

Szakmai támogatók:

Magyar Nemzetközi Szívalapítvány, Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége,
Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Szív- és Érendszeri Nemzeti Program.

www.kardiovaszkulariskonszenzus.hu

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja allergiás betegségek kezeléséről allergén specifikus immunterápiával

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezető

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) az egyetlen oki kezelési lehetősége azoknak az allergiás betegségeknek, melyek azonnali típusú, IgE mediált immunreakciók során alakulnak ki. A SIT az általa indukált/helyreállított specifikus immuntolerancia révén a shock szervtől függetlenül csökkenti az allergiás gyulladást és az atópiás kórkép egészére kedvező hatású, lehet. A 2004-ben megjelent SIT magyarországi gyermekgyógyászati ajánlása mellett a GINA, WAO ARIA ajánlást figyelembe vevő hazai asztma és a rhinitis protokollok is hangsúlyozzák az immunterápia szerepét az allergiás betegségek kezelésében.

A SIT szempontjából kezelésre alkalmas betegségek/kórképek:

1.	Allergiás rinokonjunktivitisz (ARK)
2.	Allergiás asztma bronchiale (AAB)
3.	Rovarméreg allergia (méh-darázs) (VA)

A kezelés neve: allergén specifikus immunterápia (SIT)

Az immunterápiás kezelés formái:

A.	Szubkután immunterápia = SCIT	Méh-darázs (venom) immunterápia = VIT
B.	Szublingualis Immunterápia = SLIT	
C.	Egyéb formák (orális, nazális és bronchiális immunterápia, stb.)	

A protokoll készítéséért felelős szervezetek

Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium (KIASZK)

Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT)

A protokoll az alábbi kollégiumokkal egyeztetett:

Gyermekgyógyász

Pulmonológus

Fül-orr-gégész

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) az allergiás betegségek kezelésének elismert, integrált részét képezi. A kezelés során a standardizált, nagy tisztaságú specifikus allergén vakcinát meghatározott dózisban, emelkedő adagban kapja a beteg, majd az individuálisan titrált egyéni fenntartó dózist évekig alkalmazzák.

A kezelés célja a betegség tüneteinek csökkentése, a beteg és gyermek esetében gondozója életminőségének javítása; a gyógyszeres kezelés költségeinek csökkentése. Bár vannak adatok a kezelés egyéb lehetséges jótékony hatásairól (súlyosabb, több szervre kiterjedő allergiás betegség kialakulásának megelőzése, újabb allergénnel történő szenzitizálódás megelőzése), ezek igazolásához további megfelelően kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) protokoll célja

Egységes hazai ajánlás létrehozása, amely a szakmailag illetékes orvosok számára útmutatást ad a SIT alkalmazásához. A SIT szakmailag indokolt és költséghatékony rendelésének és a végrehajtás kereteinek kijelölése.

A protokoll célcsoportjai

	Szakma	Betegség	BNO kód
1.	Fül-orr-gégészet	Allergiás rinitisz (AR)	J3010, J3020, J3030, 3040
2.	Tüdőgyógyászat	Allergiás asztma bronchiale (AAB)	J4500, J4580, J4590
3.	Allergológia és klinikai immunológia, Belgyógyászat, Gyermekgyógyászat	Rovarméreg allergia (méh-darázs) (VA)	W57H0

Ellátottak: Az allergén specifikus immunterápia az allergiás rhinitisz és az allergiás asztma bizonyos formáiban választható kezelést jelent. Abszolút indikációja kizárólag méh- és darázméreg allergia okozta anafilaxiában van.

1. Allergiás rinitiszben szenvedő betegek és allergiás rinokonjunktivitiszes betegek esetében az ARIA ajánlás szerint az intermittáló allergiás rhinitisz közepesen súlyos/súlyos formájában, illetve a perzisztáló allergiás rinitisz enyhe, közepesen súlyos és súlyos formájában szenvedők.
2. Allergiás asztmás betegek válogatott esetei.
3. Igazolt rovarméreg allergiás betegek, akiknél a csípés azonnali generalizált allergiás tüneteket okozott, a beteg szérumában a méreg specifikus IgE kimutatható vagy bőrpróbája pozitív.

Protokolllt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint:

A SIT rendelője mind szisztémás, mind szublingvális immunterápia esetén allergológus és klinikai immunológus szakképesítéssel rendelkező orvos lehet.

Amennyiben a javallatot fül-orr-gégész, pulmonológus, gyermekpulmonológus, bőrgyógyász, gyermekgyógyász, belgyógyász állítja fel, allergológus és klinikai immunológus szakképesítésű orvoshoz kell a beteget irányítani.

Azokat a betegeket, akik más szakképesítéssel rendelkező orvosoknál jelentkeznek allergiás tünetekkel, és vizsgálójuk szerint alkalmasak lehetnek SIT-re, a fenti kompetenciájú ellátó helyek egyikebe kell irányítani.

A szubkután specifikus immunterápia (SCIT) végrehajtása csak olyan szervezeti egységben (centrum, osztály vagy hozzátartozó szakrendelő) történhet, ahol az esetleges anafilaxiás reakciók ellátására a munkatársak gyakorlottsága és minden szükséges felszerelés rendelkezése áll (lásd az Allergológiai krízisállapotok diagnosztikája és kezelése szakmai protokollt is).

A SCIT rendelői és végrehajtói személyi állományának lehetőleg azonosnak kell lennie, de megengedhető, hogy ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem azonos személyek végezzék. Az allergén specifikus immunterápia gyakorlását kizárólag megfelelő szakmai gyakorlattal rendelkező orvos ellenőrizheti. A beadó lehet orvos, vagy jelenlétében és írásbeli utasításának megfelelően szakasszisztens.

Az ellátásban résztvevő egészségügyi személyzetnek (orvos, szakasszisztens) megfelelő elméleti és gyakorlati oktatásban kell részesülnie, mely magába foglalja a megfigyelést, és anafilaxia esetén annak ellátását. A szubkután immunterápia minimális követelményeként a kompetens orvosnak mindig jelen kell lennie az immunterápia végzésekor, illetve még egy személynek az esetleges súlyos szisztémás anafilaxiás állapot megfelelő kezeléséhez.

A SCIT kizárólag a szervezeti egység területén, helyiségében történhet, a rendelők körétől eltérő profilú szakmai intézményben, a beteg otthonában, vagy más helyszínen (pl. iskolaorvosi rendelő) nem végezhető.

A kezelés megkezdése előtt részletes, lehetőleg írásos felvilágosítást kap a beteg a kezelés céljáról, lefolyásáról, esetleges veszélyeiről, a mellékhatások elhárításának lehetőségeiről. A felvilágosítás után a beteg (gondviselő) beleegyező nyilatkozatot ír alá, melyhez célszerű országosan azonos tartalmú beleegyező nyilatkozatot aláírni.

Kívánatos, hogy a szublingvális immunterápia (SLIT) megrendelője és a beteg ellenőrzője (figyelembe véve azt is, hogy ebben az alkalmazási formában a beteg háromhavonkénti ellenőrzése elegendő, és ebben az alkalmazási módban szisztémás mellékhatások csak nagyon kismértékben várhatók) szintén ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem feltétlenül azonos személy legyen.

A beteggel kapcsolatos valamennyi információ birtokában lévő orvos gyógyítói szabadsága annak a készítménynek a megválasztása (pl. vizes vagy depot oldat, szisztémás vagy szublingvális adás), amellyel véleménye szerint a SIT célját a legmegfelelőbben el lehet érni.

Az allergén specifikus immunterápiát maximum 3 allergén estében javasolt indikálni, ennél több allergénnel szemben kialakult allergiás betegség esetében nem célszerű a több allergénnel végzett immunterápia.

A betegnek távozásakor:

a) „panaszmentesen távozott” nyilatkozatot, vagy

b) az észlelési idő vége előtti távozása esetén: „felvilágosítás ellenére távoztam” tartalmú nyilatkozatot

kell aláírnia, mely nyilatkozatot a szakmai kollégium által meghatározott egységes formában kell használni az immunterápiás kezelés során.

II. Diagnózis

III. Terápia

Az allergén specifikus immunterápia mechanizmusa

A SIT az antigén specifikus tolerancia kialakításával hat.

A SCIT szupprimálja az allergiás Th2 sejtek által mediált gyulladást és növeli az antigén specifikus IgG és IgA szinteket a T regulátor sejtek, az immundeviáció (Th2-Th1) és/vagy a T sejtek apoptóziának indukciója által. A SCIT alkalmazása során igen korán masztocita, bazofil sejt számcsökkenés igazolható. Pár hét után az eozinofil sejtek aktivitása és számának csökkenése is kimutatható. Számos vizsgálat igazolta, hogy a T regulátor sejtek az azonnali (I. típusú) immunreakció korai és késői szakaszában egyaránt fontos szerepet játszanak.

A SLIT alkalmazásakor az orális mukoza az immuntolerancia természetes helye [Langerhans sejtek, FcεRI, IL-10,IDO (indolamin2, 3-dioxygenáz)].

A szublingvális immunterápia (SCIT-hez hasonlóan) effektívnek tekinthető: megelőzheti az új szenzitizáció kialakulását és elősegíti a tolerancia kialakulását a kérdéses allergénre.

A SLIT alkalmazása során még óráig lehet detektálni a készítményt a sublingvális mukozán. A terápia kezdetén az antigén specifikus IgE szintek korai emelkedését lehet megfigyelni, ugyanakkor az IgG4 szintek közepes emelkedése és az IgE blokkolás közepes aktivitása észlelhető. Hasonlóan a SCIT-hez az eozinofil sejtek aktivitása és száma csökken a célszervben az adhéziós molekulák expressziójának csökkenése által. Számos vizsgálat bizonyította, hogy a perifériás T sejtek IL-10 termelése megnő az immunterápia során. Bár a SLIT mérsékeltebb szisztémás változást idéz elő összehasonlítva a SCIT-tel, de a lokális hatások és a környéki nyirokcsomókban észlelt immunmechanizmusok fontosak.

A szubkutan immunterápiához alkalmazott allergének

A készítmények gyártási körülményeit európai előírások határozzák meg.

Az allergén oldatok korszerű standardizálása lehetővé teszi az adott oldat biológiai allergén aktivitásának pontos meghatározását, amely leggyakrabban biológiai egységben (BU), nemzetközi egységben (IU), allergia egységben (AU), vagy nanogram/ml értékben megadott. A hazai gyakorlatban használt oldatok természetes, nyers allergén kivonatok, vagy módosított (fizikai vagy kémiai úton) és különböző hordozókhoz adszorbeált vakcinák. Előbbiek rendszerint vizes oldatok, melyek a szubkutan beadás után gyorsan felszívódnak, ezért nagyobb az allergiás mellékhatások kialakulásának kockázata. Az allergének kémiai módosításával nyert vakcinák (urea denaturált, vagy formaldehiddel, glutáraldehiddel, polyethylen glycollal kezelt) az allergoidok, amelyek megtartják immunogenitásukat, de veszítenek allergenitásukból, azaz biztonságosabb oldatok. Ezeket lassan felszívódó molekulákhoz (pl. tyrosin, aluminium hydroxyd) adszorbeálva nyerik, az ún. depot allergén oldatokat, amelyekből az allergén felszívódás lassú, így tovább csökken a kezelés mellékhatásának kockázata.

Rekombináns allergén termékek

Az utóbbi évek modern molekuláris biológiai technikai lehetővé tették rekombináns allergének létrehozását és immunterápiában történő alkalmazását.

Az allergén specifikus immunterápia alkalmazási formái

Szubkután immunterápia (SCIT)

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) klasszikus formája, melynek során az allergén fokozatosan emelkedő adagjait subcutan injekciók formájában juttatjuk a szervezetbe. A vizes oldatok rugalmasan adagolhatók, a típusos ambuláns kezelési formában hetente egyszer, de a csoportosított adagolású, illetve gyorsított terápiás formában napi gyakorisággal, vagy kórházi körülmények között akár naponta több injekciót is adva alkalmazhatók. Ez utóbbi csaknem kizárólag rovarméreg allergia kezelésében használt adagolási sémát jelent. A depot oldatok hetente vagy kéthetente adhatók. Az ún. fenntartó adag (legnagyobb még tolerált allergén dózis) elérése után az injekciók ritkíthatóak, általában 4-6 hetente adhatóak. A kezelés időtartama 3-5 év. Ezt mindenkor a beteg állapotát figyelembe véve a szakorvos dönti el. Az immunterápia során a gyári alkalmazási javaslatról csak a kezelési dokumentációban, írásban részletesen indokolt esetben, a beteg felvilágosított egyetértésének kifejezése mellett lehet eltérni, egyebekben a gyári előírásokat pontosan figyelembe kell venni, különösen pollen allergiák kezelése esetében.

Szublingvális immunterápia (SLIT)

Nagy dózisu (alkalmanként akár az injekciós adag tízszeresét meghaladó mennyiségű) allergént juttatnak cseppek/tabletta formájában a nyelv alá, így kezelve a szénanáthát és az asztmát. Az allergént a különböző kezelési formák (cseppek, tabletták és injekció) egyaránt tartalmazzák, így valamennyi okozhat lokális és/vagy szisztémás reakciót. Az orális-mukozális reakciók relatíve gyakoribbak, akár a betegek 75%-át is érinthetik, elsősorban a kezelés iniciális fázisában. A szisztémás reakciók megjelenési frekvenciája nagyon alacsony, leggyakrabban gasztrointesztinális tünetek, rinokonjunktivitisz, urtikária, illetve ezen tünetek kombinációja fordult elő.

A napi gyakorlatban a kivitelezés meglehetősen egyszerű: a beteg az allergént 1-2 percig a nyelv alatt tartja, és utána lenyeli vagy kiköpi.

A SLIT az immunterápia betegbarát formája, amely egy vagy egyszerre több allergénnel történő kezelést tesz lehetővé. A kisszámú összehasonlító vizsgálat légúti allergiás megbetegedésekben a SLIT és SCIT azonos hatékonyságát és a SLIT jobb tolerálhatóságát és biztonságosságát mutatóit igazolta.

A SLIT hatékonyságát allergiás rinitiszben Ia, asztma bronchiale-ban Ib szintű evidencia támasztja alá.

Hangsúlyozni kell, hogy a SCIT eredményei nem konvertálhatóak automatikusan a SLIT-ra, utóbbi esetében további meggyőző terápiás eredményekről beszámoló vizsgálatok szükségesek. 2009 júniusáig 60 kettős vak, placebóval kontrollált, randomizált klinikai vizsgálat eredményei álltak rendelkezésre, ebből 41 fű pollen vagy házipor atka allergénnel történt. A vizsgálatok többsége heterogén volt, az alkalmazott allergén dózisa, a kezelés időtartama és a beteg szelekció tekintetében. 48 vizsgálat igazolt pozitív terápiás hozadékot, míg 12 vizsgálat esetében a kezelést hatástalannak találták. (WAO, Sub-Lingual Immunotherapy, Position Paper 2009)

Az allergén specifikus immunterápia SCIT és SLIT evidencia szintjei a különböző allergiás betegségekben

A) Allergiás rinitisz (AR)

Specifikus IT – ARK	Szezonális AR		Perenniális AR		Perzisztáló rinitisz
	felnőtt	gyerek	felnőtt	gyerek	
SCIT	A	A	A	A	nincs adat
SLIT	A	A	A	A	nincs adat
NAZÁLIS	A				nincs adat

B) Allergiás asztma bronchiale (AAB): I b. evidencia szint

Egyéb formák

(Nem hagyományos specifikus immunterápia)

Az immunkezelésnek vannak úgynevezett nem hagyományos formái, pl. az orális immunterápia, a nazális, bronchiális immunterápia, az enzim-potenciált és a homeopátiás deszenzitizáció. A gyakorlatban elsősorban a SCIT és a SLIT vált be. A további formákban (orális, nazális és bronchiális) nincs megfelelő tapasztalat, a homeopátiás készítmények adását a WHO nem ajánlja, mert nincs evidencia a hatékonyságáról.

A SIT klinikai alkalmazása

A specifikus immunterápiát az allergiás rinitisz kezelésében széles körben alkalmazzák, de mint minden egyéb SIT kezelésnél, a gondos betegválogatás itt is igen fontos. Az AR diagnózisának biztosnak kell lennie, kórtörténet pontos felvételét bőrtesztekkel és speciális feltételek fennállása esetén vérvizsgálatokkal kell alátámasztani. A bőrtesztek és a specifikus IgE meghatározás a konkrét allergén klinikai relevanciájának igazolását szolgálja.

A SIT alkalmazása allergiás rinitiszben

Az ARIA a 2009-ben felújított ajánlásában az allergén specifikus immunterápiát az allergiás rinitisz intermittáló tüneti formájában a közepesen súlyos és súlyos esetben ajánlja. A perszisztens formában enyhe és közepesen súlyos, valamint súlyos formában is javasolja.

A szubkután immunterápia indikálható allergiás rinitiszben

1. ha a beteg tüneteit jellemzően allergén expozíció váltja ki és tartja fenn,
2. olyan beteg esetében, akinek a szezonja elhúzódó és/vagy a tünetei döntően a pollen szezonban jelentkeznek,
3. olyan beteg esetében, akinek rinitisz és/vagy alsólégúti tünete elsősorban a releváns allergén(ek) csúcskoncentrációjának időszakában jelentkeznek,
4. olyan betegnél, akinek az alkalmazott antihisztamin és lokális glukokortikoid készítmények hatása elégtelen volt,
5. olyan betegnél, aki nem akar hosszantartó farmakoterápiát,
6. olyan rinitisz betegnél, akinél a farmakoterápia nemkívánatos mellékhatásokat okoz.

A SIT egészség-gazdasági hatásait Német- és Franciaországban, illetve Olaszországban modellezték, és azt találták, hogy a hosszantartó allergén specifikus immunterápia költséghatékony: mind a szubkután, mind a sublingvális formájú immunterápia hosszabb távon annak bizonyult, valós életkörülmények között.

Az ARIA ajánlás alapján a szublingvális immunterápia indikációja:

1. Pollenallergiás és atka allergiás betegnél, aki elsősorban rinitiszben, rinokonjunktivitiszben és asztmában szenved.
2. Olyan betegnél, akinél a hagyományos farmakoterápiával elégtelen a kezelés.
3. Olyan betegnél, akinek bizonyíthatóan adverz reakció alakult ki a szubkután injekciós kezelése során.
4. Olyan betegnél, aki visszautasítja az injekciós kezelési formát, illetve szegényes a kooperációja az ilyen immunterápia során.

A SIT indikációja asztmában:

1. allergiás asztma bronchiale enyhe krónikus vagy középsúlyos krónikus súlyossági formájában mérlegelhető
2. súlyos asztmában az immunterápia kontraindikált

A SIT szerepe felnőttkori asztmában korlátozott és csak akkor jön szóba, ha a tünetek kiváltójaként csupán egy – klinikailag is releváns – inhalatív allergén azonosítható (GINA 2009). Hatékonyságának az ellenőrzése sok klinikai kísérlet tárgya volt az elmúlt 40 évben, de a vizsgálatok heterogenitása miatt az eredmények interpretálása nehéz. Több vizsgálat placebo-kontroll csoport nélküli és kisszámú beteg bevonásával történt. Ezen túl a korábbi vizsgálatokban használt extractumok sok mindenben eltértek a jelenleg használatosaktól, így helyesebb az utóbbi időben végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodni, melyekben a jelenleg elérhető extractumok hatását kettős-vak, placebo-kontrollált módszerrel vizsgálták.

Hivatkozik a GINA arra a Cochrane beszámolóra, amely 75 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit elemzi. A vizsgálat megállapítja, hogy az allergén specifikus immunterápia csökkentette az asztma tüneti score értékeket, az asztma tünetek számát, és csökkentette a gyógyszerigényt. Hasonló, szerényebb értékelést kapott a sublingvális immunterápia is. Egy vizsgálat (PAT study, Allergy 2007. 62 (8), 943. 8) eredményeire hivatkozva ismerteti a GINA a SIT hosszú távú eredményeit, miszerint gyermekkorban képes megakadályozni az asztma kialakulását pollen allergia okozta rinokonjunktivitiszben szenvedő betegekben. A PAT vizsgálat értékét azonban csökkenti a nyílt elrendezés és a placebo-kontrollcsoport hiánya.

A Brit Asztma Terápiás Ajánlás a sublingvális immunterápiával kapcsolatban úgy foglal állást, hogy használata a klinikai praxisban, asztmában jelenleg nem javasolt.

A hazai asztma terápiás ajánlás, mely a GINA alapján íródott, hangsúlyozza a klinikailag is igazolható allergia fennállását, egyetlen allergén oki szerepét, amelynek az eliminációja a beteg környezetéből nem oldható meg, és a szokásos gyógyszeres terápiával – beleértve az inhalált szteroidokat is – az asztma nem kontrollálható.

Méh- és darázméreg allergia

A méh- és darázméreg allergia súlyos formája a SIT abszolút indikációját képezi. A kérdéssel részletesen a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium „Allergológiai Krízisállapotok” című szakmai protokollja foglalkozik.

A SIT alkalmazásának leírása és ellátási algoritmus

A SCIT és a SLIT alkalmazása során célszerű a gyári előírásokat betartani és a kezelés menetét az alapján elkezdeni. A kezelőorvos eltérhet a gyári ajánlástól, kialakíthatja a beteg számára legoptimálisabb kezelési sémát. A beteg a kezelés menetrendjéről írásban is kapjon információt.

Néhány kiemelt tennivaló a SIT során

Asztmás beteg szisztémás immunterápiája esetén, minden korosztályban indokolt az injekció beadását megelőzően végzett légzésfunkciós vizsgálat.

70% alatti FEV1 értéknél (ami nem elégséges gyógyszeres kezelés, rossz terápiás adherencia miatt vagy más okból, például hirtelen nagy allergén terhelés miatt ideiglenesen bekövetkezhet) az injekció beadását el kell halasztani és a tünetmentes állapot elérése után újra kell értékelni a beteg aktuális és várható jövőbeli állapotát az immunterápia folytatása céljából.

Ugyancsak halasztani kell a szisztémás kezelést lázas akut légúti (vagy egyéb lokalizációjú) infekció, különösen rinitisz, rhinoszinuszitisz, bronhitisz esetében annak gyógyulásáig. Mérlegelni kell a halasztást vagy az adag csökkentését a korábbi kezelés során észlelt mellékhatások esetén. Ez utóbbiaknál a gyártó utasításainak figyelembe vétele szükséges a terápia folytatásának kérdésében, részleteiben.

Az immunterápiát kizárólag egyetlen beteg (és esetleg hozzátartozója) jelenlétében lehet végezni, csoportosan nem.

A SIT indikációjának feltétele a kérdéses allergén klinikai relevanciája.

A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák pozitívításával, és/vagy a specifikus IgE szérum meghatározások legalább 2. RAST osztályú eredményével kell bizonyítani.

SCIT – Anafilaxia

Azoknál a betegeknél fejlődik ki SCIT során nagyobb valószínűséggel anafilaxiás reakció, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba, vagy magas specifikus IgE koncentráció szerepel az anamnézisben, vagy az immunterápia megkezdésekor már adverz reakció alakul ki.

A SIT hatásának leérése

Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz. IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás leérésre nem alkalmasak és ezért meghatározásuk a SIT hatékonyságának igazolására nem célszerű, emiatt nem javasolható a vizsgálatok finanszírozása sem.

Rovarméreg allergia (VA)

A diagnosztika alapja a kórelőzmény, kórlefolyás és a specifikus IgE kimutatása bőrpróbával vagy RAST equivalens vizsgálattal. Súlyos szisztémás reakciót mutató betegnél a pozitív RAST vagy bőrpróba a specifikus immunterápia (VIT) abszolút indikációját jelenti.

A kezelés befejezése a venommal végzett prick teszt és/vagy a méreg-specifikus IgE (nem IgG) vizsgálat eredményének javulásától (negativitás vagy alacsonyabb koncentráció irányában) függ.

Általános indikációs szempontok

SIT a következő allergénekkal rendelhető:

- parlagfű és/vagy fekete üröm
- fűkeverék vagy egyes komponensei
- gabonafélék pollenje
- nyírpollen
- atka vagy atka keverék
- macskaszőr és epitel
- rovarméreg.

Klinikai relevancia

A szenzibilizáltságon kívül valamennyi allergén vonatkozásában a klinikai relevanciának is világosan ki kell tűnnie.

A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák és/vagy a szérum specifikus IgE összhangjának igazolásával kell alátámasztani.

A SIT-re alkalmas betegnek legfeljebb három eltérő, de klinikailag releváns szenzitivitása lehet, ezek közül a legsúlyosabb tüneteket kiváltó a legalkalmasabb az immunterápiára.

Többes szenzitivitás

- Amennyiben olyan többes szenzitivitás áll fenn, melyből az egyik rovarméreg által kiváltott szenzitivitás, akkor a terápiát a rovarméreg SIT-el kell kezdeni.
- Párhuzamosan kétféle SIT, pl. pázsitfűvek és parlagfű nem kezdhető (még a beadások időbeli szétválasztása mellett sem).

– Az első SIT második évében újabb immunterápia bevezetésének, vagy szezonális allergénnel megkezdett SIT után, a pollenszezon befejeződését követően perenniális allergénnel kezdett további SIT-nek nincs akadálya, amennyiben valamennyi indikációs feltétel teljesül. (A párhuzamos SIT többek között azért sem indokolt, mert költséghatékonysága a farmakoterápiával szemben elfogadhatatlanul alacsony lehet.)

Szemtünetek, bőrtünetek

Az allergiás szemtünet önmagában nem képez immunterápiás indikációt, és atópiás bőrtüneteken kívül légúti allergiás tünetek nélküli betegeket sem kezelnek immunterápiával, bár a helyesen indikált és végzett immunterápia során ezeknek a tüneteknek a javulása is várható.

Terhesség

Terhességben új terápiát nem szabad kezdeni, a már folyamatban lévő változatlanul folytatható.

Életkor

– A SIT megkezdésének alsó korhatára a beteg betöltött 5. életéve.

– A korábban immunterápia kezdésre megadott felső korhatár (50 év) az újabb állásfoglalások szerint nem indokolt, kétségtelen azonban, hogy idősebb korban a tünetek általában enyhülni szoktak, az immunválasz csökkenése miatt az immunterápia eredményessége is elmaradhat a várttól.

5 évesnél fiatalabb gyermeknél is lehet immunterápiát kezdeményezni, amennyiben a rendelkezésre álló egyéb gyógyszerekkel nem biztosítható a beteg életminősége. Különleges esetben, rovarméreg allergiánál jöhet szóba az immunterápia alkalmazása 5 évnél fiatalabb gyermeknél, ha a kezelés elmaradása nagyobb veszélyt jelent, mint annak bevezetése.

Szezonális szempontok

A parenterális pollen SIT-et az érintett pollen(ek) várható virágzás-kezdését megelőző 90. nap körül kell elkezdni. A konkrét pollen pollinációs csúcsidejében a parenterális SIT szüneteltetendő, vagy a dózist csökkenteni kell.

A szublingvális SIT változatlan adagban a pollenszezon alatt is folytatható, de a fenntartó adagot az aktuális pollen átlagos megjelenési idejére el kell érni.

A SIT-SCIT mellékhatásai

A mellékhatások gyakorisága: kb. 1-12 %.

Mellékhatások súlyossági fokozatai	Tünetek	Kezelhetőség
1. súlyossági fokozat	diszkomfort érzés, hányinger, fejfájás, enyhe lokális reakció	Általában nem igényel kezelést.
2. súlyossági fokozat	enyhe rinitisz, asztmás tünetek (PEF>60%), súlyosabb lokális reakció	Jól szüntethetők lokális vagy orális antihisztaminnal, lokális gyulladáscsökkentő, steroid kezeléssel, vagy β_2 agonista asztmás tünet esetében a β_2 agonista adása belégzésével.
3. súlyossági fokozat	életet nem veszélyeztető szisztémás reakciók: urtikária, súlyos asztmás tünetek (PEF<60%),	Jól reagálnak tüneti kezelésre, adrenalin!
4. súlyossági fokozat	anafilaxia, testszerte viszketés, urtikária, hörgőszűkület, vérnyomásesés, tachycardia, tudatbeszűkülés	Intenzív kezelést igényelnek, addig is adrenalin.

A tünetek 90%-ban 30 percen belül lépnek fel, ezért a 60 perces megfigyelés teljes biztonságot nyújt. Közepesen súlyos (2., 3. és 4.) esetben az im. adrenalin adása kötelező!

Azoknál a betegeknél fejlődik ki nagyobb valószínűséggel anafilaxiás reakció, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba, magas specifikus IgE titer szerepel az anamnézisben, vagy már az immunterápia megkezdésekor adverz reakció alakul ki.

Biztonságosság és hatékonyság

A hagyományos specifikus immunterápia biztonságossága

A SIT szerepének növekedését két fő tényező korlátozhatja az asztma és az allergiás rinitisz kezelésében, melyek közül az egyik, nagyon fontos a biztonság kérdése.

Nagyon vitatható, hogy a magas rizikójú asztmás betegek alkalmasak-e SIT-re, melyet csak akkor lehet alkalmazni, ha az allergiás állapot stabil és a beteg compliance kitűnő.

A SIT széles körben való használatának második fő korlátja a megfelelő gyakorlattal rendelkező, szakképzett személyzet hiánya.

SIT hatásosságának és hatékonyságának meghatározása

A hatás le mérésére jelenleg három paraméter alkalmazható:

1. a betegben az allergén specifikus immunterápia indikációjának megfelelő allergiás betegség tüneteinek tartós, kifejezett csökkenése;
2. a beteg életminőségének tartós, kifejezett javulása;
3. a farmakoterápiás igény jelentős csökkenése már a SIT első évének végétől.

Ezeket a paramétereket már egyetlen éven át folyamatosan végzett SIT esetén meg lehet határozni.

Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz. IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás le mérésére nem alkalmasak, és ezért meghatározásuk a SIT hatékonyságának igazolására nem célszerű.

A hatásosság megítéléséhez elég a beteg és a kezelőorvos rögzített pozitív véleménye a tünetek enyhüléséről, az életminőség javulásáról.

A hatékonyság megítéléséhez a gyógyszerfogyás adatai, valamint az esetleges, allergia miatti hospitalizációk adatai, illetve a rendkívüli, sürgősségi ellátás(ok) adatai is szükségesek.

A SIT hatásosságának megítéléséhez legalább 3 terápiás év szükséges, azonban egy év után is változatlanul fennálló tünetek, vagy a tünetek rosszabbodása esetén mérlegelni kell a kezelés korábbi befejezését.

A SIT legfeljebb három összefüggő évig folytatandó ugyanannál a betegnél, ugyanazzal az allergénnel (allergénekkal). Nemzetközi adatok szerint a hatás erőssége és tartóssága ezt követően már alig növekszik, a költséghatékonyság ezzel szemben kifejezetten romlik.

A szubkutan immunterápia klinikai hatékonyságát számos klinikai vizsgálat igazolta (Ib szintű evidencia nyírfa-, fűpollen allergia esetében), azonban itt számolni kell a szisztémás mellékhatások, így anafilaxiás reakció kialakulásával is.

A szublingvális immunterápia biztonságossága

A szublingvális immunterápiánál, tekintettel arra, hogy a kezelés a beteg által, a beteg otthonában történik, a biztonságosság elsődleges szempont. Klinikai és gyógyszer-felügyeleti vizsgálatok azt bizonyítják, hogy nagyon alacsony a szisztémás mellékhatás gyakorisága, életet veszélyeztető eset nem fordult elő.

Helyi mellékhatásokat írtak le, ezek az ajak- és nyelv alatti vagy szájpaddlásviszketés és duzzanat. Általában jól tolerálhatók a helyzetnek megfelelő gyógyszereléssel, esetleg allergén dózismódosítást (csökkentést) igényelhetnek, és visszafejlődnek a folyamatos kezelés mellett.

A szublingvális immunterápiát gyermekek és felnőttek egyaránt tolerálják. A betegek ellenőrzését a mellékhatások enyhességére és alacsony gyakoriságára (3-8 % között) tekintettel csökkenteni lehet a bevezető és a fenntartó kezelés során is.

Kontraindikációk

Abszolút kontraindikáció:

- súlyos immundeficiencia
- súlyos más immunpatológiai kórkép (SLE, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis és egyéb autoimmun betegségek)

- malignus megbetegedés
- a kezelés szokásos folyamatát megzavarni képes súlyos pszichiátriai kórkép
- nélkülözhetetlen bétablokkoló kezelés, bármilyen alkalmazási formában
- súlyos asztma (optimális farmakoterápia mellett is $FEV1 < 70\%$)
- súlyos cardiorespiratórikus megbetegedés bármilyen formája

Relatív kontraindikáció

A SIT indikációja során mérlegelni kell, hogy nincsenek-e a beteg esetében erős, megszüntethetetlen trigger tényezők, amelyek a terápia hatásosságát kifejezetten csökkentenék.

Ha nem feltételezhető a beteg együttműködési készségének olyan foka, amely a hosszú távú kezelés eredményességének biztosítéka.

Specifikus gyermekkori vonatkozások

A gyermekkori immunterápia az allergológia speciális területe, az indikációról az erre képzett szakorvossal feltétlenül konzultálni kell. A rinokonjunktivitisz differenciál diagnózisa 4-5 éves kor alatt nehéz, döntő az allergiás eredetű forma és az ismétlődő akut vírus infekció megkülönböztetése.

A gyermekkori immunterápia alapja, hasonlóan a felnőttkorhoz, az adekvát diagnózis. A diagnosztikus elvek tekintetében nincs életkori különbség. Gyermekkorban nagyon fontos a beteg gyermek és a szülő megfelelő felvilágosítása a kezelés menetéről, a várható eredményről, reálisan felvázolva a kezeléssel járó adverz reakciókat, mert a kezelés sikerének alapja minden érintett motivációja.

A rovarméreg allergia okozta szisztémás reakció ritka kisgyermekeknél. A rovarméreg immunterápiát is csak szakképzett allergológus indikálhatja és végezheti. A gyermekkori immunterápia végzésére csak az vállalkozhat, aki képes az esetleges szisztémás reakciók életkor specifikus kezelésére.

A gyermekkori immunterápia előnyei

Az allergiás betegség korai fázisában az immunterápia eredményesebben modifikálhatja az allergiás betegség természetes lefolyását, ezért hatékonyabb gyermekkorban, mint felnőttkorban.

A gyermekkori immunterápia hátrányai

A SCIT esetén elsősorban compliance problémával kell számolni, ilyen a gyermek averziója az injekciós kezeléstől. Továbbá a gyakori vizitek is megterhelőek lehetnek. A SLIT során a legfőbb hátrányt a kezelés ellenőrizetlensége jelenti. Amellett ebben az esetben is a hosszú terápia okozhat ellenérzést a gyermeknél. A SCIT a szülő számára is megterhelő, a munkából kieső napok nagy száma miatt.

A gyermekkori immunterápia hatékonysága

A SCIT randomizált vizsgálatokkal és azok metaanalízisével hatékonynak bizonyult gyermekkori allergiás asztmában (I. szint). 75 tanulmány metaanalízise alapján az immunterápia olyan asztmásoknak ajánlható, akik szenzitizációja bizonyított az adott allergénnel szemben, és annak tünetkiváltó szerepe is igazolt. A korai SCIT egyben elősegíti a poliszzenzitizáció prevencióját. Az immunterápia hatékonysága az allergén kivonatok minőségétől függ.

A gyermekkori immunterápia biztonságossága

A SCIT általánosan biztonságos asztmában is, az előírások gyermek betegek ellátásakor lényegében egyeznek a felnőtteknél leírtakkal.

Asztmásoknál valószínűbb a szisztémás reakciók kialakulása, ezért a gyengén kontrollált asztma az immunterápia kontraindikációját jelenti. Amennyiben az asztma a kezelés napján labilis, az immunterápiás dózis halasztása javasolt. A kezelés adásának kritériumai a tünetmentesség és megfelelő légzésfunkciós eredmény ($FEV1 \geq 80\%$).

Személyi és tárgyi feltételek: A SCIT adásakor számolni kell a végzetes anafilaxia lehetőségével. Ezért gyakorlott, gyermekellátásban járatos egészségügyi szakszemélyzetre van szükség.

Olyan helyen adható, ahol azonnal elérhető a sürgősségi ellátás. Az injekció beadását követően a betegeknek legalább 60 percig a rendelőben kell maradniuk, hogy lehetőség legyen a nem kívánatos események észlelésére.

Az injekciós formához kapcsolódó nehézségek gyermekkorban különösen fontosá teszik a szublingvális kezelés fejlesztésének fontosságát, a hatékonyság mind körütekintőbb bizonyítását. Ez meghatározza a kutatási irányokat:

1. A SLIT hosszú távú vizsgálata nagy beteganyagban a kereskedelmi forgalomban elérhető allergén kivonatokkal. Ehhez jól standardizált protokollokra van szükség.
2. Az allergén tabletták szerepe kisgyermek kezelésében.
3. Szélesebb allergén spektrum vizsgálata.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

Hazai (magyar nyelvű) irodalom

Bánkúti B.: A rovarméreg-allergia diagnosztikája és kezelése. Összefoglaló közlemény. LAM 2003;13(6):445-51.

Cserhádi Endre dr., Adonyi Mária dr., Barkai László dr., Bittera István dr., Borsodi Klára dr., továbbá Gyurkovits Kálmán dr., Kósa Lajos dr., Mezei Györgyi dr., Nagy Béla dr., Novák Zoltán dr., Petrassy Klára dr.: A gyermekkori specifikus allergén immunterápia (allergén vaccinatio) Módszertani ajánlás Gyógyszereink, 2004. (1-2), 37-50.

Hirschberg A. (Szerk.) RINITISZ – Állásfoglalás és ajánlás a rinitisz diagnosztikájához és kezeléséhez. A Fül-orr-gégészeti Szakmai Kollégium, a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2004.

Kósa, L., Kovács, N.: Allergia-megelőzési program a költség racionalizálása érdekében. Kórház, 2001. 8. évf. 1.=2. sz., 32-35.

Mezei Gy., Mészáros Á.: A specifikus immunterápia költséghatékonysága. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság allergianapja, Budapest, 2005. január Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter ACAAI 2003.

Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei, Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium, 2007, Medicina Thoracalis, LX. évf. 2007. november.

Nemzetközi irodalom

Irányelvek/szervezeti állásfoglalások

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – <http://www.aaaai.org/>

ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology – <http://www.acaaai.org/>

Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter. The Joint Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 1999;103(5)Pt1:963-80.

ARIA Allergic Rhinitis – Its Impact on Asthma 2009- www.whiar.org

J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**) Review article. Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.

EAACI – <http://eaaci.net/site/homepage.php>

– EAACI Local Immunotherapy 1998

– EAACI Position Paper on Immunotherapy. Malling HJ, Weeke B. Allergy 1993;48 Suppl 14:9-35. Malling H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48 Suppl 14:9-35.

– EAACI Position Paper on Immunotherapy. Muller U, Mosbech H. Allergy 1993; 48 Suppl 14: 36-46

– Position Paper on Allergen Immunotherapy. Report of BSACI Working Party 1993

WAO position paper: <https://www.worldallergy.com>
World Allergy Organization position paper, WAO Journal November 2009

GINA – www.ginasthma.org

NAEPP – <http://www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/>
National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)

NHLBI – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013>
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health: Expert Panel Report 3 (EPR3):
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3)

British Guideline on the Management of Asthma – 2008 www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html

PRACTALL – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013>
Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.

WHO – www.eaaci.net/media/PDF/W/275.pdf
WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44

COCHRANE DATABASE – <http://www.cochrane.org/>
Abramson M., Puy R., Weiner J.: Allergen immunotherapy for asztma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 4: CD001186.

Wilson DR, Torres lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library-Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

META-ANALÍZISEK

Penagos M, Compalati E, Tarantini F., Baena Cagnani R., Huerta Lopez J., Passalacqua G., & Canonica G.W.: Efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis in pediatric patients 4 to 18 years. Meta-analysis of RCT. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006

Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani C E, Orozco S, Pedroza A, Canonica G W.: Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age *Chest* 2008; 133(3): 599-609

Közlemények:

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
Alvarez-Cuesta, E.; Bousquet, J.; Canonica, G. W.; Durham, S. R.; Malling, H.-J.; Valovirta, E.: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Original Article. *Allergy*. 61 Supplement 82:1-3, October 2006.
Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M.: Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007;62:810-7.
Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
Barnard I. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259-64.

- Blainey AD, Phillips MJ, Ollier S, Davies RJ: Hyposensitisation with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. *Allergy* 1984; 39: 521-28.
- J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**) Review article. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
- Brüggerjürgen and al, Cost-effectiveness of specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, Vol 101, N 3 2008
- Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, Mastrandrea F.: Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2503-6.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 2003 ;111:437-448
- Canonica G.W, Bousquet J, Casale T, Baena-Cagnani C, Pawaker R, Potter C. Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009, *Allergy Supplement* 91, Vol.64, 2009
- Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-50.
- Crimi E, Voltoni S, Troise C, Gianiorio P, Brusasco V et al Local immunotherapy With *Dermatophagoides* Producr in asthma *J. allergy Clin immunol* 1991 ; 87:721-728
- de Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara JM, Chabane H, Guerin L. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99: 453-61.
- Des Roches A, Paradis L, Knani 1, Hejjaoui A, Dhivert H, Michel F. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in monosensitized children [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:309.
- Des Roches A, Paradis L, Knani I, at al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-4.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.
- Di Rienzo, v., F.Marcucci, P.Puccinelli, S.Parmiani, F.Frati, L.Sensi, GW Canonica, G. Passalacqua Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: A ten-year prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33:206-210
- Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, CimarraM: A double -blind placebo controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy *Allergy* 1996; 51: 489-500.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W Et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006 Feb;61(2):198-201.
- Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-2052.
- Hejjaoui A. Dhivert H, Michel FB, Bousquet I Immuno therapy with a standardized *Dermatophagoidec pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990: 85:473-9.338.
- Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. [Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinokonjunktivitisz: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2008;152:261-8.
- Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B, Bufe A. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.
- Jacobsen L. The benefit of specific allergy treatment. In: Basomba A, Sastre I, editors. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology Bologna, Italy: Monduzzi Editore*, 1995:745-50.
- Jacobsen L, Dreborg S, Muller C, at al. Immunotherapy as a preventive treatment [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:232.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A,
- Lizaso MT, Tabar AI, Garcia BE, Gomez B, Algorta J, Asturias JA, Martinez A. Doubleblind, placebo-controlled *Alternaria alternata* immunotherapy: in vivo and in vitro parameters. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:76-81
- Khinch MS., Poulsen LK., Carat F., André C., Hansen AB., Malling HJ.: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004, 59 45-50.

- Khinchin MS, Poulsen LK, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized placebo controlled double blind study. *Allergy*. 2004;59:45-53.
- Lombardi C, Giargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56:989-992
- Mailing H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48 Suppl 14:9-35.
- Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):281-94.
- Moller C., Dreborg S., Ferdousi HA, Halken S., Host A., Jacobsen L., Koivikko A., Koller DY, Niggemann B., Norberg LA, Urbanek R., Valovirta E., Wahn U.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*.2002, 109 251-256.
- Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al.
- Nasser S, Vestenbaek U, Beriot- Mathiot A, Poulsen PB. *Allergy*, Vol 63, N 12, 2008 pp 1624-1629(6)
- Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-859.
- Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Moller C. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
- Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De ME et al.:Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis.*J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-857.
- Ozdemir C, Yazici D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508-15.
- Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:662-5.
- Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G: Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003, 33 1641.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW, Giovanni Passalacqua et al, *Current Opinions in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4:31-36
- Passalacqua, G. and GW Canonica. Editorial. *Allergy* 2004 59:37-38
- Passalacqua, G, Canonica, GW.: Sublingual immunotherapy: update 2006 *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*.; December 2006 – Volume 6 – Issue 6 – p 449-454
- Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
- Penagos M, Compalati E., Tarantini F., Baena Cagnani R., Huerta Lopez J., Passalacqua G., & Canonica G.W.:Efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis in pediatric patients 4 to 18 years. Meta-analysis of RCT. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani C E, Orozco S, Pedroza A, Canonica G W. :Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age *Chest* 2008; 133(3): 599-609
- Perrio IM, MacLean W Jr, Perrin EC. Parental perceptions of health status and psychologic adjustment of children with asthma. *Pediatrics* 1989;83:26-31.
- Pokladnikova J, Kromova I, Vicek J, *Annals of Allergy , Asthma and Immunology*, Vol 100, N 5, 2008
- Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G.- Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):263-8.
- Robinson DS, Larche ML and Durham SR *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97.
- Srivastava D, Singh BP, Sudha VT, Arora N, Gaur SN. Immunotherapy with mosquito (*Culex quinquefasciatus*) extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:273-80.
- Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Gomez B, Echechippia S, Aldunate MT, Madariaga B, Martinez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:67-75.

- Tari MG, Mancino M, Monti G. immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma: a double-blind study. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1992;2:59-67
- van Wijk RG. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:291-8.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham S: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302: 265-69.
- Wahn, U.: *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2002, , 2: 557-560
- Wahn, U, Tabar, A, Kuna, P, Halken, S, Montagut, A, de Beaumont, O, Le Gallf, M, SLIT Study Group: Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *JACI* Volume 123, Issue 1, Pages 160-166.e3 (January 2009)
- Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN: Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; 2: 913-15
- Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*-Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Wilson DR, Torres Lima M, Durham SE. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systemic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12
- Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: S465-528.
- Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
- Liebermann P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S64-9.
- Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S829-34.
- Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
- Hoffman DR. Fatal reactions to Hymenoptera stings. *Asthma Allergy Proc* 2003; 24 :1-5.
- Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:297-306.
- Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
- Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, Wang Z.: Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study
Ann Allergy Asthma Immunol 104 , 79-85, 2010.

Kapcsolódó internetes oldalak

Dokumentum/Szervezet	webcím
AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology	www.aaaai.org/
ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology	www.acaaai.org/
ARIA	www.whiar.org
EAACI Position Paper on Immunotherapy.1993	http://eaaci.net/site/homepage.php
GINA	www.ginasthma.org
NAEPP	www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/
NHLBI	www.nhlbi.nih.gov/
OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
PRACTALL	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013
WHO Position Paper. Allergen immunotherapy 1998	www.eaaci.net/media/PDF/W/275.pdf
WAO Sub-Lingual Immunotherapy Position Paper	www.worldallergy.com

A szakmai protokoll érvényessége: 2013. június 30.