

CZU: 615.37:616-056.3:576.8.097.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.28>

IMUNOTERAPIA ALERGEN-SPECIFICĂ ÎN RINITA ALERGICĂ: ROL, MECANISME ȘI EFICACITATE CLINICĂ

Corina ROTARU-LUNGU¹, dr. în șt. med.,

Larisa PROCOPIȘIN¹, dr. în șt. med., conf. cercetător,

Tatiana GORELCO², dr. în șt. med., conf. cercetător,

¹IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: korina_rotaru@yahoo.com

Rezumat.

Lucrarea oferă o analiză actualizată a datelor disponibile referitoare la eficacitatea clinică, profilul de siguranță, indicațiile și modalitățile de implementare în practică ale imunoterapiei alergen-specifice (AIT). Sunt evidențiate mecanismele imunologice implicate, inclusiv tranziția de la un răspuns proinflamator de tip Th2 la un profil imunologic tolerant. De asemenea, se subliniază rolul AIT în reducerea simptomelor, diminuarea necesarului de medicație, prevenirea progresiei bolii și îmbunătățirea calității vieții.

Cuvinte cheie: rinita alergică, imunoterapie cu alergen, SCIT, SLIT, toleranță imunologică, limfocite T reglatoare, IgG4, IgA, eficiență clinică, ARIA, EAACI, medicină personalizată.

Summary. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis: role, mechanisms, and clinical efficacy.

This paper provides an updated analysis of the available data on the clinical efficacy, safety profile, indications, and practical implementation of allergen-specific immunotherapy (AIT). The immunological mechanisms are described, highlighting the shift from a Th2-driven proinflammatory response to a tolerant immunologic profile. The role of AIT in reducing symptoms, decreasing medication use, preventing disease progression, and improving quality of life is emphasized.

Keywords: allergic rhinitis, allergen immunotherapy, SCIT, SLIT, immune tolerance, regulatory T cells, IgG4, IgA, clinical efficacy, ARIA, EAACI, personalized medicine.

Резюме. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините: роль, механизмы и клиническая эффективность.

В данной работе представлен обновлённый анализ имеющихся данных о клинической эффективности, профиле безопасности, показаниях практического применения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Описаны иммунологические механизмы, включая переход от провоспалительного ответа типа Th2 к толерантному иммунологическому профилю. Подчёркнута роль АСИТ в уменьшении симптомов, снижении потребности в лекарственной терапии, профилактике прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, SCIT, SLIT, иммунная толерантность, регуляторные Т-клетки, IgG4, IgA, клиническая эффективность, ARIA, EAACI, персонализированная медицина.

Introducere.

Rinita alergică (RA) este o afecțiune inflamatorie cronică a mucoasei nazale, mediată imunologic prin anticorpi IgE, cu o prevalență estimată de până la 40% în populația generală [6]. Manifestările clinice caracteristice – rinoree, congestie nazală, prurit și strănut – afectează semnificativ calitatea vieții, somnul și performanța academică sau profesională [5].

RA se asociază frecvent cu alte afecțiuni atopice, în special astmul bronșic și dermatita atopică, având un impact considerabil asupra sănătății publice prin costuri directe și indirecte crescute [1, 19]. Din

punct de vedere patogenetic, boala este declanșată de expunerea la alergeni inhalați și se caracterizează printr-un răspuns imun de tip Th2 la nivelul mucoasei respiratorii. Diagnosticul se stabilește prin corelarea tabloului clinic cu demonstrarea sensibilizării IgE-specifice la alergeni relevanți, utilizând teste cutanate sau metode serologice [8-10, 30].

În ultimele decenii, ghidurile internaționale au introdus noțiunile de rinoconjunctivită alergică severă (SARC) și forma ei refractară (R-SARC), pentru a descrie pacienții cu simptomatologie intensă și răspuns insuficient la tratamentele convenționale [17, 26].

Terapia de primă linie include antihistaminice orale și corticosteroizi intranazali, iar opțiunile de a doua linie includ antagoniștii receptorilor leucotrienici. Aceste medicamente controlează simptomele, dar nu influențează evoluția naturală a bolii.

Prin urmare, imunoterapia alergen-specifică (AIT) reprezintă singura intervenție capabilă să modifice cursul natural al bolii. AIT este o metodă de tratament a afecțiunilor alergice IgE-mediate ale căilor respiratorii, în special astmul bronșic și rinita alergică, bazată pe administrarea de lungă durată a alergenilor etiologici relevanți, cu scopul de a induce toleranța imunologică la expunerile repetate. Ea reduce hiperreactivitatea bronșică, contribuie la obținerea controlului bolii, favorizează remisia, previne apariția unei noi sensibilizări și împiedică progresia rinitei alergice către astmul alergic.

AIT constă în administrarea controlată a dozelor progresiv crescânde de alergen, cel mai frecvent pe cale subcutanată (SCIT) sau sublinguală (SLIT), metode recomandate de ghidurile EAACI, ARIA și EUFOREA. Alegerea formei de administrare se face individualizat, în funcție de particularitățile pacientului [2, 6, 19, 24].

Totuși, o proporție semnificativă de pacienți rămâne insuficient controlată, în principal din cauza automedicației, a aderenței scăzute și a accesului limitat la servicii specializate. Aceste provocări justifică necesitatea unei abordări integrate, personalizate și cu accent pe educația pacientului, pentru optimizarea managementului rinitei alergice [8, 10, 30].

Scopul cercetării.

Lucrarea urmărește analiza datelor actuale privind mecanismele imunologice, eficacitatea clinică și profilul de siguranță ale imunoterapiei alergen-specifice în rinita alergică, precum și evidențierea rolului acestei intervenții în prevenirea progresiei bolii și integrarea ei în managementul personalizat, în concordanță cu recomandările EAACI, ARIA și EUFOREA.

Materiale și metode.

Lucrarea a fost elaborată pe baza unei sinteze critice a literaturii de specialitate, incluzând studii clinice randomizate, meta-analize și ghiduri internaționale publicate în perioada 1999–2024. Sursele bibliografice au fost identificate prin căutarea sistematică în bazele de date biomedicale PubMed, Scopus și Web of Science, folosind termeni precum „allergen immunotherapy”, „allergic rhinitis”, „SCIT”, „SLIT”, „immune tolerance” și „clinical efficacy”. Au fost incluse lucrări care au abordat

mecanismele imunologice, eficacitatea clinică, profilul de siguranță și indicațiile imunoterapiei alergen-specifice în rinita alergică.

Rezultate și discuții.

Analiza este structurată pe etape, prezentând succesiv mecanismele imunologice, eficacitatea clinică și aspectele practice ale AIT în rinita alergică.

Mecanismele de acțiune ale imunoterapiei alergen-specifice.

AIT reprezintă în prezent singura abordare terapeutică ce permite intervenția asupra mecanismelor fundamentale ale reacției alergice, având potențialul de a modifica traiectoria naturală a bolilor IgE-mediate, cum sunt rinita alergică, astmul alergic sau alerggia la veninuri. Răspunsul clinic favorabil observat în urma AIT reflectă o reconfigurare complexă și graduală a reactivității imune, care debutează cu efecte precoce asupra celulelor efectoare și se consolidează prin mecanisme imunoregulatorii pe termen lung [2, 19, 27].

În fazele inițiale ale tratamentului, reactivitatea mastocitelor și bazofilelor – celulele-cheie ale reacțiilor alergice imediate – scade progresiv. Aceste celule, responsabile de eliberarea rapidă a mediatorilor inflamatori (histamină, leucotriene) la contactul cu alergenul, devin mai puțin sensibile la expuneri ulterioare.

Fenomenul se asociază cu reducerea receptorilor de înaltă afinitate pentru IgE de pe suprafața celulară și cu scăderea nivelurilor serice de IgE, ceea ce ridică pragul de activare celulară și diminuează intensitatea simptomelor clinice încă din primele săptămâni de terapie [12, 23, 29]. Pe durata tratamentului apar modificări persistente ale răspunsului imun adaptativ. Administrarea repetată a dozelor controlate de alergen determină tranziția de la un profil proinflamator, dominat de limfocitele T helper 2 (Th2), către un răspuns imun echilibrat, susținut de activarea limfocitelor T reglatoare (T reg). Acestea secretă mediatori antiinflamatori – IL-10, TGF- β și IL-35 – care suprimă activitatea Th2, concomitent cu stimularea producției de IFN- γ , ce indică o orientare spre un răspuns de tip Th1 [9, 27].

De asemenea, AIT duce la reducerea activității limfocitelor T helper, implicate în inducerea IgE, și la instalarea anergiei în celulele T specifice alergenului, toate acestea fiind susținute prin modificări epigenetice stabile, precum demetilarea genei FoxP3, marker al funcției T reg [20, 29].

Un alt aspect esențial al răspunsului terapeutic este inducerea anticorpilor IgG4 și IgA specifici alergenului, care perturbă recunoașterea antigenică mediată de IgE. Acești anticorpi blocați împiedică

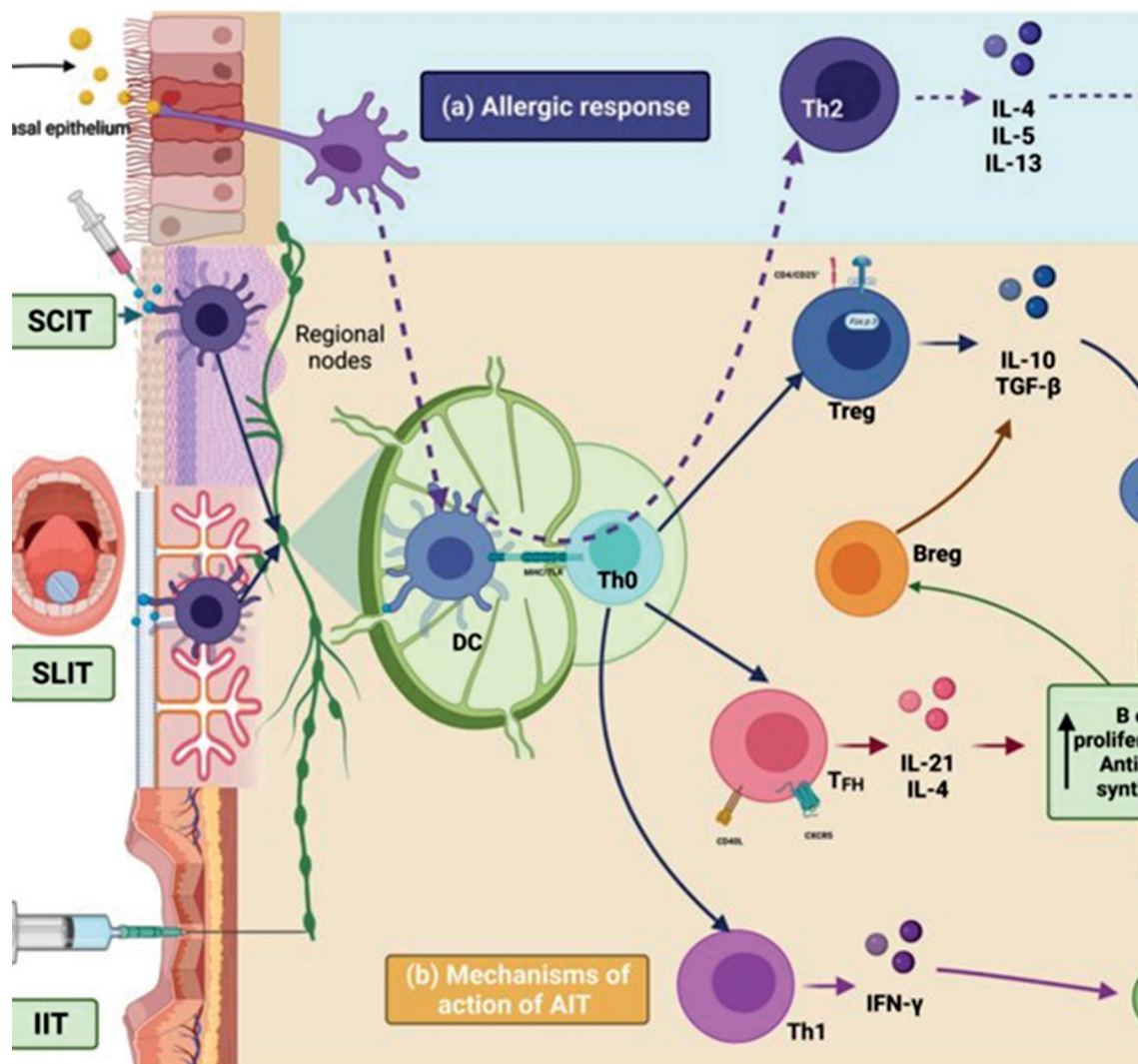


Figura 1. Schema mecanismelor imunologice induse de imunoterapia alergen-specifică (SCIT și SLIT). AIT determină reorientarea de la un profil proinflamator Th2 către celule T reglatoare și Th1, inducerea toleranței, suprimarea IgE și stimularea producției de anticorpi blocanți IgG4/IgA [23].

formarea complexelor IgE–alergen și, astfel, previn activarea cascadei inflamatorii. IgG4 are proprietăți antiinflamatorii intrinseci, iar IgA protejează mucoasele prin neutralizarea precoce a alergenului. Persistența acestor izotipuri după încheierea terapiei indică o toleranță imună consolidată [12, 16, 29].

La nivelul celulelor prezentatoare de antigen, în special a celulelor dendritice, se produc transformări funcționale importante sub influența AIT. Aceste celule, anterior implicate în amplificarea răspunsului alergic, dezvoltă un profil imun tolerogen, exprimând molecule precum IL-10 și IL-27 și favorizând diferențierea limfocitelor T naive în T reg. Schimbările fenotipice sunt însoțite de modificări epigenetice la nivelul genelor-cheie ale reglării imune, ceea ce menține un microambient imun favorabil toleranței pe termen lung [9, 23].

Un element distinctiv al AIT este capacitatea de a induce memorie imunologică cu caracter protector.

Persistența limfocitelor T reglatoare cu fenotip stabil și menținerea anticorpilor blocanți în circulație contribuie la o reactivitate diminuată la alergen, chiar și după încheierea tratamentului. Această adaptare imunologică reduce riscul de recăderi, scade dependența de medicația simptomatică și limitează progresia bolii către forme mai severe, cum este astmul. Astfel, imunoterapia nu doar ameliorează simptomatologia existentă, dar restructurează în profunzime răspunsul imun al pacientului, conferind un efect preventiv și stabilizator în evoluția patologiei alergice [17, 31].

Eficiența clinică a imunoterapiei cu alergen: dovezi și considerații practice.

AIT și-a demonstrat eficiența clinică într-un număr mare de studii controlate randomizate și meta-analize, atât în rinita alergică sezonieră, cât și perenă. Imunoterapia subcutanată, cât și imunoterapia sublinguală s-au dovedit superioare față

de tratamentul simptomatic standard, în reducerea intensității simptomelor nazale și oculare, precum și în scăderea necesarului de medicație antialergică. În anumite studii comparative directe, AIT a demonstrat o eficacitate clinică superioară corticosteroizilor intranazali și antagoniștilor receptorilor leucotrienici, în special în evaluările efectuate pe termen lung [15, 26].

Publicarea ghidului EAACI privind imunoterapia alergen-specifică oferă date actualizate, fundamentate pe analize sistematice și meta-analize ale studiilor disponibile, care evaluează eficiența clinică, cost-eficiența și profilul de siguranță al AIT în rinita alergică și astm. Rezultatele acestor evaluări indică faptul că AIT asigură o ameliorare semnificativă a simptomatologiei, reduce necesarul de medicație simptomatică și atenuează manifestările caracteristice rinitei alergice [1, 13-14, 22]. La pacienții cu astm bronșic alergic, AIT poate determina o reducere substanțială a simptomelor și a consumului de medicamente pe termen scurt. În prezent, atât administrarea sublinguală, cât și cea subcutanată a AIT sunt considerate sigure, asociate cu o incidență scăzută a reacțiilor adverse locale și sistemice, cu o tolerabilitate superioară pentru forma sublinguală [1, 13-14]. Un avantaj major al AIT în gestionarea pacienților cu rinita alergică este reprezentat de prevenirea apariției astmului și reducerea riscului de dezvoltare a unor noi sensibilizări [8].

Analizele de tip cost-beneficiu evidențiază că AIT prezintă un avantaj economic considerabil comparativ cu farmacoterapia simptomatică, în special după 3-5 ani de la inițiere, unele evaluări extinzând acest interval până la 7-10 ani [1, 13, 19]. Cost-eficiența AIT se datorează nu doar reducerii cheltuielilor directe pentru medicamente și consultații, dar și diminuării poverii globale a bolii: ameliorarea calității vieții, reducerea absenteismului școlar și profesional, precum și creșterea productivității pacienților [13, 18-19, 31].

Pe lângă dovezile clinice, succesul imunoterapiei depinde în mare măsură de aplicarea standardizată și durabilă în practica medicală.

AIT este singura intervenție terapeutică documentată ca având efect asupra mecanismelor patogenetice ale bolilor alergice IgE-mediate și este indicată pacienților cu rinita alergică moderat-severă, cu simptome persistente și clinic relevante, în pofida tratamentului farmacologic adecvat. Candidatul ideal este pacientul motivat să reducă utilizarea cronică a medicației simptomatice și să obțină un control superior al bolii, la care diagnosticul a fost confirmat prin demonstrarea sensibilizării IgE-mediate corelate cu tabloul clinic [2-3, 19].

O condiție esențială pentru inițierea terapiei este confirmarea unei sensibilizări IgE-mediate, clinic relevante, prin prick test cutanat sau prin determinarea serică a IgE specifice, corelată cu simptomatologia. Terapia se efectuează exclusiv cu produse aprobate și certificate pentru alergenul cauzal (polenuri de graminee sau arbori, acarieni din praful de casă, mucegaiuri, epitelii de animale) [15]. În cazul alergiei sezoniere, tratamentul se inițiază preferabil în perioada de remisie, inclusiv cea obținută medicamentos. AIT poate fi administrată la copii începând cu vârsta de 5 ani, având efecte profilactice importante, precum prevenirea progresiei rinitei alergice către astm bronșic și limitarea extinderii spectrului de sensibilizare [5, 16].

Indicația principală pentru inițierea imunoterapiei alergen-specifice este reprezentată de rinita alergică moderat-severă, cu simptome persistente sau intermitente, clinic semnificative, care persistă în pofida administrării corecte a tratamentului farmacologic. Imunoterapia se efectuează exclusiv cu preparate standardizate și aprobate pentru alergenul cauzal – precum polenurile de graminee și arbori, acarieni, mucegaiurile sau epitelii de animale - inițierea fiind recomandată în afara perioadelor de expunere naturală intensă, preferabil în remisie [5, 9, 16].

Există însă situații în care administrarea AIT este contraindicată, acestea variind de la circumstanțe cu risc major, ce impun evitarea absolută a terapiei, până la condiții în care decizia se bazează pe o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu.

Printre contraindicațiile absolute se numără astmul sever sau necontrolat, neoplaziile active, bolile autoimune sistemice active și necontrolate, precum și sarcina la momentul inițierii tratamentului (cu posibilitatea continuării acestuia dacă a fost deja început și este bine tolerat). În sfera contraindicațiilor relative se includ astmul parțial controlat, tratamentul concomitent cu beta-blocante, bolile cardiovasculare severe, afecțiunile autoimune sistemice în remisie sau cele organ-specifice, tulburările psihiatrice, imunodeficiențe, aderența scăzută la tratament – mai ales în cazul imunoterapiei sublinguale autoadministrate – și antecedentele de reacții sistemice severe la AIT [6, 7, 26].

Stabilirea indicațiilor și excluderea situațiilor cu risc crescut sunt esențiale pentru inițierea în siguranță a imunoterapiei alergen-specifice. Respectarea acestor standarde, împreună cu evaluarea individualizată a pacientului, asigură aplicarea eficientă a terapiei. Înțelegerea și aplicarea strictă a acestor criterii sunt cruciale pentru desfășurarea tratamentului în condiții optime de siguranță și eficiență [4, 8, 24].

Pe lângă aceste elemente, este esențială luarea în considerare a factorilor care pot crește riscul de reacții adverse. Printre aceștia, astmul necontrolat rămâne principalul determinant al reacțiilor sistemice severe, fiind urmat de sensibilizarea multiplă cu expunere sezonieră intensă, inițierea sau continuarea tratamentului în perioade de expunere naturală crescută la alergen, nerespectarea protocolului de administrare prin creșterea prea rapidă a dozelor sau omiterea etapelor de ajustare, comorbiditățile cardiovasculare severe, administrarea concomitentă de β -blocante și complianța insuficientă a pacientului, mai ales în formele de tratament la domiciliu. Evaluarea atentă a acestor factori, înainte și în timpul terapiei, este esențială pentru un raport optim eficacitate-siguranță [12, 30].

Aplicarea cu succes a AIT presupune existența unei infrastructuri clinice adecvate, a personalului instruit și a unei colaborări active medic-pacient, bazată pe informare, încredere și implicarea activă a pacientului. Educația pacientului și respectarea riguroasă a protocolului terapeutic sunt esențiale pentru maximizarea eficacității și siguranței tratamentului [27].

În prezent, sunt disponibile mai multe tipuri de imunoterapie alergen-specifică, cele mai frecvent utilizate fiind administrarea pe cale subcutanată (SCIT) și sublinguală (SLIT). Metodele aflate încă în dezvoltare includ administrarea intranasală, epicutanată sau intralimfatică [9, 21].

AIT este recomandată sub formă continuă, cuprinzând o fază de inițiere și una de menținere. Etapa inițială presupune utilizarea unor doze progresiv crescânde de preparat alergenico până la atingerea dozei țintă, urmată de faza de menținere, caracterizată prin rapeluri administrate la intervale de 4-8 săptămâni [13]. În acest interval, expunerea repetată la dozele standardizate de alergen determină remodelarea răspunsului imun, inducerea toleranței imunologice și, implicit, un control superior al bolilor alergice [28].

Aplicarea sub formă injectabilă necesită cunoștințe specializate în alergologie, supraveghere post-injecție într-un cadru sigur, protocele clare de intervenție în caz de reacții adverse și disponibilitatea echipamentelor de urgență. Pentru SLIT, deși tratamentul se efectuează la domiciliu, inițierea și instruirea pacientului trebuie realizate sub supraveghere medicală, iar monitorizarea să rămână constantă [5, 27].

Pentru a facilita comparația dintre principalele forme de administrare a imunoterapiei alergeno-specifice și pentru a sprijini decizia clinică individualizată, tabelul următor sintetizează

diferențele esențiale dintre imunoterapia subcutanată și cea sublinguală [2-3, 19, 26].

Tabel 1.

Comparație între imunoterapia subcutanată și imunoterapia sublinguală în tratamentul rinitei alergice.

Caracteristici	SCIT (imunoterapie subcutanată)	SLIT (imunoterapie sublinguală)
Calea de administrare	Injectii subcutanate, în cabinet medical	Administrare sublinguală, de obicei la domiciliu
Supervizare medicală	Presupune supraveghere la fiecare administrare	Doar prima doză sub supraveghere; ulterior autoadministrare
Frecvența administrării	Inițial săptămânal, apoi lunar în faza de menținere	Zilnic, pe toată durata terapiei
Durata tratamentului	3-5 ani	3-5 ani
Eficacitate clinică	Documentată prin numeroase studii clinice și meta-analize	Eficacitate comparabilă cu SCIT în majoritatea studiilor
Siguranță	Risc mai mare de reacții sistemice (anafilaxie rar)	Risc mai mic de reacții sistemice; reacții locale frecvente (orale)
Aderență la tratament	Mai scăzută din cauza vizitelor frecvente la medic	Mai bună, dar depinde de complianța pacientului
Costuri	Costuri inițiale mai mari (inclusiv vizite medicale)	Costuri mai reduse
Accesibilitate	Limitată în unele centre, necesită personal instruit	Mai accesibilă, mai ales în zone fără centre specializate
Indicații aprobate	Acarieni, polenuri, veninuri de insecte, etc.	Mai ales acarieni și polenuri
Avantaje suplimentare	Doze exacte, controlate medical	Mai puțin invaziv, convenabil pentru copii și adulți activi

Comunicarea eficientă între medic și pacient joacă un rol fundamental în aderența și succesul terapiei. Pacientul trebuie să înțeleagă scopul tratamentului (modificarea cursului natural al bolii, nu doar ameliorarea simptomelor), durata minimă recomandată (cel puțin trei ani), posibilele reacții adverse, importanța continuității și diferențele dintre cele două căi de administrare (SCIT vs SLIT).

Furnizarea de materiale explicative scrise sau video și adaptarea limbajului medical la nivelul pacientului sunt elemente cheie în creșterea încrederii și responsabilizării acestuia [8, 25].

Monitorizarea regulată a răspunsului clinic, utilizând scoruri validate, teste funcționale respiratorii (pentru pacienții cu astm asociat), și, acolo unde este posibil, teste de provocare, permite adaptarea dinamică a tratamentului. În cazurile de răspuns suboptimal după 12–18 luni de tratament adecvat, este necesară reevaluarea diagnosticului, a relevanței alergenului, a produsului utilizat și a aderenței pacientului, dar și a eventualelor comorbidități care pot influența percepția beneficiilor [3, 5, 18].

Implementarea eficientă a imunoterapiei alergen-specifice necesită o abordare interdisciplinară, în care colaborarea între specialiști este esențială pentru succesul terapeutic. În cazul imunoterapiei sublinguale, farmacistul comunitar poate contribui semnificativ prin educarea pacientului privind administrarea corectă, gestionarea reacțiilor locale și monitorizarea aderenței pe termen lung. Paralel, medicul de familie are un rol-cheie în urmărirea evoluției clinice, detectarea precoce a reacțiilor adverse și supravegherea comorbidităților, asigurând continuitatea și coerența actului medical [8, 10].

Concluzii.

Imunoterapia alergen-specifică reprezintă, în prezent, singura intervenție terapeutică capabilă să influențeze cursul natural al rinitei alergice. Prin acțiunea directă asupra mecanismelor fundamentale ale răspunsului imun, AIT nu doar ameliorează manifestările clinice, contribuind totodată la reinstaurarea toleranței imunologice față de alergenul cauzal și la prevenirea progresiei bolii către forme mai severe, inclusiv astmul alergic.

Datele recente provenite din studii clinice controlate, corelate cu recomandările formulate de EAACI, ARIA și EUFOREA, susțin integrarea AIT într-un cadru clinic riguros. Aceasta presupune selecția atentă a pacienților, utilizarea exclusivă a preparatelor standardizate și validate, alegerea judicioasă a căii de administrare și monitorizarea sistematică a răspunsului terapeutic. Eficiența intervenției depinde nu doar de aplicarea strictă a protocoalelor clinice, dar și de existența unui sistem medical bine organizat, de pregătirea adecvată a personalului și de o relație terapeutică solidă, bazată pe comunicare eficientă și implicarea activă a pacientului [5, 18].

Persistă, totuși, provocări importante. Printre acestea se numără lipsa biomarkerilor predictivi de răspuns, absența unor criterii standardizate pentru evaluarea eficacității, dificultățile de gestionare a

reacțiilor adverse și menținerea aderenței pe termen lung. Aceste limitări subliniază necesitatea extinderii cercetărilor clinice, dezvoltării registrelor naționale și internaționale și elaborării unor strategii personalizate de monitorizare.

Actualizările viitoare ale ghidurilor ar trebui să reflecte aceste aspecte emergente. Este necesară formularea unor recomandări specifice pentru grupurile populaționale vulnerabile – copii de până la 5 ani, gravide și vârstnici – și integrarea datelor obținute din practica reală, alături de progresele înregistrate în domeniul biotehnologiei.

În contextul orientării actuale către terapii cauzale, personalizate și centrate pe pacient, AIT își consolidează statutul de element central în managementul integrat al bolilor alergice. Valoarea sa terapeutică derivă nu doar din ameliorarea simptomelor, cât mai ales din capacitatea de a reechilibra răspunsul imun și de a induce o toleranță de durată față de alergenul responsabil.

În concluzie, eficacitatea clinică a imunoterapiei alergen-specifice trebuie evaluată într-o perspectivă extinsă, care depășește controlul simptomatic imediat și urmărește modificarea durabilă a răspunsului imunologic. Integrarea acestei terapii într-un model de îngrijire personalizat, sprijinit de un cadru clinic adecvat, programe de educație continuă și colaborare interdisciplinară, este esențială pentru valorificarea completă a potențialului său în practica medicală modernă.

Bibliografie.

1. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O., et al. *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma*. *Allergy*. 2019 May; 74(5):855–873. doi:10.1111/all.13749.
2. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P., et al. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis*. *Allergy*. 2020; 75(2):452–467. doi:10.1111/all.14001.
3. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. *EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13241.
4. Alvaro-Lozano M., Bégin P., Akdis C.A., et al. *Allergic disease diagnosis and treatment: New recommendations from EAACI in 2023*. *Allergy*. 2023; 78(5):1164–1179. doi:10.1111/all.15534.
5. Bernstein J.A., Blaiss M.S., Canonica G.W., et al. *Current Management of Allergic Rhinitis: A 2024 International Consensus*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12(3):508–525.e3. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.011.
6. Bousquet J., Akdis C., Agache I., et al. *ARIA 2022 update: Care pathways for allergic rhinitis and asthma*

- in the post-COVID-19 era.* Clin Transl Allergy. 2022; 12(1):e12107. doi:10.1002/clt2.12107.
7. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. *Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases.* Clin Transl Allergy. 2019; 9:44. doi:10.1186/s13601-019-0279-2.
 8. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision.* J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):466–476. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.047.
 9. Calderon M.A., Vidal C., Rodríguez del Río P., et al. *EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Dosage and schedules for allergen immunotherapy.* Allergy. 2022; 77(3):710–725. doi:10.1111/all.15023.
 10. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., et al. *A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe.* Allergy. 2007; 62(Suppl 85):17–25. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01574.x.
 11. Chen K.W., Marusciac L., Tamas P.T., et al. *Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe.* Int Arch Allergy Immunol. 2018; 176:163–180. doi:10.1159/000487997.
 12. Cox L., Nelson H., Lockey R., et al. *Allergen immunotherapy: A practice parameter third update.* J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (1 Suppl):S1–S55. doi:10.1016/j.jaci.2010.09.034.
 13. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., et al. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis.* Allergy. 2017; 72(12):1825–1848. doi:10.1111/all.13208.
 14. Dhami S., Nurmatov U., Arasi S., et al. *Allergen immunotherapy for allergic rhino-conjunctivitis: A systematic review and meta-analysis.* Allergy. 2017;72(11):1597–1631. doi:10.1111/all.13201.
 15. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.* N Engl J Med. 1999; 341(7):468–475. doi:10.1056/NEJM199908123410702.
 16. Haidar L., Bănărescu C.F., Ciurariu E., Moldovan I.S., Uța C., Panaitescu C. *Imunoterapia cu alergen în rinita alergică – recomandări actualizate EAACI și ARIA-EUFOREA.* Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică. 2025; 9(1):23–34.
 17. Hellings P.W., Akdis C.A., Bachert C., et al. *Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy. 2017; 72(11):1657–1665. doi:10.1111/all.13200.
 18. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C.A., et al. *Positioning allergen immunotherapy in current guidelines and practice: EAACI, ARIA and EUFOREA perspectives.* Clin Transl Allergy. 2020; 10:58. doi:10.1186/s13601-020-00342-z.
 19. Klimek L., Akdis C.A., Bousquet J., et al. *EAACI position paper on the standardization of allergen immunotherapy practice.* Allergy. 2020; 75(12):2896–2910. doi:10.1111/all.14488.
 20. Larsen J.N., Broge L., Jacobi H.H. *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy.* Allergy. 2020. Available from:https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-allergen-specific-immunotherapy-a-The-allergic-response-begins-with the_fig2_357704838.
 21. Nelson H.S. *Allergy immunotherapy for inhalant allergens: Strategies to improve efficacy.* Allergy Asthma Proc. 2020; 41:26–37. doi:10.2500/aap.2020.41.190013.
 22. Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., Roberts G., Pfaar O., et al. *Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews.* Clin Transl Allergy. 2017; 7:24. doi:10.1186/s13601-017-0159-6.
 23. Pfaar O., Agache I., de Blay F., et al. *Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond.* Allergy. 2019; 74(Suppl 108):3–25. doi:10.1111/all.13961.
 24. Pfaar O., Klimek L., Jutel M., et al. *Allergen immunotherapy 2021 and beyond: EAACI perspectives on imunoterapia alergen-specifică innovation.* Allergy. 2021; 76(4):1033–1048. doi:10.1111/all.14635.
 25. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. *EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis.* Allergy. 2018; 73(4):765–798. doi:10.1111/all.13317.
 26. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Pfaar O., et al. *Allergic Rhinitis: Current Management.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12(2):275–289.e10. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.025.
 27. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Scadding G., et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (2024 revision).* Clin Exp Allergy. 2024; 54(2):155–203. doi:10.1111/cea.14390.
 28. Valenta R., Karaulov K., Niederberger V., Zhernov Y., Elisyutina O., et al. *Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future?* J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(6):1845–1855. e2. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.032.
 29. Wang Y., Durham S.R. *Reprogramming the allergic immune response with allergen immunotherapy: New insights from 2020s research.* Nat Rev Immunol. 2021; 21(3):152–165. doi:10.1038/s41577-020-00447-5.
 30. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis.* Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10(2):108–152. doi:10.1002/alr.22488.
 31. Zuberbier T., Lotvall J., Simoons S., et al. *Economic burden of inadequate management of allergic diseases in Europe: A GA²LEN 2022 update.* Allergy. 2022; 77(9):2736–2749. doi:10.1111/all.15206.