

Lek. Dominika Ochab

**Swoista immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami
autoimmunologicznymi – skuteczność, bezpieczeństwo
i znaczenie kliniczne**

*Allergen-specific immunotherapy in patients with autoimmune diseases – effectiveness, safety,
and clinical significance*

**Rozprawa doktorska
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński

Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii

Wydział lekarski, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Akceptuję:

(data i podpis promotora)



Uniwersytet
Jana Kochanowskiego
w Kielcach

Kielce, 2026 r.

*Serdeczne podziękowania
dla Promotora mojej rozprawy doktorskiej
prof. dr hab. n. med. Cezarego Palczyńskiego
za ogromne wsparcie i merytoryczne wskazówki.*

Spis treści

Wykaz skrótów	– 1 –
1. Wstęp	– 2 –
1.1. Alergia i swoista immunoterapia alergenowa	– 2 –
1.2. Wspólne mechanizmy immunologiczne chorób alergicznych i autoimmunologicznych	– 2 –
1.3. Immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi	– 3 –
2. Cele rozprawy	– 5 –
3. Materiał i metody	– 6 –
3.1. Charakterystyka badań	– 6 –
3.2. Grupa badana	– 6 –
3.3. Opis przeprowadzonej immunoterapii alergenowej	– 6 –
3.4. Zbieranie danych	– 7 –
3.5. Analiza statystyczna	– 7 –
4. Wykaz prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej	– 8 –
4.1. Artykuł przeglądowy	– 8 –
<i>Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies.</i>	
4.2. Artykuł oryginalny I	– 9 –
<i>The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study.</i>	
4.3. Artykuł oryginalny II	– 10 –
<i>Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis.</i>	
5. Dyskusja	– 12 –
6. Wnioski	– 15 –
7. Piśmiennictwo	– 16 –
8. Udział współautorów w publikacjach wraz z oświadczeniami	– 18 –
9. Artykuły wchodzące w skład cyklu	– 38 –
10. Streszczenie w języku polskim	– 66 –
11. Streszczenie w języku angielskim	– 68 –

Wykaz skrótów

AID	ang. <i>autoimmune diseases</i> , choroby autoimmunologiczne
EBM	ang. <i>evidence-based medicine</i> , medycyna oparta na dowodach
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> , Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
IgG4	immunoglobulina G4
IL-10	interleukina 10
IT	ang. <i>allergen immunotherapy</i> , immunoterapia alergenowa
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
RWD	ang. <i>real-world data</i> , dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
TGF- β	ang. <i>transforming growth factor β</i> , transformujący czynnik wzrostu β
Th1/Th2/Th17	ang. <i>T helper type 1/2/17 cells</i> , subpopulacje limfocytów T pomocniczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> , skala wizualno-analogowa

1. Wstęp

1.1. Alergia i swoista immunoterapia alergenowa

Pomimo ponad 100-letniej historii immunoterapii alergenowej (*allergen immunotherapy*, IT) i dobrze udokumentowanej skuteczności tej metody, kwalifikacja pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (*autoimmune diseases*, AID) nadal budzi istotne wątpliwości kliniczne [1-3]. Obowiązujące przeciwwskazania w dużej mierze opierają się na historycznych doniesieniach oraz teoretycznych modelach immunologicznych, które nie znajdują jednoznacznego potwierdzenia w aktualnych danych [4-8]. Choroby alergiczne należą do najczęstszych schorzeń przewlekłych XXI wieku — szacuje się, że mogą dotyczyć nawet 30–40% populacji [9]. Swoista immunoterapia alergenowa pozostaje jedyną metodą leczenia przyczynowego, pozwalającą na modyfikację naturalnego przebiegu choroby poprzez indukcję tolerancji immunologicznej.

Mechanizm działania immunoterapii polega na stopniowym podawaniu wzrastających dawek alergenu, prowadzącym do modulacji odpowiedzi immunologicznej, w tym osłabienia odpowiedzi Th2-zależnej, zwiększenia aktywności limfocytów T regulatorowych oraz indukcji produkcji przeciwciał blokujących klasy IgG4 [10]. W efekcie immunoterapia nie tylko łagodzi objawy chorób alergicznych, lecz także wpływa na ich naturalny przebieg. Liczne badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność w poprawie jakości życia pacjentów, redukcji leczenia objawowego oraz utrzymaniu długotrwałego efektu terapeutycznego, co sprawia, że jest uznawana za złoty standard leczenia alergicznego nieżytu nosa oraz alergii na jady owadów błonkoskrzydłych, a także rekomendowana w terapii astmy alergicznej [2, 3].

1.2. Wspólne mechanizmy immunologiczne chorób alergicznych i autoimmunologicznych

Tradycyjnie choroby alergiczne i autoimmunologiczne uznawano za odmienne bieguny odpowiedzi immunologicznej — alergię wiązano głównie z dominacją mechanizmów Th2-zależnych, natomiast autoimmunizację z odpowiedzią Th1- i Th17-zależną [11]. Współczesne dane wskazują jednak, że taki dychotomiczny podział stanowi istotne uproszczenie. W części schorzeń autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa czy choroba Gravesa-Basedowa,

obserwuje się udział także mechanizmów Th2, co podkreśla złożoność i nakładanie się szlaków immunologicznych w obu grupach chorób [12]. Coraz więcej danych wskazuje również, że alergia i autoimmunizacja mogą współwystępować częściej niż wcześniej przypuszczano, co sugeruje częściowo wspólne podłoże patofizjologiczne [13, 14].

W tym kontekście szczególnego znaczenia nabierają zaburzenia mechanizmów immunoregulacyjnych, które obserwuje się zarówno w alergii, jak i w chorobach autoimmunologicznych. Do najważniejszych należą niedostateczna aktywność limfocytów T regulatorowych oraz nieprawidłowe wydzielanie cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (IL-10) i transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) [15]. Wśród potencjalnych czynników sprzyjających rozwojowi obu grup chorób wymienia się także predyspozycje genetyczne, ekspozycje środowiskowe, zaburzenia mikrobiomu oraz niedobór witaminy D [16, 17, 18].

1.3. Immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi

AID obejmują szerokie spektrum schorzeń, od narządowo swoistych po układowe, które różnią się przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz dynamiką procesu zapalnego [16]. Podobnie jak w przypadku chorób alergicznych, obserwuje się systematyczny wzrost ich częstości, co sprzyja współwystępowaniu chorób autoimmunologicznych z chorobami alergicznymi u pacjentów kwalifikowanych do immunoterapii [16].

Pomimo znaczących postępów w immunoterapii oraz jej dobrze udokumentowanego profilu bezpieczeństwa, pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi są rutynowo wykluczani z badań klinicznych oceniających IT [19]. Obawy dotyczące potencjalnego nasilenia autoimmunizacji doprowadziły do uznania tych schorzeń za przeciwwskazanie w części wytycznych [20]. W praktyce ogranicza to dostęp do terapii, mimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających zwiększone ryzyko powikłań [20].

Taka sytuacja prowadzi do powstania istotnej luki badawczej w zakresie medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*, RWD). Dostępne publikacje opierają się głównie na pojedynczych opisach przypadków oraz niewielkich grupach chorych, w dużej mierze pochodzących z lat 70. i 80. XX wieku, dotyczących starszych preparatów alergenowych [4-8]. W konsekwencji aktualne rekomendacje bazują przede wszystkim

na opiniach grup ekspertów, niewynikających z prawidłowo metodologicznie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań. W obliczu rosnącej liczby pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz jednoczesnego wzrostu częstości chorób alergicznych, ponowna ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii w tej populacji jest w pełni uzasadniona.

2. Cele rozprawy

Cel główny

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz analiza zasadności obowiązujących przeciwwskazań w świetle uzyskanych wyników.

Cele szczegółowe

1. Ocena ryzyka rozwoju nowych chorób autoimmunologicznych u pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej.
2. Ocena częstości zaostrzeń wcześniej rozpoznanych chorób autoimmunologicznych w trakcie immunoterapii alergenowej.
3. Porównanie skuteczności klinicznej immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez tych schorzeń.
4. Ocena bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej w obu grupach na podstawie częstości występowania i charakteru reakcji niepożądanych.

3. Materiał i metody

3.1. Charakterystyka badań

Rozprawa doktorska opiera się na trzech publikacjach, w tym dwóch artykułach oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej.

Badania własne miały charakter obserwacyjny i retrospektywny oraz zostały przeprowadzone w Klinice Pulmonologii i Alergologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Św. Rafała w Czerwonej Górze w latach 2014–2024 w oparciu o dane rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD).

Pierwsze badanie dotyczyło oceny ryzyka wystąpienia nowych chorób autoimmunologicznych oraz zaostrzeń wcześniej rozpoznanych AID w trakcie immunoterapii alergenowej.

Drugie badanie miało na celu porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez tych schorzeń.

3.2. Grupa badana

Analizie poddano 1198 pacjentów pozostających pod opieką Oddziału Alergologicznego w Czerwonej Górze oraz Poradni Alergologicznej w Kielcach. Wśród nich 145 pacjentów (12,1%) miało rozpoznaną chorobę autoimmunologiczną, natomiast 1053 (87,9%) stanowiło grupę bez AID. W obu grupach znajdowali się pacjenci z alergicznym nieżytem nosa lub/i przebytą anafilaksją. W analizowanej populacji uwzględniono zarówno osoby poddane immunoterapii alergenowej, jak i pacjentów nieleczonych tą metodą, stanowiących grupę kontrolną. Dane uzyskano z dokumentacji medycznej oraz kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów.

3.3. Opis przeprowadzonej immunoterapii alergenowej

Kwalifikacje, dawkowanie i monitorowanie prowadzono zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) oraz PTA (Polskiego Towarzystwa Alergologicznego). Stosowano preparaty alergenowe zawierające alergeny wziewne lub/i jadów owadów błonkoskrzydłych w postaci immunoterapii podskórnej lub podjęzykowej. Dobór preparatu i schematu leczenia był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego.

3.4. Zbieranie danych

Dane demograficzne i kliniczne oraz informacje dotyczące chorób współistniejących pozyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej oraz kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów.

Analizie poddano:

- dane demograficzne (wiek, płeć),
- typ immunoterapii (immunoterapia alergenami wziewnymi/jadów owadów błonkoskrzydłych),
- czas trwania leczenia,
- rodzaj choroby autoimmunologicznej,
- rozpoznanie nowych chorób autoimmunologicznych po rozpoczęciu immunoterapii alergenowej,
- zaostrzenia istniejących chorób autoimmunologicznych w trakcie immunoterapii alergenowej,
- działania niepożądane w trakcie terapii.

3.5. Analiza statystyczna

Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 14.1.0.4 (TIBCO Software Inc., USA). Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczby i odsetki, natomiast zmienne ilościowe jako średnie lub mediany, w zależności od charakteru danych. Celem różnic między grupami zastosowano test χ^2 (chi-kwadrat) lub test dokładny Fishera dla zmiennych jakościowych. Za istotne statystycznie uznawano wartości $p < 0,05$.

4. Wykaz prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

4.1. Artykuł przeglądowy

Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C. *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies*. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2025;12(1):47-53. doi:10.5114/pja.2024.145211

IF 0.6; 20 pkt MNiSW; artykuł przeglądowy

W pracy przeprowadzono krytyczną analizę aktualnych danych dotyczących stosowania immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych, istniejących kontrowersji oraz luk badawczych.

Analizowana literatura obejmowała zarówno opisy przypadków i ich niewielkie serie, jak również nowsze badania obserwacyjne. Zwrócono uwagę, że większość doniesień łączących immunoterapię z rozwojem lub zaostrzeniem chorób autoimmunologicznych pochodzi sprzed kilku dekad i dotyczy stosowania starszych, mniej oczyszczonych preparatów alergenowych. Wskazano również, że część opisywanych przypadków dotyczyła zapaleń naczyń związanych z odkładaniem kompleksów immunologicznych, które nie spełniały kryteriów klasycznych chorób autoimmunologicznych.

Analiza aktualnych wytycznych wykazała znaczną niejednorodność stanowisk w zakresie uznawania chorób autoimmunologicznych za przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej, przy czym wiele rekomendacji nadal opiera się głównie na opiniach ekspertów i danych historycznych. Podkreślono, że w praktyce klinicznej decyzje dotyczące kwalifikacji pacjentów są często podejmowane indywidualnie, zwłaszcza w przypadku chorób stabilnych lub ograniczonych narządowo.

Wyniki przeglądu wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań prospektywnych celem rzetelnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii alergenowej w tej populacji. Praca ta stanowiła punkt wyjścia do zaplanowania i przeprowadzenia badań własnych przedstawionych w dalszej części rozprawy.

4.2. Artykuł oryginalny I

Ochab-Krupnik D., Lacwik P., Mościcka A., Kręcisz B., Kupczyk M., Pałczyński C. *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*. Polish Archives of Internal Medicine. 2025 Sep 29;135(9):17068. doi:10.20452/pamw.17068

IF 4.7; 200 pkt MNiSW; artykuł oryginalny

W badaniu oceniono, czy stosowanie immunoterapii alergenowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowych chorób autoimmunologicznych lub zaostrzeń wcześniej rozpoznanych. Przeprowadzono retrospektywną analizę obserwacyjną obejmującą dane kliniczne pacjentów leczonych w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności w latach 2014–2024.

Analizie poddano 1198 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub przebytą anafilaksją, w tym 145 osób z chorobą autoimmunologiczną. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od obecności choroby autoimmunologicznej oraz stosowania immunoterapii alergenowej. Głównymi punktami końcowymi były wystąpienie nowej choroby autoimmunologicznej oraz zaostrzenie wcześniej rozpoznanej. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pomiędzy pacjentami leczonymi immunoterapią alergenami wziewnymi a alergenami jadów owadów błonkoskrzydłych.

Stwierdzono, że częstość nowych rozpoznań chorób autoimmunologicznych była istotnie niższa w grupie pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej w porównaniu z osobami nieleczonymi tą metodą. U chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną nie obserwowano zwiększonego ryzyka zaostrzeń w trakcie leczenia. Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy rodzajami immunoterapii w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych.

Uzyskane wyniki nie wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju ani zaostrzenia chorób autoimmunologicznych w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

4.3. Artykuł oryginalny II

Ochab D., Lacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C. *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2026; doi:10.5114/pja.2026.160808

IF 0.6; 20 pkt MNiSW; artykuł oryginalny

W badaniu oceniono skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów leczonych w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności w latach 2014–2024.

Analizą objęto 590 pacjentów, w tym osoby poddane immunoterapii alergenami wziewnymi z powodu alergicznego nieżytu nosa lub astmy alergicznej oraz pacjentów leczonych immunoterapią jadami owadów błonkoskrzydłych. W badanej populacji wyodrębniono grupę pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz grupę kontrolną bez AID. Skuteczność oceniono na podstawie zapotrzebowania na leczenie objawowe (w przypadku immunoterapii alergenami wziewnymi) oraz tolerancji użądleń polnych (w przypadku immunoterapii jadami owadów błonkoskrzydłych). Bezpieczeństwo terapii przeanalizowano w oparciu o częstość i charakter zgłaszanych działań niepożądanych.

Wyniki badania wskazują, że skuteczność immunoterapii była porównywalna u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez tych schorzeń, zarówno w grupie leczonej alergenami wziewnymi, jak i jadów owadów błonkoskrzydłych. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych. W ocenie poprawy zgłoszonej przez pacjentów, wyrażonej w skali wizualno-analogowej (*visual analogue scale*, VAS), zaobserwowano istotne statystycznie różnice w wybranych podgrupach, jednak wielkość efektu była niewielka, co uzasadnia ostrożną interpretację tych wyników. Częstość działań niepożądanych pozostawała porównywalna w obu grupach i była zgodna z danymi literaturowymi.

Uzyskane wyniki wskazują, że obecność choroby autoimmunologicznej nie wiąże się z pogorszeniem skuteczności ani bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej w badanej populacji. Badanie dostarcza istotnych danych opartych na rzeczywistej praktyce klinicznej, które poddają w wątpliwość zasadność rutynowego wykluczania tej grupy pacjentów z immunoterapii alergenowej.

5. Dyskusja

Celem rozprawy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, a także analiza zasadności obowiązujących przeciwwskazań do jej stosowania. Podjęcie zagadnienia wynikało z utrzymujących się wątpliwości dotyczących stosowania immunoterapii alergenowej w tej grupie chorych, pomimo jej ugruntowanej pozycji jako jedynej metody leczenia przyczynowego chorób alergicznych.

Jak wskazano w pracy przeglądowej, źródłem obecnych kontrowersji są doniesienia z lat 70. i 80. XX wieku, w tym seria przypadków opisana przez Phanuphaka i Kohlera, dotycząca zapaleń naczyń pojawiających się w trakcie IT [4]. Obserwacje te, choć odnosiły się do reakcji o charakterze kompleksów immunologicznych, zapoczątkowały szeroką dyskusję nad potencjalnym związkiem immunoterapii alergenowej z autoimmunizacją. W kolejnych latach zaczęły pojawiać się pojedyncze opisy przypadków różnych chorób autoimmunologicznych rozwijających się w trakcie IT, co – w połączeniu z ówczesnymi koncepcjami immunologicznymi, w tym modelem równowagi Th1/Th2 – doprowadziło do sformułowania hipotez o możliwym ryzyku indukcji lub zaostrzenia autoimmunizacji [5-8, 11].

Warto jednak zwrócić uwagę, że większość tych doniesień miała charakter opisów przypadków i często dotyczyła stosowania starszych, mniej oczyszczonych preparatów alergenowych, co istotnie ogranicza możliwość odniesienia tych obserwacji do współczesnych metod. Choroby autoimmunologiczne zostały uwzględnione w wytycznych jako przeciwwskazanie do immunoterapii alergenowej, a podejście to było następnie powielane w kolejnych rekomendacjach, mimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających taki związek oraz postępu w zakresie immunoterapii i stosowanych preparatów [20]. W konsekwencji aktualne rekomendacje w znacznym stopniu opierają się na danych o ograniczonej jakości oraz historycznych założeniach, co prowadzi do utrzymywania się ostrożnego podejścia w kwalifikacji pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi do immunoterapii alergenowej.

Dotychczasowe wątpliwości koncentrowały się głównie na bezpieczeństwie immunoterapii, podczas gdy zagadnienie jej skuteczności u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi pozostaje w znacznej mierze nieokreślone. Pacjenci z tymi schorzeniami są bowiem rutynowo wykluczani z badań klinicznych, co ogranicza

dostępność danych dotyczących odpowiedzi na leczenie. W rezultacie nie jest jasne, czy obecność autoimmunizacji oraz stosowane leczenie immunosupresyjne wpływają na efektywność immunoterapii oraz uzyskiwane wyniki kliniczne.

W tym kontekście podjęcie badań własnych było uzasadnione i wynikało z istotnej luki w wiedzy dotyczącej rzeczywistego bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii alergenowej w tej populacji chorych.

Zastosowane w pracy podejście badawcze opierało się na retrospektywnej analizie danych (RWD), co stanowi istotne źródło wiedzy w kontekście ograniczonej liczby badań randomizowanych w tej dziedzinie. W przeciwieństwie do badań klinicznych o ściśle określonych kryteriach włączenia, takie podejście umożliwia ocenę terapii w bardziej zróżnicowanej i reprezentatywnej populacji pacjentów, odzwierciedlającej rzeczywiste warunki praktyki klinicznej.

Zastosowane metody badawcze wiążą się jednak z istotnymi ograniczeniami. Retrospektywny charakter analizy nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o zależnościach przyczynowo-skutkowych ze względu na brak kontroli nad doбором pacjentów oraz potencjalnymi czynnikami zakłócającymi. Ponadto część danych, zwłaszcza dotyczących subiektywnej oceny skuteczności leczenia, opiera się na deklaracjach pacjentów, co może wpływać na ich dokładność i wiarygodność.

Dodatkowym ograniczeniem jest heterogeniczność analizowanej grupy chorych, wynikająca z różnorodności chorób autoimmunologicznych, obejmującej zarówno schorzenia narządowo swoiste, jak i układowe, o odmiennych mechanizmach patofizjologicznych i przebiegu klinicznym. Podobne trudności metodologiczne wskazywano również w innych badaniach obserwacyjnych prowadzonych w populacji pacjentów z AID [21].

Zastosowane podejście badawcze umożliwia jednak uzyskanie danych o wysokiej wartości klinicznej. W warunkach ograniczonej dostępności badań randomizowanych analizy oparte na danych rzeczywistych, obejmujące dużą populację pacjentów, zwiększają wartość statystyczną uzyskanych wyników, a tym samym stanowią istotne źródło wiedzy, wspierając podejmowanie decyzji klinicznych oraz wyznaczając kierunki dalszych badań.

Uzyskane wyniki pozostają spójne z dostępnymi danymi z badań obserwacyjnych, w tym z analizą Linneberga i wsp. oraz badaniami Bożka i wsp., które

należą do nielicznych dostępnych badań w tym zakresie, co dodatkowo podkreśla znaczenie przedstawionych rezultatów [22, 23].

W pracy wykazano również, że skuteczność kliniczna immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi jest porównywalna z obserwowaną u chorych bez tych schorzeń. Dane literaturowe w tym zakresie pozostają jednak bardzo ograniczone. W niewielkiej serii przypadków obejmującej 13 pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi poddanych immunoterapii podjęzykowej wykazano poprawę objawów alergicznych bez istotnego pogorszenia aktywności choroby, co pośrednio wskazuje na zachowaną skuteczność terapii w tej grupie chorych [24].

W analizie wykazano rozbieżność pomiędzy obiektywnymi wskaźnikami skuteczności leczenia a subiektywną oceną pacjentów wyrażoną w skali VAS. Może to wskazywać na wpływ czynników niezależnych od samej skuteczności immunoterapii, takich jak obciążenie chorobą przewlekłą, na postrzeganie efektów leczenia.

Uzyskane wyniki mogą mieć istotne znaczenie kliniczne, wskazując, że immunoterapia alergenowa nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ani zaostrzenia chorób autoimmunologicznych, a jej skuteczność pozostaje porównywalna z obserwowaną u pacjentów bez tych schorzeń. Tym samym podważają zasadność rutynowego traktowania chorób autoimmunologicznych jako przeciwwskazania do IT. Jednocześnie wskazują na potrzebę dalszych badań, w szczególności o charakterze prospektywnym, które pozwolą na bardziej jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa i skuteczności tej metody leczenia w analizowanej populacji oraz mogą stanowić podstawę do aktualizacji obowiązujących zaleceń dotyczących kwalifikacji pacjentów.

6. Wnioski

1. Immunoterapia alergenowa nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowych chorób autoimmunologicznych ani zaostrzeń już istniejących u pacjentów z AID.
2. Skuteczność kliniczna IT u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi jest podobna do obserwowanej u pacjentów bez tych schorzeń, niezależnie od rodzaju stosowanej immunoterapii.
3. Profil bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, oceniony na podstawie częstości działań niepożądanych, nie wskazuje na zwiększone ryzyko działań niepożądanych i jest zgodny z danymi literaturowymi.
4. Rozpoznanie choroby autoimmunologicznej nie znajduje uzasadnienia jako bezwzględne przeciwwskazanie do immunoterapii alergenowej.

7. Piśmiennictwo

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572–3.
2. DuBuske LE. Efficacy and safety of sublingual allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43:272–80.
3. Creticos PS, Gunaydin FE, Nolte H, et al. Allergen immunotherapy: the evidence supporting the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy and sublingual forms of immunotherapy for allergic rhinitis/conjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1415–27.
4. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med*. 1980;68:479–85.
5. Berbis P, Carena MC, Auffranc JC, et al. Cutaneo-systemic necrotizing vasculitis occurring during desensitization. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113:805–10.
6. Quirce S, Fernandez Rivas M, Losada E, et al. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy*. 1992;47:343–5.
7. Cabrera GE, Citera G, Gutiérrez M, et al. Digital vasculitis following allergic desensitization treatment. *J Rheumatol*. 1993;20:1970–2.
8. Branco-Ferreira M, Clode MH, Palma-Carlos AG. Distal digital vasculitis induced by specific immunotherapy. *Allergy*. 1998;53:102–3.
9. Pawankar R. The unmet global health need of severe and complex allergies: meeting the challenge. *World Allergy Organ J*. 2012;5(2):20–1. doi:10.1097/WOX.0b013e31824a5552.
10. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):18–27. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.030.
11. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Infect Immun*. 1996;64(9):3518–23.
12. Pan Q, Walls AF, Pan Q. Editorial: Th2-associated immunity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:975553. doi:10.3389/fimmu.2022.975553.
13. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900476. doi:10.1183/13993003.00476-2019.
14. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common etiology: a

- population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):37–42. doi:10.1046/j.0022-0477.2001.01235.x.
15. Bożek A, Kołodziejczyk K, Bednarski P. The relationship between autoimmunity and specific immunotherapy for allergic diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2764–2768. doi:10.1080/21645515.2015.1094599.
 16. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819–831. doi:10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
 17. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504(7480):446–450. doi:10.1038/nature12721.
 18. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis. *Nutrients*. 2013;5(9):3551–3562. doi:10.3390/nu5093551.
 19. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):317–328. doi:10.1038/s41577-022-00828-4.
 20. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Contraindications to immunotherapy: EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897–909. doi:10.1111/all.12638.
 21. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med*. 2015;21(7):730–738. doi:10.1038/nm.3897.
 22. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, et al. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):413–419. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.022.
 23. Bożek A, Kozłowska R, Jarząb J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(4):307–312. doi:10.1159/000358483.
 24. Fujioka K, Kasahara A, Kida T, et al. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):63. doi:10.1186/s13223-022-00682-5.

8. Udział współautorów w publikacjach wraz z oświadczeniami

Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C. **Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies.** Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2025;12(1):47-53. doi:10.5114/pja.2024.145211.

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
lek. Dominika Ochab	opracowanie koncepcji pracy; zebranie, opracowanie i analiza danych; formułowanie wniosków; przygotowanie manuskryptu	64%
lek. dent. Adam Latos	przegląd i krytyczna analiza piśmiennictwa; zebranie i opracowanie danych	2%
dr n. med. Piotr Łacwik	selekcja i analiza statystyczna danych	9%
prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk	analiza danych; przygotowanie manuskryptu	10%
prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński	końcowa redakcja artykułu; nadzór nad realizacją projektu	15%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej.

Kielce, 2.04.2026r.

Dominika Ochab
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies* Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C., 2024, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, 1(1): 1–7, doi:10.5114/pja.2024.145211 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu, opracowaniu i analizie danych, formułowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 64%.

Dominika Ochab

.....
podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Adam Latos
ESCULAP Medical and Dental Clinic
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Aleja Partyzantów 43
24-100 Puławy

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies* Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C., 2024, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, 1(1): 1–7, doi:10.5114/pja.2024.145211 mój udział polegał na przeglądzie i krytycznej analizie piśmiennictwa, zebraniu i opracowaniu danych. Wkład procentowy wynosił 2%.



.....
podpis

Kielce, 2.04.2026r.

dr n. med. Piotr Łacwik
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies* Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C., 2024, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, 1(1): 1–7, doi:10.5114/pja.2024.145211 mój udział polegał na selekcji i analizie statystycznej danych. Wkład procentowy wynosił 9%.



.....
podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk
Prodziekan ds. Nauki
Przewodniczący Rady Nauk Medycznych
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies* Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C., 2024, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, 1(1): 1–7, doi:10.5114/pja.2024.145211 mój udział polegał na analizie danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 10%.



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Mieczysław
Kupczyk

Date / Data: 2026-
.....04-03-20:53.

podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies* Ochab-Krupnik D., Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C., 2024, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, 1(1): 1–7, doi:10.5114/pja.2024.145211 mój udział polegał na końcowej redakcji artykułu i nadzorze nad realizacją projektu. Wkład procentowy wynosił 15%.

.....
Kierownik
Kliniki Chorób Płuc i Alergologii
Oddziału IV Alergologicznego
Świętokrzyskie Centrum Chorób Płuc
Prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista alergolog
J 8067103

.....
podpis

Ochab-Krupnik D., Lacwik P., Mościcka A., Kręcisz B., Kupczyk M., Pałczyński C. **The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study.** Polish Archives of Internal Medicine. 2025 Sep 29;135(9):17068. doi:10.20452/pamw.17068.

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
lek. Dominika Ochab	opracowanie koncepcji pracy; zebranie, opracowanie i analiza danych; formułowanie wniosków; przygotowanie manuskryptu	59%
dr n. med. Piotr Łacwik	ocena metod badawczych, przygotowanie manuskryptu	7%
lek. Anna Mościcka	zebranie i opracowanie danych	2%
dr hab. Beata Kręcisz, prof. UJK	analiza danych, redagowanie artykułu	7%
prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk	analiza danych, przygotowanie manuskryptu	10%
prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński	końcowa redakcja artykułu, nadzór nad realizacją projektu	15%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej.

Kielce, 2.04.2026r.

Dominika Ochab
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu, opracowaniu i analizie danych, formułowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 59%.


.....
podpis

Kielce, 2.04.2026r.

dr n. med. Piotr Łacwik
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcisz B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na ocenie metod badawczych oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 7%.



podpis

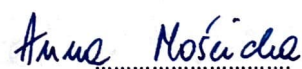
Kielce, 2.04.2026r.

Anna Mościcka
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C.; 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na zebraniu i opracowaniu danych. Wkład procentowy wynosił 2%.



podpis

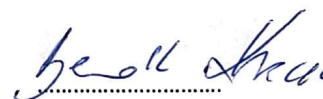
Kielce, 2.04.2026r.

dr hab. Beata Kręcis, prof. UJK
Prorektor ds. Medycznych
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na analizie danych i redagowaniu artykułu. Wkład procentowy wynosił 7%.



podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk
Prodziekan ds. Nauki
Przewodniczący Rady Nauk Medycznych
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na analizie danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 10%.



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Mieczysław
Kupczyk

Date / Data: 2026-
.....04.03.20:53.....

podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*, Ochab-Krupnik D., Łacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2025, *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.17068 mój udział polegał na końcowej redakcji artykułu i nadzorze nad realizacją projektu. Wkład procentowy wynosił 15%.

Kierownik
Kliniki Chorób Płuc i Alergologii
Oddziału IV Alergologicznego
Świętokrzyskie Centrum Chorób Płuc
prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista alergolog
.....8057403.....

podpis

Ochab D., Lacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C. **Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis.** *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2026. doi:10.5114/pja.2026.160808

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
lek. Dominika Ochab	opracowanie koncepcji pracy; zebranie, opracowanie i analiza danych; formułowanie wniosków; przygotowanie manuskryptu	59%
dr n. med. Piotr Łacwik	ocena metod badawczych, przygotowanie manuskryptu	7%
dr n. med. i n. o zdr. Kacper Packi	zebranie danych, weryfikacja literatury źródłowej	2%
dr hab. Beata Kręcis, prof. UJK	analiza danych, redagowanie artykułu	7%
prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk	analiza danych, przygotowanie manuskryptu	10%
prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński	analiza formalna, nadzór nad realizacją projektu	15%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej.

Kielce, 2.04.2026r.

Dominika Ochab
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcisz B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu, opracowaniu i analizie danych, formułowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 59%.

Dominika Ochab

podpis

Kielce, 2.04.2026r.

dr n. med. Piotr Łacwik
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na ocenie metod badawczych oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 7%.



.....
podpis

Kielce, 2.04.2026r.

dr n. med. i n. o zdr. Kacper Packi

Zakład Immunoparazytologii i Alergologii Molekularnej

Uniwersytet Jana Długosza

Jerzego Waszyngtona 4/8

42-200 Częstochowa

Rada Naukowa Instytutu

Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego

w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na zebraniu danych i weryfikacji literatury źródłowej. Wkład procentowy wynosił 2%.

Kacper Packi

podpis

Kielce, 2.04.2026r.

dr hab. Beata Kręcisza, prof. UJK
Prorektor ds. Medycznych
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcisza B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na analizie danych i redagowaniu artykułu. Wkład procentowy wynosił 7%.


podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk
Prodziekan ds. Nauki
Przewodniczący Rady Nauk Medycznych
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcisz B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na analizie danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład procentowy wynosił 10%.



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Mieczysław
Kupczyk

Date / Data: 2026-
04-03 21:35

.....

podpis

Kielce, 2.04.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
al. IX Wieków Kielc 19A
25-516 Kielce

**Rada Naukowa Instytutu
Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*, Ochab D., Łacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C., 2026, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* mój udział polegał na analizie formalnej i nadzorze nad realizacją projektu. Wkład procentowy wynosił 15%.

Kierownik
Kliniki Chorób Płuc i Alergologii
Oddziału IV Alergologicznego
Świętokrzyskie Centrum Chorób Płuc
prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista alergolog
9057103

.....
podpis

9. Artykuły wchodzące w skład cyklu

REVIEW PAPER

Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies

Dominika Ochab-Krupnik^{1,2}, Adam Latos³, Piotr Łacwik^{1,2}, Maciej Kupczyk⁴, Cezary Pałczyński^{1,2}

¹Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

²Clinical Division of Lung Diseases and Allergology, Holy Cross Centre for Lung Disease, Chęciny, Poland

³ESCU LAP Medical and Dental Clinic, Puław, Poland

⁴Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Poland

ABSTRACT

This review explores the use of allergen immunotherapy (AIT) in patients with comorbid autoimmune diseases, focusing on ongoing controversies and gaps in existing clinical guidelines. The aim is to unravel the complex interplay between allergic and autoimmune diseases and evaluate the safety of AIT in this specific patient population. The analysis includes historical case reports and recent observational studies, emphasizing instances where AIT was linked to exacerbations of autoimmune diseases. Notably, many of these cases involved older, less refined allergen extracts, raising questions about their applicability to modern practice. An evaluation of international guidelines reveals inconsistencies and reliance on outdated evidence. The findings highlight an urgent need for rigorous, large-scale research to establish clear, evidence-based recommendations for the safe implementation of AIT in patients with autoimmune conditions. This review emphasizes the importance of updating clinical guidelines to reflect contemporary evidence, ensuring the safe and effective application of AIT in this patient group.

KEY WORDS

allergen immunotherapy, autoimmune diseases, immunotherapy contraindications

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dominika Ochab-Krupnik, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Clinical Division of Lung Diseases and Allergology, Holy Cross Centre for Lung Disease, Chęciny, Poland

INTRODUCTION

In recent years, specific allergen immunotherapy (AIT) has emerged as a key therapeutic method for treating allergic diseases. Its efficacy and safety have been demonstrated in numerous clinical studies [1, 2], and the preventive aspect of

this therapy has become a crucial factor influencing the expansion of its indications. Immunotherapy not only alleviates allergic symptoms but also modifies the natural course of allergic diseases, potentially reducing the risk of developing new allergies and asthma [3]. This has firmly positioned AIT as a cornerstone of modern allergy management.

However, despite the promising benefits, the implementation of AIT is often hindered by contraindications that are not always backed by robust scientific evidence but are instead based on long-standing assumptions. These limitations can complicate the determination of eligibility and deny many patients access to this effective treatment. In particular, the approach to autoimmune diseases as a contraindication is the subject of ongoing controversy.

This issue is not uncommon, as autoimmune and allergic diseases often coexist. Over the last three to four decades, many regions have faced an 'allergy epidemic' [4], while a simultaneous increase in the incidence rates of several autoimmune conditions has been noted [5]. Recent studies have shown that the long-term risks of these disorders are significantly higher in patients with allergic diseases [6]. Therefore, understanding the complex relationship between autoimmune conditions, allergic diseases, and allergen immunotherapy is essential for optimizing patient outcomes and expanding the safe application of this therapy.

HISTORICAL CONTEXT AND THEORETICAL PARADIGMS

The discussion on the impact of AIT on the development and progression of autoimmune diseases began in the 1980s. Doubts arose after the first report describing cases of autoimmune disease onset following the initiation of immunotherapy for inhalant allergens or Hymenoptera venom during several preceding years [7]. This notion was supported by the theoretical framework of T helper type 1 (Th1) and T helper type 2 (Th2) responses, which suggests that the immune system in allergic patients is skewed towards Th2 predominance, whereas in those with autoimmune diseases, it is inclined towards Th1 prevalence. Following this logic, it was implied that allergen immunotherapy, by inhibiting the Th2-dependent response, could potentially increase the risk or exacerbate the course of autoimmune diseases.

In the subsequent years, additional cases of autoimmune diseases occurring during immunotherapy were reported. These included conditions such as Sjögren's syndrome [8], multiple sclerosis [9], localized scleroderma [10], rheumatoid arthritis [11], recurrent pericarditis [12], and vasculitis [7, 13–17]. As a result, numerous scientific societies and international guidelines, guided by the precautionary principle, have listed autoimmune diseases as relative or absolute contraindications to allergen immunotherapy, despite the lack of any data confirming possible AIT-related causality in those cases.

Additionally, in the last decade, the role of vaccine adjuvants has become a focus of intense discussion.

Studies analyzing this topic emphasize that, despite the over 200-year history of vaccination use, no data have yet confirmed the theory that vaccine adjuvants contribute to the development of autoimmune conditions. While some adjuvants, due to their mechanisms of action, could theoretically increase this risk, evidence from large-scale studies on vaccines indicates low rates of such disorders (18), suggesting a minimal link between adjuvants and autoimmunity. Additionally, the multifactorial nature of these conditions is underscored, including the roles of genetic predisposition and environmental influences. This comprehensive view underscores the importance of continuing to monitor and research vaccine safety while acknowledging the broader context of autoimmune disease aetiology.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

EVIDENCE FROM CASE REPORTS

The earliest cases linking autoimmune diseases with AIT date back to the 1970s. Vasculitis was the most commonly reported reaction in these case reports, and it was also the most frequently reproducible upon repeated exposure to AIT.

In a pivotal 1980 publication, Phanuphak and Kohler reported that out of 20 consecutive cases of polyarteritis nodosa diagnosed in their centre, 6 patients developed the first symptoms within 3 months of starting allergen immunotherapy [7]. The authors noted that respiratory symptoms determining eligibility for immunotherapy could have been misinterpreted as signs of existing vasculitis rather than allergies. However, they emphasized that in three patients, rhinitis and asthma symptoms preceded immunotherapy by 8 to 22 years, ruling out a misdiagnosis of vasculitis. The authors concluded that the injected antigens were indirectly responsible for systemic arteritis, likely by inducing antibodies with cross-reactivity to endogenous host antigens. Evidence of circulating immune complexes was found in five of the cases.

Subsequent case reports also predominantly featured vasculitis following allergen injections, showing both a short-term temporal association and reproducibility [13–16]. Given that the suggested mechanism of vasculitis after allergen injection is a type III hypersensitivity response involving circulating antibody-allergen immune complexes, these reactions were not considered as typical autoimmune disorders. Their mechanism is more akin to serum sickness from horse serum than a primary autoimmune disease.

One noteworthy point brought up while discussing the case reports mentioned above is that many of these reports were relatively old, and the allergen extracts used

for AIT at that time were not well purified [19]. This lack of purification might have led to immune complex formation, which could have contributed to the development of the diseases observed.

Further cases of autoimmune diseases emerging in correlation with AIT require thorough evaluation. A significant portion of the available evidence can be considered circumstantial, such as a report of pericarditis associated with subcutaneous immunotherapy (SCIT) [2], in which an immunologic mechanism was suggested, but not definitively proven. Nakajima *et al.* described a case of systemic sclerosis that appeared after administering an influenza vaccine together with an allergen vaccine [9]. However, this case is not definitive, as another report described increased clinical activity of the disease and magnetic resonance imaging findings in a patient with scleroderma following only influenza vaccination [20]. While Maciel and Morfin reported a case of localized scleroderma in connection with immunotherapy [10], it is important to note that their patient had a positive family history of systemic sclerosis. Turkcapar *et al.* documented Sjögren's syndrome [8], with symptoms appearing about five months after starting SCIT. However, after AIT was stopped, there were no changes in symptoms and laboratory findings during the first year of follow-up, making the relationship with AIT less convincing. Ghoreschi *et al.* highlighted the manifestation of rheumatoid arthritis (RA) during SCIT with bee venom [11], but anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) results turned out to be positive prior to starting AIT (although at a significantly lower level than after SCIT injections), indicating that the patient was at increased risk of RA. Thus, AIT might have acted as a trigger of RA in the immunologically predisposed patient.

Only a few reports on the safety of immunotherapy in patients with autoimmune diseases are available, as allergists are often hesitant to evaluate such patients as eligible for this treatment due to potential perceived risks. One notable example is a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) who underwent venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy [21]. Remarkably, the patient's autoimmune disease remained in remission throughout a one-year follow-up period during the immunotherapy.

A two-year observational case series was conducted to examine the impact of AIT on the activity of concurrent rheumatic autoimmune diseases (RAD) and its effectiveness in patients with allergic rhinitis complicated by RAD [22]. In a particular centre, 8 patients undergoing AIT with coexisting RAD were identified and monitored over 2 years to assess RAD symptoms and activity levels. Most patients with RAD continued AIT without experiencing an exacerbation of their rheumatoid symp-

toms. Only three patients showed a temporary increase in RAD activity, but the attending physician ruled out a causal relationship with immunotherapy. This was either because AIT had already been discontinued, or due to other clear factors, such as environmental stress, changes in biological treatment, or pre-existing symptoms unrelated to AIT.

The incidence of autoimmune conditions linked to AIT appears to be low, especially considering that immunotherapy has been in use for over a century and patients typically undergo long-term treatment. It is likely that many cases of autoimmune diseases associated with AIT have not been reported, resulting in an underestimation of the actual number.

EVIDENCE FROM OBSERVATIONAL STUDIES

Further evidence on the association between AIT and autoimmune diseases comes from observational studies. Linneberg *et al.* conducted the first epidemiological study to investigate the potential risk of autoimmune diseases and ischemic heart disease in patients undergoing allergen immunotherapy [23]. The study found a slightly lower risk of autoimmune diseases in patients with allergic rhinitis receiving AIT compared to those receiving pharmacological allergy treatment. However, it is crucial to note that this risk estimate was assessed in a general population and not those with a predisposition to autoimmune diseases.

Bozek *et al.* conducted a long-term observational case-control study examining the safety of AIT in patients allergic to house dust mites and pollen concerning the development of neoplasia and autoimmune conditions [24]. The prevalence of autoimmune diseases in the AIT treatment groups was slightly lower than in the control group, but the differences were not significant. The treatment groups had 34 new instances of autoimmune diseases compared to 41 in the control group. The conditions observed included Hashimoto's thyroiditis, lupus erythematosus, chronic ulcerative colitis, and vitiligo. The study concluded that AIT did not influence the incidence of autoimmune diseases, and the occurrence rates were comparable to those in the control group. Laboratory results supported these observations.

It is important to recognize the limitations of the studies mentioned above. Some of the negative effects observed could be explained by confounding factors, such as the possibility that patients receiving AIT are generally better controlled and receive more thorough care than those receiving conventional allergy treatment, which requires fewer specialist visits. This underscores the need for more rigorously controlled studies to provide unbiased estimates.



FIGURE 1. Global variations in approach to autoimmune diseases as a contraindication to allergen immunotherapy, as seen in international recommendations

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), Mexican College of Clinical Immunology and Allergy (CMICA), Danish Society for Allergy (DSA), British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI), British Medical Association (BMA), Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), Norwegian Society for Allergy and Immunopathology (NSAI), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Svenska Föreningen för Allergologi (SFFA), Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), Chinese Society of Allergy (CSA), Japanese Society of Allergy (JSA), Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology (KAAACI), German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA).

EVIDENCE FROM CONTROLLED STUDIES

Presently, there are no published studies on the risks associated with AIT in allergic patients with underlying autoimmune diseases. Ethical and practical challenges complicate such research. Similarly, there is a lack of data on the influence of these conditions on the efficacy or safety of AIT, e.g. whether having an autoimmune disease predisposes patients to severe side effects during AIT. However, potential opportunities for advancing our understanding in this area lie in large-scale, multi-centre European real-life observational studies, which could help to clarify these risks and guide clinical practice.

REVIEW OF INTERNATIONAL SCIENTIFIC SOCIETY GUIDELINES

The lack of clinical studies on contraindications to immunotherapy often causes international guidelines to rely primarily on expert opinions, replicate older guidelines, or remain vague on specific topics. In the case of autoimmune diseases, many issues have not reached a consensus and thus are rarely discussed in detail (Figure 1). Autoimmune diseases are frequently considered as relative contraindications [25–31], leaving the decision to determine a patient's eligibility for immunotherapy at the discretion of the physician, based on the risk-to-benefit ratio [26, 32–34]. Consequently, in the absence of clear guidelines,

the decision to initiate immunotherapy can vary depending on the practitioner.

This variability is highlighted by a survey conducted by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, which was targeted at members who practice immunotherapy [35]. The survey gathered responses about treating patients with immunotherapy in real-life conditions, who theoretically had contraindications to such therapy. According to the survey, 29.4% of the responding physicians had experience treating patients with autoimmune diseases. Physicians with more experience tended to report fewer issues and were less likely to view these conditions as an absolute contraindication compared to less experienced physicians. Among the patients with autoimmune diseases, 76.4% experienced no problems during immunotherapy, suggesting that with appropriate precautions, AIT can be safely administered to these patients.

Most guidelines state that active autoimmune diseases are an absolute contraindication for AIT [27–31, 36–41]. For stable, well-controlled organ-specific autoimmune diseases, the decision to initiate AIT often involves careful consideration on a case-by-case basis, with many guidelines allowing AIT under close monitoring. This approach is often easier to implement in the case of venom immunotherapy (VIT), for which autoimmune diseases are considered a relative contraindication in most guidelines due to the life-threatening risk posed by Hymenoptera venom allergies [27, 42]. There is a consistent emphasis on the

TABLE 1. Recommendations for AIT in patients with autoimmune diseases: position statement of the Immunotherapy Section of the Polish Society of Allergology on Allergen-Specific Immunotherapy (ASIT) in patients at risk of or diagnosed with autoimmune diseases [44]

Patient group	Recommendation
1. Patients without symptoms of autoimmune diseases, with no family history or genetic predisposition.	Patients can undergo AIT without restrictions, after a general health assessment.
2. Patients without clinical signs of autoimmune disease but with a positive family history and possibly confirmed genetic predisposition.	A more detailed history is recommended, and caution should be exercised in determining eligibility for immunotherapy. In case of doubts about the development of autoimmune disease, consultations with relevant specialists and/or additional tests are recommended, which may include ANA, ANCA, RF, anti-SS-A/Ro, HBs, anti-HCV, and possibly HLA class I and II genotype assessment.
3. Patients with a confirmed active disease, understood as an active autoimmune process with tissue reaction.	AIT is not recommended.
4A. Patients with a confirmed autoimmune disease in full remission localized to a single organ, e.g., thyroid diseases, type 1 diabetes.	Patients in a stable condition (euthyroidism, well-controlled diabetes) can be treated with AIT after obtaining informed consent in consultation with a specialist in the relevant field, such as an endocrinologist, or possibly a clinical immunologist.
4B. Systemic or multi-organ disease, e.g., SLE, polyglandular failure syndromes (Schmidt's syndrome, etc.).	AIT is not recommended.
5. Other immunologically mediated diseases, e.g., celiac disease, psoriasis, vitiligo.	AIT is not recommended.

lack of controlled studies specifically addressing the risks associated with AIT in patients with autoimmune diseases. It would be beneficial for guidelines to distinguish between the application of AIT in patients with organ-specific autoimmune disorders (such as Hashimoto's thyroiditis or RA) and those with systemic autoimmune disorders, as seen in the German guidelines [30] (Table 1).

SUMMARY

Currently, the only causal treatment method for allergies is AIT. Although the classical protocol for AIT, introduced in 1911 [43, 44], has not changed drastically, immunotherapy has undergone a significant evolution since then to become a milestone in allergy treatment. The development of new strategies aimed at enhancing the safety and efficacy of AIT has facilitated its increasingly widespread use. Recent advancements include new administration routes, novel adjuvants, the use of recombinant allergens, and the combination of allergens with monoclonal antibodies or immune modifiers. These innovations are expanding the indications for this therapy, offering hope for broader applicability and improved patient outcomes.

Despite these advancements, international guidelines often lag behind the rapid developments in evidence-based medicine (EBM). A significant gap remains in the area of contraindications to immunotherapy, which are frequently based on outdated case reports. These historical guidelines were formulated when allergen vaccines differed significantly from those used today, and when recommendations were primarily based on expert opinions, anecdotal cases, and theoretical assumptions rather than robust EBM principles.

This review highlights the substantial gaps and controversies in the understanding of autoimmune diseases as contraindications to allergen immunotherapy. It underscores the urgent need for further research to provide solid evidence that will enable safe determination of eligibility for this effective therapy for all patients. Addressing these gaps through rigorous, well-designed studies will ensure that AIT can be administered safely and effectively to patients with autoimmune conditions, ultimately enhancing their quality of life and therapeutic outcomes.

FUNDING

No external funding.

ETHICAL APPROVAL

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. DuBuske L. Efficacy and safety of sublingual allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2022; 43: 272-80.
2. Creticos PS, Gunaydin FE, Nolte H, et al. Allergen Immunotherapy: the evidence supporting the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy and sublingual forms of immunotherapy for allergic rhinitis/conjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 1415-27.
3. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy* 2022; 77: 1719-35.
4. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 3-13.
5. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
6. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900476.
7. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980; 68: 479-85.
8. Turkcapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M. Specific immunotherapy-induced Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005; 26: 182-4.
9. Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol* 2003; 50: 248-9.
10. Morfin Maciel BM, Castillo Morfin BM. Esclerodermia relacionada con inmunoterapia específica. Comunicación de un caso [Scleroderma related to specific immunotherapy. A report of a case]. *Rev Alerg Mex* 2009; 56: 136-45.
11. Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1438-9.
12. Quirce S, Fernandez Rivas M, Losada E, et al. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy* 1992; 47: 343-5.
13. Berbis P, Carena MC, Aufranc JC, Privat Y. Vascularite nécrosante cutané-systémique survenue en cours de désensibilisation [Cutaneous-systemic necrotizing vasculitis occurring during desensitization]. *Ann Dermatol Venerol* 1986; 113: 805-10.
14. Taylor RJ. Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 889-90.
15. Cabrera GE, Citera G, Gutiérrez M, et al. Digital vasculitis following allergic desensitization treatment. *J Rheumatol* 1993; 20: 1970-2.
16. Branco-Ferreira M, Clode MH, Palma-Carlos AG. Distal digital vasculitis induced by specific immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 102-3.
17. Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, Iglesias Cadarso A, et al. Vasculitis during immunotherapy treatment in a patient with allergy to *Cupressus arizonica*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 333-4.
18. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630-8.

19. Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 635-9.
20. Salvetti M, Pisani A, Bastianello S, et al. Clinical and MRI assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis after influenza vaccination. *J Neurol* 1995; 242: 143-6.
21. Fiorillo A, Fonacier L, Diola C. Safety of allergenic immunotherapy in systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 2 Suppl: S264.
22. Fujioka K, Kasahara A, Kida T, et al. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2022; 18: 63.
23. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 413-9.
24. Bozek A, Kozłowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 307-12.
25. Specific allergen immunotherapy for asthma. A position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. *Med J Aust* 1997; 167: 540-4.
26. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1177-200.
27. Bolle R, Berstad A, Florvaag E, Steinsvåg S. Praktisk veileder I allergivaksinasjon 2. Norsk kvalitetssikringsdokument for Hyposensibilisering – Allergenspesifikk immunterapi – Allergivaksinasjon. Norwegian Society of Allergology and Immunopathology (Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi, NSAI), 2011.
28. Jutel M, Gonerko P, Cichocka-Jarosz E, Samoliński B. Grupa Robocza Sekcji Immunoterapii PTA. Stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie prowadzenia alergenowo swoistej immunoterapii (AIT) u pacjentów zagrożonych wystąpieniem lub z rozpoznanymi chorobami na tle autoimmunizacji. *Alergol Pol* 2015; 2: 28-36.
29. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
30. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino- Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
31. Lee HY, Lee SM, Kang SY, et al.; Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology (KAAACI) Allergen Immunotherapy and Allergen Working Group. KAAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023; 15: 725-56.
32. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1 Suppl): S1-55.
33. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell J, del Río-Navarro B, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia. *Rev Alerg Mex* 2011; 58: 3-51.
34. De Luque-Piñana V, Guardia Martínez P, Moreno Aguilar C. Manejo práctico de inmunoterapia. In: Guardia Martínez P, Moreno Aguilar C, Tabar Purroy AI, editors. *Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas*, Comité de Inmunoterapia SEAIC-2010. Barcelona: ESMONpharma 2011; 23-30.
35. Del Rio PR, Pitsios C, Tsoumani M, et al. Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: the CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 621-8.e1.
36. Lomme guide i praktisk allergen-spezifisk immunterapi. Baseret på EAACI Immunotherapy Interest Group Standards for Practical Allergen-Specific Immunotherapy. Danish Society for Allergology (Dansk Selskab for Allergologi, DSA), 2005.
37. Arvidsson M, Odebäck P, Eriksson M, et al. Allergenspecifik immunterapi Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor Revidering av tidigare rekommendationer från år 2000 Sammanställda på uppdrag av Svenska Föreningen för Allergologi 2009 Arbetet har finansierats av Svenska Föreningen För Allergologi. Arbetsgrupp Swedish Association For Allergology.
38. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al.; Allergen-specific Immunotherapy panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 13.
39. Okubo K, Kuroki Y, Ichimura K, et al.; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int* 2020; 69: 331-45.
40. Wang C, Bao Y, Chen J, et al.; Chinese Society of Allergy (CSA) and Chinese Allergic Rhinitis Collaborative Research Group (C2AR2G). Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis: the 2022 update. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14: 604-52.
41. Aarestrup FM, Lira GVAG, Taketomi EA, et al. Brazilian guidelines for allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis. *Rev Assoc Med Bras* 2023; 69: e2023D695.
42. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
43. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 317-28.
44. Jutel M, Gonerko P, Cichocka-Jarosz E, Samoliński B. Stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie prowadzenia alergenowo swoistej immunoterapii (AIT) u pacjentów zagrożonych wystąpieniem lub z rozpoznanymi chorobami na tle autoimmunizacji. *Alergol Pol* 2015; 2: 28-36.

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.

**The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients
receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study**

Authors: Dominika Ochab-Krupnik, Piotr Lacwik, Anna Mościcka, Beata Kręcisz, Maciej Kupczyk, Cezary Pałczyński

Article type: Research letter

Received: April 29, 2025.

Revision accepted: July 14, 2025.

Published online: July 24, 2025.

ISSN: 1897-9483

Pol Arch Intern Med.

doi:10.20452/pamw.17068

Copyright by the Author(s), 2025

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study

Dominika Ochab-Krupnik^{1,2}, Piotr Lacwik^{1,2}, Anna Mościcka^{1,2}, Beata Kręcisz¹, Maciej Kupczyk³, Cezary Pałczyński^{1,2}

1 Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

2 Clinical Division of Lung Diseases and Allergology, Holy Cross Centre for Lung Disease, Czerwona Góra, Poland

3 Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence to: Dominika Ochab-Krupnik, MD, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Aleja IX Wieków Kielc 19A, 25-317 Kielce

Introduction

Immunotherapy (IT) is a well-established treatment for allergic diseases, with continuous advancements enhancing its safety and efficacy for over 100 years [1]. Allergen immunotherapy (AIT) with inhalant allergens is primarily used for allergic rhinitis, while venom immunotherapy (VIT) significantly lowers the risk of severe reactions to Hymenoptera stings. As the only disease-modifying treatments for allergic diseases, both AIT and VIT remain the cornerstone of modern allergology practice [1,2]. Ongoing improvements in IT formulations and accumulating clinical evidence, demonstrating enhanced tolerability and proven long-term preventive effects, steadily broaden the range of conditions potentially

responsive to this treatment. Despite its benefits, concerns persist regarding IT's potential to induce or exacerbate autoimmune diseases (AID). Early apprehensions were largely based on historical case reports from the 1970s and 1980s, which described instances of autoimmune conditions, particularly vasculitis, emerging shortly after initiation of IT [3]. Many of these cases were associated with the use of older, poorly purified allergen extracts, and the proposed mechanisms often involved type III hypersensitivity reactions mediated by immune complex formation rather than classical autoimmune pathways.

These early observations were further reinforced by theoretical models based on the Th1/Th2 paradigm, suggesting that suppressing Th2-mediated allergic responses through IT could inadvertently promote Th1-driven autoimmunity. However, subsequent analyses have questioned the validity of this hypothesis, noting that AID pathogenesis is far more complex and not uniformly Th1-dependent. Although IT is now generally considered safe, rare case reports and small case series have continued to raise concerns about possible temporal associations between IT and the onset or worsening of AID [4-7]. Due to inconclusive and often outdated evidence [3,8,9], national guidelines vary considerably in their approach to AID, frequently adopting a conservative stance and listing autoimmune conditions as contraindications to IT [10,11]. Such caution may unnecessarily limit access to IT for patients who could otherwise benefit from its disease-modifying potential. Given the increasing prevalence of allergic and autoimmune conditions [12], a better understanding of their relationship is essential for optimizing IT use in clinical practice. This real-life study aimed to evaluate whether patients undergoing IT have an increased risk of developing AID or experiencing exacerbation of pre-existing AID compared to allergic individuals not receiving IT.

Patients and methods

Our study included all patients diagnosed with allergic rhinitis, confirmed through clinical evaluation and allergy testing using either skin prick tests or serum-specific IgE assays, or a documented history of anaphylaxis who were treated at our tertiary allergy center between January 2014 and December 2024. Participants were retrospectively identified by searching the hospital's electronic medical records using the following ICD-10 codes: T78.2 (Anaphylactic shock, unspecified), J30 (Vasomotor and allergic rhinitis), and Z51.6 (Encounter for desensitization and hyposensitization procedures to allergens). The study population was subsequently divided into groups based on AID status (patients without pre-existing AID versus patients with documented AID) and IT exposure (patients receiving AIT or VIT versus those not undergoing IT). Data were collected through a combination of structured patient questionnaires and comprehensive review of electronic and paper-based medical records. Recorded variables included sociodemographic characteristics (age, sex, place of residence), personal and family history of AID, as well as other coexisting chronic conditions, particularly those with an immunologic or inflammatory component. Clinical data included symptom onset, date of diagnosis, disease control status, treatment details, and severity assessment. In patients with allergic rhinitis, additional information on confirmed allergen sensitizations was recorded, whereas for individuals with a history of anaphylaxis, data regarding the first anaphylactic episode and identified triggers were collected. Among patients who underwent IT, specific information was gathered regarding the type of vaccine, treatment initiation date, total number of administered doses, duration of treatment, and occurrence of local or systemic adverse events. Self-reported information was cross-verified with medical records. Patients were categorized into two primary groups based on the presence or absence of AID: those with no prior history of AID (AID-negative group) and those with a documented diagnosis of AID prior to the observation period (AID-positive

group). Subsequently, within each primary group, patients were stratified according to IT status: those who had received allergen-specific treatment (either AIT or VIT) and those who had not undergone IT. To account for differences in treatment types, a subgroup analysis was conducted, comparing patients receiving AIT to those undergoing VIT, in order to evaluate whether the nature of IT or the underlying allergic condition influenced autoimmune risk. For patients undergoing IT, the observation period was defined as the time from the first vaccine dose to the last available clinical record. In the non-IT group, the observation period started on the date of allergic disease diagnosis, and a fixed follow-up length equal to the mean follow-up duration of the IT group was assigned to ensure comparable observation time across both cohorts. The primary outcomes were cases of new-onset AID and exacerbations of pre-existing AID.

Statistical analysis Continuous variables were described using median and interquartile range, as the data were not normally distributed. Categorical variables were presented as counts and percentages. Statistical analyses included chi-square tests, while Fisher's exact tests were applied when expected cell counts were low. All statistical analyses were conducted using Statistica, version 14.1.0.4 (Cloud Software Group, Palo Alto, CA, USA). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. Artificial intelligence was not used in preparation of this manuscript.

Results

Out of 1466 patients initially identified as potentially eligible for inclusion, 1198 met the study criteria and had complete, analyzable clinical data. Of these, 1053 were classified as AID-negative, while 145 had a documented diagnosis of AID prior to the observation period (Table). Within the AID-negative group, 536 individuals received IT, while 517 did not. The median follow-up duration was 5.5 years (IQR: 3.4–7.8); mean: 6 years, SD: 2.7 years.

During the observation period, new-onset AID was diagnosed in 30 IT recipients (5.6%) compared to 47 in the non-IT group (9.1%), representing a statistically significant difference ($P = 0.03$), indicating a lower incidence of new AID among patients receiving IT. The most common diagnoses in this group included Hashimoto thyroiditis, rheumatoid arthritis, and psoriasis vulgaris. In the AID-positive group, 52 patients underwent IT and 93 did not. Exacerbation of autoimmune symptoms was observed in 6 IT recipients (11.5%) and 20 non-IT patients (21.5%), a difference that did not reach statistical significance ($P = 0.13$), indicating no demonstrable association between IT and disease exacerbation. Further subgroup analysis revealed no significant differences between patients receiving AIT versus VIT, either in terms of new-onset AID (AIT: 5.6%, VIT: 5.6%, $P = 0.86$) or in AID exacerbations (AIT: 11.5%, VIT: 11.5%, $P > 0.99$), suggesting that the type of IT or the underlying allergic condition had no measurable impact on autoimmune risk.

Discussion

Our study indicates that in a real-world setting, IT is not associated with an increased incidence of new AID cases, nor with the exacerbation of pre-existing autoimmune conditions. These findings stand in contrast to earlier concerns, which were largely based on isolated case series and theoretical models suggesting a potential link between IT and immune dysregulation [3-8]. Much of this apprehension arose from the hypothesis that modulating Th2-driven allergic responses through IT could inadvertently disturb the balance between Th1 and Th2 lymphocyte subsets — an axis often implicated in both allergic and autoimmune pathogenesis. Specifically, it was proposed that downregulating Th2-driven allergic responses might indirectly enhance Th1-mediated autoimmunity. However, more recent evidence—including our findings—supports a more nuanced immunological understanding. Instead of causing immune imbalance, IT appears to exert immunomodulatory effects. This process

involves the expansion of regulatory T cells, a shift away from Th2 dominance, and an increase in IL-10 and TGF- β —key anti-inflammatory cytokines that maintain immune balance and prevent excessive activation [13]. Moreover, IT has been shown to decrease mast cell sensitivity and activation thresholds, a factor increasingly recognized not only in allergy but also in the pathophysiology of certain autoimmune conditions, such as multiple sclerosis, lupus, and rheumatoid arthritis [14]. Given the complex nature of immune regulation, AID represents a heterogeneous group of disorders with diverse immunopathological mechanisms—not all of which are driven by Th1 predominance [15]. Building on this improved understanding of immunological mechanisms, it is important to revisit earlier safety concerns. Initial concerns about the unfavorable association between IT and AID were largely based on outdated studies that used unrefined allergen extracts [3]. Advances in IT formulations and administration protocols have likely mitigated these previously suspected risks. Our evaluation of a well-characterized patient group in routine clinical practice offers valuable insights into the long-term effects of IT, while the large sample size further strengthens the reliability and clinical relevance of our findings. Nonetheless, our study has some important limitations. The retrospective nature of our analysis limits causal inference, and reliance on patient-reported outcomes introduces potential recall bias. Additionally, differences in healthcare access and physician decision-making may have influenced patient selection for IT, introducing another source of bias. Finally, the broad variability in the pathophysiological mechanisms underlying different AID subtypes may limit the generalizability of our findings. Nevertheless, in view of the large sample size and long observation period, we believe that the presented data provide valuable insight into the safety of IT in real-world setting. Future large-scale prospective cohort studies are warranted to further investigate mechanisms linking IT and autoimmunity, and to determine whether specific AID subtypes exhibit differential responses to immunomodulation. A more

comprehensive understanding of these interactions is essential for objectively evaluating IT's impact on AID progression and risk.

Article information

Funding This study was not supported by any external funding.

Conflict of interest None declared.

AI statement Artificial intelligence was not used in preparation of this manuscript.

Open access This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

How to cite Ochab-Krupnik D, Lacwik P, Mościcka A, et al. The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study. *Pol Arch Intern Med.* 2025; XX: 17068. doi: 10.20452/pamw.17068

References

- 1 Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23: 317-328.
- 2 Rueff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 736-746.
- 3 Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med.* 1980; 68: 479-485.
- 4 Turkcapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M. Specific immunotherapy-induced Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2005; 26: 182-184.

- 5 Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol.* 2003; 50: 248-249.
- 6 Morfín Maciel BM, Castillo Morfín BM. Esclerodermia relacionada con inmunoterapia específica. *Rev Alerg Mex.* 2009; 56: 136-145.
- 7 Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1438-1439.
- 8 Fujioka K, Kasahara A, Kida T, et al. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022; 18: 63.
- 9 Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 413-419.
- 10 Ochab-Krupnik D, Latos A, Łacwik P, et al. Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current guidelines and emerging controversies. *Pol J Allergol.* 2025; 12: 47-53.
- 11 Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70: 897-909.
- 12 Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common etiology: a population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 37-42.
- 13 Bozek A, Kołodziejczyk K, Bednarski P. The relationship between autoimmunity and specific immunotherapy for allergic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11: 2764-2768.
- 14 Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26: 407-425.

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the study population					
Variable	All patients (n = 1198)	AID-negative group (n = 1053)	AID-positive group (n = 145)	IT group (n = 588)	Non-IT group (n = 610)
Age, years, median (Q1–Q3)	48 (35–58)	47 (36–57)	51 (40–59)	46 (34– 56)	50 (36– 60)
Gender					
Female, n (%)	741 (61.9)	618 (58.7)	116 (80.0)	295 (50.2)	439 (72.0)
Male, n (%)	457 (38.2)	435 (41.3)	29 (20.0)	293 (49.8)	171 (28.0)
Residence					
Urban, n (%)	658 (55.0)	573 (54.4)	85 (58.6)	297 (50.5)	361 (59.2)
Rural, n (%)	540 (45.1)	480 (45.6)	60 (41.4)	291 (49.5)	249 (40.8)
Family history of AID, n (%)	205 (17.1)	150 (14.3)	55 (37.9)	118 (20.0)	90 (14.8)
IT doses, median (Q1–Q3)	27 (14–45)	28 (15–46)	25 (12–43)	30 (16– 50)	—
IT duration, months, median (Q1–Q3)	48 (24–72)	48 (24–72)	48 (24–72)	60 (36– 84)	—

Total IgE, IU/mL, median (Q1–Q3)	102 (43– 202)	105 (42–210)	110 (45–190)	112 (50– 230)	98 (40– 190)
Blood eosinophil count, cells/ μ L, median (Q1–Q3)	165 (90– 260)	160 (85–250)	170 (100– 280)	175 (100– 270)	160 (80– 240)
Conversion factors to SI units are as follows: for total IgE, 2.4. Abbreviations: AID, autoimmune disease; IgE, immunoglobulin E; IT, immunotherapy					

Short title: Autoimmune risk in patients receiving allergen immunotherapy

ORIGINAL PAPER

Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: a real-world retrospective analysis

Dominika Ochab^{1,2}, Piotr Lacwik^{1,2}, Kacper Packi^{3,4,5}, Beata Kręcisz¹, Maciej Kupczyk⁶, Cezary Pałczyński^{1,2}

¹Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

²Clinical Division of Lung Diseases and Allergology, Holy Cross Centre for Lung Disease, Czerwona Góra, Poland

³Department of Nucleic Acid Biochemistry, Medical University of Lodz, Poland

⁴AllerGen Center of Personalized Medicine, Piotrków Trybunalski, Poland

⁵Władysław Biegański Collegium Medicum, Jan Długosz University, Częstochowa, Poland

⁶Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Poland

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune diseases (AID) are associated with immune dysregulation, raising concerns about the safety and effectiveness of allergen immunotherapy (AIT) and venom immunotherapy (VIT). Patients with AID are frequently excluded from clinical trials, and current guidelines remain cautious despite limited real-world evidence.

Aim: The aim of this study was to evaluate and compare the safety and clinical effectiveness of AIT and VIT in patients with and without AID.

Material and methods: We retrospectively reviewed patients treated with AIT or VIT between 2014 and 2024 at a tertiary allergy center. AID diagnoses were confirmed via specialist records. Treatment effectiveness was defined as documented patient-reported improvement – reduction of allergy medication (AIT) or tolerance of field stings (VIT). Safety was based on reported adverse events. Group comparisons used the χ^2 test or Fisher's exact test.

Results: In the AIT group, clinical improvement was observed in 51.4% of AID vs. 38.9% of non-AID patients ($p = 0.2012$). Adverse events occurred in 27.0% and 38.9% ($p = 0.163$). In the VIT group, 86.7% of AID and 88.7% of non-AID patients tolerated field stings without systemic reactions ($p = 0.6847$). Using a stricter definition (no local or systemic reactions), rates were 60.0% vs. 57.6% ($p = 0.8571$). Adverse events occurred in 56.1% and 54.7% ($p = 0.8683$).

Conclusions: In this real-world cohort, both AIT and VIT were found to be safe and effective in patients with stable AID. The presence of autoimmune comorbidities did not significantly affect clinical outcomes. These findings challenge longstanding concerns and support the use of immunotherapy in appropriately selected patients with AID.

KEY WORDS

safety, treatment effectiveness, autoimmune disease, venom immunotherapy, allergen immunotherapy, real-world study

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dominika Ochab-Krupnik, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland, e-mail:

INTRODUCTION

Allergic rhinitis, as a distinct clinical entity, was first described in 1819 by John Bostock, who detailed his own seasonal symptoms of sneezing, nasal congestion, and conjunctival irritation, distinguishing them from infectious causes and recognizing their periodic, summer-related nature [1]. Nearly a century later, in 1911, Leonard Noon pioneered allergen-specific immunotherapy (AIT) by administering grass pollen extracts to patients with hay fever, establishing a new therapeutic approach aimed at modulating the immune system [2].

Since then, AIT and venom immunotherapy (VIT) have undergone substantial development – not only in terms of safety and clinical efficacy, but also through improvements in diagnostic precision, standardization of allergen extracts, and the expansion of therapeutic indications [3]. Nevertheless, important challenges remain, particularly in applying these therapies to complex or understudied patient populations.

One such group comprises patients with autoimmune diseases (AID), who are frequently excluded from clinical trials due to theoretical concerns that immune dysregulation associated with autoimmunity may influence the safety and effectiveness of immunotherapy (IT) [4, 5].

Meanwhile, the global prevalence of allergic diseases has risen markedly in recent decades, accompanied by a parallel increase in various autoimmune conditions [6]. As both types of disorders become more widespread, evaluating whether IT outcomes differ in patients with AID has become a question of growing clinical relevance.

AIM

This study investigated whether the presence of AID affects the safety or effectiveness of AIT and VIT in a real-world clinical setting. This study expands the available real-world evidence on the safety and effectiveness of allergen and venom immunotherapy in patients with autoimmune diseases.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a retrospective cohort study at a tertiary allergy referral center, including patients who underwent AIT for allergic rhinitis and asthma, or VIT for

Hymenoptera venom allergy, between January 2014 and December 2024. Eligible participants were identified through electronic medical records. Both cohorts included individuals who received IT for a minimum of 3 months, allowing assessment of early therapeutic effects.

Clinical data were obtained via standardized patient questionnaires and cross-verified with hospital records. Each case was systematically reviewed for therapeutic outcomes and tolerability.

In the AIT group, treatment response was assessed using a Medication Score (MS), which reflects the intensity of pharmacotherapy on a standardized 0–3 scale [7]. Patients were classified as improved if their MS decreased compared to the start of immunotherapy. The Combined Symptom and Medication Score (CSMS) was not used due to the retrospective design, which precluded prospective daily symptom tracking. Subjective benefit was additionally evaluated using a 0–10 visual analogue scale (VAS), where 0 represented “no perceived improvement” and 10 indicated “complete symptom relief with no further need for allergy medication”, as reported by the patient. The same VAS was used in the VIT group to assess patient-reported benefit from immunotherapy. MS and VAS data were available for the majority of patients. Effectiveness was assessed at any time during immunotherapy based on available clinical documentation, and analyses were conducted using available data without imputation for missing values.

In the VIT group, effectiveness was defined as the absence of systemic or local allergic reactions following field stings during or after completion of IT; only patients who experienced such stings were included in this analysis.

Safety in both groups was defined as the occurrence of local or systemic adverse reactions related to immunotherapy. Outcomes related to autoimmune disease activity were analyzed separately in a previously published study on the same cohort [8]. Only immunologically mediated responses were considered; non-allergic adverse events were excluded. Classification was based on physician notes and patient self-reports, following definitions established in international guidelines and commonly used in clinical trials of IT [9–11]. All reported outcomes were cross validated with hospital records, including prescribed treatments and clinical documentation.

Data extracted from hospital records comprised age, sex, type of allergy and sensitizing allergen, coexisting allergic and non-allergic conditions, type of vaccine administered, start and end dates of IT, total number of injections, and details of side effects. Additional clinical parameters included peripheral blood eosinophil count, total serum immunoglobulin E (IgE), skin prick test results, and allergen-specific IgE levels (if available) (Table I).

The primary outcomes were treatment effectiveness and the incidence of adverse events, evaluated separately for AIT and VIT, as well as for the overall cohort, and compared between patients with and without AID. Patients were stratified by IT type (AIT or VIT) and AID status (positive vs. negative). Autoimmune disease status was assessed at baseline based on specialist documentation available in the medical records. Categorical variables, including treatment response and adverse event rates, were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate based on expected cell counts. Statistical analyses were performed using Statistica, version 14.1.0.4 (Cloud Software Group, Palo Alto, CA, USA). A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

TABLE I. Distribution of autoimmune diseases in patients with AID included in the study cohort (note: some patients had more than one autoimmune disease)

Autoimmune disease	ICD-10 ¹ code	Patients, <i>n</i> (%)
Hashimoto thyroiditis	E06.3	30 (40.00)
Rheumatoid arthritis	M05.x, M06.x	12 (16.00)
Graves' disease	E05.0	6 (8.00)
Psoriasis vulgaris	L40.0–L40.4	6 (8.00)
Ulcerative colitis	K51.x	5 (6.67)
Ankylosing spondylitis	M45.9	4 (5.33)
Vitiligo	L80	3 (4.00)
Celiac disease	K90.0	3 (4.00)
Systemic lupus erythematosus	M32.x	1 (1.33)
Crohn's disease	K50.x	1 (1.33)
Type 1 diabetes	E10.x	1 (1.33)
Sjogren syndrome	M35.0	1 (1.33)
Primary biliary cirrhosis	K74.3	1 (1.33)
Scleroderma	M34.x	1 (1.33)

¹the International Classification of Diseases, Tenth Revision.

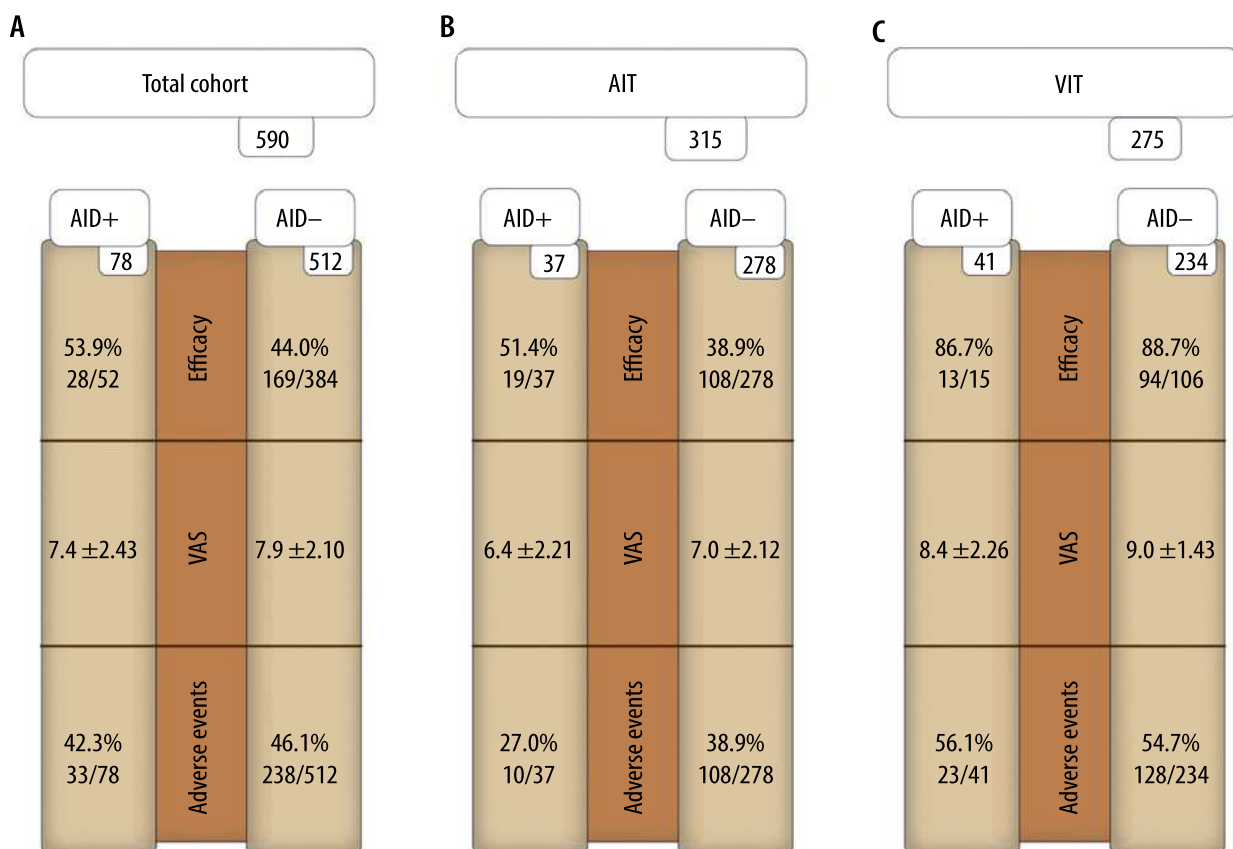


FIGURE 1. Absolute and relative distribution of efficacy, patient-reported outcomes (VAS), and adverse events in AID+ and AID- patients across the total cohort and immunotherapy subgroups

RESULTS

PATIENT DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICS

A total of 590 patients were included in the analysis, comprising 315 individuals who received AIT and 275 who underwent VIT (Figure 1). The mean age of the overall cohort was 43 years, with an approximately equal sex distribution (49% male, 51% female). The median duration of IT was 4.2 years (range: 85 to 2934 days), and the mean number of injections administered per patient was 31 (range: 6–122). Asthma was reported in 122 patients.

Among AIT recipients, the most frequently treated allergens were grasses ($n = 213$), house dust mites ($n = 189$), and tree pollen ($n = 169$). In the VIT group, 177 patients were treated for wasp venom allergy and 100 for bee venom allergy. The most common autoimmune diagnosis was Hashimoto's thyroiditis, followed by rheumatoid arthritis, Graves's disease and psoriasis.

CLINICAL EFFECTIVENESS AND ADVERSE EVENTS

In the AIT group, clinical improvement was observed in 51.4% of patients with AID (19/37; 95% CI: 35.2–67.5%) and 38.9% of those without AID (108/278; 95% CI: 33.3–44.5%), with no statistically significant difference ($\chi^2 = 1.63$, $p = 0.20$). The mean VAS score was 6.41 ± 2.21 in AID-positive patients and 7.03 ± 2.12 in AID-negative patients ($p = 0.09$). Adverse events occurred in 27.0% of patients with AID (10/37; 95% CI: 13.0–41.0%) and in 38.9% of those without AID (108/278; 95% CI: 33.3–44.5%), again without statistical significance ($\chi^2 = 1.95$, $p = 0.16$).

In the VIT group, effectiveness – defined as the absence of systemic allergic reactions following field stings – was observed in 86.7% of AID-positive patients (13/15; 95% CI: 69.5–100.0%) and 88.7% of AID-negative patients (94/106; 95% CI: 82.4–95.0%), with no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.05$, $p = 0.82$; Fisher's exact test $p = 0.68$). Under a stricter definition of effectiveness (absence of any symptoms, including local reactions), rates were 60.0% (9/15; 95% CI: 35.2–84.8%) in the AID group and 57.6% (61/106; 95% CI: 48.2–67.0%) in the non-AID group ($\chi^2 = 0.03$, $p = 0.86$; Fisher's exact test $p = 0.54$). The mean VAS score was significantly lower in AID-positive patients (8.34 ± 2.26) compared to AID-negative individuals (9.01 ± 1.43 ; $p = 0.02$). Adverse events were reported in 56.1% of patients with AID (23/41; 95% CI: 41.0–71.3%) and 54.7% of those without AID (128/234; 95% CI: 48.3–61.1%), with no significant difference ($\chi^2 = 0.03$, $p = 0.87$; Fisher's exact test $p = 1.00$).

When analyzing the entire cohort regardless of IT type, clinical improvement was reported in 53.9% of AID-positive patients (28/52; 95% CI: 40.2–67.7%) and 44.0% of AID-negative patients (169/384; 95% CI: 39.1–48.9%), with no statistically significant difference ($\chi^2 = 1.79$, $p = 0.18$). The mean VAS score was slightly lower in the AID group (7.35 ± 2.43) compared to the non-AID group (7.89 ± 2.10), and this difference was statistically significant ($p = 0.046$). Adverse events occurred in 42.3% of AID-positive patients (33/78; 95% CI: 31.3–53.2%) and 46.1% of AID-negative patients (236/512; 95% CI: 41.6–50.6%), with no significant difference ($\chi^2 = 0.39$, $p = 0.53$).

Although statistically significant differences in subjective VAS scores were observed in both the VIT subgroup and the total cohort, the effect sizes were modest and should be interpreted with caution (Figure 2).

DISCUSSION

Concerns about the safety and efficacy of IT in patients with AID have historically been rooted in case reports from the 1980s and 1990s describing new-onset or worsening autoimmune conditions following the initiation of AIT or VIT, raising questions about the potential for bidirectional immune effects [12–17].

To clarify this issue, we conducted a real-world study evaluating both the effectiveness and safety of AIT and VIT in patients with coexisting AID. In the AIT group, treatment outcomes were not inferior in AID-positive patients and were accompanied by a numerically lower rate of adverse events, although neither difference was statistically significant. Among VIT recipients, both treatment efficacy and safety were comparable regardless of autoimmune status.

The observed rates of clinical improvement should be interpreted in light of the strict definition used, which required a reduction in medication use, whereas VAS reflected subjective symptom perception, resulting in a partial discrepancy between clinically documented outcomes and patient-reported scores, particularly in the AID subgroup. Despite comparable – or even higher – rates of measurable improvement, patients with AID consistently reported lower subjective benefit than those without autoimmune comorbidities. This divergence highlights the importance of incorporating objective indicators when evaluating treatment response in this population, as reliance on self-reported assessments alone may underestimate the true therapeutic effect of IT.

Our previous study on the same cohort investigated whether allergen or venom immunotherapy was associated with new-onset or exacerbation of autoimmune disease. New-onset AID occurred in 5.60% of immunotherapy-treated patients compared to 9.09% in non-treated

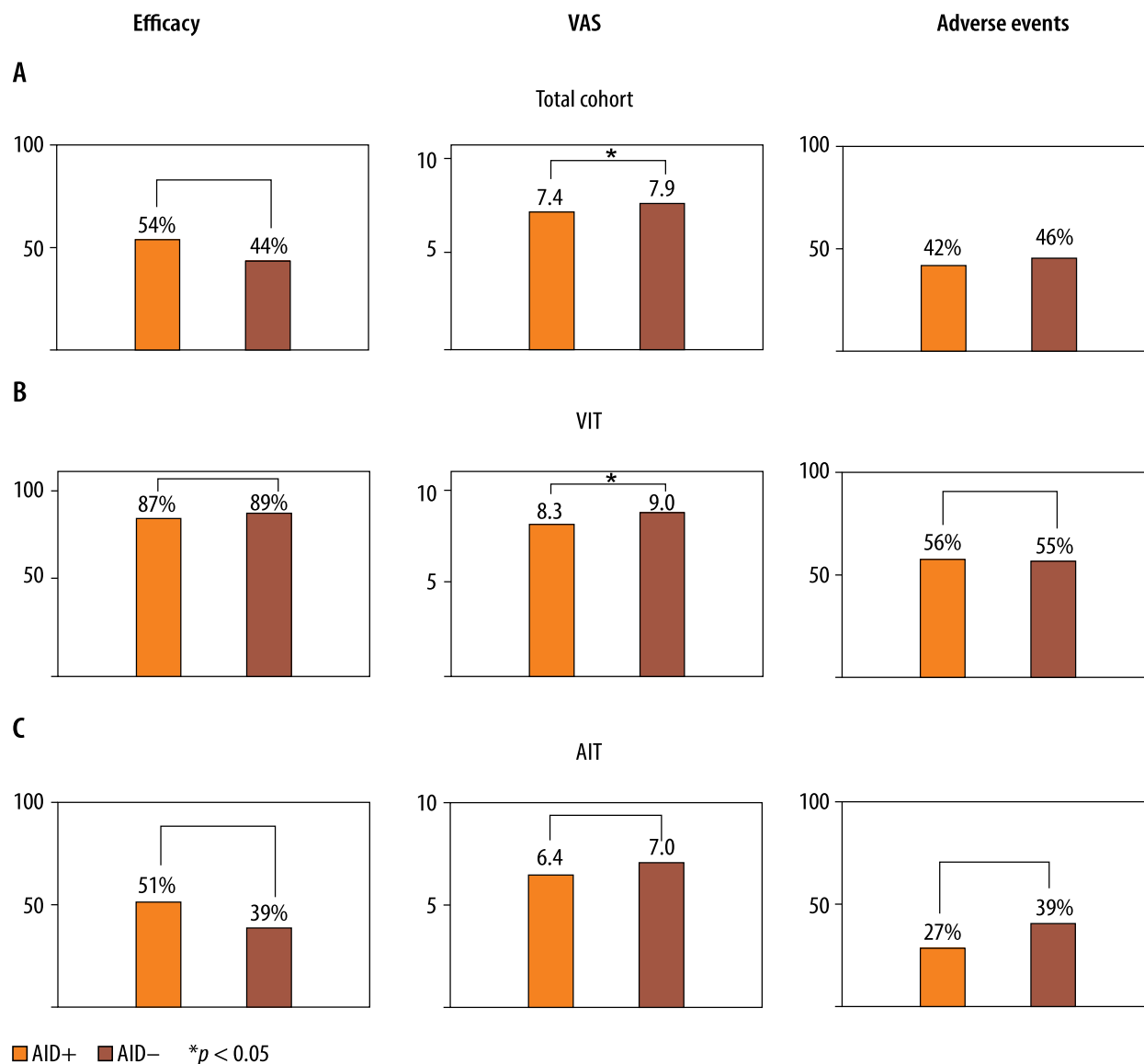


FIGURE 2. Comparison of efficacy, patient-reported outcomes (VAS), and adverse events between patients with and without autoimmune diseases in the total cohort and by immunotherapy type

controls ($p = 0.0295$), while exacerbations of pre-existing AID were observed in 11.54% and 21.51%, respectively ($p = 0.1335$), with no differences between AIT and VIT [8].

Beyond our own findings, the broader evidence base remains scarce. One small case series conducted in Japan evaluated 13 patients with rheumatic AID receiving sublingual AIT and found significant improvement in allergic rhinitis symptoms without clinically meaningful worsening of AID activity, despite concurrent immunosuppressive treatment [18]. Although encouraging, the generalizability of those results is limited by the small cohort size and single-center design.

Despite the reassuring nature of our findings, several limitations should be considered. First, the retrospective design precludes causal inference, and data accuracy part-

ly relied on patient self-reports verified against medical documentation. Although the Combined Symptom and Medication Score is considered the standard outcome in clinical trials, its use was not feasible in this retrospective setting. Second, clinical decisions regarding the initiation of AIT or VIT and the classification of allergic and autoimmune diseases were made by treating physicians as part of routine care, without standardization for research purposes. This may have introduced variability in diagnostic approaches, treatment thresholds, and subgroup definitions. Third, the AID group was heterogeneous, including both systemic and organ-specific disorders with potentially distinct immunological profiles. Fourth, key immunological parameters relevant to autoimmunity – such as autoantibody levels, immunoglobulin G (IgG) subclasses,

or regulatory T cell function – were not systematically collected and thus unavailable for analysis. Fifth, certain subgroups – particularly AID patients in the VIT cohort who experienced field stings – were small, and effectiveness could be evaluated only in those who were re-stung, potentially introducing selection bias and limiting generalizability. Finally, all patients had clinically stable AID at the time of IT initiation, so the results may not apply to those with active or progressive AID. Nonetheless, the study provides valuable evidence in a field historically shaped more by theoretical concerns and outdated case reports.

Such early observations, although anecdotal and lacking rigorous methodology, shaped clinical caution for decades. Vasculitis was among the most frequently reported adverse events, raising suspicions about immune complex-mediated mechanisms rather than true autoimmunity. At the time, such findings were interpreted through the lens of the Th1/Th2 paradigm, which postulated that IT-induced suppression of Th2 activity might enhance Th1 responses and thereby promote autoimmunity.

This theoretical concern, combined with the lack of large-scale prospective data, led to a cautious approach in many international guidelines [19]. In particular, active or systemic AID were often listed as contraindications to IT, even in the absence of empirical evidence. Although current guidelines tend to be more permissive – especially in cases of stable or organ-specific AID [20] – they still primarily focus on disease exacerbation as a safety concern and rarely consider whether autoimmune status may influence the effectiveness or overall safety of IT itself. Moreover, patients with AID remain systematically underrepresented in clinical trials, which has further limited the development of clear, evidence-based guidance for this population. In the absence of robust data, many allergists remain reluctant to initiate IT – particularly AIT – in patients with autoimmune comorbidities, thereby limiting their inclusion in both research and routine care [21].

This hesitancy stands in contrast to a growing body of evidence suggesting that allergy and autoimmunity are not immunologically distinct but rather interconnected through shared mechanisms of immune dysregulation. Epidemiological studies suggest that atopic individuals may have an increased long-term risk of AID [22]. These insights support a nuanced relationship between the two conditions (Figure 3).

Concepts such as the hygiene hypothesis and the Th1/Th2 paradigm once shaped our understanding of allergic and autoimmune diseases but are now considered overly simplistic [23]. More recent evidence suggests that impaired induction and function of regulatory T cells (Tregs), particularly those expressing FOXP3 (Forkhead box protein 3), represent an important shared mechanism

underlying allergic sensitization and autoimmunity [24]. Inadequate microbial stimulation – especially via toll-like receptors (TLRs) on innate immune cells – has been implicated in disrupting Treg development and function [25, 26].

Importantly, emerging data point to the crucial role of lifestyle and early exposures in modulating Treg populations [25]. Factors such as vaginal birth, breastfeeding, and diverse microbial contact – particularly with farm environments – promote Treg activation [24, 27, 28], whereas reduced microbial diversity and antibiotic exposure are linked to impaired Treg responses and increased risk of immune-mediated diseases [29, 30]. The protective effects of balanced microbiota may be mediated in part through immunoregulatory metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs) [26, 31]. Nutritional factors such as vitamin D levels also influence immune regulation. Its active form enhances FOXP3 expression and suppresses proinflammatory cytokines [32]. Low vitamin D status has been associated with an increased risk of immune-mediated conditions, including type 1 diabetes, multiple sclerosis, and asthma [33–35].

Like allergic diseases, autoimmunity results from impaired immunoregulatory mechanisms – though in AID, the dysregulation targets self-antigens rather than exogenous triggers. Key immunopathogenic mechanisms include the breakdown of central and peripheral tolerance, aberrant activation of dendritic cells, and impaired clearance of apoptotic material, all of which contribute to sustained autoreactivity. B cell hyperactivity also plays a major role, leading to the production of pathogenic autoantibodies. Key regulatory elements such as FOXP3+ Tregs and tolerogenic dendritic cells are crucial for maintaining immune tolerance, yet their impaired function in autoimmunity leads to reduced IL-10 and TGF- β signaling and inadequate suppression of autoreactive responses [25].

The question of immune intervention safety in patients with AID is not unique to IT. Similar considerations are seen with vaccinations in patients with AID, where both immune dysregulation and immunosuppressive treatments may affect vaccine efficacy and safety [36–40]. To optimize vaccine response, current guidelines recommend administering vaccines – when feasible – prior to the initiation of immunosuppressive therapy. However, this approach cannot be applied to IT, which requires long-term administration over several years. Consequently, questions regarding the interplay between immunomodulatory states, immunosuppressive treatment, and the effectiveness of IT remain particularly relevant.

The immunoregulatory mechanisms underlying IT may also hold therapeutic potential beyond allergy, particularly in autoimmunity. IT induces multiple layers of

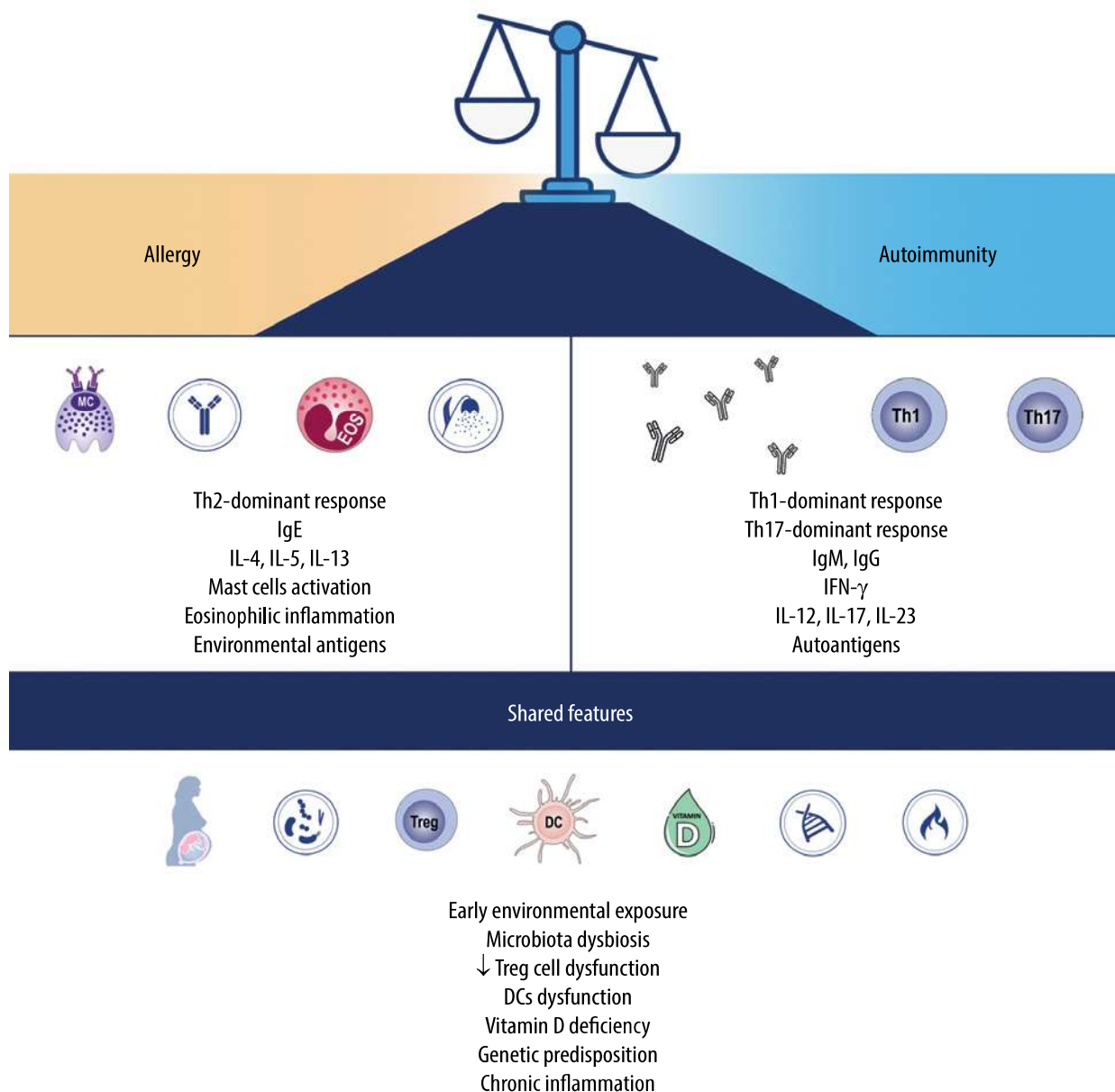


FIGURE 3. Comparison of immune response types and overlapping clinical predispositions in allergy and autoimmunity

immune regulation, including the expansion of regulatory T and B cells and activation of tolerogenic dendritic cells [39]. These effects are accompanied by increased secretion of IL-10 and TGF- β and a class switch toward non-inflammatory antibody subclasses such as IgG4 and immunoglobulin A (IgA) [41, 42] – immunological changes broadly consistent with therapeutic goals in autoimmune diseases [25]. In contrast, biologic drugs that target specific immune cells or cytokines often lead to broad immunosuppression without restoring tolerance at the antigen level, suggesting a more antigen-specific and tolerance-oriented mechanism of action.

Given these shared mechanisms, antigen-specific immunotherapy has been explored as a potential strate-

gy for autoimmune diseases [43, 44]. However, in many AID cases the exact autoantigen remains unknown, and immune responses may involve multiple targets [45]. Nevertheless, immunotherapy has been shown to induce broader regulatory effects beyond the targeted allergen, a phenomenon often referred to as bystander regulation, which may partly explain its potential relevance in complex immune-mediated conditions [42].

Recent advances in molecular allergology, peptide-based therapies, and tolerance-inducing adjuvants could further support the use of such approaches in autoimmunity. As highlighted in recent research, cross-disciplinary knowledge between allergy and autoimmunity holds real promise for improving care in both fields. This

study expands the available real-world evidence on the effectiveness and safety of AIT and VIT in patients with autoimmune comorbidities and may help inform future clinical guidance for this population.

Future studies should focus on clarifying risk profiles by accounting for the type and activity of AID, as well as the specific form of IT. High-quality prospective research is essential to support evidence-based guidelines and to ensure that patients with autoimmune conditions are not unnecessarily denied access to effective treatments.

CONCLUSIONS

AIT and VIT appear to be safe and effective in patients with coexisting AID, with outcomes comparable to those without autoimmunity. These findings support the continued use of IT in appropriately selected patients with stable autoimmune conditions and underscore the need for future prospective studies.

FUNDING

No external funding.

ETHICAL APPROVAL

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Bostock J. Case of a periodical affection of the eyes and chest. *Medicochir Trans* 1819; 10: 161-5.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Historical document. *Ann Allergy* 1960; 18: 287-91.
- Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 317-28.
- Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 215-24.e7.
- Worm M, Demoly P, Okamoto Y, et al. Safety of 300IR house dust mite sublingual tablet from pooled clinical trial and post-marketing data. *World Allergy Organ J* 2024; 17: 100924.
- Simpson CR, Anderson WJA, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 37-42.
- Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials. *Allergy* 2014; 69: 854-67.
- Ochab-Krupnik D, Lacwik P, Mościcka A, et al. The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study. *Pol Arch Intern Med* 2025; 135: 17068.
- Gur Cetinkaya P, Kahveci M, Esenboğa S, et al. Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 643-50.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1 Suppl): S1-S5.
- James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 55-9.
- Berbis P, Carena MC, Auffranc JC, Privat Y. Cutaneo-systemic necrotizing vasculitis occurring during desensitization. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 805-10.
- Cabrera GE, Citera G, Gutiérrez M, et al. Digital vasculitis following allergic desensitization treatment. *J Rheumatol* 1993; 20: 1970-2.
- Branco-Ferreira M, Clode MH, Palma-Carlos AG. Distal digital vasculitis induced by specific immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 102-3.
- Taylor RJ. Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 889-90.
- Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980; 68: 479-85.
- Quirce S, Fernandez Rivas M, Losada E, et al. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy* 1992; 47: 343-5.
- Fujioka K, Kasahara A, Kida T, et al. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2022; 18: 63.
- Ochab-Krupnik D, Latos A, Lacwik P, et al. Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current guidelines and emerging controversies. *Alergol Pol* 2024; 12: 47-53.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
- Rodríguez Del Rio P, Pitsios C, Tsoumani M, et al. Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: the CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 621-8.e1.
- Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900476.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
- Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the Th1/Th2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 395-400.
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819-31.
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-5.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016; 375: 411-21.
- Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K, et al. Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy* 2012; 67: 1565-71.
- Olin A, Henckel E, Chen Y, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell* 2018; 174: 1277-92.e14.
- Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012; 13: 440-7.

31. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
32. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-8.
33. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5: 3551-62.
34. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 7-17.
35. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India* 2017; 34: 355-63.
36. Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in immune-mediated diseases: a review. *Vaccine* 2017; 35: 1216-26.
37. Elmahdi R, Ward D, Ernst MT, et al. Impact of immunosuppressive therapy on SARS-CoV-2 mRNA vaccine effectiveness. *BMJ Open* 2024; 14: e077408.
38. Garcillán B, Salavert M, Regueiro JR, Díaz-Castroverde S. Response to vaccines in immune-mediated inflammatory diseases: a narrative review. *Vaccines* 2022; 10: 297.
39. Alnaimat F, Sweis JG, Jansz J, et al. Vaccination in the era of immunosuppression. *Vaccines* 2023; 11: 1446.
40. Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 17: 30-7.
41. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 791-801.
42. Richardson N, Wraith DC. Advancement of antigen-specific immunotherapy: knowledge transfer between allergy and autoimmunity. *Immunother Adv* 2021; 1: ltab009.
43. Sabatos-Peyton CA, Verhagen J, Wraith DC. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 609-15.
44. Song Y, Li J, Wu Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9: 263.
45. Jung SM, Kim WU. Targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Immune Netw* 2022; 22: e9.

10. Streszczenie w języku polskim

Immunoterapia alergenowa (IT) jest jedyną metodą leczenia przyczynowego chorób alergicznych, o dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie. Kwalifikacja pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (AID) do immunoterapii nie jest jednoznacznie określona i w dużej mierze opiera się na opiniach ekspertów, co wynika z braku badań randomizowanych oraz ograniczonych danych, opartych głównie na historycznych opisach przypadków. Mechanizm działania IT, związany ze stopniowym zwiększaniem dawki alergenu i modulacją odpowiedzi immunologicznej, prowadzi do długotrwałej redukcji objawów, ale jednocześnie budzi obawy co do wpływu na przebieg chorób autoimmunologicznych.

Współczesne podejście odchodzi od koncepcji przeciwstawiania chorób alergicznych i autoimmunologicznych jako odrębnych biegunów odpowiedzi immunologicznej, podkreślając nakładanie się ich patomechanizmów, zwłaszcza w zakresie zaburzeń immunoregulacji. Równoczesny wzrost częstości obu grup chorób zwiększa istotność tego problemu klinicznego. W konsekwencji rośnie potrzeba właściwej kwalifikacji pacjentów do immunoterapii. Mimo to część aktualnych wytycznych nadal uznaje choroby autoimmunologiczne za przeciwwskazanie, pomimo braku jednoznacznych dowodów naukowych.

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz analiza jej wpływu na ryzyko rozwoju i zaostrzenia tych chorób.

Rozprawa doktorska opiera się na trzech publikacjach: pracy przeglądowej oraz dwóch artykułach oryginalnych. Analizie poddano 1198 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub anafilaksją, leczonych w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności w latach 2014–2024. Dane pozyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej oraz standaryzowanych kwestionariuszy. Oceniono częstość występowania chorób autoimmunologicznych, ich zaostrzeń, skuteczność immunoterapii oraz występowanie działań niepożądanych, porównując pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez nich, z uwzględnieniem stosowania IT.

W analizowanej populacji wykazano istotnie niższą częstość rozwoju nowych chorób autoimmunologicznych u pacjentów poddanych immunoterapii w porównaniu z grupą nieleczoną tą metodą. U pacjentów z już rozpoznanymi chorobami

autoimmunologicznymi nie stwierdzono zwiększonej częstości ich zaostrzeń w trakcie leczenia. Skuteczność immunoterapii była porównywalna u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i bez nich, a częstość działań niepożądanych nie różniła się istotnie między tymi grupami.

W badanej populacji nie stwierdzono związku pomiędzy immunoterapią alergenową a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowych chorób autoimmunologicznych ani zaostrzeń chorób już istniejących. Obecność choroby autoimmunologicznej nie wpływa istotnie na skuteczność leczenia ani częstość działań niepożądanych. Uzyskane wyniki podważają wcześniejsze obawy oparte głównie na opisach przypadków, w których stosowano mniej oczyszczone preparaty, oraz uproszczonych modelach immunologicznych, takich jak koncepcja równowagi Th1/Th2. Wykorzystanie danych rzeczywistej praktyki klinicznej umożliwiło ocenę w zróżnicowanej populacji pacjentów i dostarczenie istotnych klinicznie obserwacji. Wyniki te są spójne z dostępnymi badaniami obserwacyjnymi i wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań o wyższym poziomie wiarygodności.

11. Streszczenie w języku angielskim

Allergen immunotherapy (AIT) is the only disease-modifying treatment for allergic diseases, with well-documented efficacy and safety. The qualification of patients with autoimmune diseases (AID) for immunotherapy is not clearly defined and is largely based on expert opinion, which reflects the lack of randomized controlled trials as well as the limited availability of data derived mainly from historical case reports. The mechanism of action of AIT, involving the gradual escalation of allergen doses and modulation of the immune response, leads to long-term symptom reduction but also raises concerns regarding its potential impact on the course of autoimmune diseases.

Current approaches are moving away from the concept of allergic and autoimmune diseases as opposing poles of the immune response, emphasizing the overlap of their pathomechanisms, particularly in terms of immune dysregulation. The increasing prevalence of both groups of diseases highlights the clinical relevance of this issue. Consequently, appropriate qualification of patients for immunotherapy is becoming increasingly important. Nevertheless, despite the lack of conclusive evidence, some current guidelines still consider autoimmune diseases a contraindication to immunotherapy.

The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases, as well as to analyze its impact on the risk of development and exacerbation of these conditions.

The doctoral dissertation is based on three publications: one review paper and two original studies. A total of 1,198 patients with allergic rhinitis and/or anaphylaxis treated at a tertiary referral center between 2014 and 2024 were included in the analysis. Data were obtained from electronic medical records and standardized patient questionnaires. The incidence of autoimmune diseases, their exacerbations, the effectiveness of immunotherapy, and the occurrence of adverse events were assessed, with comparisons made between patients with and without autoimmune diseases, taking into account exposure to immunotherapy.

In the analysed population, a significantly lower incidence of newly diagnosed autoimmune diseases was observed in patients receiving immunotherapy compared to those not treated with this method. In patients with pre-existing autoimmune diseases, no increased frequency of exacerbations was found during treatment. The effectiveness of

immunotherapy was comparable between patients with and without autoimmune diseases, and the rate of adverse events did not differ significantly between the groups.

Allergen immunotherapy was not associated with an increased risk of developing new autoimmune diseases or exacerbating pre-existing conditions. The presence of AID did not significantly affect treatment effectiveness or the frequency of adverse events. These findings challenge previous concerns based mainly on case reports involving less purified allergen extracts and simplified immunological models, such as the Th1/Th2 paradigm. The use of real-world data enabled evaluation in a heterogeneous patient population and provided clinically relevant observations. The results are consistent with available observational studies and highlight the need for further high-quality research.