

ORALNA IMUNOTERAPIJA ZA ALERGIJE NA HRANU

KATARINA BOGOVIĆ*

Alergije na hranu su značajan zdravstveni problem s rastućom prevalencijom i utjecajem na kvalitetu života pacijenata i njihovih obitelji. Incidencija je veća kod djece (5-8%) nego kod odraslih (1-3%). Dijagnoza alergije na hranu temelji se na kliničkoj anamnezi, kožnim i in vitro dijagnostičkim testovima, te na oralnom provokacijskom testu hranom, pri čemu se dvostruko slijepi, placebom kontrolirani test smatra zlatnim standardom u dijagnostici alergija na hranu. Osim u dijagnostičke svrhe ovaj test koristimo kao polaznu osnovu u pripremi za oralnu imunoterapiju (OIT), kako bi se utvrdio prag reakcije na određenu namirnicu. Oralna imunoterapija provodi se primjenom postupno rastućih doza alergene hrane u redovitim intervalima. Kod alergije na kravlje mlijeko, jaje i kikiriki, OIT-om se dokazano postiže desenzitizacija i tolerancija, odnosno podiže se prag tolerancije na nutritivne alergene. Uobičajena shema davanja uključuje fazu postupnog povećanja doze i fazu održavanja. Početna doza i svako povećanje doze daju se pod kliničkim nadzorom, dok se ostatak dnevnih doza tijekom faze povećanja doze i održavanja primjenjuje kod kuće. Medicinska sestra sudjeluje u pripremi pacijenta, pruža emocionalnu podršku, provodi nadzor tijekom provođenja OIT-a koji uključuje stalni monitoring vitalnih funkcija, pravovremeno prepoznavanje i bilježenje prvih simptoma alergijske reakcije, primjenjuje ordiniranu terapiju te provodi edukaciju pacijenata i obitelji o pravilnom načinu primjene OIT-a kod kuće, mjerama sigurnosti i provođenju eliminacijske dijeta. Svakom pacijentu na terapiji OIT-om propisuje se autoinjektor adrenalina, a prethodno se pacijent i/ili roditelj educira o pravilnoj uporabi i postupanju u slučaju anafilaksije. OIT se ističe kao jedina potencijalno kurativna metoda za liječenje alergije na hranu, suprotno dosadašnjim mjerama izbjegavanja alergena i simptomatskog liječenja alergijskih reakcija, čime se poboljšava učinkovitost i sigurnost tretmana nutritivnih alergija te unapređuje kvaliteta života djece oboljele od alergijskih bolesti.

Deskriptori: ORALNA IMUNOTERAPIJA, ALERGIJA NA HRANU, MEDICINSKA SESTRA

UVOD

Alergija na hranu hipersenzitivna je imunološka reakcija na komponente hrane, najčešće na proteine u hrani (1). Alergija

*Dječja bolnica Srebrnjak

Adresa za dopisivanje:
Katarina Bogović, mag.med.techn.
Dječja bolnica Srebrnjak
E-mail: kbogovic@bolnica-srebrnjak.hr

na hranu predstavlja veliki javnozdravstveni problem s povećanjem prevalencije tijekom posljednjih nekoliko desetljeća (2). Procjenjuje se da oko 6% djece ima alergiju na hranu, pri čemu su kravlje mlijeko, jaja, kikiriki i orašasti plodovi najčešći alergeni (3). Učestalost alergijskih reakcija na hranu može biti povezana s različitim faktorima, uključujući način prehrane, pripremu namirnica te kulturološke i socijalne čimbe-

nike karakteristične za pojedine zemlje i kulture. Alergijske reakcije na hranu jedan su od važnijih medicinskih problema jer su jedan od najčešćih uzroka za život opasne sistemske anafilaksije te jedan od najčešćih razloga traženja hitne medicinske pomoći. Nedostatak standardne skrbi koja podrazumijeva eliminacijsku dijetu te pripravnost autoinjektora adrenalina u slučaju alergijske reakcije, očituje se ne samo nedostatkom hranjivih tvari, financijskim opterećenjem, psihološkim i socijalnim poteškoćama već i posljedičnim teškim alergijskim reakcijama ponekad i sa smrtnim ishodom.

Rizik za pojavu teških alergijskih reakcija, kao i perzistiranje alergije na hranu i nakon djetinjstva, nametnuli su potrebu traženja drugih terapijskih opcija, pa tako i primjenu alergen-specifične oralne imunoterapije da bi se stimuliralo razvoj tolerancije na određenu namirnicu (4).

ORALNA IMUNOTERAPIJA

Oralna imunoterapija (OIT) je novi pristup u liječenju alergija na hranu koji se temelji na kontroliranoj i konstantnoj primjeni postupno rastućih doza alergena iz hrane oralnim putem, s ciljem povišenja praga reaktivnosti i/ili postizanja trajne tolerancije u bolesnika s trajnim alergijama na hranu (5, 6). OIT povećava količinu hrane koju pacijent može podnijeti sprječavajući alergijske simptome i smanjujući rizik od potencijalno opasnih alergijskih reakcija (7). Prema europskim smjernicama preporučuje se za liječenje alergija na mlijeko, jaje i kikiriki (8).

OIT je potencijalno indicirana za pacijente u dobi od 4 do 5 godina, s dokazanom IgE posredovanom alergijom na hranu i kod kojih mjere izbjegavanja nisu djelotvorne ili dovode do značajnih ograničenja u kvaliteti života pacijenta (7). IgE-posredovane reakcije na hranu mogu se manifestirati simptomima i znakovima koji se javljaju na jednom ili više sustava:

koži, gastrointestinalnom, respiratornom, kardiovaskularnom i/ili neurološkom (9).

Početni korak u dijagnosticiranju su anamnestički podaci čime se identificiraju alergeni, količina konzumirane hrane, vrijeme pojave simptoma nakon unosa hrane, dodatni čimbenici koji bi mogli utjecati na reakciju te pomogli u tumačenju kliničke relevantnosti rezultata testova. Daljnja dijagnostička obrada uključuje kožne testove (prick test i epikutani test) i in vitro dijagnostičke testove (određivanje specifičnog IgE na alergenske ekstrakte te pojedine komponente alergena, test aktivacije bazofila pojedinim alergenom- BAT).

Prije početka OIT-a potrebno je učiniti oralni provokacijski test. Zlatni je standard dvostruko slijepi, placebom kontrolirani oralni provokacijski test hranom kako bi se utvrdio prag reakcije na određenu namirnicu (5). Uobičajena shema davanja uključuje fazu postupnog povećanja doze (eng. build up) i fazu održavanja (5). Početna doza i svako povećanje doze daju se pod kliničkim nadzorom dok se ostatak dnevnih doza tijekom faze povećanja doze i terapije održavanja primjenjuje kod kuće (5).

Većina pacijenata tijekom OIT-a razvije nuspojave koje su obično blage, ali mogu se pojaviti i sistemske reakcije, uključujući anafilaksiju koja može ugroziti život (7). Neki pacijenti mogu razviti eozinofilni ezofagitis (EoE), no još nije jasno je li EoE uzrokovan terapijom, a obično nestaje nakon prekida OIT-a (5). Alergijske reakcije se uglavnom događaju tijekom faze povećanja doze i s vremenom postaju manje učestale (10). Najčešće alergijske reakcije su oralni svrbež ili otekline, perioralna urtikarija, mučnina, povraćanje, abdominalna bol i disfagija (10). Određeni čimbenici kao što su konzumacija hrane natašte, nepridržavanje eliminacijske dijetete, tjelesna aktivnost, infekcije, uzimanje lijekova, menstrualni ciklus te nedovoljna kontrola

astme ili alergijskog rinitisa, mogu povećati rizik za nastanak reakcije, posebno tijekom faza održavanja OIT-a (7, 11, 12). Navedeni čimbenici rizika povezani su s 13% svih reakcija tijekom OIT-a (13).

Istražen je učinak omalizumaba radi smanjenja rizika od alergijskih reakcija, posebno anafilaksije, što ukazuje na olakšavanje brze desenzibilizacije i poboljšanje tolerancije, uz značajno smanjenje stope reakcija po dozi, broja reakcija koje zahtijevaju liječenje i njihove ozbiljnosti, kako tijekom faze eskalacije tako i tijekom održavanja (14).

OIT je dugotrajan i izazovan proces za pacijente i njihovu obitelj, traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina i zahtijeva svakodnevnu konzumaciju hrane koju su pacijenti naučili izbjegavati (15). Također, pacijenti često razvijaju averziju prema mirisu, okusu i/ili teksturi hrane koja se koristi tijekom OIT-a (16).

Konačni učinak OIT-a je modulacija imunskog odgovora i postizanje tolerancije što znači konzumaciju normalne porcije alergene hrane bez alergijske reakcije unatoč prestanku primjene alergena (5, 7). Razdoblje potrebno za uspostavu prave učinkovitosti, nakon prestanka OIT, još nije definirano. Na temelju trenutnih dokaza, cilj koji je lakše dostići tijekom liječenja je desenzitizacija, što se odnosi na reverzibilni ili djelomično reverzibilni klinički odgovor koji ovisi o kontinuiranoj izloženosti alergenu (7, 14, 17). Viši prag alergije na hranu može smanjiti rizik od reakcija koje se događaju zbog nenamjernog izlaganja alergenu.

INTERVENCIJE MEDICINSKE SESTRE TIJEKOM PROVOĐENJA ORALNE IMUNOTERAPIJE

OIT provodi u bolnicama posebno, za provođenje oralno imunoterapije, educirano zdravstveno osoblje. Medicinska sestra je važan dio tog tima koja je upo-

znata s protokolom provođenja, mogućim nuspojavama i alergijskim reakcijama te algoritmom zbrinjavanja kod anafilaktičke reakcije.

Sestrinske intervencije:

- Kod prijema prikupiti anamnestičke podatke o prijašnjim reakcijama na alergenu namirnicu, promatrati opće stanje pacijenta, procijeniti stanje kože, izmjeriti vitalne funkcije.
- Tijekom fizikalnog pregleda dokumentirati prisutnost hropaca, pogoršanje ekcema, alergijskog rinitisa, astme, urtikarije, značajnih oralnih lezija ili drugih aktivnih bolesti (18). Pacijent tijekom svake posjete obavlja testove plućne funkcije.
- Pacijenta smjestiti u bolesničku sobu s centralnim priključkom za kisik, pripremiti na dohvrat ruke antišok terapiju.
- Pacijentu i roditeljima treba detaljno objasniti postupak te ih upozoriti na moguće reakcije tijekom postupka te da odmah upozore ukoliko dijete osjeti neke smetnje ili razvije simptome. Važno je da se pacijent osjeća ugodno i bude opušteno, kako se simptomi anksioznosti ili straha ne bi zamijenili sa neželjenom reakcijom.
- Nakon primjene OIT-a monitorirati pacijenta, mjeriti vitalne funkcije, kontinuirano promatrati stanje pacijenta, pravovremeno uočiti i dokumentirati pojavu simptoma i znakova alergijske reakcije te o tome obavijestiti liječnika.
- U zbrinjavanju pacijenata s alergijskom reakcijom i anafilaksijom, medicinska sestra prati opće stanje, mjeri vitalne funkcije, uočava simptome i znakove, te primjenjuje ordiniranu terapiju. Prema smjernicama EAACI-a, prva linija u zbrinjavanju anafilaksije je intramuskularna primjena adrenalina, a ostale

mjere kao što su primjena oksigenoterapije, intravenska nadoknada tekućine, antihistaminici, inhalacije beta2 agonistima dodatna su terapija (19). Glukokortikoidi se često primjenjuju u anafilaksiji, međutim, dokazi o njihovoj učinkovitosti su ograničeni, a kod djece mogu imati nepoželjne posljedice (19). Potrebno je dokumentirati i zabilježiti primijenjenu terapiju i poduzete intervencije.

- Promatrati pacijenta barem 4 sata nakon završetka terapije, zbog moguće pojave odgođenih reakcija.

EDUKACIJA

Edukacija je značajna intervencija medicinske sestre i važan dio sveukupnog liječenja. Bitno je kod provođenja educirati roditelja i pacijenta o samom načinu provođenja, ali i pravilima pridržavanja tijekom i nakon primjene doze. Alergena hrana se obično uzima u isto doba dana, nakon obroka ili obilnog međuobroka (20). Alergen uključen u OIT strogo se izbjegava u prehrani. Izbjegavati treba tjelesne aktivnosti 1 sat prije i 2-4 sata nakon primjene OIT (18). potrebno je izbjegavati tople kupke 30 min prije i 2 sata nakon primjene doze. Pacijenti i obitelj trebali bi na vrijeme prepoznati simptome i znakove alergijske reakcije kako bi pravovremeno primijenili odgovarajuću terapiju i zbog toga prolaze edukaciju o mjerama samopomoći u slučaju anafilaksije, uključujući i primjenu autoinjektora adrenalina. Pacijenti trebaju biti svjesni rizičnih situacija u kojima dolazi do izlaganja alergenu (npr. u restoranu) i upućeni kako ispravno protumačiti naljepnice sa sastavom namirnica na prehrambenim proizvodima. Osim pregledavanja naljepnica na prehrambenim proizvodima pacijenti trebaju osvijestiti i mogućnost križne kontaminacije ili nenamjernog prijenosa alergene hrane na hranu koja izvorno nije sadržavala alergen.

ZAKLJUČAK

Oralna imunoterapija ima potencijal značajno povećati sigurnosni prag i eliminirati strah od slučajne konzumacije i teške alergijske reakcije. OIT doprinosi učinkovitijem i sigurnijem tretmanu nutritivnih alergija te podiže kvalitetu života pacijenata i obitelji. Ključna je edukacija, motivacija i pridržavanje uputa, kako bi se osigurala učinkovitost i sigurnost provođenja OIT-a. Budući da je OIT dugotrajan proces s mogućim nuspojavama, pacijenti i njihove obitelji moraju biti izuzetno posvećeni načinu liječenja. Sposobnost i znanje medicinske pri kliničkom rasuđivanju, detaljno poznavanje postupnika te objektivno prepoznavanje i razlikovanje očekivanih i akutnih simptoma iznimno su važni za uspješnu provedbu OIT-a. Medicinska sestra ima važnu ulogu u pružanju skrbi i provođenju odgovarajuće edukacije za pacijenta, obitelj, blisku rodbinu i skrbnike. Edukacija obuhvaća informiranje o mjerama za izbjegavanje alergena u hrani, o prepoznavanju simptoma alergijske reakcije, indikacijama i instrukcijama za primjenu autoinjektora adrenalina i druge specifične terapije.

LITERATURA

1. Turkalj M, Mrkić I. Alergijske reakcije na hranu. *Liječ Vjesn.* 2012; 134: 5-6.
2. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland M, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data 1998-2018. *BMJ.* 2021; 251: 372.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta analysis. *Allergy.* 2014; 69 (8): 992-1007.
4. Kobal I.M, Turkalj M, Erceg D. Alergen Specifična Imunoterapija u liječenju alergijskih bolesti. *Paediatr Croat,* 2019; 63.
5. Navratil M, Bandić D, Čavčić A, Kljaić Bukvić B, Ivković Jureković I, Pelčić, G, et al. Alergenska imunoterapija u alergijskim bolestima. *Liječ Vjesn.* 2023; 145 (5): 95-108.

6. Bégin P, Chan ES, Kim H, Wagner M, Cellier MS, Favron-Godbout C, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020; 16: 1-45.
7. Pajno GB, Fernandez Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro Lozano M, et al. EAAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy.* 2018; 73 (4): 799-815.
8. Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis as a side effect of food oral immunotherapy. *Medicina.* 2020; 56 (11): 618.
9. Riggioni C, Agache I, Akdis M, Alvarez perea A, Alvaro lozano M, Ballmer weber B, et al. EAAACI guidelines on the diagnosis of IgE mediated food allergy. *Allergy.* 2023; 78: 3057-3076.
10. Sabouraud M, Bierné P, Andre-Gomez SA, Villard-Truc F, Corréard AK, Garnier L, et al. Oral immunotherapy in food allergies: A practical update for pediatricians. *Arch Pediatr.* 2021; 28 (4): 319-24.
11. Wasserman RL, Jones DH, Windom HH. Oral immunotherapy for food allergy: the FAST perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (3): 272-5.
12. Patel N, Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Risk Factors for Adverse Reactions During OIT. *Curr Treat Options Allergy.* 2019; 6: 164-74.
13. Braun C, Caubet JC. Food oral immunotherapy is superior to food avoidance-CON. *Ann Allerg Asthma Im.* 2019; 122 (6): 569-71.
14. Leonard SA, Laubach S, Wang J. Integrating oral immunotherapy into clinical practice. *J Allergy Clin Immun.* 2021; 147 (1): 1-13.
15. Rigbi NE, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Golobov, K, Elizur A. Changes in patient quality of life during oral immunotherapy for food allergy. *Allergy.* 2017; 72 (12): 1883-90.
16. Russell AF, Cooke AJT, Kagan O, Stieb ES. Multifaceted role of the registered nurse on an oral immunotherapy clinical team. *J Food Allergy (USA).* 2022; 4 (2): 78-85.
17. Dunn Galvin A, Deschildre A, Greenhawt M, Schnadt S, Riggioni C, Remington BC, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAAACI task force. *Allergy.* 2024
18. Wasserman RL, Factor J, Windom HH, Abrams M, Begin, P, Chan ES, et al. An approach to the office-based practice of food oral immunotherapy. *J Aller CI Imm-Pract.* 2021; 9 (5): 1826-38.
19. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvi A, Garvey LH, et al. EAAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77 (2): 357-77.
20. Leonard SA, Laubach S, Wang J. Integrating oral immunotherapy into clinical practice. *J Allergy Clin Immun.* 2021; 147 (1): 1-13.

Summary

ORAL IMMUNOTHERAPY FOR FOOD ALLERGIES

Katarina Bogović

Food allergies represent a significant health issue with a growing prevalence and significant impact on the quality of life for patients and their families. The incidence is higher in children (5-8%) than in adults (1-3%). Diagnosis of food allergy is based on clinical history, skin and in vitro diagnostic tests, and oral food challenge test, with the double-blind, placebo-controlled test is considered the gold standard in food allergy diagnosis. Additionally, it is used as a starting point for preparing for oral immunotherapy (OIT) to determine the reaction threshold to a specific food. Oral immunotherapy involves the gradual administration of increasing doses of allergenic food at regular intervals. In allergies to cow's milk, egg, and peanuts, OIT has been shown to achieve desensitization and tolerance, thereby raising the threshold for tolerance to food allergens. The typical dosing regimen includes a phase of gradual dose escalation and a maintenance phase. The initial dose and each dose escalation are administered under clinical supervision, while the remaining daily doses during the escalation and maintenance phases are administered at home. The role of a nurse includes patient preparation, providing emotional support, conducting monitoring during OIT which involves continuous monitoring of vital functions, timely recognition and recording of initial symptoms of allergic reactions, administering prescribed therapy and provide education to patients and families on the proper administration of OIT at home, safety measures, and implementation of an elimination diet. Each patient undergoing OIT is prescribed an epinephrine auto-injector; and it is crucial to educate the patient or parents about its correct usage and familiarize them with the action plan in case of anaphylaxis. OIT stands out as the only potentially curative method for treating food allergies, contrary to previous measures of allergen avoidance and symptomatic treatment of allergic reactions, thereby improving the effectiveness and safety of nutritional allergy treatment and enhancing the quality of life for children suffering from allergic diseases.

Descriptors: ORAL IMMUNOTHERAPY, FOOD ALLERGY, NURSE