatment Option for Asthma and Severe Asthma? Expert Rev Respir Med. 2023; 17(8): 717-25.
21. Bumbacea RS, Boustani R, Panaitescu C et al. Mechanisms of Allergen Immunotherapy Supporting Its Disease-Modifying Effect. Immunotherapy. 2022; 14(8): 627-38.
22. Layhadi JA, Lalioti A, Palmer E et al. Mechanisms and Predictive Biomarkers of Allergen Immunotherapy in the Clinic. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2024; 12(1): 59-66.
23. Vignola AM, Bousquet J. Rhinitis and Asthma: A Continuum of Disease? Clin Exp Allergy. 2001; 31(5): 674-7.
24. Tsilochristou OA, Douladiris N, Makris M et al. Pediatric Allergic Rhinitis and Asthma: Can the March Be Halted? Paediatr Drugs. 2013; 15(6): 431-40.
25. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L et al. The Link Between Allergic Rhinitis and Allergic Asthma: A Prospective Population-Based Study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy. 2002; 57(11): 1048-52.
26. Hannikainen P, Kahn C, Toskala E. Allergic Rhinitis, Rhinosinusitis, and Asthma: Connections Across the Unified Airway. Otolaryngol Clin North Am. 2024; 57(2): 171-8.
27. Lindqvist M, Leth-Moller KB, Linneberg A et al. Natural Course of Pollen-Induced Allergic Rhinitis From Childhood to Adulthood: A 20-Year Follow Up. Allergy. 2024; 79(4): 884-93.
28. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA et al. Airway Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis. A Risk Factor for Asthma. Chest. 1987; 91(5): 671-4.
29. Anto JM, Sunyer J, Basagana X et al. Risk Factors of New-Onset Asthma in Adults: A Population-Based International Cohort Study. Allergy. 2010; 65(8): 1021-30.
30. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB et al. Childhood Allergic Rhinitis Predicts Asthma Incidence and Persistence to Middle Age: A Longitudinal Study. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(4): 863-9.
31. Shaaban R, Zureik M, Soussan D et al. Rhinitis and Onset of Asthma: A Longitudinal Population-Based Study. Lancet. 2008; 372(9643): 1049-57.
32. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE et al. Mucosal and Systemic Inflammatory Changes in Allergic Rhinitis and Asthma: A Comparison Between Upper and Lower Airways. Clin Exp Allergy. 2003; 33(5): 579-87.
33. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy: Multiple Suppressor Factors at Work in Immune Tolerance to Allergens. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(3): 621-31.
34. Arshad SH. Does Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis Prevent Asthma? Ann Allergy Asthma Immunol. 2022; 129(3): 286-91.
35. Simons FE. Allergic Rhinobronchitis: The Asthma-Allergic Rhinitis Link. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104(3 Pt 1): 534-40.
36. Moller C, Dreborg S, Lanner A et al. Oral Immunotherapy of Children With Rhinoconjunctivitis due to Birch Pollen Allergy. A Double Blind Study. Allergy. 1986; 41(4): 271-9.
37. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA et al. Immunotherapy With Partially Purified and Standardized Tree Pollen Extracts. IV. Results From Long-Term (6-Year) Follow-Up. Allergy. 1997; 52(9): 914-20.
38. Grembiale RD, Camporota L, Naty S et al. Effects of Specific Immunotherapy in Allergic Rhinitic Individuals With Bronchial Hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(6): 2048-52.
39. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific Immunotherapy Has Long-Term Preventive Effect of Seasonal and Perennial Asthma: 10-Year Follow-Upn on the PAT Study. Allergy. 2007; 62(8): 943-8.
40. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G et al. Effect of Immunotherapy on Asthma Progression, BHR and Sputum Eosinophils in Allergic Rhinitis. Allergy. 2004; 59(11): 1224-8.
41. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal Sublingual Immunotherapy Reduces the Development of Asthma in Children With Allergic Rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(4): 851-7.
42. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A et al. Preventive Effects of Sublingual Immunotherapy in Childhood: An Open Randomized Controlled Study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101(2): 206-11.
43. Peng H, Li CW, Lin ZB et al. Long-Term Efficacy of Specific Immunotherapy on House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis in China. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 149(1): 40-6.
44. Song W, Lin X, Chai R. Evaluation of Long-Term Effect for House Dust Mite Subcutaneous Immunotherapy for Patients With Allergic Rhinitis. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015; 50(8): 632-5.
45. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T et al. Results From the 5-Year SQ Grass Sublingual Immunotherapy Tablet Asthma Prevention (GAP) Trial in Children With Grass Pollen Allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(2): 529-38.e513.
46. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V et al. 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(7): 660-4.
47. Yang J, Lei S. Efficacy and Safety of Sublingual Versus Subcutaneous Immunotherapy in Children With Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2023; 14: 1274241.
48. Saturni S, Bellini F, Braido F et al. Randomized Controlled Trials and Real Life Studies. Approaches and Methodologies: A Clinical Point of View. Pulm Pharmacol Ther. 2014; 27(2): 129-38.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

49. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making – Beyond Randomized, Controlled Trials. N Engl J Med. 2017; 377(5): 465-75.
50. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E et al. Allergy Immunotherapy for Allergic Rhinitis Effectively Prevents Asthma: Results From a Large Retrospective Cohort Study. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136(6): 1511-6.
51. Devillier P, Wahn U, Zielen S et al. Grass Pollen Sublingual Immunotherapy Tablets Provide Long-Term Relief of Grass Pollen-Associated Allergic Rhinitis and Reduce the Risk of Asthma: Findings From a Retrospective, Real-World Database Subanalysis. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13(12): 1199-206.
52. Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X et al. Immunotherapy With Grass Pollen Tablets Reduces Medication Dispensing for Allergic Rhinitis and Asthma: A Retrospective Database Study in France. Allergy. 2019; 74(7): 1317-26.
53. Wahn U, Bachert C, Heinrich J et al. Real-World Benefits of Allergen Immunotherapy for Birch Pollen-Associated Allergic Rhinitis and Asthma. Allergy. 2019; 74(3): 594-604.
54. Jutel M, Bruggenjurgen B, Richter H et al. Real-World Evidence of Subcutaneous Allergoid Immunotherapy in House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. Allergy. 2020; 75(8): 2050-8.
55. Zieglmayer P, Devillier P, Richter H et al. Age-Specific Effects of Grass Pollen Allergen Immunotherapy in Reducing the Risk for New Onset Asthma: A Real-World Database Analysis. Allergy. 2023; 78(S111): 20.
56. Devillier P, Molimard M, Bergmann JF et al. A Successful Linkage of a Named Patient Products of Sublingual Immunotherapy-Dispensing Registry to French Healthcare Insurance Database (SNDS): Methodological Constitution of the EfficAPSI Cohort. Expert Rev Clin Immunol. 2023; 20(4): 405-12.
57. Demoly P, Molimard M, Bergmann JF et al. Impact of Liquid Sublingual Immunotherapy on Asthma Onset and Progression in Patients With Allergic Rhinitis: A Nationwide Population-Based Study (EfficAPSI Study). Lancet Regional Health Europe. 2024; 41: 100915.
58. Jutel M, Klimek L, Richter H et al. House Dust Mite SCIT Reduces Asthma Risk and Significantly Improves Long-Term Rhinitis and Asthma Control-A RWE Study. Allergy. 2024; 79(4): 1042-51.
59. Vogelberg C, Klimek L, Kruppert S et al. Long-Term Effects of Pollen Allergoid Tyrosine-Adsorbed Subcutaneous Immunotherapy on Allergic Rhinitis and Asthma. Clin Exp Allergy. 2024; 54(4): 253-64.
60. Gerstlauer M, Zieglmayer P, Richter H et al. Grass Pollen Allergen Immunotherapy Provides Long-Term Relief of Allergic Rhinitis and Asthma in Patients of all Age Classes: A Real World Dataset Analysis. Allergy. 2023; 78(S111): 20-1.
61. Schmitt J, Wustenberg E, Kuster D et al. The Moderating Role of Allergy Immunotherapy in Asthma Progression: Results of a Population-Based Cohort Study. Allergy. 2020; 75(3): 596-602.
62. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S et al. Double-Blind and Placebo-Controlled Study to Assess Efficacy and Safety of a Modified Allergen Extract of Dermatophagoides Pteronyssinus in Allergic Asthma. Allergy. 2005; 60(9): 1178-83.
63. Garcia-Robaina JC, Sanchez I, de la Torre F et al. Successful Management of Mite-Allergic Asthma With Modified Extracts of Dermatophagoides Pteronyssinus and Dermatophagoides Farinae in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118(5): 1026-32.
64. Jutel M, Rudert M, Kreimendahl F et al. Efficacy and Tolerability of a House Dust Mite Allergoid in Allergic Bronchial Asthma: A Randomized Dose-Ranging Trial. Immunotherapy. 2018; 10(13): 1149-61.
65. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F et al. Standardized Quality (SQ) House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet (ALK) Reduces Inhaled Corticosteroid Use While Maintaining Asthma Control: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(3): 568-75.e567.
66. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315(16): 1715-25.
67. Tanaka A, Tohda Y, Okamiya K et al. Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults With Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2020; 8(2): 710-20.e714.
68. Hoof I, Bonnelykke K, Stranzl T et al. Genetic and T2 Biomarkers Linked to the Efficacy of HDM Sublingual Immunotherapy in Asthma. Thorax. 2024; 79(4): 332-9.
69. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-Term Real--World Effectiveness of Allergy Immunotherapy in Patients With Allergic Rhinitis and Asthma: Results From the REACT Study, a Retrospective Cohort Study. Lancet Regional Health – Europe. 2022; 13: 100275.
70. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31(Suppl 25): 1-101.
71. Massanari M, Nelson H, Casale T et al. Effect of Pretreatment With Omalizumab on the Tolerability of Specific Immunotherapy in Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2): 383-9.
72. Larenas-Linnemann D, Wahn U, Kopp M. Use of Omalizumab to Improve Desensitization Safety in Allergen Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(3): 937.e932.
73. Lambert N, Guiddir T, Amat F et al. Pre-Treatment by Omalizumab Allows Allergen Immunotherapy in Children and Young Adults With Severe Allergic Asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2014; 25(8): 829-32.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03

74. *Lambert N, Guiddir T, Just J et al. Pretreatment by Omalizumab Allows Allergen-Specific Immunotherapy in Children and Young Adult With Severe Allergic Asthma. Clin Transl Allergy. 2015; 5: P1.*
75. *Stelmach I, Majak P, Jerzynska J et al. Children With Severe Asthma Can Start Allergen Immunotherapy After Controlling Asthma With Omalizumab: A Case Series From Poland Archives of Medical Science. 2015; 11(4): 901-4.*
76. *Mbuila C, Ponvert CL, Mangyanda LK et al. The Impact of Allergen-Specific Immunotherapy in a Polysensitized Child With Severe Respiratory Allergy Treated With Omalizumab. Revue Française d'Allergologie. 2016; 56: 603-7.*
77. *Carrier C, Demoly P, Caimmi D. Omalizumab and Allergen Immunotherapy: A Clinical Report and Review of the Literature. Revue des Maladies Respiratoires. 2019; 36(2): 191-6.*
78. *Gulsen A, Wallis S, Jappe U. Combination of Immunotherapies for Severe Allergic Asthma. J Asthma. 2021; 58(1): 75-8.*
79. *Bozek A, Rogala B, Miodonska M et al. Progressive Clinical Effects of the Combination Omalizumab and HDM – Allergen Immunotherapy in Asthma. J Asthma. 2023; 1-9: 532-8.*
80. *Olivieri B, Gunaydin FE, Corren J et al. The Combination of Allergen Immunotherapy and Biologics for Inhalant Allergies: Exploring the Synergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025; 134(4): 385-95.*

ORCID: Ł. Błażowski: https://orcid.org/0000-0002-6387-2768

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji
dr hab. n. med. Łukasz Błażowski
Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju
34-700 Rabka-Zdrój, ul. Profesora Rudnika 3B

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 21:53,03