

Περίοδος Β΄ • Τόμος 5 • Τεύχος 2-3 • ΜΑΪΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2012

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Επίσημο Όργανο Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

- Κατευθυντήριες Οδηγίες Ανοσοθεραπείας
- Guidelines for Allergen Immunotherapy



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
ΚΕΜΠ/ΚΡ
Αριθμός Άδειας
117

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Λδριανέου 3 & Κατεχούση - 115 25 ΑΘΗΝΑ

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Official Publication of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΑΚΑ)

PUBLISHED EVERY FOUR MONTHS BY THE HELLENIC SOCIETY
OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (HSACI)

Ιδιοκτήτης Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία	Owner Hellenic Allergology & Clinical Immunology
Εκδότης Χρήστος Γρηγορέας	Publisher Christos Grigoreas
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.	EXECUTIVE COMMITTEE H.S.A.C.I.
Πρόεδρος Ιωάννης Παρασκευόπουλος	President Ioannis Paraskevopoulos
Αντιπρόεδρος Πέτρος Μπακίης	Vice-President Petros Mpakis
Γραμματέας Δημήτριος Βούρδας	Secretary Dimitrios Vourdas
Ειδικός Γραμματέας Κωνσταντίνος Πίτσιος	Special Secretary Constantinos Pitsios
Ταμίας Τρισεύγενη Καψάλη	Treasurer Jenny Kapsali
Μέλη Φώτης Ψαρρός Σταμάτης Βαρθολομαίος	Members Fotis Psarros Stamatis Vartholomaios
ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	EDITORIAL BOARD
Διευθυντής Σύνταξης Χρήστος Γρηγορέας	Editor in Chief Christos Grigoreas
Υπεύθυνος ύλης Κωνσταντίνος Πίτσιος	Associate Editor Constantinos Pitsios
Μέλη Δημήτριος Βούρδας Καλλιόπη Κόντου-Φίλη Μιχαήλ Μακρής Νικόλαος Μήκος Νίκος Παπαδόπουλος Ιωάννης Σιδηρόπουλος	Members Dimitrios Vourdas Kalliopi Kontou-Fili Michail Makris Nikolaos Mikos Nikos Papadopoulos Ioannis Sidiropoulos

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

EDITING-ADVERTISING



Αδριανείου 3 & Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ.: 210-67 14 371 – 210-67 14 340, Fax: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

3 Adrianou & Katechaki street, GR-115 25 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-67 14 371 – (+30) 210-67 14 340, Fax: (+30) 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 & Κατεχάκη – 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ. 210-67 14 340

Printing supervision

A. Vassilakou
3 Adrianou & Katechaki street – GR-115 25 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-67 14 340

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΕΤΟΣ

Τα άρθρα εκφράζουν προσωπικές απόψεις και δεν αποτελούν
τις επίσημες θέσεις της Εταιρείας ΕΕΑΚΑ, ή του Περιοδικού

FREE DISTRIBUTION DURING THE CURRENT YEAR

The articles express personal views and do not represent either the
official positions of HSACI, or the opinion of the Journal

Λεωφ. Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα
Τηλ. & Fax: 210-69 11 682
E-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



39 Kifissias Ave., GR-115 23 Athens, Greece
Tel. & Fax: (+30) 210-69 11 682
E-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β' • Τόμος 5 • Τεύχη 2-3
Μάιος – Δεκέμβριος 2012

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series B' • Volume 5 • No 2-3
May – December 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατευθυντήριες Οδηγίες Ανοσοθεραπείας Πρόλογος.....	63
Παράμετροι Ανοσοθεραπείας - Εισαγωγή.....	64
Ανοσολογική απάντηση στην Ανοσοθεραπεία - Αποτελεσματικότητα - Επιλογή ασθενών - Ενδείξεις.....	73
Ειδικές περιπτώσεις ασθενών για Ανοσοθεραπεία.....	85
Ασφάλεια Ανοσοθεραπείας.....	91
Συμμόρφωση ασθενούς - Άσθμα - Σχήματα.....	102
Χώρος χορήγησης και σκευάσματα ανοσοθεραπείας.....	112
ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ.....	123

CONTENTS

Guidelines for Immunotherapy Preface.....	63
Practice parameters for Immunotherapy - Introduction.....	64
Immunologic response to Immunotherapy - Efficacy - Choosing the patient - Indications.....	73
Patients under special considerations in Immunotherapy.....	85
Safety.....	91
Compliance - Asthma - Schedules.....	102
Location of administration and allergen extracts of immunotherapy.....	112
INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS.....	125

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΑΚΑ)

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το παρόν κείμενο αποτελεί αποτέλεσμα συλλογικής προσπάθειας της νεοσυσταθείσας Ομάδας Ανοσοθεραπείας της Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας. Όπως θα δείτε και στο κυρίως κείμενο, αποτελεί μετάφραση της Τρίτης Αναθεώρησης της έκδοσης της Κοινής Ομάδας Εργασίας (Joint Task Force) για τις παραμέτρους της ειδικής Ανοσοθεραπείας, που συστήθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), το Αμερικανικό Κολέγιο Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (American College of Allergy, Asthma & Immunology, ACAAI) και το Κοινό Συμβούλιο Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology). Σε καμία περίπτωση δεν έρχονται να υποκαταστήσουν την κλινική εμπειρία και τις γνώσεις του καθένα μας, αλλά είναι μια πρώτη προσπάθεια να υπάρχουν κωδικοποιημένες, σύντομες, οργανωμένες και κυρίως επιστημονικά τεκμηριωμένες πληροφορίες για αυτή τη σημαντική θεραπευτική μέθοδο της Αλλεργιολογίας.

Στο αρχικό κείμενο υπάρχουν πολλές πληροφορίες και πρακτικές οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα προσπάθεια, μιας και αφορούν στην καθημερινή «ανοσοθεραπευτική» κλινική πράξη στις Ηνωμένες Πολιτείες που δεν εφαρμόζονται στη χώρα μας (υδατικά διαλύματα αεροαλλεργιογόνων, ανοσοθεραπεία σε fire-ants κ.ά). Βέβαια, για λόγους επιστημονικής ενημέρωσης και μόνο, αρκετά από τα παραπάνω θέματα αναπτύσσονται στα αντίστοιχα κεφάλαια, ενώ υπάρχει και η κατάλληλη επισήμανση.

Ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους συναδέλφους της Ομάδας Ανοσοθεραπείας της ΕΕΑΚΑ για την προσπάθειά τους. Ελπίζω σύντομα να ξανασυνεργαστώ μαζί τους και σε άλλες δράσεις που σχεδιάζουμε.

Με εκτίμηση
Δημήτριος Βούρδας
Διευθυντής Αλλεργιολογικού Τμήματος,
Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας,
Υπεύθυνος Ομάδας Ανοσοθεραπείας ΕΕΑΚΑ

Ομάδα Ανοσοθεραπεάς ΕΕΑΚΑ

1. Βούρδας Δημήτριος
2. Κανάκη Καλομοίρα
3. Κουτσοστάθης Νικόλαος
4. Λούρμπας Γεώργιος
5. Παρασκευόπουλος Ιωάννης
6. Πεταλάς Κωνσταντίνος
7. Πίτσιος Κωνσταντίνος
8. Σιφναίος Εμμανουήλ
9. Χλίβα Αικατερίνη

Παράμετροι Ανοσοθεραπείας - Εισαγωγή

Συνοπτικές:

ΑΘ: Ανοσοθεραπεία

ΑΘΥ: Ανοσοθεραπεία με δηλητήριο υμενοπτέρων

ΜΤΑ: Μεγάλη τοπική αντίδραση

ΑΕ: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παράμετροι που ακολουθούν στηρίζονται στην Τρίτη Αναθεώρηση της έκδοσης της Κοινής Ομάδας Εργασίας (Joint Task Force) για τις παραμέτρους της ειδικής Ανοσοθεραπείας, που συστήθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-AAAAI), το Αμερικανικό Κολέγιο Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (American College of Allergy, Asthma & Immunology, ACAAI) και το Κοινό Συμβούλιο Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology).¹

Επειδή το παρακάτω κείμενο αποτελεί συλλογική προσπάθεια, δεν δίνεται η εξουσιοδότηση σε κανέναν, συμπεριλαμβανομένων και των μελών της Ομάδας Ανοσοθεραπείας, να παρέχει επίσημες (εκ μέρους της ΕΕΑΚΑ) επεξηγήσεις ή ερμηνείες αυτών των Πρακτικών Παραμέτρων. Τυχόν περαιτέρω πληροφορίες θα παρέχονται μόνο από την ΕΕΑΚΑ. Επίσης το κείμενο αυτό δεν σχεδιάστηκε για την εμπορική προώθηση προϊόντων από μέρους των Φαρμακευτικών Εταιρειών.

Εισαγωγή

Το αντικείμενο της παρούσης έκδοσης Πρακτικές Παράμετροι για την Ανοσοθεραπεία, είναι η βελτιστοποίηση

της πρακτικής της Ανοσοθεραπείας (ΑΘ) σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργικά νοσήματα. Αποσκοπεί δε, στη δημιουργία ομοφωνιών για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της ΑΘ και στις όσο το δυνατόν λιγότερες, τυχόν παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική της ΑΘ.

Οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες έχουν βαθμολογηθεί με βάση τα κριτήρια που αναφέρονται στον πίνακα 1.

Ο αλγόριθμος στην εικόνα 1 αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη λήψη αποφάσεων και για την κατάλληλη και ορθή χρήση της ΑΘ στη θεραπεία των αλλεργικών νοσημάτων. Στο τμήμα του άρθρου που ασχολείται με την αποτελεσματικότητα της ΑΘ συνοψίζονται όλα εκείνα τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η ΑΘ είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των κατάλληλα επιλεγμένων ασθενών με υπερευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα και νυγμούς υμενοπτέρων. Ακόμα περιέχονται συστάσεις για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ΑΘ, ενώ περιλαμβάνονται και ειδικές συστάσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ), καθώς και καθορίζεται ενιαίο σύστημα καταγραφής του βαθμού βαρύτητάς τους.

Οι ειδικές αυτές συστάσεις καθοδηγούν τον ειδικό στην επιλογή εκείνων των ασθενών, για τους οποίους η ΑΘ θα είναι η καταλληλότερη θεραπεία. Η ΑΘ σε αεροαλλεργιογόνα θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας/επιπεφυκίτιδας ή άσθματος, μετά από φυσική έκθεση στο υπεύθυνο/α αλλεργιογόνο/α και εκφρά-

Σημείωση: Η βιβλιογραφία δεν παρατίθεται συνολικά στο τέλος, αλλά, για λόγους ευκολότερης ανάγνωσης, στο τέλος κάθε θεματικής ενότητας.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της στοιχειοθέτησης και συστάσεις.**Κατηγορία στοιχειοθέτησης (Category of evidence)**

- Ia:* Στοιχειοθέτηση από μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών
- Ib:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία τουλάχιστον 1 τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης
- IIa:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία τουλάχιστον 1 ελεγχόμενης μελέτης χωρίς τυχαιοποίηση
- IIb:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία τουλάχιστον 1 άλλου τύπου πειραματικής μελέτης
- III:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία μη πειραματικών περιγραφικών μελετών, όπως συγκριτικές μελέτες, μελέτες συσχέτισης και μελέτες ασθενών-μαρτύρων
- IV:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία εκθέσεων επιτροπών εμπειρογνομόνων ή απόψεις ή κλινικές εμπειρίες ή και τα δύο
- LB:* Στοιχειοθέτηση από στοιχεία εργαστηριακών μελετών
- NR:* Δεν έχει βαθμολογηθεί

Ισχυρότητα Στοιχειοθέτησης (Strength of recommendation)

- A:* Ισχυρότητα με βάση στοιχεία της κατηγορίας I
- B:* Ισχυρότητα με βάση τα στοιχεία της κατηγορίας II ή όπως συνεπάγεται από την κατηγορία I
- C:* Ισχυρότητα με βάση τα στοιχεία της κατηγορίας III ή όπως συνεπάγεται από την κατηγορία I ή II
- D:* Ισχυρότητα με βάση τα στοιχεία της κατηγορίας IV ή όπως συνεπάγεται από την κατηγορία I ή II ή III
- NR:* Δεν έχει βαθμολογηθεί

Πηγή: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999, 318:593-596

ζουν στον ορό τους ειδικά IgE αντισώματα έναντι αυτών. Υπάρχουν επίσης σαφείς ενδείξεις ότι ασθενείς που πάσχουν από Ατοπική Δερματίτιδα και εκδηλώνουν ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα, μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία απευαισθητοποίησης. Υποψήφιοι για ΑΘ είναι ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη φαρμακευτική αγωγή και με τη λήψη μέτρων αποφυγής των αλλεργιογόνων ή αυτοί που εμφανίζουν μη αποδεκτές ΑΕ από τα φάρμακα ή αυτοί που επιθυμούν να μειώσουν τη χρονικά μακρά χρήση τους. Η ΑΘ συνιστάται επίσης σε ασθενείς με ιστορικό συστηματικής αντίδρασης σε νυγμό Υμενοπτέρων, στους οποίους στοιχειοθετείται η παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι αυτών. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ειδική ΑΘ στα Υμενόπτερα (ΑΘΥ) είναι αποτελεσματική στη μείωση των Μεγάλων Τοπικών Αντιδράσεων (ΜΤΑ), οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα και να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής.

Αυτές οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν σχεδιαστεί για να βοηθήσουν τον Κλινικό Αλλεργιολόγο, παρέχοντάς του ένα πλαίσιο δράσης για τον χειρισμό και τη θεραπεία των ασθενών και σε καμία περίπτωση

δεν αντικαθιστούν την κρίση του ειδικού, ούτε είναι κατάλληλες για όλους τους ασθενείς. Επειδή το παρόν είναι προϊόν προσπάθειας πολλών συμμετεχόντων στη Ομάδα Εργασίας για την ΑΘ της ΕΕΑΚΑ, κανένας δεν μπορεί να παρέχει επίσημες ερμηνείες αυτών των κατευθυντήριων γραμμών. Αναγνωρίζοντας τη δυναμική φύση της κλινικής πρακτικής και των πρακτικών παραμέτρων, οι συστάσεις του παρόντος θα πρέπει να θεωρείται ότι ισχύουν τουλάχιστον για 5 έτη μετά τη δημοσίευση. Οι αιτήσεις για πληροφορίες σχετικά με την ερμηνεία αυτών των παραμέτρων πρακτικής θα πρέπει να απευθύνονται στην ΕΕΑΚΑ. Τέλος, το κείμενο αυτό δεν σχεδιάστηκε για την εμπορική προώθηση προϊόντων από μέρους των Φαρμακευτικών Εταιρειών.

**Βασικά σημεία της αναθεώρησης:
Νέες εξελίξεις και τροποποιήσεις**

α. *Νέες ενδείξεις για ΑΘ σε αλλεργιογόνα:*

- Ατοπική Δερματίτιδα με ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα
- ΑΘΥ: ασθενείς που εμφανίζουν υποτροπιάζουσες ΜΤΑ.

β. *Προσδιορισμός της Τρυπτάσης ορού*, συνιστάται σε ασθενείς με μέτριας ή σοβαρής έντασης αναφυλακτικές αντιδράσεις στα Υμενόπτερα. Αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού σχετίζονται με συχνές και σοβαρές ΑΕ στην ΑΘΥ, μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας και μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών (συμπεριλαμβανομένων και των θανατηφόρων αντιδράσεων), σε διακοπή της ΑΘΥ.

γ. *Ηλικία ασθενούς και έναρξη της ΑΘ:* Δεν υπάρχει ανώτερο ή κατώτερο ηλικιακό όριο για την έναρξη της ΑΘ σε αλλεργιογόνα. Τονίζεται η σημασία τήρησης των ενδείξεων, της απουσίας σοβαρών συνοδών παθολογικών καταστάσεων και η εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να συμμορφώνεται και να συνεργάζεται:

- *Παιδιατρικοί ασθενείς:* Δεν υπάρχει ανώτερο ή κατώτερο ηλικιακό όριο για την έναρξη της ΑΘ
- *Ηλικιωμένοι:* Δεν υπάρχει στο παρόν ειδική αναφορά για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε παλαιότερες εκδόσεις, συνιστάται η προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/ωφέλειας, διότι σε αυτές τις ηλικίες συνήθως συνυπάρχουν παθολογικές καταστάσεις οι οποίες αυξάνουν τη συχνότητα ΑΕ. Στο παρόν τονίζεται ότι αυτές οι ΑΕ συμβαίνουν πιο συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά μπορούν να είναι παρούσες και σε νεότερους. Η εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/ωφέλειας θα πρέπει να διενεργείται σε κάθε ασθενή, αλλά τελικά δεν υπάρχει ηλικιακό όριο για την έναρξη της ΑΘ.

δ. Ειδικές καταστάσεις

– *Εγκυμοσύνη*: Η παλαιότερη θέση ότι «η ΑΘ σε αλλεργιογόνα μπορεί να συνεχισθεί, αλλά δεν αρχίζει στις εγκύους ασθενείς», διατηρείται.

Στο παρόν περιέχονται τα στοιχεία από τη βιβλιογραφία, που αφορούν στην ασφάλεια της ΑΘ στην εγκυμοσύνη. Προτείνεται επίσης η διακοπή της ΑΘ, εάν η εγκυμοσύνη διαπιστωθεί στη φάση έναρξης και η ασθενής λαμβάνει δόση η οποία απέχει από το να είναι θεραπευτική.

– *Ασθενείς με HIV λοίμωξη*: Η παλαιότερη θέση ότι «η ΑΘ σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκειες και ανοσολογικές διαταραχές θα πρέπει να αποφασίζεται με «πολύ προσοχή», διατηρείται.

Στο παρόν περιέχονται αναλύσεις της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και αναφορές περιστατικών σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που υποβάλλονται σε ΑΘ

ε. *Τοπικές αντιδράσεις*: Το παρόν περιέχει αρκετές θέσεις σχετικά με τις τοπικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων:

– Τη σχέση τους με τις συστηματικές αντιδράσεις (προγνωστική αξία για τη δημιουργία νέας τοπικής αντίδρασης ή συστηματικής αντίδρασης, σε ασθενείς με συχνά εμφανιζόμενες τοπικές αντιδράσεις)

– Την επίδραση της γλυκερίνης και του περιεχομένου αλλεργιογόνου, στη δημιουργία τοπικών αντιδράσεων

– Πιθανή πρόληψη, με τη χορήγηση αντι-ισταμινικών και ανταγωνιστών των λευκοτριενίων.

στ. *Συστηματικές αντιδράσεις, περίοδος αναμονής του ασθενούς μετά τη χορήγηση και επιβραδυνόμενες αντιδράσεις*: Το παρόν περιέχει νέες θέσεις (i) για τις επιβραδυνόμενες συστηματικές αντιδράσεις, οι οποίες ορίζονται ως αυτές που συμβαίνουν 30 min μετά την ένεση και (ii) για τις διφασικές αντιδράσεις.

Συστηματικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενης έναρξης συμβαίνουν σε ποσοστό πάνω από 50% του συνόλου των αντιδράσεων. Μπορεί να συμβαίνουν χωρίς πρόδρομα συμπτώματα ή να είναι μέρος διφασικής αντίδρασης. Αρκετές μεγάλες μελέτες δείχνουν ότι οι θανατηφόρες αντιδράσεις συμβαίνουν σπάνια μετά τα 30 min. Η θέση ότι ο ασθενής πρέπει να περιμένει μετά την ένεση, τουλάχιστον 30 min, στο νοσοκομείο/κλινική/ιδιωτικό ιατρείο, δεν έχει αλλάξει. Συστήνεται επίσης στην έναρξη της ΑΘ, οι ασθενείς να ενημερώνονται για την πιθανότητα άμεσης ή επιβραδυνόμενης αντίδρασης (στην περίπτωση αυτή πρέπει να έχει προβλεφθεί ένα πλάνο αντιμετώπισης). Το αν θα πρέπει να συνταγογραφείται αυτοενιέμενη αδρεναλίνη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΘ, είναι στην κρίση του ειδικού.

ζ. *Β-αναστολείς*: Το παρόν αναφέρεται στους καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς, λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχουν μερικές σοβαρές περιπτώσεις αναφυλαξίας από άλλες αιτίες σε ασθενείς που λάμβαναν καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς.

η. *Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (αΜΕΑ)*: Το παρόν περιλαμβάνει κάποια νεότερα δεδομένα για τους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, με βάση το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία δημοσιεύτηκαν αντικρουόμενα δεδομένα, στα οποία αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΕ, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΘ και λαμβάνουν παράλληλα και τα φάρμακα της παραπάνω κατηγορίας. Σε δύο αναδρομικές μελέτες δεν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα ΑΕ σε ασθενείς σε ΑΘ (είτε σε αεροαλλεργιογόνα, είτε σε Υμενόπτερα), που λαμβάνουν και αΜΕΑ. Όμως, σε λίγες περιπτώσεις και σε μία προοπτική μελέτη σε 962 ασθενείς σε ΑΘΥ, βρέθηκε ότι αυτοί που έπαιρναν και αΜΕΑ, εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα ΑΕ στην ΑΘ. Έτσι σε αυτή τη μελέτη, προτείνεται η εξέταση της δυνατότητας διακοπής των αΜΕΑ. Εντούτοις, η παράλληλη χορήγηση ΑΘ και αΜΕΑ δικαιολογείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, στις οποίες δεν υπάρχει εξίσου αποτελεσματική λύση σαν την ΑΘ και η αξιολόγηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος είναι ευνοϊκή υπέρ της ΑΘ.

θ. *Προθεραπεία και ΑΘ*: Το παρόν περιέχει 3 θέσεις για τη χρήση προθεραπείας κατά τη διάρκεια της επιταχυνόμενης (ταχείας) και της συμβατικής ΑΘ. Τα ειδικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην προθεραπεία περιλαμβάνουν αντι-ισταμινικά, αντιλευκοτριενικά, ομαλιζουμάμπη και διάφορους συνδυασμούς.

ι. *Ταχείας μορφής ΑΘΥ και προθεραπεία*: Επειδή ο σχετικός κίνδυνος συστηματικής αντίδρασης σε ΑΘΥ είναι μικρός, η σύσταση ότι η χορήγηση προθεραπείας συνήθως δεν είναι απαραίτητη, δεν έχει αλλάξει. Όμως υπάρχουν μερικά αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών ΑΕ στα υπερταχεία σχήματα, για αυτό η χρήση της προθεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

ια. *Αναρρόφηση περιεχομένου σύριγγας πριν την ένεση*: Το παρόν περιέχει συζήτηση με θέμα την αναρρόφηση του περιεχομένου της σύριγγας πριν την υποδόρια ένεση.

ιβ. *ΑΘ στην κατσαρίδα*: Περιέχεται μία νέα θέση στην οποία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ΑΘ στην κατσαρίδα.

ιγ. *ΑΘ σε πολλαπλά αεροαλλεργιογόνα*: Περιέχεται μία νέα θέση στην οποία υπάρχουν λίγες μελέτες που ερευνούν την αποτελεσματικότητα της υποδόριας ΑΘ σε

πολλά αεροαλλεργιογόνα, οι οποίες δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

ιδ. Μη ενέσιμη ΑΘ: Το παρόν περιέχει μία εκτενή αναφορά στην υπογλώσσια ΑΘ, μία θέση για την από του στόματος ΑΘ στην τροφική αλλεργία και τέλος θέσεις για την ενδοδερμική και την ενδολεμφική ΑΘ.

ιε. Καινούργιες μορφές ΑΘ: Το παρόν περιέχει θέσεις για τα αλλεργοειδή και τα πρόσθετα, τις CrG-ανοσοδιεγερτικές αλληλουχίες DNA και το 3-διακυλικό μονοφωσφολιπίδιο A (MPL).

Εισαγωγή

Ως ανοσία ορίζεται η ικανότητα του οργανισμού να προστατεύεται απέναντι από διάφορες ασθένειες. Οι αρχικές ανοσοθεραπευτικές παρεμβάσεις που περιελάμβαναν τη χρήση προστατευτικών εμβολίων και ετερόλογων ορών από τους Pasteur, Jenner, Koch και von Behring ήταν αποτελεσματικές για την πρόληψη ασθενειών. Αυτές οι αρχικές ανοσοπαρεμβατικές προσπάθειες λειτούργησαν ως μοντέλο για τη μετέπειτα ανάπτυξη της ΑΘ. Από την εμπειρική εμφάνισή της στις αρχές του 1900, όταν ο εμβολιασμός από γύρη γρασιδιού προτάθηκε ως θεραπεία για την εποχική αλλεργική ρινίτιδα, η ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα έχει προχωρήσει τόσο στη θεωρία όσο και πρακτική, από την παθητική ανοσολογική προσέγγιση στη δραστικές ανοσολογικές διαδικασίες που άρχισαν με τους Noon και Freeman.²⁻⁴ Οι εξελίξεις στην ΑΘ εξαρτώνται στην περαιτέρω κατανόηση των IgE μηχανισμών, στον χαρακτηρισμό των αντιγόνων και αλλεργιογόνων και στην πλήρη τυποποίηση των σκευασμάτων. Οι αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της ΑΘ έχουν συσσωρευθεί τα τελευταία 30 έτη. Πολλές καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι η ΑΘ σε αλλεργιογόνο είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας, της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας, του αλλεργικού βρογχικού άσθματος και της αλλεργίας στα υμενόπτερα. Επίσης, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνο αποτρέπει την ανάπτυξη του άσθματος σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα.⁵⁻⁸ Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα που είναι ευαίσθητοποιημένοι σε αεροαλλεργιογόνα.⁹⁻¹³

Η ΑΘ σε αλλεργιογόνα είναι αποτελεσματική όταν χορηγούνται οι κατάλληλες δόσεις. Η αποτελεσματική υποδόρια ανοσοθεραπεία φαίνεται να σχετίζεται με τη χορήγηση βέλτιστης δόσης συντήρησης της τάξης των 5 έως 20 μg του κυρίου αλλεργιογόνου, για τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.¹⁴⁻¹⁹ Θα πρέπει να διαφοροποιούνται από μη παραδεκτές μεθόδους, όπως η θεραπεία εξουδετέρωσης-πρόκλησης και η ΑΘ με χαμηλές δόσεις με την τεχνική Rinke, οι οποίες αποδείχτηκαν μη αποτελεσμα-

τικές σε διπλά-τυφλά, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες.^{20,21}

Η επιλογή των αλλεργιογόνων στα οποία θα υποβληθεί ο υποψήφιος ασθενής σε ΑΘ, βασίζεται στο κλινικό ιστορικό, στην παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων και στην έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο. Επίσης αναφέρονται προτάσεις και συστάσεις που προκύπτουν από τις γνωστές διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των αλλεργιογόνων.

Αλγόριθμος και υπόμνημα για την ΑΘ

Η εικόνα 1 είναι ένας αλγόριθμος για τη σωστή χρήση της ΑΘ. Παρακάτω παρέχονται σημειώσεις για τη χρήση αυτού του αλγόριθμου.

Πλαίσιο 1

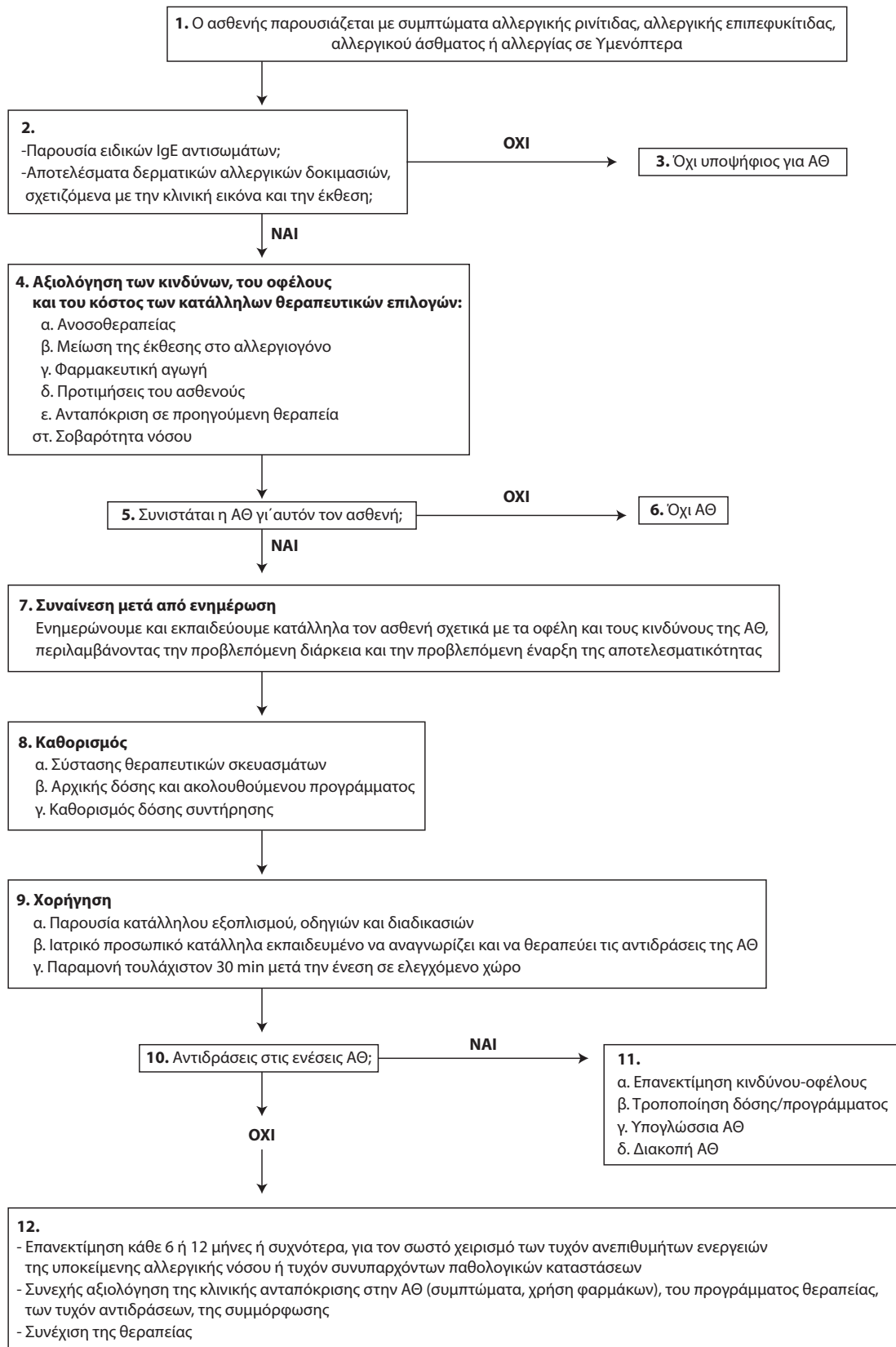
Η ΑΘ είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας/επιπεφυκίτιδας, του αλλεργικού βρογχικού άσθματος και των νυγμών των υμενοπτέρων. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις ότι η ΑΘ είναι αποτελεσματική και στην ατοπική δερματίτιδα σε ασθενείς με ευαίσθητοποίηση στα αεροαλλεργιογόνα. Η ΑΘ μπορεί επίσης να προλάβει την ανάπτυξη βρογχικού άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα. Η αξιολόγηση του ασθενούς με υποψία αλλεργικής ρινίτιδας/επιπεφυκίτιδας, αλλεργικού βρογχικού άσθματος και συστηματικής αναφυλαξίας σε νυγμό υμενοπτέρων, περιλαμβάνει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση και επιλεγμένο εργαστηριακό έλεγχο. Η ακριβής διάγνωση εξαρτάται από τα αποτελέσματα των αλλεργικών δοκιμασιών (δερματικές δοκιμασίες και προσδιορισμός ειδικών IgE αντισωμάτων).

Πλαίσιο 2

Οι δερματικές δοκιμασίες είναι η προτιμώμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό των ειδικών IgE αντισωμάτων, αν και οι ειδικές IgE ορού είναι χρήσιμες σε διάφορες καταστάσεις. Η ΑΘ αποφασίζεται όταν τα παραπάνω αποτελέσματα συνδυάζονται με τους ύποπτους παράγοντες και την έκθεση του ασθενούς.

Πλαίσιο 3

Η ΑΘ δεν θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με αρνητικό προσδιορισμό των ειδικών IgE αντισωμάτων ή σε εκείνους στους οποίους δεν υπάρχει συσχέτιση με τους αναμενόμενους ύποπτους παράγοντες, με τα κλινικά συμπτώματα ή με την έκθεση. Αυτό σημαίνει ότι μόνο η παρουσία θετικών ειδικών IgE αντισωμάτων, δεν σημαίνει απαραίτητα και κλινική ευαίσθησία. Δεν υπάρχει επίσης απόδειξη από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες ότι η ΑΘ για οποιοδήποτε αλλεργιογόνο είναι αποτελεσματική σε απουσία ειδικών IgE αντισωμάτων.



Εικόνα 1. Αλγόριθμος χρήσης της ΑΘ.

Πλαίσιο 4

Ο χειρισμός της αλλεργικής ρινίτιδας/επιπεφυκίτιδας, του αλλεργικού βρογχικού άσθματος και της συστηματικής αναφυλαξίας σε νυγμό υμενοπτέρων, θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση όλων των δυνατών θεραπευτικών επιλογών. Κάθε μία από τις 3 παρεχόμενες θεραπευτικές επιλογές (ΑΘ, περιβαλλοντικός έλεγχος, φαρμακευτική θεραπεία), έχει οφέλη, κινδύνους και κόστος. Επιπλέον, το θεραπευτικό σχέδιο αντιμετώπισης θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή και να δίνεται προσοχή και στις προτιμήσεις του. Η βαρύτητα της νόσου και η επιτυχία ή η αποτυχία των προηγούμενων θεραπευτικών επιλογών, θα πρέπει να αξιολογείται κατάλληλα.

Πλαίσιο 5

Ο θεράπων ιατρός και ο ασθενής θα πρέπει να συζητήσουν τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος των παρεχόμενων θεραπευτικών επιλογών και να καθορισθεί ένα πλάνο αντιμετώπισης. Με βάση τις κλινικές ενδείξεις και τις επιθυμίες του ασθενούς, η ειδική ΑΘ θα πρέπει να συνιστάται ή όχι. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή με αλλεργικό βρογχικού άσθμα, των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς με φαρμακευτική αγωγή ή με περιβαλλοντικό έλεγχο ή απαιτούν υψηλές δόσεις φαρμάκων ή πολλά σκευάσματα ή και τα δύο για τον πλήρη έλεγχο της νόσου, είναι καλοί υποψήφιοι για ΑΘ. Επίσης στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται αυτοί που αναπτύσσουν φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή αυτοί που θέλουν να αποφύγουν τη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων. Όμως ειδικά για το άσθμα, αυτό θα πρέπει να είναι καλά ελεγχόμενο τη στιγμή της έναρξης του σκευάσματος της ΑΘ. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα φαίνεται να έχουν όφελος από την ΑΘ. Επίσης οι ασθενείς με υπερευαισθησία σε νυγμούς υμενοπτέρων και με κίνδυνο αναφυλαξίας, θα πρέπει να υποβάλλονται σε ειδική ΑΘ. Η ΑΘ αυτή δείχνει επίσης να μειώνει την ένταση των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων από αυτά τα έντομα.

Πλαίσιο 6

Μετά την προσεκτική εκτίμηση των δυνατών θεραπευτικών επιλογών, ο ιατρός και ο ασθενής μπορεί να αποφασίσουν να μην προχωρήσουν σε ΑΘ.

Πλαίσιο 7

Πριν την έναρξη της ΑΘ, οι ασθενείς θα πρέπει να κατανοήσουν τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος. Επίσης, θα πρέπει να αναλυθούν η διάρκεια της ΑΘ, η αναμενόμενη έναρξη δράσης, ο πιθανός κίνδυνος αναφυλαξίας και τέλος η απαιτούμενη συμμόρφωση του ασθενούς στο πρόγραμμα της ΑΘ.

Πλαίσιο 8

Ο ειδικός ιατρός που συνταγογραφεί ΑΘ, θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένος και να διαθέτει επαρκή εμπειρία στη μέθοδο αυτή. Η επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος/των, θα πρέπει να στηρίζεται στο κλινικό ιστορικό του ασθενούς, την έκθεσή του στα υπεύθυνα αλλεργιογόνα και στον προσδιορισμό των ειδικών IgE αντισωμάτων. Η ποιότητα των επιλεγμένων σκευασμάτων είναι μία πολύ σημαντική παράμετρος. Σε περίπτωση δημιουργίας μειγμάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διασταυρούμενη ευαισθησία των αλλεργιογόνων που θα χρησιμοποιηθούν. Θα πρέπει επίσης να καθορισθούν με ακρίβεια η δόση έναρξης, η επιθυμητή δόση συντήρησης και το πρόγραμμα που θα ακολουθηθεί. Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο περιόδους, οι οποίες αναφέρονται ως περίοδος έναρξης και περίοδος συντήρησης. Σε γενικές γραμμές, η δόση έναρξης είναι 1000 έως 10.000 φορές μικρότερη από τη δόση συντήρησης, η τελευταία είναι γενικά 500–2000 Allergy Units (AU) ή 1000–4000 Bioequivalent Allergy Units (BAU) για τα πιστοποιημένα (standardized) σκευάσματα, ενώ για τα υμενόπτερα η τελική δόση είναι 100 μg δηλητηρίου.

Στην περίοδο αύξησης, η δόση αυξάνει σε κάθε επίσκεψη μέχρι την τελική δόση συντήρησης και διαρκεί για τα κλασικά σκευάσματα (αλουμινίου, φωσφόρου), από 12–18 εβδομάδες (μία δόση ανά εβδομάδα). Σε επιταχυνόμενα προγράμματα (rush ή cluster immunotherapy), οι ενέσεις έναρξης γίνονται αρκετά συχνότερα, ακόμα και μέσα σε μία ημέρα. Έτσι επιτυγχάνουμε την ταχύτερη επίτευξη της δόσης συντήρησης, αλλά πρέπει να είμαστε προσεκτικοί, γιατί ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, αυξάνει. Για τα αλλεργιοειδή, εφαρμόζονται τροποποιημένα προγράμματα έναρξης (εξαρτώμενα από το κάθε εμπορικό σκεύασμα), που είναι σαφώς ταχύτερα σε σύγκριση με τα κλασικά σκευάσματα.

Πλαίσιο 9

Η ΑΘ θα πρέπει να διενεργείται σε μέρος που να επιτρέπει την αναγνώριση και την αντιμετώπιση των τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Το ιδανικό μέρος για τα παραπάνω, είναι μόνο το γραφείο/ιατρείο του θεράποντα/συνταγογραφούντα ιατρού. Μπορεί όμως η ΑΘ να χορηγηθεί και σε χώρο παροχών υγείας, φτάνει το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό που το στελεχώνει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στην αναγνώριση και στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα της αναφυλαξίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν στον χώρο τουλάχιστον για 30 min μετά τη χορήγηση, έτσι ώστε τα τυχόν ανεπιθύμητα συμβάματα να αναγνωρισθούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα.

Η ΑΘ θα πρέπει να αναβληθεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει έξαρση του βρογχικού του άσθματος. Σε ασθενείς με άσθμα, θα πρέπει να προηγείται μέτρηση της PEFR και εάν αυτή είναι χαμηλή, η ΑΘ θα πρέπει να αναβάλλεται.

Πλαίσιο 10

Οι ενέσεις ΑΘ μπορεί να προκαλέσουν τοπικές ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν μέσα σε 30 min από τη χορήγηση. Όμως υπάρχουν και αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου που συμβαίνουν και μετά τα 30 min. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι ενημερωμένος για τα παραπάνω και προετοιμασμένος να αντιδράσει έγκαιρα και σωστά.

Πλαίσιο 11

Οι τοπικές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με τοπική θεραπεία (κρύα επιθέματα, τοπικά κορτικοστεροειδή) ή με αντι-ισταμινικά. Οι συστηματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι μέτριας έντασης ή σοβαρές. Η αδρεναλίνη είναι η θεραπεία εκλογής σε περίπτωση αναφυλαξίας.

Τα αντι-ισταμινικά και τα συστηματικά στεροειδή είναι επικουρικά φάρμακα τα οποία τροποποιούν τις συστηματικές αντιδράσεις, αλλά σε καμία περίπτωση δεν αντικαθιστούν την αδρεναλίνη στην περίπτωση αναφυλαξίας. Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και παροχή οξυγόνου απαιτούνται σε σοβαρές αντιδράσεις.

Η χορηγούμενη δόση ΑΘ και ο προγραμματισμός, όπως επίσης τα οφέλη και οι κίνδυνοι, θα πρέπει να επανεκτιμηθούν σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε μερικούς ασθενείς θα πρέπει να μειωθεί η δόση συντήρησης.

Πλαίσιο 12

Οι ασθενείς που βρίσκονται στη φάση συντήρησης θα πρέπει να εκτιμούνται κάθε 6 ή 12 μήνες. Αυτές οι επισκέψεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτίμηση των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμάκων, ιατρικό ιστορικό από την προηγούμενη επίσκεψη και εκτίμηση της ανταπόκρισης στην ΑΘ. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να κάνει τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες που να προβλέπουν ποιος θα παραμένει σε ύφεση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της ΑΘ. Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων τους για μεγάλο χρονικό διάστημα, αλλά υπάρχουν και κάποιοι με υποτροπή της συμπτωματολογίας τους, μετά τη διακοπή της ΑΘ. Όπως ακριβώς στην έναρξη της ΑΘ, έτσι ακριβώς και στη διακοπή της, η απόφαση θα πρέπει να εξετασθεί, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η σοβαρότητα της νόσου πριν την έναρξη της θεραπείας, το επιτυγχάνόμενο κλινικό όφελος, η τυχόν ταλαιπωρία που προκαλείται στον ασθενή και η πιθανή επίδραση μιας κλινικής υποτροπής.

Τέλος, η διάρκεια της ΑΘ θα πρέπει να εξετασθεί, στηριζόμενη στην κλινική ανταπόκριση του κάθε ασθενούς, στη σοβαρότητα της νόσου, τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Γλωσσάριο της Ανοσοθεραπείας

Αναφυλαξία ορίζεται ως η αμέσου τύπου συστηματική αντίδραση που συμβαίνει συνήθως μέσα σε λίγα min και πιο σπάνια σε μία ώρα ή περισσότερο, μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνο. Μπορεί να είναι IgE διαμεσολαβούμενη, όπως συμβαίνει στην ΑΘ ή μη IgE διαμεσολαβούμενη, όπως συμβαίνει με τα ραδιοσκιαγραφικά. Η κλινική της εικόνα είναι αποτέλεσμα της ταχείας απελευθέρωσης αγγειοδραστικών παραγόντων από τα ιστικά μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα του περιφερικού αίματος.

Ανοσοθεραπεία είναι μία μέθοδος θεραπείας που στηρίζεται στη δυνατότητα προσαρμογής της ανοσολογικής απάντησης του ανθρώπινου οργανισμού και έχει σταδιακά εξελιχθεί, έτσι ώστε με την κατάλληλη εκτροπή του ανοσολογικού συστήματος, να αναπτύσσεται ανοχή και να προκύπτουν ωφέλιμα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Πρόωροι ορισμοί του όρου περιλαμβάνουν την ενεργητική και παθητική ανοσοποίηση του ξενιστή, προκειμένου να βελτιωθεί η άμυνά του απέναντι σε μικροοργανισμούς. Η ΑΘ σε αλλεργιογόνα σχεδιάστηκε αρχικά ως μορφή ενεργητικής ανοσοποίησης, σκοπός της οποίας είναι η αλλαγή της φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή και όχι να βελτιώσει την άμυνα του ξενιστή απέναντι σε μικροοργανισμούς. Το μοντέρνο φάσμα της ΑΘ περιλαμβάνει όλες τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπίσουν τη μη φυσιολογική απάντηση όπως την κλωνική απαλοιφή, την ανεργία, την ανοσολογική ανοχή ή την ανοσολογική εκτροπή.

Ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνο ορίζεται ως η επαναλαμβανόμενη χορήγηση αλλεργιογόνου/ων σε ασθενείς με IgE μεσολαβούμενο νόσημα, με σκοπό την παροχή προστασίας απέναντι στα συμπτώματα αλλεργίας και στις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με τη φυσική έκθεση σε αυτά τα αλλεργιογόνα. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι *απευαισθητοποίηση, ειδική θεραπεία απευαισθητοποίησης, εμβόλια για αλλεργίες, ενέσεις για αλλεργίες*.

Ανοσορρύθμιση ορίζεται ως η τροποποίηση των φυσιολογικών ή μη, ανοσολογικών απαντήσεων, είτε με εξότωση των ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων, είτε των Β-λεμφοκυττάρων ή και των δύο, είτε με ανοσολογικές αποκλίσεις,

είτε με επαγωγή της περιφερικής ή της κεντρικής ανοχής, είτε τέλος με τροποποίηση διαφόρων ανοσολογικών οδών (π.χ. χημειοταξία, προσκόλληση ή ενδοκυτταροπλασματικά σήματα).

Απευαισθητοποίηση ορίζεται ως η ταχεία χορήγηση στοιχειωδών δόσεων αλλεργιογόνου ή φαρμάκου, τα οποία καθιστούν τα δραστικά κύτταρα λιγότερο δραστικά ή καθόλου δραστικά σε IgE ανοσολογικό ερέθισμα. Με την παραπάνω μέθοδο, η θετική αντίδραση του δέρματος στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο, μπορεί να μειωθεί ή και να εκμηδενισθεί σε κάποιες περιπτώσεις. Επίσης, με την παραπάνω μέθοδο, επιτυγχάνεται και ανοχή σε φάρμακα.

Δόση ορίζεται ως το ποσόν του αλλεργιογόνου που χορηγείται με την κάθε ένεση.

Δόση Συντήρησης ή Αποτελεσματική Θεραπευτική Δόση, ορίζεται ως η δόση που παρέχει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, χωρίς την παρουσία ανεπιθυμητών ενεργειών.

Εκχύλισμα της ΑΘ ορίζεται ως το μίγμα του αλλεργιογόνου ή των αλλεργιογόνων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα χρησιμοποιούμενα εκχυλίσματα είναι συνήθως μίγματα που περιέχουν μακρομόρια αλλεργιογόνων και μη αλλεργιογόνων (πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες) και χαμηλού ΜΒ συστατικά. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι *σκεύασμα ΑΘ* ή *εμβόλιο ΑΘ*.

Στόχος Συντήρησης ή Προβλεπόμενη Θεραπευτική Δόση ορίζεται ως η δόση του αλλεργιογόνου που προβλέπεται να παρέχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Δεν ανέχονται όλοι οι ασθενείς την Προβλεπόμενη Θεραπευτική Δόση και μερικοί ασθενείς επιτυγχάνουν θεραπευτικό αποτέλεσμα με μικρότερη δόση.

Συστηματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες ορίζονται ως οι αντιδράσεις που συμβαίνουν σε όργανα μακριά του σημείου ένεσης. Αυτές μπορεί να ποικίλουν από ήπια ρινίτιδα έως θανατηφόρο καρδιογενή καταπληξία. Η βαθμολόγηση αυτών των αντιδράσεων στηρίζεται στο όργανο που προσβάλλεται και στη σοβαρότητά τους.

Τοπικές Αντιδράσεις στην Υποδόρια ΑΘ, ορίζονται ως ερυθρότητα, κνησμός και πρήξιμο στο σημείο ένεσης.

Φάση Έναρξης ορίζεται ως το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής λαμβάνει κάθε φορά αυξανόμενες δόσεις αλλεργιογόνου. Η συχνότητα συνήθως είναι εβδομαδιαία, αλλά υπάρχουν και ταχέα σχήματα, με περισσότερες δόσεις/εβδομάδα. Το χρονικό διάστημα που διαρκεί αυτή η φάση συνήθως είναι 3-5 μήνες. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι *φάση αύξησης δόσεων* ή απλώς *αύξηση*.

Φάση Συντήρησης ορίζεται ως η φάση που αρχίζει όταν η αποτελεσματική θεραπευτική δόση επιτυγχάνεται.

Όταν η δόση συντήρησης επιτυγχάνεται, τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ενέσεων αυξάνονται. Η δόση συντήρησης γενικά παραμένει η ίδια κάθε φορά, αν και μπορεί να υπάρχουν διαφοροποιήσεις (σε περίπτωση νέου φιαλιδίου ή σε ενοχλητικές τοπικές αντιδράσεις). Τα χρονικά μεσοδιαστήματα γενικά είναι από 4-8 εβδομάδες για τα υμενόπτερα και 4 εβδομάδες για τα αεροαλλεργιογόνα.

Cluster ΑΘ ορίζεται ως η επιταχυνόμενη χορήγηση αυξανόμενων δόσεων αλλεργιογόνου στη φάση αύξησης, με τη μορφή πολλών ενέσεων (συνήθως 2-3), την ίδια ημέρα, σε μη συνεχόμενες μέρες. Έτσι, η δόση αύξησης επιτυγχάνεται πιο γρήγορα σε σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο (γενικά σε 4-8 εβδομάδες).

Rush ΑΘ ορίζεται ως η ΑΘ που διενεργείται με πολύ επιταχυνόμενο πρόγραμμα έναρξης, περιλαμβάνοντας διαρκώς αυξανόμενες δόσεις με μεσοδιαστήματα 15-60 min, μέσα σε 1-3 ημέρες, μέχρι να επιτευχθεί η δόση συντήρησης. Η *rush ΑΘ* στα αεροαλλεργιογόνα σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα σε υψηλού κινδύνου ασθενείς και η χορήγηση προθεραπείας με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή, φαίνεται να περιορίζει αυτόν τον κίνδυνο. Όμως, τα *rush* πρωτόκολλα, όταν εφαρμόζονται σε αλλεργία στα υμενόπτερα, δεν σχετίζονται με υψηλό ποσοστό συστηματικών ανεπιθυμητών ενεργειών.

Βιβλιογραφία

1. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Task Force Report. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127(Suppl 1):S1-S55
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911, 1:1572-1573
3. Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911, 2:814-817, NR
4. Freeman J. Rush Inoculation, with special reference to hay fever treatment. *Lancet* 1930, 1:744-747, NR
5. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has longterm preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007, 62:943-948, 1b
6. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PA-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:251-256, 1b
7. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005, 6:153, III
8. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy* 2004, 59:1224-1228, 1b
9. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option

- for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1292–1298, IV
10. Bussmann C, Maintz L, Hart J et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1277–1285, III
 11. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006, 61:202–205, Ia
 12. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7:542–546, NR
 13. Pajno GB, Caminiti L, Vita D et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:164–170, Ib
 14. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:709–722, Ib
 15. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:155–161, Ib
 16. Creticos PS, Van Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73:94–104, IIb
 17. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ. Durham systemic reaction. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:319–325, Ib
 18. Lent AM, Harbeck R, Strand M et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1249–1256, Ib
 19. Nanda A, O'Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1339–1344, Ib
 20. Van Metre TE, Adkinson NF, Amodio FJ et al. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980, 66:500–513, IIb
 21. Van Metre TE, Adkinson NF, Lichtenstein LM et al. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980, 65:288–97, IIa

Ανοσολογική απάντηση στην Ανοσοθεραπεία-Αποτελεσματικότητα-Επιλογή ασθενών-Ενδείξεις

Ανοσολογική απάντηση στην Ανοσοθεραπεία

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 1: Η ανοσολογική απάντηση στην υποδόρια ανοσοθεραπεία χαρακτηρίζεται από μείωση στην ευαισθητοποίηση των οργάνων-στόχων και από αλλαγές στη χυμική και κυτταρική απάντηση στα χορηγούμενα αλλεργιογόνα. A

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 2: Η μείωση στην απάντηση των οργάνων-στόχων με την ανοσοθεραπεία περιλαμβάνει ελάττωση της οξείας και όψιμης αντίδρασης του δέρματος, του επιπεφυκότα, του ρινικού βλεννογόνου και των βρόγχων σε πρόκληση με αλλεργιογόνο· μειωμένη διήθηση ηωσινοφίλων, βασεόφιλων και μαστοκυττάρων, επαγόμενη από το αλλεργιογόνο· άμβλυνση της ευαισθητοποίησης του βλεννογόνου· και μείωση της μη-ειδικής βρογχικής ευαισθησίας στην ισταμίνη. A

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 3: Πολύ γρήγορα μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας, υπάρχει μια αύξηση στην έκκριση IL-10 και TGF-β από τα CD4⁺ CD25⁺ ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα η οποία συνδέεται με έκφραση ανοσολογικής ανοχής, δηλαδή της μείωσης της ειδικής T-μεσολαβούμενης απάντησης στο αλλεργιογόνο. Με συνεχή χορήγηση ανοσοθεραπείας υπάρχει ελάττωση αυτής της απάντησης και εκδήλωση ανοσολογικής μεταστροφής από Th2 σε Th1 έκφραση κυτταροκινών στο χορηγούμενο αλλεργιογόνο. A

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 4: Τα επίπεδα της ειδικής IgE αρχικά αυξάνονται και μετά σταδιακά υποχωρούν. Τα επίπεδα της ειδικής IgG1, IgG4 και IgA αυξάνονται. Καμία απ' αυτές τις αλλαγές στα επίπεδα των ανοσοσφαιρίνων δεν έχει φανεί να συσχετίζεται σημαντικά με κλινική βελτίωση.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 5: Αυξήσεις στα επίπεδα ειδικής IgG δεν είναι ενδεικτικά του βαθμού ή της διάρκειας της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Παρόλα αυτά, λειτουργικές αλλαγές στα επίπεδα ειδικών πληθυσμών IgG όπως αλλαγές στη λειτουργική συνάφεια, συγγένεια ή και τα δύο σε σχέση με το αλλεργιογόνο, μπορούν να παίξουν ρόλο στον καθορισμό της κλινικής αποτελεσματικότητας. LB

Οι ανοσολογικές μεταβολές που συνδέονται με την ανοσοθεραπεία είναι σύνθετες, και ο ακριβής μηχανισμός (οι) που ευθύνονται για την κλινική αποτελεσματικότητά της είναι υπό συνεχή διερεύνηση. Η ανοσοθεραπεία έχει ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής ανοχής, η οποία ορίζεται ως η σχετική μείωση στην ειδική προς το αλ-

λεργιογόνο απάντηση η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ανοσοπαρέκκλιση, ανεργία των T-λεμφοκυττάρων και/ή απόπτωση των T-λεμφοκυττάρων. Η επιτυχής ανοσοθεραπεία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πληθυσμού ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων, CD4⁺ CD25⁺, σε σύντομο χρονικό διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα μπορούν να παράγουν ανασταλτικές κυτταροκίνες όπως οι IL-10 ή TGF-β ή και τις δύο.¹⁻⁶ Η παρουσία τέτοιων ρυθμιστικών κυτταροκινών έχει παρατηρηθεί μετά από ανοσοθεραπεία με δηλητήριο¹ από υμενόπτερα, γύρεις γρασιδιών³ και εκχυλίσματα αλλεργιογόνων από ακάρεα.⁴ Οι ιδιότητες της IL-10 περιλαμβάνουν την επαγωγή της μείωσης παραγωγής αντιγόνο-ειδικής IgE από τα B-λεμφοκύτταρα και αύξηση των επιπέδων της IgG.⁴ Μείωση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα T-λεμφοκύτταρα, και πρόκληση ανοχής στα T-λεμφοκύτταρα μέσω επιλεκτικής αναστολής του μονοπατιού συνδιέγερσης μέσω του CD28. Ως συνέπεια οι λεμφοϋπερπλαστικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται ως απάντηση στο αλλεργιογόνο, μειώνονται μέσω της ανοσοθεραπείας.⁷

Τα δεδομένα επίσης στηρίζουν την ιδέα μιας όψιμης, καθυστερημένης, αντιγόνο-ειδικής ανοσοπαρέκκλισης από Th2 σε Th1 προφίλ κυτταροκινών.⁸⁻¹⁰ Τα δεδομένα δείχνουν ότι η αύξηση της παραγωγής της IL-12, ένας δυνατός επαγωγέας της Th1 αντίδρασης, μπορεί να συνεισφέρει σε αυτή την όψιμη μετατόπιση.¹¹

Η ανοσολογική απάντηση στην υποδόρια ανοσοθεραπεία χαρακτηρίζεται από μείωση της ευαισθησίας των οργάνων-στόχων και αλλαγές στις χυμικές και κυτταρικές απαντήσεις στα χορηγούμενα αλλεργιογόνα. Η απάντηση σε πρόκληση με αλλεργιογόνο του επιπεφυκότα, του δέρματος και του αναπνευστικού βλεννογόνου μειώνεται,¹²⁻¹⁴ περιλαμβάνοντας τόσο την οξεία, όσο και την όψιμη αντίδραση. Η φυσική έκθεση στο αλλεργιογόνο ενισχύει την ευαισθησία σε αυτό. Το φαινόμενο είναι γνωστό ως priming και μειώνεται με την ανοσοθεραπεία, όπως μειώνεται και η μη ειδική ευαισθησία σε βρογχοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως η ισταμίνη.^{15,16} Τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα αυξάνονται στον αναπνευστικό βλεννογόνο και τις εκκρίσεις κατά τη διάρκεια φυσικής έκθεσης σε αλλεργιογόνο. Η ανοσοθεραπεία επιδρά αρνητικά μειώνοντας τη συσσώρευση των κυττάρων και, κατά συνέπεια τη διήθηση.¹⁷⁻¹⁹

Στους ασθενείς σε ανοσοθεραπεία, αρχικά παρατηρείται μια άνοδος στα επίπεδα της ειδικής IgE²⁰ που ακολουθείται από σταδιακή και συνεχιζόμενη μείωση προς ή/και χαμηλότερα από τα αρχικά επίπεδά της. Η μείωση αυτή μπορεί να συνεχιστεί για χρόνια. Η κλινική βελτίωση παρατηρείται πριν τις ακόλουθες μειώσεις στα επίπεδα της IgE,^{21,22} και είναι ξεκάθαρο ότι η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας δεν εξαρτάται από τη μείωση στα επίπεδα της ειδικής IgE.²³ Συνεπώς τα μειωμένα επίπεδα της ειδικής IgE δεν εξηγούν την κλινική ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Παρά την παραμονή σημαντικών επιπέδων της ειδικής IgE, η ανοσοθεραπεία συνήθως οδηγεί σε μείωση της έκλυσης διαμεσολαβητών, όπως της ισταμίνης, από βασεόφιλα και μαστοκύτταρα, ένα φαινόμενο πολύ σημαντικό στην οξεία φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Η όψιμη φλεγμονώδης απάντηση στο δέρμα και τον αναπνευστικό αυλό επίσης μειώνονται στην ανοσοθεραπεία.²⁴⁻²⁶

Η άνοδος των επιπέδων στον ορό IgA και IgG ειδικών έναντι αλλεργιογόνου αντισωμάτων και ιδιαίτερα του ισότυπου IgG4, έχουν επίσης συνδεθεί με την ανοσοθεραπεία. Αυξημένα επίπεδα ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgA έχουν βρεθεί σε ασθενείς στην αρχή της ανοσοθεραπείας.⁴ Η ειδική έναντι αλλεργιογόνου IgA επάγει της έκκρισης IL-10 από τα μονοκύτταρα.²⁷ Τα επίπεδα της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgG και ιδιαίτερα της IgG4 αυξάνονται χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της ειδικής IgG και της κλινικής βελτίωσης μετά από ανοσοθεραπεία.^{9,28,29} Είναι πιθανόν η ανοσοθεραπεία να αλλάζει είτε τη συγγένεια ή την εξειδίκευση ή και τα δύο της αλλεργιογονο-ειδικής IgG.^{30,31} Κατά την αρχική φάση της υπερταχίας ανοσοθεραπείας με δηλητήριο υμενόπττερων (VIT), η αλλαγή στην εξειδίκευση της IgG (αλλαγή στο σύνολο επιτόπων από τα αντιγόνα στο δηλητήριο της σφήκας που αναγνωρίζονται από την IgG) συνέβη ταυτόχρονα με την πρώιμη κλινική ανοχή και παρατηρήθηκε σε μόλις 12 ώρες ταχείας ανοσοθεραπείας VIT ($P < 0,001$).³⁰ Το αποτέλεσμα της VIT είναι μία αλλαγή της ειδικότητας της IgG στο μείζον αλλεργιογόνο του δηλητηρίου της μέλισσας, τη φωσφολιπάση A2, σε παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε υγιείς μη αλλεργικούς ασθενείς.³¹ Αυτή η αλλαγή στην εξειδίκευση της IgG προηγείται της αύξησης των τίτλων της IgG και διατηρείται έως και 6 μήνες.³¹

Η ειδική έναντι αλλεργιογόνου IgG που επάγεται μετά από ανοσοθεραπεία μπορεί να εμποδίσει την IgE εξαρτώμενη έκλυση ισταμίνης όπως επίσης και την IgE μεσολαβούμενη αντιγονοπαρουσίαση στα T-λεμφοκύτταρα.³² Αυτή η επίδραση εξαρτάται από το αλλεργιογόνο το οποίο είναι συνδεδεμένο στην IgE και στην έκφραση εί-

τε του χαμηλής συγγένειας IgE υποδοχέα (CD23) στα Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία και δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή του υψηλής συγγένειας IgE υποδοχέα στα δενδριτικά κύτταρα, τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα.

Μολονότι τα οροαντιδραστικά επίπεδα της ειδικής IgG δεν αποτελούν δείκτη επιτυχούς ανοσοθεραπείας, είναι πιθανόν λειτουργικές δοκιμασίες της IgG, όπως η ανίχνευση αναστολής της IgE μεσολαβούμενης αντιγονοπαρουσίασης μέσω IgG, η έκλυση ισταμίνης από τα βασεόφιλα ή και τα δύο, μπορούν να είναι περισσότερο συνδεδεμένα με την κλινική ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία, παρόλο που αυτό παραμένει να αποδειχθεί σε μεγαλύτερες κλινικές μελέτες.^{3,32}

Ως αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας έχει καταδειχθεί και η μείωση στην έκλυση ισταμίνης από τα βασεόφιλα που εξαρτάται από το αλλεργιογόνο, χωρίς όμως να είναι ανάλογη ως προς τα χορηγούμενα αλλεργιογόνα.³³ Η αυτόματη *in vitro* έκλυση ισταμίνης επίσης μειώθηκε μετά από 4 μήνες ανοσοθεραπείας.³⁴

Η ανοσοθεραπεία επιφέρει μια αλλεργιογονο-ειδική μείωση στον πολλαπλασιασμό των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων στο αίμα (PBMCs).^{4,7} Αυτό φάνηκε να εκδηλώνεται μετά από 70 ημέρες ανοσοθεραπείας, μέσω έκλυσης IL-10 και TGF- β από CD4⁺ CD25⁺ T-λεμφοκύτταρα.⁴ Η καταστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων συνοδεύτηκε από μειωμένη έκλυση INF- γ , IL-5, και IL-13, καταδεικνύοντας την καταστολή τόσο των Th, όσο και των Th2 λεμφοκυτταρικών πληθυσμών. Η IL-10 είναι ένας γενικός αναστολέας του πολλαπλασιασμού και της αντίδρασης των κυτταροκινών στα T-λεμφοκύτταρα, ενώ παράλληλα αναστέλλει την IgE και ενισχύει την παραγωγή IgG4. Από την άλλη μεριά, ο TGF- β προκαλεί την ιστοπική μεταστροφή στην IgA, τα επίπεδα της οποίας επίσης αυξάνονται στους ασθενείς σε θεραπεία σε αυτή τη μελέτη. Η μεταβολή της IL-10 έχει φανεί πως συμβαίνει στις πρώτες εβδομάδες της ανοσοθεραπείας και σε δόσεις του αλλεργιογόνου που δεν θεωρούνται κλινικά αποτελεσματικές.⁶ Υπάρχει η άποψη ότι η έκκρισή της δεν συνεχίζεται μέχρι το τέλος της ανοσοθεραπείας.^{5,6}

Άλλες μελέτες ανοσοθεραπείας έχουν βρει μείωση στην έκλυση IL-4 και IL-13, αλλά αύξηση της απελευθέρωσης INF- γ από T-λεμφοκύτταρα³⁵⁻³⁷ ειδικά έναντι αλλεργιογόνου στην περιφερική κυκλοφορία ή στον ρινικό βλεννογόνο.¹⁰ Μετά το πέρας 4 χρόνων ανοσοθεραπείας, βιοψίες από το σημείο όψιμης δερματικής αντίδρασης έδειξαν αυξημένο χρωματισμό κυττάρων για mRNA της IL-12, μιας ιντερλευκίνης που προωθεί τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων στον τύπο Th1. Ο αριθμός των

κυττάρων με mRNA της IL-12 αντιστοιχούσε θετικά με τα κύτταρα που χρωματίστηκαν για mRNA της INF- γ , και δεν συνέπιπταν με τα κύτταρα που χρωματίστηκαν για mRNA της IL-4 στο ίδιο βιοψικό δείγμα. Σε γενικές γραμμές, τα αποτελέσματα συνάδουν με την οξεία αντίδραση στην ανοσοθεραπεία να κυριαρχείται από την παραγωγή ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων τα οποία καταστέλλουν τόσο την Th1 όσο και την Th2 απάντηση, η οποία όμως ακολουθείται από μια ύφεση και επιπλέον επικράτηση μιας ανοσολογικής εκτροπής από την Th2 στην Th1 απάντηση στο χορηγούμενο αλλεργιογόνο.

Πολλές άλλες αλλαγές στα κύτταρα που συμμετέχουν στην αλλεργική αντίδραση έχουν αναφερθεί με την ανοσοθεραπεία. Σε αλλεργικά, ασθματικά παιδιά φαίνεται να αυξάνονται οι αριθμοί των B-λεμφοκυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα IgE χαμηλής συγγένειας (CD23), ενώ το ποσοστό τους στο περιφερικό αίμα φαίνεται πως μειώθηκε με την ανοσοθεραπεία.³⁸ Επίσης έχει φανεί μείωση στην INF- α απάντηση των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (PDCs) μετά από διέγερση από τον TLR-9 (Toll-like receptor 9).³⁹ Αυτή η μείωση ανετράπη στους ασθενείς σε ανοσοθεραπεία. Ο αριθμός των κυττάρων που εξέφραζαν τα συνδιεγερτικά συμπλέγματα CD80 και CD86 μειώθηκε στο σημείο της όψιμης δερματικής αντίδρασης στους ασθενείς σε αγωγή ανοσοθεραπείας.⁴⁰

Η αποτελεσματικότητα της ΑΘ

Αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργικό άσθμα και υπερευαισθησία σε δῆγμα εντόμου

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 6: Η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας, αλλεργικής επιπεφυκίτιδας, αλλεργικού άσθματος και της υπερευαισθησίας στο τσίμπημα εντόμου. Γι' αυτόν τον λόγο η ανοσοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως πιθανή θεραπευτική αγωγή για ανθρώπους με αυτές τις διαταραχές. **A**

Πολλές διπλές, τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες με χρήση εικονικού φαρμάκου έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας σε διάφορες περιπτώσεις.⁴¹⁻⁴⁸ Η ανοσοθεραπεία έχει καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας⁴⁴ (συμπεριλαμβανομένων και των οφθαλμολογικών συμπτωμάτων⁴⁹) του αλλεργικού άσθματος,^{41,46,48,50,51} και στην υπερευαισθησία σε τσίμπημα εντόμων,^{52,75} και είναι αποτελεσματική τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά.⁵³⁻⁵⁹ Η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί στην αντιμετώπιση αλλεργιών από αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα όπως: γύρεις,⁶⁰⁻⁶⁶ μύκητες,⁶⁷⁻⁷² επιθήλια ζώων^{15,73-79} ακάρεα^{50,51,80-89} και κατσαρίδες.⁹⁰ Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, έχουν αξιολογηθεί πολλοί διαφορετικοί τύποι

εκχυλισμάτων, συμπεριλαμβανομένων και υδάτινων και τροποποιημένων εκχυλισμάτων. Τα βασικά σημεία που αξιολογούνται στην ανοσοθεραπεία περιλαμβάνουν βαθμολογία συμπτωμάτων και απαιτούμενης φαρμακευτικής αγωγής, δοκιμασία πρόκλησης οργάνων/στόχων καθώς και ανοσολογικές μεταβολές από την επίδραση της ανοσοθεραπείας σε κυτταρικούς δείκτες και τύπο κυτταροκινών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής, όπως αυτή αξιολογείται μέσω ερωτηματολογίων.⁹¹⁻⁹⁵ Ο βαθμός βελτίωσης εξαρτάται από την παράμετρο που μετρείται. Για τα ακάρεα, ο βαθμός βελτίωσης κυμαίνεται από 2,7 έως και 13,7 φορές βελτίωση στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.⁹⁶

Παρότι όμως πολλές μελέτες παρουσιάζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, υπάρχουν και μερικές που δείχνουν το αντίθετο. Μελέτη ανασκόπησης των μελετών που δεν δείχνουν αποτελεσματικότητα παρόλα αυτά, απέτυχε να εντοπίσει κάποιο κεντρικό ελάττωμα.⁴⁷ Αντίθετα, στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, πολλές από τις μελέτες που αξιολογήθηκαν, βρέθηκε ότι δεν πληρούσαν επαρκώς τα κριτήρια αξιόπιστης μελέτης, με συνέπεια τα αποτελέσματά τους να μην είναι αξιόπιστα αποτυγχάνοντας να επιδείξουν αποτελεσματικότητα από τύχη και μόνο (Λάθος Τύπου II). Έχουν γίνει μετα-αναλύσεις για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, τόσο στη ρινίτιδα,^{44,97} όσο και στο άσθμα.^{41,46,48,96} Σε μία συστηματική επισκόπηση 88 μελετών που συμπεριλάμβαναν 3.459 ασθματικούς ασθενείς η υποδόρια ανοσοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των συμπτωμάτων του άσθματος, της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής, και τη βελτίωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.⁴¹ Αυτή η μετα-ανάλυση κατέληξε ότι θα χρειαζόνταν να είναι σε αγωγή 3 ασθενείς (95% CI, 3-5) με ανοσοθεραπεία για να αποφευχθεί 1 επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος και 4 ασθενείς (95% CI, 3-6) σε ανοσοθεραπεία για να αποφευχθεί 1 ασθενής που να χρειάζεται επιπλέον φαρμακευτική αγωγή. Αυτές οι μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας.

Η ανοσοθεραπεία για την αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να έχει και έμμεσο όφελος μετά την ολοκλήρωσή της,^{60,98,99} γιατί φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος στο μέλλον σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.^{58,98-103} Η ανοσοθεραπεία μπορεί επίσης να προλάβει την εκδήλωση ευαισθητοποίησης σε νέα αλλεργιογόνα, σε ασθενείς με μονοευαισθησίες.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Επιλογή ασθενών

Κλινικές ενδείξεις για την αλλεργική ρινίτιδα και το αλλεργικό άσθμα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 7: Η ανοσοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς με αποδεδειγμένη κλι-

νική συσχέτιση με την αντίστοιχη ειδική IgE σε σχετικά αλλεργιογόνα. Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων που περιλαμβάνουν, την επιλογή αγωγής σε σχέση με τη δεκτικότητα του ασθενούς, τη συμμόρφωσή του στη λήψη της θεραπείας, τις ανάγκες της φαρμακευτικής αγωγής, την ανταπόκριση στα μέτρα αποφυγής και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα. D

Μονές ή διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες, με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας^{44,97} αλλά και στην αντιμετώπιση του αλλεργικού άσθματος.^{41,46,48,96} Η ανοσοθεραπεία είναι μια μορφή αποτελεσματικής αντιμετώπισης για πολλούς αλλεργικούς ασθενείς, με την προϋπόθεση ότι έχει γίνει η κατάλληλη αξιολόγηση από αλλεργιολόγο. Η αναμενόμενη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία είναι συγκεκριμένη για το κάθε αλλεργιογόνο και εξαρτάται από την κατάλληλη αναγνώριση και επιλογή των αλλεργιογόνων βασισμένη στο ιστορικό του ασθενούς, την έκθεση σε αυτά και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων.

Η ανοσοθεραπεία σε αεροαλλεργιογόνα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας, ρινοεπιπεφυκίτιδας και/ή άσθμα μετά από φυσική έκθεση σε αλλεργιογόνα και στους οποίους ανιχνεύονται ειδικά IgE αντισώματα σε σχετικά αλλεργιογόνα (βλ. πίνακα 2 για τις σχετικές ενδείξεις της ανοσοθεραπείας).

Η βαρύτητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στην απόφαση περί αναγκαιότητας της ανοσοθεραπείας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων μπορεί να οριστεί βάσει αντικειμενικών και υποκειμενικών παραμέτρων. Οι χαμένες εργασιακές, οι έκτακτες επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) ή στο ιατρείο, και η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή είναι σημαντικοί αντικειμενικοί δείκτες για τη βαρύτητα της αλλεργικής νόσου. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με νυχτερινές αφυπνίσεις, σε σχέση με την απόδοση στο σχολείο ή την εργασία είναι ακόμα δείκτες που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Ένας ακόμα παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη, είναι ο βαθμός στον οποίο επηρεάζουν τα συμπτώματα, του ασθενούς την ποιότητα της ζωής καθώς και η ανταπόκρισή του σε άλλες μορφές θεραπείας, όπως η αποφυγή των αλλεργιογόνων ή η λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, η ανοσοθεραπεία ενδείκνυται για ασθενείς που επιθυμούν να αποφύγουν τη μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση φαρμάκων.

Η ανοσοθεραπεία δεν είναι ακριβότερη, σε βάθος χρόνου, από τη φαρμακοθεραπεία.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Η ανοσοθεραπεία για την αλλεργική ρινίτιδα προσφέρει οφέλη και μετά το

Πίνακας 2. Οι ενδείξεις της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα ή άσθμα.

Η ανοσοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν αποδεδειγμένα ειδικά αντισώματα IgE σε αλλεργιογόνα με κλινική συσχέτιση.

Η απόφαση για την έναρξη της ανοσοθεραπείας εξαρτάται από:

- Η επιλογή αγωγής σε σχέση με τη δεκτικότητα του ασθενούς
- Συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή
- Ανάγκες τις φαρμακευτικής αγωγής
- Ανταπόκριση στα μέτρα αποφυγής
- Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε φάρμακα
- Συνυπάρχοντα νοσήματα: αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα και
- Πιθανή πρόληψη του άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα

Πιθανή ένδειξη: Ατοπική δερματίτιδα εάν συνδέεται σε ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα:

Ενδείξεις για ανοσοθεραπεία στους ασθενείς με αντίδραση στα τσιμπήματα από Υμενόπτερα:

- Ασθενείς με ιστορικό συστηματικής αντίδρασης σε τσίμπημα από Υμενόπτερα (ιδιαίτερα αν αυτή η αντίδραση συνδέεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό ή και τα δύο) και αποδεδειγμένη κλινική συσχέτιση με την αντίστοιχη ειδική IgE
- Ασθενείς άνω των 16 ετών με ιστορικό συστηματικής αντίδρασης περιορισμένης στο δέρμα και αποδεδειγμένη κλινική συσχέτιση με την αντίστοιχη ειδική IgE (ασθενείς κάτω των 16 ετών με ιστορικό μόνο δερματικών συμπτωμάτων στο τσίμπημα από Υμενόπτερα συνήθως δεν χρειάζονται ανοσοθεραπεία)

Πιθανή ένδειξη: Για μεγάλες τοπικές αντιδράσεις σε ασθενείς που έχουν συχνές και δύσκολα αντιμετωπίσιμες μεγάλες τοπικές αντιδράσεις.

τέλος της θεραπείας ενώ μειώνει τον κίνδυνο για μελλοντική εκδήλωση άσθματος.^{58, 98-103,111,112}

Ακόμα η συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος πρέπει να ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση ενός ασθενούς που είναι υποψήφιος για ανοσοθεραπεία. Ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα πρέπει να ελέγχονται με λήψη μέτρων αποφυγής έκθεσης στο αλλεργιογόνο και χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας αλλά θα πρέπει η νόσος να είναι υπό έλεγχο πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας.^{113,114}

Ατοπική δερματίτιδα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 8: Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την άποψη πως η ανοσοθεραπεία μπορεί να έχει αποτέλεσμα στην ατοπική δερματίτιδα όταν αυτή η νόσος σχετίζεται με ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα. B

Σε μια συστηματική ανασκόπηση για την ανοσοθεραπεία στην ατοπική δερματίτιδα, η οποία περιείχε στοιχεία από 4 μελέτες ελεγχόμενες με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, σε μικρές ομάδες ασθενών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα σε όσους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα μπήκαν σε αγωγή με ανοσοθεραπεία.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα και χορήγηση ανοσοθεραπείας¹¹⁵ σε ακάρεα, έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη απάντηση στη βαρύτητα της ατοπικής δερματίτιδας, όπως μετρήθηκε από το SCORAD σκορ ($P=0,0378$) στη μείωση της τοπικής χρήσης κορτικοειδών ($P=0,0007$).¹¹⁶ Μια ανοιχτή μελέτη 25 ατόμων με αλλεργία στα ακάρεα και ατοπική δερματίτιδα που μπήκαν σε ανοσοθεραπεία για τα ακάρεα, έδειξε ορολογικές και ανοσολογικές αλλαγές ενδεικτικές ανοχής, και επιπλέον έδειξε μείωση σε υποκειμενική και αντικειμενική βαθμολογία SCORAD.¹¹⁷

Επιπλέον, μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 παιδιά με ατοπική δερματίτιδα σε υπογλώσσια ανοσοθεραπεία για ακάρεα, ανέφερε σημαντική διαφορά από τις τιμές βάσης σε οπτικά αναλογικά σκορ (visual analogue score), μέτρησης SCORAD και χρήση φαρμακευτικής αγωγής μόνο στην ομάδα ήπιας έως μέτριας μορφής της νόσου, ενώ ασθενείς με την πιο βαριά μορφή της νόσου είδαν μόνο οριακή βελτίωση.¹¹⁸

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 9: Η πιθανότητα βελτίωσης των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το αλλεργικό σύνδρομο στοματοφάρυγγα με ανοσοθεραπεία στοχευμένη στις διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων ειδών γύρης, έχει παρατηρηθεί σε μερικές μελέτες, αλλά όχι σε άλλες. Γι' αυτόν τον λόγο χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση ώστε να διαπιστωθεί το όφελος στα συμπτώματα της στοματικής αλλεργίας από την ανοσοθεραπεία. C

Μια ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη κατέδειξε τη δυνατότητα μείωσης των συμπτωμάτων του συνδρόμου της στοματικής αλλεργίας με υποδόρια ανοσοθεραπεία στοχευμένη στη σημύδα.¹¹⁹ Άλλη μια μελέτη διπλή-τυφλή, με χορήγηση διπλού-εικονικού φαρμάκου, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που σύγκρινε τη δράση της υποδόριας με την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, κατέληξε στο ότι δεν διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων της αλλεργίας στο μήλο με καμία από τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, παρόλο που καταγράφηκε σημαντικό αποτέλεσμα στα συμπτώματα της εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας, στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής και σαν μείωση στην αντιδραστικότητα της IgE.¹²⁰ Συμπερασματικά, επί του παρόντος απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αναδειχθεί η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία της συγκεκριμένης αλλεργίας.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 10α: Η ανοσοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής έχει κάνει συστηματική αντίδραση σε νυγμό από Υμενόπτερα (ιδιαίτερα αν αυτή η αντίδραση συνδέεται με αναπνευστικά συμπτώματα, καρδιαγγειακά συμπτώματα ή και τα δύο) και αποδεδειγμένη κλινικά σχετιζόμενη ειδική IgE. A

Οι συστηματικές αντιδράσεις μετά νυγμό Υμενοπτέρων, ιδιαίτερα όταν σχετίζονται με εκδήλωση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό ή και τα δύο και θετικό δερματικό τεστ ή *in vitro* αντιδραστικότητα σε ειδική IgE, είναι ένδειξη για ανοσοθεραπεία.^{52,121-124} Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ασθενείς άνω των 16 ετών με συστηματική αντίδραση περιορισμένη στο δέρμα αποτελούν επίσης υποψήφιους για ανοσοθεραπεία. Ασθενείς 16 ετών και κάτω οι οποίοι παρουσιάζουν απλά μια δερματική αντίδραση στο τσίμπημα από Υμενόπτερα μπορεί να μη χρειάζονται ανοσοθεραπεία.^{125,126} Επιπλέον της ανοσοθεραπείας, οι ασθενείς με ευαισθησία στα Υμενόπτερα θα πρέπει να ενημερωθούν για το πώς να αποφεύγουν τα τσιμπήματα εντόμων, να προμηθευτούν αδρεναλίνη και να εκπαιδευτούν στο πώς και πότε να τη χρησιμοποιήσουν.

Τα δερματικά τεστ σε δηλητήριο Υμενοπτέρων είναι θετικά σε άνω του 65% των ασθενών με ιστορικό συστηματικής αντίδρασης σε τσίμπημα Υμενοπτέρων σε σύγκριση με το 15% αυτών που δεν είχαν τέτοια αντίδραση.¹²⁷ Σε ασθενείς με αρνητικά δερματικά τεστ οι οποίοι παρουσιάζουν μια σοβαρή συστηματική αντίδραση, συνιστάται περαιτέρω εξέταση για την ανίχνευση ειδικής IgE ενάντια στο δηλητήριο.¹²⁸⁻¹³⁰ Εάν και αυτό το τεστ είναι αρνητικό, συνιστώνται, τα δερματικά τεστ ή το τεστ του ορού για την ειδική IgE ή και τα δύο να επαναληφθούν σε 3-6 μήνες. Περίπου το 5-10% των ασθενών με αρνητικά δερματικά τεστ στο δηλητήριο, με ιστορικό συστηματικής αντίδρασης, έχουν θετικό τεστ ορού για ειδική IgE.^{127,131} Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αρνητικά δερματικά, αλλά θετική ειδική IgE στο δηλητήριο με ιστορικό συστηματικών αντιδράσεων μετά από νυγμό Υμενοπτέρων. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να κάνουν και νέο αναφυλακτικό επεισόδιο αν τσιμπηθούν ξανά. Η πιθανότητα μιας ακόμα συστηματικής αντίδρασης είναι μικρή (5% με 10%) σε ενήλικες με αρνητικά δερματικά τεστ και ιστορικό συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με αυτούς που έχουν θετικά δερματικά τεστ (25% με 70%).¹³² Παρόλο που ο κίνδυνος είναι μικρός, η αντίδραση μπορεί να είναι οξεία, και για αυτό η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο συνιστάται στους ασθενείς με αρνητικά δερματικά τεστ, θετική ειδική IgE στο δηλητήριο, οι οποίοι είχαν στο παρελθόν σοβαρό αναφυλακτικό επεισόδιο από τσίμπημα εντόμου.¹³²

Υπάρχουν αναφορές για κάποιους από τους ασθενείς με αρνητικά δερματικά και ορολογικά τεστ που έχουν

παρόλα αυτά έχουν συστηματικές αντιδράσεις μετά από νυγμούς εντόμων.^{129,130,133} Ελεγχόμενες μελέτες, σχεδιασμένες για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, δεν έχουν γίνει. Υπάρχουν αδημοσίευστα στοιχεία για ασθενείς με αρνητικά δερματικά και ορολογικά τεστ για ειδική στο δηλητήριο IgE που θεραπεύτηκαν επιτυχώς με ανοσοθεραπεία, αν η επιλογή του δηλητηρίου βασίζεται σε πρόκληση με τσίμπημα. Γενικά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα πάνω στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ώστε να βγουν σαφείς οδηγίες.

Από την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας έχουν δημοσιευθεί κατευθυντήριες οδηγίες που αναφέρουν ότι ένα αρνητικό δερματικό τεστ ή αρνητική *in vitro* εξέταση σε δηλητήριο δεν αποτελούν εγγύηση ασφάλειας, και πως οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να καθοδηγούνται στη λήψη μέτρων αποφυγής, στη χρήση ένεσης αδρεναλίνης και στην άμεση και μετέπειτα φροντίδα και αντιμετώπιση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων.¹³³

Παρόλο που η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο είναι βασικά παρεμφερής με την κλασική ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, υπάρχουν μερικά αξιοσημείωτα και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι μεγαλύτερη σε ποσοστό εμφάνισης ή βαρύτητας από ό,τι με την ανοσοθεραπεία σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (παρόλη τη βαρύτερη φύση της αντίδρασης στη φυσική έκθεση). Αντίθετα, με την ταχεία ανοσοθεραπεία σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, η ταχεία ανοσοθεραπεία σε δηλητήριο δεν σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση συστηματικών αντιδράσεων. Η δόση συντήρησης και η κλινική προστασία επιτυγχάνονται σε μόλις 8 εβδομαδιαίες δόσεις ενώ ακόμα και τα πρωτόκολλα ταχείας απευαισθητοποίησης σε 2 ημέρες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς αυξημένο κίνδυνο συστηματικών αντιδράσεων. Η αρχική δόση μπορεί να είναι μόνο το 1/100 της δόσης συντήρησης.¹³⁴ Η συνιστώμενη δόση συντήρησης (100 mg για κάθε δηλητήριο) αναμένεται να επιτευχθεί, ανεξαρτήτως από μεγάλες τοπικές αντιδράσεις ή προσωρινές καθυστερήσεις που μπορούν να προκληθούν από συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο. Σε ασθενείς οι οποίοι αδυνατούν να διακόψουν με ασφάλεια τη χρήση βήτα-αναστολέων και που έχουν ιστορικό μέτριας-προς-σοβαρής αναφυλαξίας από τσίμπημα, η ανοσοθεραπεία ενδείκνυται διότι ο κίνδυνος της αναφυλαξίας από τσίμπημα είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο συστηματικής αντίδρασης κατά την ανοσοθεραπεία.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 10β: Η μέτρηση στον ορό του επιπέδου της τρυπτάσης συνιστάται για ασθενείς με

μέτριες-προς-σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις σε τσιμπήματα διότι η προγνωστική της αξία είναι χρήσιμη ανεξαρτήτως από την απόφαση για ανοσοθεραπεία. Τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης συνδέονται με συχνότερες και βαρύτερες αναφυλακτικές αντιδράσεις στα τσιμπήματα, αλλά και με μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας με την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο και μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών μετά το τέλος της θεραπείας. Β

Η μέτρηση στον ορό του επιπέδου της τρυπτάσης συνιστάται για ασθενείς με μέτριες-προς-σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις σε τσιμπήματα. Μπορεί να είναι αυξημένα σε περισσότερο από το 10% των περιπτώσεων και σε μεγαλύτερο ποσοστό από 20% σε ασθενείς με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης.¹³⁵ Το αυξημένο επίπεδο τρυπτάσης στον ορό σε ασθενείς με μέτρια-προς-σοβαρή αναφυλαξία από τσίμπημα είναι επίσης δείκτης πιθανής διαταραχής συστηματικής ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, περιλαμβανομένης της μαστοκύττωσης.¹³⁶ Η μέτρηση των συγκεντρώσεων τρυπτάσης στον ορό μπορεί ακόμα να ανιχνεύσει ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ανοσοθεραπείας με δηλητήριο σφήκας. Υψηλότερα επίπεδα τρυπτάσης συσχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της φάσης έναρξης.¹³⁷ Ακόμα, τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης στον ορό συνδέονται με μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας και μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων αντιδράσεων), αν η θεραπεία τερματιστεί.^{136,138,139}

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 11: Οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις (Large Local Reactions, LLRs) στο τσίμπημα εντόμων μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νοσηρότητα και να υποβαθμίσουν την ποιότητα ζωής. Η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο εντόμων δύναται να μειώσει σημαντικά το μέγεθος και τη διάρκεια των LLRs και μπορεί να ληφθεί υπόψη για ασθενείς που έχουν συχνές και δύσκολα αντιμετωπίσιμες LLRs, ιδιαίτερα για αυτούς με επαγγελματική έκθεση. Β

Μια 4ετής ελεγχόμενη μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει το κατά πόσο μπορεί η ανοσοθεραπεία να μειώσει το μέγεθος και τη διάρκεια των LLR, έδειξε σημαντικές μειώσεις και στις δύο παραμέτρους σε ασθενείς με ιστορικό LLR.¹⁴⁰ Είκοσι εννέα ασθενείς με LLRs, επιβεβαιωμένες με δοκιμασία πρόκλησης νυγμού (>16 cm), χωρίστηκαν σε δύο ομάδες για να λάβουν ανοσοθεραπεία ή καμία θεραπεία. Παρατηρήθηκε 42% μείωση στο μέγεθος και 53% μείωση στη διάρκεια των LLRs μετά από 7 με 11 εβδομάδες θεραπείας.¹⁴⁰ Σημειώθηκε περαιτέρω βελτίωση μετά από 2 χρόνια θεραπείας η οποία εξακολούθησε κατά τα 4 χρόνια της θεραπείας, με μείωση στο μέγεθος της τάξης του 60% και μείωση στη διάρκεια των LLRs της τάξης του 70%.

Συνθήκες στις οποίες η ΑΘ είναι υπό εξέταση *Τροφική αλλεργία*

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 12: Οι κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν τη χρήση υποδόριας ανοσοθεραπείας για την τροφική αλλεργία. A

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 13: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της στοματικής και υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας για την τροφική αλλεργία είναι υπό εξέταση. NR

Η χρήση ανοσοθεραπείας για άτομα με πιθανές IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις (αναφυλακτικές) σε τροφές διενεργείται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Υπάρχουν μελέτες που επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα στην τροφική αλλεργία κάνοντας χρήση υποδόριας ένεσης διαλύματος φιστικιού.^{144,145} Μελέτες με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με φουντούκι¹⁴⁶ και γάλα,¹⁴⁷ και από του στόματος ανοσοθεραπεία με φιστίκι,¹⁴⁸ αυγό^{149,150} και γάλα¹⁵⁰⁻¹⁵² έχουν δείξει αυξημένη ανοχή σε αυτές τις τροφές.

Στη μελέτη με την υποδόρια ανοσοθεραπεία με φιστίκι σημειώθηκε αυξημένο επίπεδο ανοχής σε από του στόματος πρόκληση με φιστίκι σε όλους τους ασθενείς, αλλά υπήρξαν και επαναλαμβανόμενες συστηματικές αντιδράσεις στους περισσότερους ασθενείς, ακόμα και στις δόσεις συντήρησης. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι, εκτός των άλλων, επιβάλλεται η χρήση τροποποιημένου εκχυλίσματος από φιστίκι για κλινική εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής μεθόδου.¹⁴⁴ Δεν υπάρχουν εγκεκριμένα σκευάσματα για από του στόματος ανοσοθεραπεία ή υπογλώσσια ανοσοθεραπεία και αυτή η οδός χορήγησης ανοσοθεραπείας βρίσκεται υπό εξέταση αυτή τη στιγμή.

Συνθήκες στις οποίες η ΑΘ δεν έχει ένδειξη

Κνίδωση και αγγειοοίδημα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 14: Οι κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν τη χρήση ανοσοθεραπείας για τη χρόνια κνίδωση, το αγγειοοίδημα ή και τα δύο. Γι' αυτό η χρήση της ανοσοθεραπείας για ασθενείς με χρόνια κνίδωση ή αγγειοοίδημα ή και τα δύο δεν συνιστάται. D

Δεν υπάρχει αλλεργικός μηχανισμός τύπου I, για την πλειονότητα των ασθενών με χρόνια κνίδωση ή αγγειοοίδημα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας για τους ασθενείς με χρόνια κνίδωση, αγγειοοίδημα ή και τα δύο.

Παράμετροι αποτελεσματικότητας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 15: Οι κλινικές παράμετροι της μέτρησης βαρύτητας των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμάκων είναι χρήσιμοι δείκτες αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Παρόλ' αυτά δεν συνιστώ-

νται επαναλαμβανόμενες δερματικές δοκιμασίες σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία. A

Η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας μπορεί να καθοριστεί με μέτρηση υποκειμενικών και αντικειμενικών παραμέτρων.¹⁵³ Αντικειμενικές μετρήσεις όπως η άνοδος στα επίπεδα της αλλεργιογόνου-ειδικής IgG και η μείωση της απάντησης των δερματικών τεστ, όπως μετρώνται με τιτλοποίηση δερματικών δοκιμασιών, είναι αλλαγές που σχετίζονται με την αποτελεσματική ανοσοθεραπεία, αλλά στην παρούσα στιγμή η καθημερινή κλινική χρήση τους δεν είναι πρακτική.⁸⁴ Μη ποσοτικοποιούμενα δερματικά τεστ ή μέτρηση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό των ασθενών σε ανοσοθεραπεία δεν συνιστώνται γιατί δεν έχει αποδειχθεί ότι η δερματική αντίδραση (σε ένα διάλυμα) ή το επίπεδο ειδικών IgE αντισωμάτων συσχετίζονται στενά με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Γι' αυτόν τον λόγο οι περισσότεροι αλλεργιολόγοι βασίζονται σε υποκειμενική αξιολόγηση, όπως τη γνώμη του ασθενούς αν αισθάνεται καλά κατά την περίοδο που παλαιότερα είχε συμπτώματα. Παρόλο που η υποκειμενικού τύπου αξιολόγηση είναι το πιο σύνηθες μέσο με το οποίο οι ιατροί αξιολογούν το αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας, μπορεί να μην είναι αξιόπιστη, δεδομένης της ισχυρής επίδρασης εικονικού φαρμάκου (φαινόμενο Hawthorne) που σχετίζεται με οποιαδήποτε θεραπεία.

Μια αντικειμενικότερη μέθοδος προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας, η οποία έχει επικυρωθεί από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, είναι η χρήση βαθμολογίας κλινικών συμπτωμάτων και ο αριθμός φαρμάκων που χρειάζονται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, τη διατήρηση των τιμών της μέγιστης εκπνευστικής ροής ή της πνευμονικής λειτουργίας μέσα σε αποδεκτά όρια ή και τα δύο. Το επιτυχημένο αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας συνιστάται σε μείωση των φαρμάκων και βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για κλινικές μελέτες με ανοσοθεραπεία προτείνουν τη χρήση σύνθετης βαθμολογίας συμπτωμάτων-φαρμάκων ως τρόπο αρχικής αξιολόγησης.^{154,155} Αυτές οι οδηγίες ακόμα παρέχουν παραδείγματα από κλίμακες μέτρησης για συμπτώματα (π.χ. κλίμακα 4 βαθμών, 0=ανύπαρκτη, 3=βαριά) και χρήση φαρμάκων (ένα σύστημα διαβάθμισης που θα διαφέρει ανάλογα με το είδος και τη διάρκεια χρήσης των φαρμάκων).^{154,155} Διαδοχικές μετρήσεις του επιπέδου ποιότητας ζωής σε σχέση με τη νόσο, μπορεί επίσης να φανούν χρήσιμες.¹⁵⁵

Ειδικές προφυλάξεις στους ασθενείς με άσθμα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 16: Η ανοσοθεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθματικούς ασθενείς των οποίων το άσθμα δεν είναι καλά ελεγχόμενο με τη φαρμακευτική αγωγή. C

Ασθενείς με βαρύ ή μη ελεγχόμενο άσθμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης συστηματικών αντιδράσεων στην ανοσοθεραπεία.^{113,114,156} Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο θανατηφόρες όσο και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις σε ανοσοθεραπεία εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα.^{114,157-159} Γι' αυτό η ανοσοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη επαρκώς ελεγχόμενα συμπτώματα άσθματος. Το επίπεδο ελέγχου του άσθματος πρέπει να αξιολογείται σε κάθε επίσκεψη για χορήγηση ανοσοθεραπείας (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Δράσεις για να μειωθεί ο κίνδυνος με ανοσοθεραπεία.

- Αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς σε κάθε επίσκεψη για χορήγηση ανοσοθεραπείας (π.χ. πρόσφατες εξάρσεις, και αυξημένα συμπτώματα άσθματος).
- Επιπλέον της αξιολόγησης των συμπτωμάτων, μέτρηση μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF) για ασθενείς με ιστορικό άσθματος πριν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Η μέτρηση της PEF σκοπό έχει να πληροφορήσει τον θεράποντα ιατρό για τυχόν ανάγκη μιας καλύτερης αξιολόγησης ελέγχου του άσθματος. Εάν η PEF είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς για τον ασθενή αυτόν, η κλινική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να εκτιμηθεί πριν τη χορήγηση της ένεσης.
- Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την ένεση ανοσοθεραπείας εάν το άσθμα του δεν είναι επαρκώς ελεγχόμενο.
- Προσαρμόστε τη δόση της ανοσοθεραπείας ή τη συχνότητα χορήγησης αν εκδηλωθούν συμπτώματα αναφυλαξίας ως αποτέλεσμα της θεραπείας και η ανοσοθεραπεία συνεχιστεί.
- Χρησιμοποιείτε κατάλληλα διαλυμένο εκχύλισμα αλλεργιογόνου για την ανοσοθεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία βάσει ιστορικού ή τεστ για ειδικά IgE αντισώματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν στο ιατρείο/νοσοκομείο για 30 min μετά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με αυξημένη πιθανότητα αντίδρασης στην ανοσοθεραπεία (ασθενείς που είχαν ξανά συστηματική αντίδραση) θα πρέπει να περιμένουν περισσότερο.
- Εκπαιδύστε τους ασθενείς να αναγνωρίζουν σημάδια και συμπτώματα συστηματικών αντιδράσεων και δώστε τους οδηγίες για το πώς μπορούν να αναφέρουν τα συμπτώματά τους άμεσα εάν είναι στο ιατρείο/νοσοκομείο ή να αναφέρουν οποιαδήποτε καθυστερημένη συστηματική αντίδραση στον/στην ιατρό τους.
- Διασφαλίστε την ύπαρξη διαδικασίας για αποφυγή λαθών από το προσωπικό υγείας (προσεκτικός έλεγχος των στοιχείων του ασθενούς).
- Τροποποίηση της δόσης προς τα κάτω είναι συνήθως απαραίτητη με ένα καινούργιο εκχύλισμα αλλεργιογόνου για ανοσοθεραπεία ή σε έναν ασθενή ο οποίος είχε διακόψει το πρόγραμμα ανοσοθεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997, 27:1131-1139, LB
2. Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:328-331, LB
3. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10/CD41 CD251 T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:1255-1261, LB
4. Jutel M, Akdis M, Budak F et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003, 33:1205-1214, LB
5. Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced *in vitro* interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:413-419, LB
6. Francis J, James L, Paraskevopoulos G et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:1120-1125, e2. LB
7. Evans R, Pence H, Kaplan H, Rocklin RE. The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hayfever. *J Clin Invest* 1976, 57:1378-1385, LB
8. Till SJ, Durham SR. Immunological responses to allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2004, 18:85-104, NR
9. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1025-1035, NR
10. Durham SR, Ying S, Varney VA et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD41 T-lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1356-1365, Ib
11. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR et al. Increase in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergy-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:254-260
12. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911, 1:1572-1573, NR
13. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:439-446, Ia
14. NishWA, Charlesworth EN, Davis TL et al. The effect of immunotherapy on the cutaneous late phase response to antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93:484-493, III
15. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:955-964, IIa
16. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001, 56:301-306, IIb
17. Wilson DR, Irani AM, Walker SM et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1705-1713, Ib

18. Rak S, Bjornson A, Hakanson L, Sorenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:878-888, IIa
19. Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR. IL-9 and c-Kit1 mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:73-79, IIB
20. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973, 52:472-482, IIB
21. Bousquet J, Braquemond P, Feinberg J, Guerin B, Maasch H, Michel FB. Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy. *Ann Allergy* 1986, 56:456-459, LB
22. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982, 70:261-271, IIa
23. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:460-470, IIB
24. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:470-480, IIB
25. Sadan N, Rhyne MB, Mellitis ED et al. Immunotherapy of pollinosis in children. Investigation of the immunologic basis of clinical improvement. *N Engl Med* 1969, 280:623-627, IIB
26. Varney VA, Hamid QA, Gaga M et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993, 92:644-651, IIB
27. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol* 2007, 178:4658-4666, IIa
28. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:647-660, IIB
29. Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987, 17:459-468, IIB
30. Michils A, Baldassarre S, Ledent C, Mairesse M, Gossart B, Duchateau J. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy* 2000, 55:455-462, IIB
31. Michils A, Mairesse M, Ledent C, Gossart B, Baldassarre S, Duchateau J. Modified antigenic reactivity of anti-phospholipase A2 IgG antibodies in patients allergic to bee venom: conversion with immunotherapy and relation to subclass expression. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102:118-126, IIB
32. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:915-922, Ib
33. Lichtenstein LM, Levy DA. Is desensitization for ragweed hay fever immunologically specific? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1972, 42:615-626, NR
34. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Spontaneous histamine release in whole blood in patients before and after 4 months of specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:992-995, LB
35. Lack G, Nelson HS, Amran D et al. Rush immunotherapy results in allergenspecific alterations in lymphocyte function and interferon-gamma production in CD41 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:530-538, LB
36. Majori M, Caminati A, Corradi M, Brianti E, Scarpa S, Pesci A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 2000, 30:341-347, LB
37. Gabrielsson S, Soderlund A, Paulie S, van der Pouw Kraan TC, Troye-Blomberg M et al. Specific immunotherapy prevents increased levels of allergen-specific IL-4- and IL-13-producing cells during pollen season. *Allergy* 2001, 56:293-300, Ib
38. Jung CM, Prinz JC, Rieber EP, Ring J. A reduction in allergen-induced Fc epsilon R2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with successful hyposensitization in grass pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95:77-87, LB
39. Tversky JR, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Subcutaneous allergen immunotherapy restores human dendritic cell innate immune function. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:94-102, LB
40. Plewako H, Arvidsson M, Oancea I, Haseus B, Dahlgren U, Rak S. The effect of specific immunotherapy on the expression of costimulatory molecules in late phase reaction of the skin in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:1862-1867, LB
41. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev* 2010, 8:CD001186. Ia
42. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81:401-405, NR
43. Lockey RF. "ARIA": global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:497-499, IV
44. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000, 22:342-350, Ia
45. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000, 22:351-358, Ia
46. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000, 22:329-341, Ia
47. Portnoy JM. Immunotherapy for asthma: unfavorable studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87:28-32, IV
48. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186. Ia
49. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965, 273:675-679, Ib
50. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971, 60:264-268, Ib
51. Bonno M, Fujisawa T, Iguchi K et al. Mite-specific induction of interleukin-2 receptor on T lymphocytes from children with mite-sensitive asthma: modified immune response with immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:680-688, IIa

52. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978, 299:157–161, IIa
53. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997, 7:90–97
54. Cantani A, Micera M. Is specific immunotherapy safe and effective in children? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000, 4:139–143, IV
55. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000, 55:69–73, IIa
56. Des Roches A, Paradis L, Knani J et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996, 51:430–433, III
57. Hedlin G, Wille S, Browaldh L et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:609–614, Ib
58. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics* 1968, 42:793–802, IIa
59. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A et al. Serologic study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124:1337–1346, III
60. Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grasspollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999, 341:468–475, Ib
61. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999, 54:313–319, Ib
62. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:43–53, IIa
63. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W et al. Double-blind, placebocontrolled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 80:591–598, Ib
64. Creticos PS, Marsh DG, Proud D et al. Responses to ragweed-pollen nasal challenge before and after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84:197–205, Ib
65. Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996, 334:501–506, Ib
66. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A double-blind, placebocontrolled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996, 51:489–500, Ib
67. Franklin W, Lowell FC. Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollinosis. *JAMA* 1967, 201:915–917, III
68. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebocontrolled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85:460–472, IIa
69. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with Cladosporium herbarum. *Allergy* 1986, 41:507–519, Ib
70. Malling HJ. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore counts and diagnostic tests. *Allergy* 1986, 41:342–350, III
71. Karlsson R, Agrell B, Dreborg S et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. II. *In vitro* results. *Allergy* 1986, 41:141–150, Ib
72. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A doubleblind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986, 41:131–140, Ib
73. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:155–161, Ib
74. Lent AM, Harbeck R, Strand M et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1249–1256, Ib
75. Nanda A, O'Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1339–1344, Ib
76. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk/benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93:556–566, Ib
77. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. *Clinical results. Allergy* 1992, 47:249–254, IIa
78. Ohman JL Jr, Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 74:230–239, Ib
79. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:860–867, Ib
80. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:709–722, Ib
81. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:643–649, Ib
82. Tabar AI, Echechippia S, Garcia BE et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:109–118, Ib
83. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus and D. farinae results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997, 52:274–283, Ib
84. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. *In vivo* and *in vitro* parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985, 76:734–744, Ib
85. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM et al. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:971–977, IIa
86. McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic rhinitis, comparing

- clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86:521-531, Ib
87. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997, 52:853-859, Ib
 88. Pauli G, Bessot JC, Bigot H et al. Clinical and immunologic evaluation of tyrosine-adsorbed Dermatophagoides pteronyssinus extract: a double-blind placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 74:524-535, Ib
 89. Wang H, Lin X, Hao C et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006, 61:191-197, Ib
 90. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma* 1988, 25:205-218, Ib
 91. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ. Durham systemic reaction. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:319-325, Ib
 92. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of pre-seasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005, 60:801-807, Ib
 93. Ferrer M, Burches E, Pelaez A et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005, 15:283-292, Ib
 94. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:608-613, Ib
 95. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:87-93, Ib
 96. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:969-974, Ia
 97. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1:CD001936, Ia
 98. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997, 52:914-920, III
 99. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006, 61:198-201, IIa
 100. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007, 62:943-948, Ib
 101. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:251-256, Ib
 102. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002, 57:306-312, IIa
 103. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87:43-46, IV
 104. 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, IIa
 105. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1392-1397, IIa
 106. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1295-1302, III
 107. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17:85-91, III
 108. Hankin CS, Cox L, Lang D et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:79-85, III
 109. Hankin CS, Cox L, Lang D et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:227-232, III
 110. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27:159-163, III
 111. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005, 6:153, III
 112. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy* 2004, 59:1224-1228, Ib
 113. Lockey RE, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87:47-55, III
 114. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1129-1136, III
 115. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1292-1298, IV
 116. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006, 61:202-205, Ia
 117. Bussmann C, Maintz L, Hart J et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1277-1285, III
 118. Pajno GB, Caminiti L, Vita D et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:164-170, Ib
 119. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004, 59:1272-1276, IIa
 120. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindlev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004, 48:441-448, Ib

121. Reisman RE, Livingston A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 89:1189–1195, III
122. Reisman RE. Insect stings. *N Engl J Med* 1994, 331:523–527, IV
123. Valentine MD. Allergy to stinging insects. *Ann Allergy* 1993, 70:427–432, IV
124. Valentine MD. Insect venom allergy: diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73:299–304, IV
125. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990, 323:1601–1603, III
126. Moffitt JE, Barker JR, Stafford CT. Management of imported fire-ant allergy: results of a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, 79:125–130, III
127. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989, 262:240–244, III
128. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:182–184, IV
129. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:897–901, III
130. Reisman RE. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:781–782, IV
131. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:439–448, IV
132. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:869–886, NR
133. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:495–498, IV
134. Ronmana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The Safety of initiating Hymenoptera Immunotherapy at 1mcg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:379–381
135. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1047–1054, III
136. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:680–686, III
137. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB et al. Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:105–111, e5, III
138. Muller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:620–622, IV
139. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:1216–1220, III
140. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:1371–1375, III
141. Sampson HA. Food anaphylaxis. *Br Med Bull* 2000, 56:925–935, IV
142. Rance F. Current childhood food allergies. *Allerg Immunol (Paris)* 2000, 32:366–376, IV
143. Bannon GA, Cockrell G, Connaughton C et al. Engineering, characterization and in vitro efficacy of the major peanut allergens for use in immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001, 124:70–72, LB
144. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:744–751, Ib
145. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 90:256–262, Ib
146. Enrique E, Malek T, Pineda F et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:283–284, Ib
147. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006, 61:1238–1239, III
148. Jones SM, Pons L, Roberts JL et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:292–300, e1–97, III
149. Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:199–205, Ib
150. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007, 62:1261–1269, III
151. Narisety SD, Skripak JM, Steele P et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:610–612, III
152. Longo G, Barbi E, Berti I et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:343–347, Ib
153. Pfaar O, Anders C, Klimek L. Clinical outcome measures of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9:208–213, IV
154. Casale TB, Canonica GW, Bousquet J et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:665–670, IV
155. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007, 62:317–324, IV
156. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:797–802, IIa
157. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:6–15, III
158. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79:660–677, III
159. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:169–175, III

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών για Ανοσοθεραπεία

Ανοσοθεραπεία στα παιδιά

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 17: Η ανοσοθεραπεία στα παιδιά είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή. Έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει την εμφάνιση περαιτέρω ευαισθητοποιήσεων σε ασθενείς με μονοευαισθητοποίηση, ενώ παράλληλα αποτρέπει την εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα. Αυτός είναι και ο λόγος που σήμερα η ανοσοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως θεραπευτική επιλογή τόσο στην αλλεργική ρινίτιδα/ρινοεπιπεφυκίτιδα, όσο και στο αλλεργικό άσθμα, καθώς και στην υπερευαισθησία λόγω νυγμού υμενοπτερων, σε συνδυασμό πάντα με τη συμπτωματική θεραπεία και την αποφυγή του αλλεργιογόνου/ων. B

Η ανοσοθεραπεία στα παιδιά έχει γενικά αποδειχθεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή^{1,2} αν και τουλάχιστον μία μελέτη καταλήγει σε αντίθετα συμπεράσματα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά της.³ Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν περιλαμβάνει ένα σημαντικό αλλεργιογόνο, αυτό της κατσαρίδας, το οποίο σε άλλες μελέτες σχετίζεται σημαντικά με τη σοβαρότητα του άσθματος, οι οποίες αφορούν στα παιδιά σε κέντρα των πόλεων.^{4*} Σε γενικές γραμμές, οι κλινικές ενδείξεις της ανοσοθεραπείας δεν διαφοροποιούνται σημαντικά ανάμεσα σε ενήλικες και παιδιά (πίνακας 3). Μελέτες σε παιδιά υπό ανοσοθεραπεία έχουν δείξει σημαντική:

- Βελτίωση στον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας
- Αύξηση της PC20 σε δοκιμασία πρόκλησης με ισταμίνη
- Αύξηση της PC20 σε δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο γάτας και ακάρεων
- Μείωση της πιθανότητας για ανάπτυξη άσθματος⁴⁻⁶
- Μείωση της πιθανότητας για ανάπτυξη νέων ευαισθητοποιήσεων μελλοντικά⁷⁻⁹
- Τροποποίηση στην απελευθέρωση μεσολαβητών σε παιδιά υπό ανοσοθεραπεία που συσχετίζεται με μείωση των συμπτωμάτων και
- Μείωση χρήσης φαρμάκων, εξωτερικής νοσηλείας και συνολικού κόστους υγείας.^{10,11}

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 18: Η έναρξη της ανοσοθεραπείας μπορεί να γίνει σε μικρές ηλικίες. Οι ενδείξεις εί-

ναι παραπλήσιες με αυτές που αφορούν σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. D

Αν και υπάρχουν κάποιες διαφωνίες σχετικά με τη χρήση της ανοσοθεραπείας σε παιδιά κάτω των 5 ετών, υπάρχουν αναφορές σχετικά με την αποτελεσματικότητά της και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα η ανοσοθεραπεία μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη άσθματος.⁴⁻⁶ Παρόλ' αυτά, η ειδική ανοσοθεραπεία σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, δεν εφαρμόζεται σε βρέφη και νήπια, διότι: (1) μπορεί να υπάρξει δυσκολία στην επικοινωνία με το παιδί σε περίπτωση συστηματικών αντιδράσεων και (2) οι ενέσεις μπορεί να είναι τραυματικές σε μια τόσο νεαρή ηλικία. Γι' αυτό και κάθε περιστατικό πρέπει να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σε περιπτώσεις παιδιών με ιστορικό συστηματικής αναφυλακτικής αντίδρασης σε νυγμό Υμενοπτερού ή σοβαρής αλλεργικής νόσου, τα πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας μπορεί να υπερτερούν σε σχέση με τα μειονεκτήματα.

Εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες ενδείξεις, έναρξη ανοσοθεραπείας μπορεί να γίνει ακόμα και σε παιδιά κάτω από 5 ετών. Οι ενδείξεις αυτές πρέπει να βασίζονται στη βαρύτητα της νόσου, τη στάθμιση κινδύνου/οφέλους και την ικανότητα του ειδικού να εκτιμά την εκάστοτε κλινική συμπτωματολογία με τον πιο κατάλληλο και ενδεικνυόμενο αλλεργιολογικό έλεγχο. Υπάρχουν αρκετές αναφορές σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ανοσοθεραπείας σε άτομα ηλικίας 3 ετών και άνω. Μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ειδικής ανοσοθεραπείας σε γύρη αγρωστωδών, κατά τη διάρκεια δύο περιόδων της αντίστοιχης γυρεοφορίας, ανέδειξε πράγματι την αποτελεσματικότητά της σε παιδικό εποχικό αλλεργικό άσθμα για άτομα ηλικίας από 3 μέχρι 16 ετών.¹² Οι ασθενείς ήταν παιδιά ευαισθητοποιημένα στη γύρη των αγρωστωδών στα οποία χορηγούταν καθημερινά εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές ανάλογο θεραπευτικά τουλάχιστον με 200 μg εισπνεόμενης μπεκλομεθαζόνης. Το αρχικό κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν το βαθμονομημένο άθροισμα (score) συμπτωμάτων-χρήσης φαρμακευτικής αγωγής κατά τη δεύτερη περίοδο γυρεοφορίας. Δευτερεύοντα κριτήρια για την αποτελεσματικότητα ορίστηκαν: η τελική αραιώση του αλλεργιογόνου στις επιδερμικές δοκιμασίες, τα αποτελέσματα δοκιμασιών πρόκλησης του επιπεφυκότα και του βρογχικού βλεννογόνου με το αλλεργιογόνο, τα ηωσινόφιλα των πτυέλων, το εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου και οι οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες.

* Σημ. σύνταξης: Ας σημειωθεί πως η συγκεκριμένη μελέτη με την κατσαρίδα αφορά σε πληθυσμό των ΗΠΑ, ενώ στην ελληνική πραγματικότητα το αντίστοιχο αλλεργιογόνο δεν έχει μεγάλη κλινική σημασία.

Από τα 39 άτομα που αρχικά μπήκαν στη μελέτη μόνο για τα 35 τελικά υπήρξαν πλήρη δεδομένα. Στην ομάδα που έλαβε υποδόρια ανοσοθεραπεία η τελική βαθμολογία όσον αφορούσε στο συνολικό άθροισμα (score) χρήσης φαρμακευτικής αγωγής-συμπτωμάτων ήταν σαφώς μειωμένη, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P=0,04$). Παράλληλα, υπήρξε αντίστοιχα σημαντική μείωση στη δερματική ($P=0,002$) αντιδραστικότητα, καθώς και στην αντιδραστικότητα κατά την πρόκληση του επιπεφυκότα ($P=0,02$) αλλά και τις βρογχικές προκλήσεις ($P=0,01$) στην ομάδα που ελάμβανε ανοσοθεραπεία. Οι δύο ομάδες παρουσίασαν ίδια επίπεδα φλεγμονής των αεραγωγών, αν και υπήρξε τάση για μειωμένη χρήση συμπτωματικής αγωγής στην ομάδα με τον ενεργό εμβολιασμό. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις, ενώ κανένα άτομο δεν διέκοψε τη μελέτη λόγω παρενεργειών.

Σε μια άλλη μελέτη, εξετάστηκε η ασφάλεια της ανοσοθεραπείας σε 239 παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.¹³ Η ανοσοθεραπεία διενεργήθηκε βάσει των οδηγιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (εκτός από την ηλικία). Σε αυτή την προοπτική μελέτη υπήρξε μια συστηματική αντίδραση σε σύνολο 6689 ενέσεων σε 239 ασθενείς, με 18 παιδιά κάτω των 2 ετών, 29 μεταξύ 2 και 3 ετών, 33 μεταξύ 3 και 4 ετών και 52 μεταξύ 4 και 5 ετών. Η συστηματική αντίδραση έγινε σε παιδί 3 ετών με βαριά αλλεργική ρινίτιδα μετά από 1 AU μίγματος ακάρεων. Η αντίδραση ήταν γενικευμένη κνίδωση και ρινίτιδα 90 min μετά την ένεση και η αντιμετώπιση ήταν επιτυχής και χωρίς κανένα πρόβλημα, με χρήση αδρεναλίνης και αντι-ισταμινικών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στα εξής: «Θεωρούμε την ανοσοθεραπεία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών ασφαλή θεραπεία που χρήζει περισσότερων μελετών, σχετικά με την αποτελεσματικότητά της και την πρόληψη ανάπτυξης άσθματος και νέων ευαισθητοποιήσεων».

Όσον αφορά στην ανοσοθεραπεία και στις επιπλοκές της σε νεαρά άτομα, υπάρχει σκεπτικισμός σχετικά με προβλήματα που μπορεί να προκύψουν αποκλειστικά λόγω ηλικίας. Παρόλ' αυτά, σπάνια προκύπτουν δυσκολίες στη διάγνωση συστηματικής αντίδρασης, ενώ δεν υπάρχουν ενδείξεις, με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, ότι τα παιδιά διατρέχουν περισσότερους κινδύνους σε σχέση με τους ενήλικες από την καθιερωμένη μέχρι σήμερα υποδόρια ανοσοθεραπεία.¹⁴

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 19: Σε ασθενείς που κατά τα άλλα έχουν ένδειξη για ειδική ανοσοθεραπεία, δεν υπάρχει απόλυτο ανώτερο ηλικιακό όριο για την έναρξή της. D

Η ανοσοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί θεραπευτικά σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ενώ σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο λόγος κινδύνου/οφέλους. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή (π.χ. β-αποκλειστές) για διάφορα νοσήματα, η οποία θα μπορούσε να κάνει δυσχερή την αντιμετώπιση μιας ενδεχόμενης συστηματικής αντίδρασης με αδρεναλίνη. Παρόμοια,

συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις, όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος ή/και η καρδιακή αρρυθμία θα μπορούσαν να λειτουργήσουν αρνητικά. Μερικές από αυτές τις καταστάσεις συμβαίνουν συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες.

Ωστόσο, η ανοσοθεραπεία έχει τη δυνατότητα να προσφέρει σημαντικά οφέλη στις μεγάλες ηλικίες και πρέπει να ληφθεί υπόψη εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες ενδείξεις. Μια μελέτη που συνέκρινε την κλινική αποτελεσματικότητα σε δύο ηλικιακές ομάδες (>54 ετών έναντι <54 ετών) κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στη μείωση της συμπτωματικής θεραπείας και την αντίστοιχη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων.¹⁵

Η ηλικία του ασθενούς από μόνη της δεν πρέπει να αποκλείει τη σκέψη για ειδική ανοσοθεραπεία με δεδομένη την κλινική βελτίωση που αναφέρεται σε σχετικές μελέτες.

AΘ κατά την εγκυμοσύνη

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 20α: Η ανοσοθεραπεία μπορεί να συνεχιστεί αλλά συνήθως δεν ενδείκνυται η έναρξή της κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. C

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 20β: Αν υπάρξει εγκυμοσύνη κατά την αρχική φάση της ανοσοθεραπείας και η ασθενής λαμβάνει υποθεραπευτική δόση, σε αυτή την περίπτωση η διακοπή της ανοσοθεραπείας είναι ένα ενδεχόμενο. D

Στην περίπτωση της εγκυμονούσας ασθενούς, ο ειδικός πρέπει να λάβει εκ νέου υπόψη του τους πιθανούς κινδύνους της ανοσοθεραπείας. Η ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα δεν ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των πιθανών κινδύνων που ενδέχεται να προκύψουν από μια συστηματική αντίδραση και των θεραπευτικών χειρισμών, τόσο για το έμβρυο, όσο και για τη μητέρα (π.χ. αυτόματη αποβολή, πρόωρος τοκετός, υποξαιμία του εμβρύου).¹⁶ Εάν η εγκυμοσύνη προκύψει κατά την αρχική φάση της ανοσοθεραπείας και η ασθενής είναι ακόμα σε υποθεραπευτική δόση, η διακοπή της ανοσοθεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να διερευνούν την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, από πολλές αναδρομικές μελέτες δεν προκύπτει μεγαλύτερος κίνδυνος για προωρότητα, βρεφικές ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες στις οποίες διενεργείται ανοσοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{16,17}

Από μια αναδρομική μελέτη, από τα αρχεία αλλεργιολογικής κλινικής, πάνω σε 109 εγκυμονούσες που ελάμβαναν ανοσοθεραπεία και 60 άλλες οι οποίες αρνήθηκαν να μπουν σε ανοσοθεραπεία, προκύπτει ότι η συχνότητα αποβολών, προωρότητας, τοξιναιμίας ήταν μεγαλύτερη στη δεύτερη ομάδα που δεν ελάμβανε ανοσοθεραπεία.¹⁷

Μια άλλη αναδρομική μελέτη σε 121 εγκυμονούσες με ιστορικό ατοπίας που ήταν υπό ανοσοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, κατέληξε στο ότι η συχνότητα τοξιναιμίας, αποβολών, προωρότητας, θανάτου νεογνών και συγγενών δυσπλασιών δεν ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁶ Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων ήταν επίσης παρόμοια σε μια ομάδα 147 κυήσεων όπου οι ασθενείς ήταν υπό ανοσοθεραπεία λόγω ατοπίας, εκτός από τη μεγαλύτερη συχνότητα στις αποβολές, σε σχέση με την προαναφερόμενη ομάδα της προηγούμενης μελέτης που ήταν εκτός ανοσοθεραπείας. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας κατά την εγκυμοσύνη και στις περιπτώσεις ανοσοθεραπείας με δηλητήριο υμενοπτέρων.¹⁸

Επιπλέον, εκτός από τη βελτίωση της αλλεργικής νόσου της εγκύου, δύο μελέτες καταλήγουν στο ότι η ανοσοθεραπεία θα μπορούσε να αποτρέψει την αλλεργική ευαισθητοποίηση και στα παιδιά.^{19,20} Η μία έδειξε απουσία ειδικών έναντι αλλεργιογόνων IgE στο αίμα ομφάλιου λώρου²⁰ και η άλλη έδειξε ανασταλτική επίδραση στις αντιδράσεις άμεσου τύπου στις δερματικές δοκιμασίες έναντι του αλλεργιογόνου των αγρωστωδών, σε μερικούς από τους απογόνους.¹⁹

Και οι δύο μελέτες έδειξαν παραπλήσια επίπεδα ειδικής IgG έναντι αλλεργιογόνου στα δείγματα αίματος από ομφάλιο λώρο και μητρικό αίμα. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται προκειμένου να διαφωτιστεί ο ρόλος της ανοσοθεραπείας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης στη μετέπειτα ανάπτυξη αλλεργικών ευαισθητοποιήσεων στο παιδί.

Η ανοσοθεραπεία σε δόσεις συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Αντίστοιχα, μπορεί κανείς να σκεφτεί να ξεκινήσει ανοσοθεραπεία κατά την ίδια χρονική περίοδο, μόνο όταν η κλινική κατάσταση που χρήζει ανοσοθεραπείας θεωρείται υψηλού κινδύνου, όπως στην περίπτωση της συστηματικής αναφυλακτικής αντίδρασης λόγω Υμενοπτέρων. Στην περίπτωση που μια γυναίκα ήδη σε ανοσοθεραπεία αναφέρει εγκυμοσύνη, η δόση της ανοσοθεραπείας συνήθως δεν αυξάνεται αλλά μπορεί να παραμείνει στα ίδια επίπεδα.

Τα προτεινόμενα προληπτικά μέτρα για αποφυγή ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι σημαντικά στην περίπτωση της εγκυμοσύνης, λόγω των πιθανών επιπτώσεων τόσο στο έμβρυο, όσο και στην ίδια την ασθενή (βλ. πίνακα 5 για τη μείωση πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην ανοσοθεραπεία).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για τη μητέρα και το βρέφος, όσον αφορά στην έναρξη ή συνέχιση ανοσοθεραπείας κατά τον θηλασμό.

ΑΘ σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια και αυτοάνοσα νοσήματα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 21: Η ανοσοθεραπεία είναι εφικτή σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια και αυτοάνοσες διαταραχές. C

Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες, με ομάδα ελέγχου, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και τους κινδύνους της ανοσοθεραπείας, σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκειες και αυτοάνοσα νοσήματα. Ωστόσο, υπάρχουν επιφυλάξεις για τους αυξημένους κινδύνους της ανοσοθεραπείας σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Ένα άρθρο ανασκόπησης πρότεινε οδηγίες για ασθενείς με HIV που πληρούν τα κριτήρια για ανοσοθεραπεία. Η ανοσοθεραπεία σε γύρεις και ακάρεα προτάθηκε σε ασθενείς με πρώιμη και μέτριας εξέλιξης νόσο, που ορίζεται με βάση: 400/μL CD4 περιφερικά λεμφοκύτταρα (ή περισσότερα) και αρνητικό ιστορικό για ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλη σχετική για AIDS παθολογία, καθώς και απουσία ιαμίας.²¹ Στενή παρακολούθηση συνιστάται κατά τους τρεις πρώτους μήνες (μηνιαίως), και στη συνέχεια ανά τετράμηνο. Αναφέρονται επίσης περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα, ενώ ταυτόχρονα η κύρια νόσος ήταν υπό έλεγχο με ισχυρή αντι-ιική θεραπεία.^{22,23} Σε μια περίπτωση η ανοσοθεραπεία προκάλεσε παροδική αύξηση των T-λεμφοκυττάρων και μέτρια αύξηση του ιικού RNA φορτίου, η οποία υποχώρησε μετά από ενισχυμένη αντι-ιική θεραπεία.²² Σε έναν άλλο ασθενή η 3,5 χρόνων ανοσοθεραπεία λόγω αλλεργικής ρινίτιδας προκαλούμενη από γύρεις ήταν επιτυχής, αφού στην οπτική αναλογική κλίμακα για υποκειμενικά συμπτώματα και χρήση συμπτωματικής θεραπείας η αντίστοιχη μείωση ήταν της τάξης του 90%.²² Κατά τη θεραπεία τα CD4 κύτταρα παρέμειναν περισσότερα από 350/μL, ενώ τα HIV RNA επίπεδα παρέμειναν κάτω από 50 αντίγραφα/mL. Τα συμπτώματά του παρέμειναν σε ύφεση ακόμα και τρία χρόνια μετά τη λήξη της ανοσοθεραπείας.

Αν και κατά το παρελθόν υπήρξε προβληματισμός σχετικά με την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, δεν υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα ότι τέτοιου είδους θεραπεία είναι επικίνδυνη σε αυτές τις περιπτώσεις. Γι' αυτόν τον λόγο οι κίνδυνοι και τα οφέλη της ανοσοθεραπείας σε HIV θετικούς ασθενείς, άλλες ανοσοανεπάρκειες και αυτοάνοσα νοσήματα, πρέπει να ελέγχονται και να αξιολογούνται εξατομικεύοντας για κάθε ασθενή χωριστά.

Φροντίδα παρακολούθησης και διάρκειας

Συνεχής παρακολούθηση

Χρονοδιάγραμμα βελτίωσης

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 22: Κλινική και παθοφυσιολογική βελτίωση μπορεί να γίνουν εμφανείς αμέσως μετά την επίτευξη της δόσης συντήρησης. A

Η κλινική βελτίωση μπορεί να γίνει εμφανής αμέσως μετά την επίτευξη της δόσης συντήρησης του ασθενούς.^{24,25} Σε μια μελέτη με ανοσοθεραπεία στο επιθήλιο της γάτας, όπου η δόση συντήρησης επιτεύχθηκε εντός 5 εβδομάδων με ταχύ σχήμα (cluster), η ρινική πρόκληση, οι δερματικές δοκιμασίες με σταδιακά αυξανόμενες συγκεντρώσεις αλλεργιογόνου αντίστοιχα, καθώς και η μέτρηση της ειδικής IgG4 στο επιθήλιο γάτας στο τέλος αυτών των 5 εβδομάδων ήταν προγνωστικά όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά της μετά από ένα έτος.²⁶

Η βελτίωση θα μπορούσε να μην έχει επιτευχθεί για διάφορους λόγους, όπως: (1) η μη επιτυχής αποφυγή της έκθεσης στο αλλεργιογόνο (π.χ. γάτα μέσα στο σπίτι), (2) η έκθεση σε μεγάλες δόσεις αλλεργιογόνου, (3) η συνεχής έκθεση σε ερεθιστικούς μη αλλεργιογόνους παράγοντες (π.χ. καπνός τσιγάρου), (4) η μη επαρκής αναγνώριση και θεραπεία στα κλινικά σχετιζόμενα αλλεργιογόνα ή (5) η αποτυχία στη σωστή επιλογή της θεραπευτικής δόσης του αλλεργιογόνου. Αν η κλινική βελτίωση δεν είναι εμφανής μετά από έναν χρόνο θεραπείας στη δόση συντήρησης, τα πιθανά αίτια της έλλειψης αποτελεσματικότητας θα πρέπει να διερευνώνται. Στην περίπτωση που κανένα από τα παραπάνω αίτια δεν αναγνωρίζεται, η διακοπή της ανοσοθεραπείας είναι το επόμενο βήμα και άλλες θεραπευτικές επιλογές πρέπει να εξετάζονται.

Επανεξετάσεις του ασθενούς

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 23: Οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται τουλάχιστον ανά εξαμήνο ή ετησίως ενώ είναι υπό αποθεραπεία. D

Οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται τουλάχιστον ανά 6μηνο ή 12μηνο ενώ είναι σε ανοσοθεραπεία:

- Για αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας
- Για επαναπροσδιορισμό της ασφαλούς χορήγησής της και καταγραφή τυχόν παρενεργειών
- Για επανεκτίμηση της συμμόρφωσης του ασθενούς
- Για να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοθεραπείας
- Για να καθοριστούν πιθανές τροποποιήσεις του σχήματος της ανοσοθεραπείας ή ακόμα και της σύνθεσης του αλλεργιογονικού εκχυλίσματος, εφόσον είναι αναγκαίο.

Σε κάποιες περιπτώσεις απαιτούνται περισσότερες επισκέψεις για εκτίμηση και χειρισμούς της ανοσοθεραπείας (π.χ. αντιμετώπιση τοπικών αντιδράσεων, συστηματικών αντιδράσεων ή και των δύο, αλλαγή στα φιαλίδια ή την παρτίδα της ανοσοθεραπείας) ή αλλαγές στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αλλεργικής νόσου ή άλλων συμπαρομαρτούντων νοσημάτων.

Διάρκεια ανοσοθεραπείας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 24: Η ανταπόκριση του ασθενούς στην ανοσοθεραπεία πρέπει να αξιολογείται ανά

τακτά χρονικά διαστήματα. Η απόφαση για συνέχιση μιας επιτυχούς ανοσοθεραπείας λαμβάνεται σε γενικές γραμμές μετά τα πρώτα τρία με πέντε αρχικά χρόνια. Κάποιοι ασθενείς πιθανότατα θα διατηρήσουν τα κλινικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αλλεργική τους νόσο μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας, ενώ άλλοι μπορεί να επιδεινωθούν. Η βαρύτητα της νόσου, τα οφέλη από τη θεραπεία και η ευχέρεια όσον αφορά στη διενέργειά της είναι παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον κάθε ασθενή χωριστά προκειμένου να συνεχίσει ή να διακόψει την ανοσοθεραπεία. D

Η ανταπόκριση του ασθενούς στην ανοσοθεραπεία πρέπει να αξιολογείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η βαρύτητα της νόσου, τα οφέλη από τη θεραπεία και η ευχέρεια όσον αφορά στη διενέργειά της είναι παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον κάθε ασθενή χωριστά, προκειμένου να συνεχίσει ή να διακόψει την ανοσοθεραπεία. Αν η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική μπορεί να συνεχιστεί για περισσότερο από τρία έτη, γεγονός που εξαρτάται και από την ανταπόκριση του ασθενούς. Αρκετοί ασθενείς μετά τη διακοπή της συνεχίζουν με βελτιωμένη κλινική εικόνα της αλλεργικής νόσου, ωστόσο άλλοι παρουσιάζουν επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Γι' αυτόν τον λόγο η απόφαση για τη διακοπή ή τη συνέχιση της ανοσοθεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 25: Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες εξετάσεις προκειμένου να γίνει διαχωρισμός όσων ασθενών θα υποτροπιάσουν μετά το τέλος της ανοσοθεραπείας σε δηλητήριο Υμενοπτέρων, υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά στοιχεία που συνάδουν με μεγαλύτερες πιθανότητες υποτροπής. Χαρακτηριστικά, το ιστορικό πολύ σοβαρής αντίδρασης μετά από νυγμό, τα αυξημένα επίπεδα τιμών τρυπτάσης, οι συστηματικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία (σε φυσικό νυγμό ή και σε προγραμματισμένη συνεδρία), η αλλεργική αντίδραση σε μέλισσα και η ανοσοθεραπεία για λιγότερο από πέντε έτη, αποτελούν τέτοια στοιχεία.

Υπάρχουν λίγες μελέτες συγκεκριμένα πάνω στο ερώτημα του πότε θα διακοπεί μια επιτυχής ανοσοθεραπεία ή το χρονικό διάστημα στο οποίο παραμένει η αποτελεσματικότητά της, μετά τη διακοπή της. Η διάρκεια της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε αλλεργιογόνα έχει πιθανότατα μελετηθεί σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό για την υπερευαισθησία σε Υμενόπτερα. Η μακρόχρονη παρακολούθηση ασθενών σε μελέτες υποδεικνύει ότι ανοσοθεραπεία πέντε ετών για Υμενόπτερα είναι στις περισσότερες περιπτώσεις επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς.²⁷⁻²⁹ Ωστόσο, καταγράφεται μέχρι και 15% υποτροπή μετά από δέκα έτη διακοπής της ανοσοθεραπείας σε δηλητήριο υμενοπτέρων.^{28,29} Ακόμα όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις, οι καινούργιες αντιδράσεις που καταγράφονται είναι γενικά πολύ πιο ήπιες σε σχέση με

αυτές πριν την ανοσοθεραπεία και είναι σπάνια μεγάλης βαρύτητας.

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις πάνω στην ιδανική διάρκεια της ανοσοθεραπείας για τα υμενόπτερα. Σε δύο μελέτες δεν φάνηκε διαφορά στη συχνότητα υποτροπής μεταξύ ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία για τρία έτη και ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία για πέντε έτη,^{28,30} αλλά ο περιορισμένος αριθμός ασθενών υπό ανοσοθεραπεία μέχρι τρία έτη ή και λιγότερο στη μία μελέτη δεν αφήνει περιθώρια για ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά στον κίνδυνο διακοπής μετά τα τρία έτη θεραπείας.²⁸ Άλλες δύο μελέτες ανέφεραν καλύτερα αποτελέσματα μετά από φυσικούς νυγμούς, σε ασθενείς μετά από τέσσερα και επιπλέον έτη ανοσοθεραπείας σε δηλητήριο υμενοπτέρων σε σχέση με όσους έλαβαν θεραπεία για μικρότερα χρονικά διαστήματα.^{29,31}

Αλλαγές στην απάντηση των δερματικών δοκιμασιών δεν φαίνεται να προβλέπουν την αποτελεσματικότητα μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας, λόγω του ότι κάποιοι ασθενείς που είχαν αρνητικοποιήσει τις δερματικές τους δοκιμασίες παρουσίασαν παρόλ' αυτά συστηματικές αντιδράσεις σε επόμενο νυγμό. Αντίθετα, κανένας από τους ασθενείς με ανιχνεύσιμες ειδικές IgE σε δηλητήριο υμενοπτέρου δεν παρουσίασε υποτροπή.^{30,32} Αρκετοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν συστηματικές αντιδράσεις σε φυσικό νυγμό, κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας παρουσίαζαν συστηματικές αντιδράσεις στις συνεδρίες.³²

Ο ρυθμός υποτροπής και η συχνότητα σοβαρών αντιδράσεων ήταν συχνότερες σε όσους είχαν ιστορικό πολύ σοβαρών αντιδράσεων σε νυγμούς πριν από την έναρξη της ανοσοθεραπείας, σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα βασικής τρυπτάσης, σε αυτούς με συστηματικές αντιδράσεις κατά τις συνεδρίες (σε φυσικό νυγμό ή σε προγραμματισμένη συνεδρία), σε αυτούς με αλλεργία στη μέλισσα και τέλος σε όσους υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία για λιγότερο από πέντε έτη.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 26: Προς το παρόν δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις ή κλινικοί δείκτες που μπορούν να διαχωρίσουν όσους θα υποτροπιάσουν από αυτούς που η συμπτωματολογία τους θα παραμείνει σε ύφεση μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Η διάρκεια της ανοσοθεραπείας πρέπει να αποφασιστεί από κοινού από τον θεράποντα και τον ασθενή αφού ληφθούν υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη διακοπή ή τη συνέχισή της. D

Η διάρκεια της ανοσοθεραπείας σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα δεν έχει μελετηθεί στον ίδιο βαθμό όπως αυτή για τα Υμενόπτερα.³³ Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία στη συγκεκριμένη περίπτωση κρίνεται επαρκής για τρία με πέντε έτη, ωστόσο άλλοι αναφέρουν σημαντικά ποσοστά υποτροπών μετά την ολοκλήρωση σε τρία έτη.

Μια προοπτική μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να μελετηθεί ο ρυθμός υποτροπών στα επόμενα τρία έτη μετά την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας σε άκαρι (*Dermatophagoides pteronyssinus*) σε 40 ασθματικούς ασθενείς. Οι συγκεκριμένοι έλαβαν θεραπεία από 12 μέχρι 96 μήνες.³⁴ Πενήντα πέντε τις εκατό από αυτούς υποτροπίασαν. Η διάρκεια της αποτελεσματικότητας σχετίστηκε με τη μείωση της θετικής αντίδρασης των δερματικών δοκιμασιών στο τέλος της ανοσοθεραπείας ($P=0,003$) και τον συνολικό χρόνο της θεραπείας. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 62% για διάρκεια θεραπείας μικρότερη από 35 μήνες σε σχέση με 48% για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη από 36 μήνες ($P=0,04$). Σε μία διπλή τυφλή μελέτη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα σε αγρωστώδη, φάνηκε παρατεταμένη κλινική αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας που έλαβε χώρα από τρία μέχρι τέσσερα έτη συνολικά.³⁵ Στους μισούς ασθενείς υποκαταστάθηκε η ανοσοθεραπεία με εικονικό φάρμακο μετά τα τρία με τέσσερα έτη ανοσοθεραπείας και οι σχετικές παράμετροι για την αποτελεσματικότητά της καταγράφηκαν για τα επόμενα τρία έτη. Η βαθμολογία για τα εποχικά συμπτώματα και τη χρήση συμπτωματικής θεραπείας παρέμεινε χαμηλή για τα τρία αυτά έτη, ενώ παράλληλα δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που συνέχισε και σε αυτή που διέκοψε ουσιαστικά την ανοσοθεραπεία. Παρόμοια, κλινική αποτελεσματικότητα παρέμεινε σε συνδυασμό με ανοσολογικές μεταβολές, σε ειδικά για αγρωστώδη IgG4 αντισώματα και ανασταλτικό για IgE αντισώματα παράγοντα, ένα έτος μετά τη διακοπή ανοσοθεραπείας διάρκειας τριών ετών με υπογλώσσια χάπια σε μια διπλή τυφλή μελέτη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, σε 257 ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.³⁶

Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν τα κατάλληλα διαγνωστικά εργαλεία ικανά να αναγνωρίσουν ποιοι ασθενείς θα παραμείνουν κλινικά βελτιωμένοι μετά τη διακοπή ανοσοθεραπείας σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Έτσι, προς το παρόν η διάρκεια της ανοσοθεραπείας είναι μια απόφαση που πρέπει από κοινού να πάρουν ο θεράπων ιατρός και ο ασθενής, αφού πρώτα ληφθούν υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι από την πιθανή διακοπή της σε δεδομένο χρόνο.

Βιβλιογραφία

1. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989, 44:330-335, 1b
2. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8:465-474, IV. *J Allergy Clin Immunol* January, 2011
3. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997, 336:324-331, 1b

4. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006, 61:198–201, IIa. COX ET AL S49
5. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002, 57:306–312, IIa
6. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87:43–46, IV
7. DesRoches 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, IIa
8. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1392–1397, IIa
9. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007, 17:85–91, III
10. Hankin CS, Cox L, Lang D et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:79–85, III
11. Hankin CS, Cox L, Lang D et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 21:227–232, III
12. 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, 117:263–268, Ib
13. Rodriguez Perez N, Ambriz Moreno Mde J. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Alerg Mex* 2006, 53:47–51, III
14. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc* 2007, 28:698–705, IV
15. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 135:332–335, III
16. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978, 61:268–272, III
17. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:857–860, III
18. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85:709–712, III
19. Glosky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991, 67:21–24, III
20. Flicker S, Marth K, Kofler H, Valenta R. Placental transfer of allergen-specific IgG but not IgE from a specific immunotherapy-treated mother. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1358–1360, e1. NR
21. Marshall GD Jr. AIDS, HIV-positive patients, and allergies. *Allergy Asthma Proc* 1999, 20:301–304, IV
22. Randhawa IS, Junaid I, Klaustermeyer WB. Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency virus: effect on T-cell activation and viral replication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98:495–497, NR
23. Steiner U, Furrer H, Helbling A. Specific Immunotherapy in a Pollen-Allergic Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. *World Allerg Organ J* 2009, 2:57–58, NR
24. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:860–867, Ib
25. Kohno Y, Minoguchi K, Oda N et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102:927–934, IIa
26. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:573–575, IV
27. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105:385–390, III
28. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:606–612, III
29. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:767–770, III
30. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:339–348, III
31. Golden DBK, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:298–302, III
32. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98:416–426, IV
33. Des Roches A, Paradis L, Unami J et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after the cessation. *Allergy* 1996, 51:430–433
34. Durham SR, Walther SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999, 34:468–475
35. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:131–138, e1–7. Ib

Ασφάλεια Ανοσοθεραπείας

Τοπικές αντιδράσεις

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 27: Οι μεμονωμένες τοπικές αντιδράσεις δεν αποτελούν προγνωστικό δείκτη για ακόλουθες συστηματικές αντιδράσεις, με βάση τις υπάρχουσες δημοσιευμένες μελέτες. Παρόλ' αυτά κάποιιοι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα μεγάλων τοπικών αντιδράσεων, μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μελλοντικής συστηματικής αντίδρασης. C

Σε μια μελέτη 249 ασθενών που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία, το 71% ανέφερε τοπική αντίδραση.¹ Από τους ασθενείς που παρουσίαζαν τοπικές αντιδράσεις, το 84,7% ανέφεραν αντιδράσεις μικρότερες από το μέγεθος της παλάμης και το 81,9% θεωρούσαν ότι αυτές ήταν ελαφρώς ή καθόλου ενοχλητικές. Το 97% των ασθενών δήλωναν ότι δεν θα διέκοπταν την ανοσοθεραπεία λόγω των τοπικών αντιδράσεων.

Οι τοπικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία είναι αρκετά συχνές και εμφανίζονται στο 26% με 82% των ασθενών και στο 0,7% με 4% των ενέσεων.²⁻⁴ Δύο αναδρομικές μελέτες συγκρίνουν το αποτέλεσμα αναφορικά με την εμφάνιση συστηματικών αντιδράσεων μεταξύ του χειρισμού μη προσαρμογής της δόσης ανοσοθεραπείας μετά από εμφάνιση τοπικών αντιδράσεων και του χειρισμού με πρωτόκολλα προσαρμογής της δόσης.^{4,5} Δεν διαπιστώνεται διαφορά στατιστικώς σημαντική, μεταξύ των πρωτοκόλλων προσαρμογής και μη προσαρμογής της δόσης, σε σχέση με την εμφάνιση συστηματικών αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία. Αμφότεροι οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι τοπικές αντιδράσεις δεν είναι καλοί προγνωστικοί δείκτες ενδεχόμενης συστηματικής αντίδρασης στην επόμενη χορήγηση και ως εκ τούτου δεν χρειάζεται να μειώνεται η δόση του αλλεργιογόνου σε ασθενείς που παρουσιάζουν μόνο τοπικές αντιδράσεις.

Ωστόσο, από μια ανασκόπηση μιας μεγάλης, πολυκεντρικής ομάδας, που συνέκρινε τη συχνότητα των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων (οριζόμενες ως ≥ 25 mm) σε ασθενείς που παρουσίαζαν συστηματικές αντιδράσεις, με ομάδα ελέγχου ασθενών (αντίστοιχων ως προς την ηλικία, το φύλο και την ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο) που δεν είχαν συστηματικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα μεγάλης τοπικής αντίδρασης ήταν 4 φορές υψηλότερη μεταξύ των 258 ασθενών της πρώτης ομάδας, συγκριτικά με αυτούς της δεύτερης.⁶ Οι ασθενείς που παρουσίασαν συστηματικές αντιδράσεις ανέφεραν μεγάλες τοπικές αντιδράσεις στο 35,2% των επισκέψεων, συγκριτικά με το 8,9% των επι-

σκέψεων των αντίστοιχων ασθενών της ομάδας ελέγχου χωρίς συστηματικές αντιδράσεις (διαφορά στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων, $P < 0,001$). Οι μεμονωμένες μεγάλες τοπικές αντιδράσεις δεν ήταν προγνωστικός δείκτης μελλοντικής συστηματικής αντίδρασης, αλλά προηγήθηκαν στο ένα τρίτο περίπου των συστηματικών αντιδράσεων. Αυτές οι διαφορές υποδηλώνουν ότι ασθενείς με μεγαλύτερη συχνότητα μεγάλων τοπικών αντιδράσεων, ενδεχομένως έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για συστηματική αντίδραση. Ας σημειωθεί ότι η πρακτική πολιτική που ακολούθησε αυτή η επιστημονική ομάδα ήταν να επαναλαμβάνεται η ίδια δόση ανοσοθεραπείας όταν η μεγάλη τοπική αντίδραση είχε μέγεθος μεταξύ 25 mm και 30 mm και να μειώνεται η δόση για μέγεθος μεταξύ 30 mm και 50 mm.

Μια μελέτη κοόρτης βασισμένη σε τριετή αναδρομική ανασκόπηση του διαγράμματος ασθενών που ελάμβαναν ανοσοθεραπεία σε fire-ant (είδος ιπτάμενου μυρμηγκιού που προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις, αλλά δεν υπάρχει στην Ελλάδα), αναγνωρίζει τις μεγάλες τοπικές αντιδράσεις, που ορίζονται ως αντιδράσεις με μέγεθος μεγαλύτερο της παλάμης του ασθενούς (περίπου 8–10 cm), ως παράγοντα κινδύνου για ακόλουθη συστηματική αντίδραση (odds ratio 34,5, 95% CI, 6,52–182).⁷

Προκειμένου να διευκρινιστεί ακριβώς η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων και το αποτέλεσμα αυτών σε ενδεχόμενα πρωτόκολλα τροποποίησης των δόσεων της ανοσοθεραπείας, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 28: Σε μια αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι οι τοπικές αντιδράσεις δεν αποτελούν προγνωστικό δείκτη νέας τοπικής αντίδρασης σε επόμενη συνεδρία ανοσοθεραπείας. C

Οι τοπικές αντιδράσεις δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για νέα τοπική αντίδραση στην επόμενη ένεση ανοσοθεραπείας, όπως φάνηκε σε μελέτη ενός κέντρου, μετά από 12μηνη παρακολούθηση.⁸ Οι ερευνητές δεν εφάρμοσαν τις συνήθεις τροποποιήσεις των δόσεων για τις τοπικές αντιδράσεις και δεν ήλεγξαν για χρήση αντιισταμινικών. Συνολικά χορηγήθηκαν 9678 ενέσεις σε 360 ασθενείς. Καταγράφηκαν οι μικρές τοπικές αντιδράσεις (με μέγεθος μικρότερο ή ίσο με την παλάμη του ασθενή), οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις (μεγαλύτερες της παλάμης) και κατά πόσο μια τοπική αντίδραση ακολουθείτο από νέα τοπική αντίδραση. Τουλάχιστον μια τοπική αντίδραση ανέφερε το 78,3% των ασθενών, ενώ 7,5% παρουσίασαν μεγάλη τοπική αντίδραση. Η αναλογία γενικά των τοπικών αντιδράσεων ήταν στο 16,3% των ενέσεων,

η αναλογία των μικρών τοπικών ήταν 15,9% και των μεγάλων τοπικών 0,4% των ενέσεων. Συνολικά, το 27% όλων των τοπικών αντιδράσεων ακολουθούνταν από μια νέα τοπική αντίδραση, ενώ το 6% των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων ακολουθούνταν από νέα μεγάλη τοπική. Η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία για μια τοπική αντίδραση στην πρόβλεψη νέας τοπικής αντίδρασης ήταν 26,2% και 27,2% αντίστοιχα. Επιπλέον η ευαισθησία, η θετική προγνωστική αξία και η ειδικότητα της μεγάλης τοπικής αντίδρασης στην πρόβλεψη νέας μεγάλης τοπικής ήταν 5,2%, 6% και 99,6% αντίστοιχα.

Ως εκ τούτου η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει ότι οι τοπικές αντιδράσεις δεν αποτελούν προγνωστικό δείκτη νέας τοπικής αντίδρασης στην επόμενη ένεση ανοσοθεραπείας.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 29: Συγκεντρώσεις γλυκερίνης μεγαλύτερες από 50% δεν σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό τοπικών αντιδράσεων. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκερίνης σχετίζονται με την εμφάνιση άλγους στο σημείο της ένεσης, που συσχετίζεται με τη συνολική ποσότητα γλυκερίνης που χορηγείται. C

Η γλυκερίνη, ένα συντηρητικό που χρησιμοποιείται στα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων, έχει ερεθιστικές ιδιότητες και ενδεχομένως να προκαλεί τοπικά πόνο στο σημείο της έγχυσης. Παρά τις ερεθιστικές της ιδιότητες, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκερίνης (ακόμα και πάνω από 50%) δεν σχετίζονταν με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μικρών ή μεγάλων τοπικών αντιδράσεων σε μια αναδρομική μελέτη ενός κέντρου, διάρκειας ενός έτους. Μόνο η συχνότητα των μικρών τοπικών αντιδράσεων (μεγέθους μικρότερου της παλάμης του ασθενούς), αυξάνονταν όσο μεγαλύτερη ήταν η συγκέντρωση του αλλεργιογόνου, ο αριθμός και ο όγκος. Η μελέτη επίσης κατέδειξε ότι αν και οι μικρές τοπικές αντιδράσεις αυξάνονται ανάλογα με την περιεκτικότητα του αλλεργιογόνου, η συχνότητα των μεγάλων τοπικών δεν επηρεάζεται.⁹

Επίσης, η συχνότητα των τοπικών αντιδράσεων ήταν ίδια τόσο για την ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όσο και με Υμενόπτερα και μυρμηγκία (fire-ants). Εφόσον τα εκχυλίσματα που χρησιμοποιούνται για ανοσοθεραπεία σε Υμενόπτερα δεν περιέχουν γλυκερίνη και έχουν παρόμοιο ποσοστό τοπικών αντιδράσεων με τα εκχυλίσματα των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων, θεωρήθηκε ότι η περιεκτικότητα σε αλλεργιογόνο έχει σημαντικότερο ρόλο στην εμφάνιση τοπικών αντιδράσεων παρά η γλυκερίνη. Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις δεν σχετίζονται με τη συγκέντρωση του αλλεργιογόνου και τη συγκέντρωση της γλυκερίνης στα εκχυλίσματα της ανοσοθεραπείας. Ωστόσο, μια προοπτική μελέτη κατέληξε ότι ο πόνος στο σημείο της έγχυσης είναι ανάλογος με τη συγκέντρωση γλυκερίνης και τον όγκο του εκχυλίσματος που ενίεται.¹⁰ Η συγκέντρωση της

γλυκερίνης σε αυτή τη μελέτη κυμαινόταν από 0–30% και ο όγκος του διαλύματος από 0,1 mL έως 1,0 mL. Αν και ο πόνος δεν ήταν κλινικά σημαντικός όταν η συνολική δόση γλυκερίνης (όγκος×συγκέντρωση) που χορηγούνταν ήταν μικρότερη από 0,05 mL, η συχνότητα εμφάνισης ενοχλητικού πόνου στο σημείο της έγχυσης αυξανόταν με την αύξηση της συνολικής ποσότητας γλυκερίνης. Οι οδηγίες από την εταιρεία παρασκευής του εκχυλίσματος ήταν για ιδιαίτερη φροντίδα εάν χορηγείτο όγκος μεγαλύτερος από 0,2 mL εκχυλίσματος που περιείχε γλυκερίνη 50%, λόγω της πιθανής δυσανεξίας και του άλγους στο σημείο έγχυσης που τυχόν θα εμφανιζόταν.

Χειρισμός των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 30: Τα αντι-ισταμινικά φαίνεται ότι βοηθούν στη μείωση των τοπικών αντιδράσεων κατά τα τροποποιημένα (cluster) και τα ταχεία πρωτόκολλα ανοσοθεραπείας (rush), ενώ οι ανταγωνιστές λευκοτριενίων φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στα ταχεία σχήματα ανοσοθεραπείας. Παρότι τα φάρμακα αυτά χορηγούνται συχνά, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η δράση τους στη μείωση εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων, κατά τη φάση έναρξης και συντήρησης των συμβατικών σχημάτων ανοσοθεραπείας. A

Τα αντι-ισταμινικά είναι αποτελεσματικά στη μείωση των τοπικών αντιδράσεων τόσο στα τροποποιημένα σχήματα ανοσοθεραπείας,¹¹ όσο και στα ταχεία σχήματα, σε ανοσοθεραπεία με δηλητήρια Υμενοπτέρων.^{12–14} Μελέτη που κατέδειξε μείωση στη συχνότητα εμφάνισης μεγάλων τοπικών αντιδράσεων μετά από προθεραπεία με φεξοφαιναδίνη, δεν βρήκε επιπλέον όφελος από την προσθήκη ρανιτιδίνης, ενός H₂ αντι-ισταμινικού.¹⁴ Τα φάρμακα που έχουν επίσης μελετηθεί ως προς τη δυνατότητα πρόληψης τοπικών αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία, είναι τα αντιλευκοτριένια. Μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη 15 ασθενών, που συνέκρινε το αποτέλεσμα της προθεραπείας με εικονικό φάρμακο, μοντελουκάστη ή δεσλοραταδίνη, ως προς την εμφάνιση τοπικών αντιδράσεων σε ταχύ σχήμα ανοσοθεραπείας με δηλητήριο Υμενοπτέρων, κατέδειξε σημαντική καθυστέρηση στην εμφάνιση και μείωση του μεγέθους των τοπικών αντιδράσεων στην ομάδα που έλαβε μοντελουκάστη, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της προθεραπείας με δεσλοραταδίνη και εικονικού φαρμάκου, για αυτές τις παραμέτρους.¹⁵

Συστηματικές αντιδράσεις

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 31: Παρότι ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων, όταν η ανοσοθεραπεία με εκχυλίσματα αλλεργιογόνων γίνεται

σωστά, είναι χαμηλός, είναι δυνατόν να συμβούν σοβαρές για τη ζωή και θανατηφόρες αντιδράσεις. Α

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων από την ανοσοθεραπεία με εκχυλίσματα αλλεργιογόνων ποικίλλει από λιγότερο από 1% σε ασθενείς που λαμβάνουν συμβατικά σχήματα, έως περισσότερο από 34% σε ασθενείς που λαμβάνουν ταχεία σχήματα, σε κάποιες μελέτες.¹⁶⁻¹⁹ Από μια ανασκόπηση της συχνότητας των συστηματικών αντιδράσεων κατά την ενέσιμη ανοσοθεραπεία, που αναφέρονταν σε μελέτες των τελευταίων 15 ετών, υπολογίστηκε ότι το ποσοστό των συστηματικών αντιδράσεων ανά ένεση, στα συμβατικά σχήματα ανοσοθεραπείας, είναι περίπου 0,2%.²⁰

Σε μελέτη του 2006, για καταγραφή των θανατηφόρων και σχεδόν θανατηφόρων αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία, όπου συμμετείχαν ιατροί της Αμερικανικής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (AAAAI), 273 από τους 646 ανέφεραν σχεδόν θανατηφόρες αντιδράσεις κατά την περίοδο 1990-2001.²¹ Η επίπτωση των μη επιβεβαιωμένων σχεδόν θανατηφόρων αντιδράσεων ήταν 23 ανά έτος (5,4 περιστατικά ανά εκατομμύριο ενέσεων). Οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για σχεδόν θανατηφόρες αντιδράσεις ήταν η χορήγηση κατά την περίοδο ανθοφορίας (46% των συμμετεχόντων) και λάθη στη χορηγούμενη δόση ανοσοθεραπείας (25% συμμετεχόντων). Η πιο σοβαρή αντίδραση ήταν αναπνευστική ανεπάρκεια (10% των σχεδόν θανατηφόρων αντιδράσεων). Ένας ασθενής με βαριά αντίδραση ελάμβανε β-αδρενεργικούς αποκλειστές, ενώ κανένας δεν έπαιρνε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Το 93% των σχεδόν θανατηφόρων αντιδράσεων συνέβη σε κλινικές όπου στελεχώνονταν από αλλεργιολόγους, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις σε περιπτώσεις που δεν υπήρχε επίβλεψη από ιατρούς.

Σε αναδρομική πολυκεντρική μελέτη για την επίπτωση και τα χαρακτηριστικά των μη θανατηφόρων συστηματικών αντιδράσεων κατά την ενέσιμη ανοσοθεραπεία, καταγράφηκαν 435.854 ενέσεις που έγιναν σε 4000 ασθενείς σε μία εικοσαετία (1981-2000). Σημειώθηκαν 115 συστηματικές αντιδράσεις (5,2% των ασθενών και 0,06% των ενέσεων) τα πρώτα 10 χρόνια και 26 συστηματικές αντιδράσεις (1,08% των ασθενών και 0,01% των ενέσεων) τα επόμενα 10 έτη.^{22,23} Υπήρχαν σημαντικά λιγότερες αντιδράσεις, με εμφάνιση άσθματος και κνίδωσης κατά τη δεύτερη περίοδο.²³

Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη καταγράφηκαν 53 συστηματικές αντιδράσεις σε 17.256 δόσεις ανοσοθεραπείας που χορηγήθηκαν σε 423 ασθενείς (0,3% των ενέσεων και 3,7% των ασθενών).²⁴ Όλες οι συστηματικές αντιδράσεις ήταν μέτριας προς σοβαρής βαρύτητας και ανταποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία που χορηγήθηκε. Πέντε ασθενείς παρουσίασαν περισσότερες από 3 συ-

στηματικές αντιδράσεις (σύνολο 36 αντιδράσεων), και οι συγγραφείς σημείωσαν ότι το 40% των αντιδράσεων θα είχε αποφευχθεί εάν οι ασθενείς που εκδήλωσαν την τρίτη συστηματική αντίδραση είχαν αποσυρθεί.

Στην προαναφερόμενη μελέτη μελών της AAAAI για την καταγραφή των θανατηφόρων και σχεδόν θανατηφόρων αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία, καταγράφηκαν 41 θάνατοι.²⁵ Η εκτιμώμενη θνητότητα ήταν 1 ανά 2,5 εκατομμύρια ενέσεις (3,4 θάνατοι ανά έτος), όπως ακριβώς και σε 2 προηγούμενες μελέτες σε μέλη της AAAAI.^{26,27} Σε επόμενη τριετή μελέτη των AAAAI/ACAAI [Αμερικανικού Κολεγίου Αλλεργιολογίας, Άσθματος, Ανοσολογίας (ACAAI)], δόθηκαν δεδομένα από 806 επαγγελματίες, που αντιπροσώπευαν 1922 εφαρμοστές ενέσιμης ανοσοθεραπείας (SCIT) (ποσοστό ανταπόκρισης >50%). Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι το 2008, για τις περίπου 8,1 εκατομμύρια ενέσεις που χορηγήθηκαν, παρότι κάποιος εθελοντικά ανέφεραν 6 θανάτους από ενέσιμη ανοσοθεραπεία από το 2001 έως το 2007, που παρουσιάστηκαν σε άλλους επαγγελματίες.

Ωστόσο, παρότι οι σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία είναι ασυνήθεις, σημαντικές συστηματικές αντιδράσεις (και ενίοτε θανατηφόρες) μπορεί να παρουσιαστούν.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 32: Πριν τη χορήγηση των εκχυλισμάτων της ανοσοθεραπείας, θα πρέπει να γίνεται πάντα εκτίμηση της κατάστασης υγείας του ασθενούς, για να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν συμπτώματα που να απαιτούν την τροποποίηση της δόσης ή την αναβολή της θεραπείας. Παράγοντας κινδύνου για σοβαρή αντίδραση κατά την ανοσοθεραπεία είναι το μη ελεγχόμενο άσθμα. Ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη χορήγηση της δόσης ανοσοθεραπείας και να εκτιμάται κατά πόσο παρουσιάζει συμπτώματα ενδεικτικά άσθματος. Θα πρέπει να γίνεται και μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας με αντικειμενικό τρόπο (π.χ., μέτρηση μέγιστης εκπνευστικής ροής, PEFr) σε ασθματικούς ασθενείς, πριν τη χορήγηση των αλλεργιογόνων. Β

Σε μια μελέτη της AAAAI στα μέλη της, για τις θανατηφόρες και σχεδόν θανατηφόρες αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία και κατά τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών νυγμού με αλλεργιογόνα, για το χρονικό διάστημα 1990-2001, οι 15 από τους 17 θανάτους συνέβησαν σε ασθματικούς ασθενείς και σε 9 ασθενείς ο προδιαθεσικός παράγοντας που συνέβαλε στον θάνατο ήταν το μη σωστά ελεγχόμενο άσθμα.²⁵ Η πιο σοβαρή σχεδόν θανατηφόρα αντίδραση που είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια εμφανίστηκε αποκλειστικά σε ασθματικούς ασθενείς, ενώ 4 (57%) από τους 7 ασθματικούς ασθενείς είχαν τιμή FEV1 πριν τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας μικρότερη από 70% της προβλεπόμενης.²¹

Από την πιο περιεκτική εκτίμηση των θανατηφόρων αντιδράσεων που σχετίζονταν με ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα (1945–1987), καταμετρήθηκαν 40 θάνατοι κατά την ανοσοθεραπεία και 6 θάνατοι κατά τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών με αλλεργιογόνα.²⁷ Μόνο για τους 30 ασθενείς υπήρχαν λεπτομερείς πληροφορίες για πλήρη ανάλυση. Οι 10 θάνατοι συνέβησαν ενώ παράλληλα υπήρχε έξαρση των συμπτωμάτων του ασθενή λόγω εποχής, οι 4 σε ασθενείς που ήταν συμπτωματικοί την ώρα της έγχυσης του αλλεργιογόνου, ενώ οι 2 από αυτούς ελάμβαναν ταυτόχρονα και β-αποκλειστές. Από τους 24 ασθενείς που κατέληξαν, οι 4 είχαν και στο παρελθόν παρουσιάσει αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία, οι 11 είχαν μεγάλο βαθμό ευαισθητοποίησης, ενώ στους 4 χορηγήθηκε εκχύλισμα αλλεργιογόνων πρόσφατα παρασκευασμένο.

Σε μια προοπτική μελέτη 125 ασθματικών ασθενών, με αλλεργία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, οι οποίοι υποβάλλονταν σε τριήμερο, ταχύ σχήμα ανοσοθεραπείας, προγνωστικός παράγοντας για εμφάνιση συστηματικών αντιδράσεων βρέθηκε ότι ήταν ο FEV1.²⁸ Στη μελέτη αυτή, το 73,3% των ασθενών με FEV1 μικρότερο από το 80% του αναμενόμενου, παρουσίασαν ασθματική κρίση κατά την ανοσοθεραπεία, σε αντίθεση με το 12,6% αυτών με FEV1 μεγαλύτερο του 80% του προβλεπόμενου ($P < 0,0001$). Οι συγγραφείς επίσης σημείωσαν ότι εάν είχαν εξαιρεθεί από την ανάλυση τα άτομα με $FEV1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής, η αναλογία των συστηματικών αντιδράσεων θα ήταν 19,7% αντί για 36%. Αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν ότι το ασταθές, το σοβαρό άσθμα ή και τα δύο είναι παράγοντες κινδύνου για αντιδράσεις στην ανοσοθεραπεία.

Εκτός από το μη ελεγχόμενο άσθμα και τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας κατά την περίοδο έξαρσης της συμπτωματολογίας, άλλοι παράγοντες κινδύνου για αντιδράσεις είναι η μεγάλο βαθμού ευαισθητοποίησης, η λήψη β-αποκλειστών, η χορήγηση εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων από καινούργια φιαλίδια και τέλος λάθη στη δοσολογία.²⁹ Με εξαίρεση τα λάθη που αφορούν στη δόση του αλλεργιογόνου και τον υψηλό βαθμό ευαισθητοποίησης, όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου ελαχιστοποιούνται εάν γίνει μια σωστή εκτίμηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς πριν τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας. Αυτή η εκτίμηση μπορεί να περιλαμβάνει ερωτήσεις προφορικές ή γραπτές σχετικά με τυχόν αλλαγές στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς, που απαιτούν τροποποίηση της δόσης ή αναβολή της συνεδρίας ανοσοθεραπείας. Ερωτήματα σημαντικά είναι η παρουσία συμπτωμάτων που να υποδηλώνουν ασθματικό παροξυσμό, η λήψη β-αποκλειστών, οι αλλαγές στην κατάσταση της υγείας (συμπεριλαμβανομένης και της εγκυμοσύνης) και τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε προηγούμενη χορήγηση

ανοσοθεραπείας. Στην εκτίμηση του ασθενούς πριν τη χορήγηση του αλλεργιογόνου μπορεί να περιλαμβάνεται η μέτρηση της μεγίστης εκπνευστικής ροής, προκειμένου να διαπιστωθεί η αναπνευστική λειτουργία ιδίως των ασθματικών (παράδειγμα ερωτηματολογίου που πρέπει να συμπληρώνεται πριν τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας είναι διαθέσιμο για τα μέλη της AAAAI στη διεύθυνση www.aaaai.org).

Όπωςδήποτε πριν τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας θα πρέπει οι ασθενείς να έχουν ελεγχόμενο άσθμα και να αναβάλλεται η χορήγηση σε περίπτωση που παρουσιάζουν σοβαρή συστηματική νόσο.

Χρόνος εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 33: Η πλειοψηφία των δεδομένων ασφάλειας για τις αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία αναφέρονται στη διάρκεια των πρώτων 30 min. Επειδή οι σοβαρότερες αντιδράσεις εμφανίζονται μέσα στα πρώτα 30 min από την έγχυση του αλλεργιογόνου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν για παρακολούθηση στο ιατρείο τουλάχιστον για το διάστημα αυτό. C

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι οι συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται μέσα στα πρώτα 30 min μετά τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας.^{29,30} Παρότι κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι περισσότερες από το 50% των συστηματικών αντιδράσεων παρουσιάζονται μετά τα 30 min από τη χορήγηση του αλλεργιογόνου,^{31–34} σχεδόν όλες οι σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις (ισοδύναμες με grade 4, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης των συστηματικών αντιδράσεων από την υποδόρια ανοσοθεραπεία, με βάση τη βαρύτητά τους, κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργιολογίας, WAO, πίνακας 4), εμφανίζονται μέσα στα πρώτα 30 min από την έγχυση.^{30,31,34}

Σε μια ανασκόπηση 14 μελετών που κατέγραφαν τις συστηματικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1995–2009, οι 10 από τις 12 μελέτες που κατέγραφαν τον χρόνο εμφάνισης της αντίδρασης, ανέφεραν την επίπτωση με όρους «μεγαλύτερος ή μικρότερος των 30 λεπτών (πίνακας E3 στη διεύθυνση www.jacionline.org).²⁰ Οι υπόλοιπες 2 κατέγραφαν τον χρόνο αντίδρασης ως μέσο όρο ή εύρος: στη μια αναφερόταν ως μέσος όρος εμφάνισης συστηματικής αντίδρασης τα 20 min (εύρος, 1–60 min) ενώ η δεύτερη ανέφερε ότι 6 αντιδράσεις εμφανίστηκαν μεταξύ 20 και 55 min. Λίγες είναι οι μελέτες που προβάλλουν ασφαλή δεδομένα για την επίπτωση των συστηματικών αντιδράσεων στα πρώτα 20 min συγκριτικά μεταξύ 20 και 30 min.

Στις μελέτες της AAAAI που προαναφέρθηκαν και αφορούσαν στις θανατηφόρες και σχεδόν θανατηφόρες

Πίνακας 4. Ταξινόμηση βαρύτητας συστηματικών αντιδράσεων κατά την ενέσιμη ανοσοθεραπεία. Σύστημα Ταξινόμησης των Συστηματικών Αντιδράσεων κατά την Ενέσιμη Ανοσοθεραπεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Αλλεργιολογίας (WAO)

Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3	Στάδιο 4	Στάδιο 5
Συμπτώματα/σημεία από 1 σύστημα	Συμπτώματα/σημεία από περισσότερα του ενός συστήματα ή	Κατώτερο αναπνευστικό	Κατώτερο ή ανώτερο αναπνευστικό	Θάνατος
<i>Δερματικά</i> Γενικευμένος κνησμός, κνίδωση, flushing, ή αίσθημα καύσους ή	<i>Κατώτερο αναπνευστικό</i> Άσθμα, βήχας, συριγμός, δύσπνοια ή	Άσθμα που δεν ανταποκρίνεται στα βρογχοδιασταλτικά	Αναπνευστική ανεπάρκεια με ή χωρίς απώλεια συνείδησης ή	
<i>Ανώτερο αναπνευστικό</i> Ρινίτιδα ή κνησμός στο φάρυγγα ή βήχας που φαίνεται να είναι από τους ανώτερους αεραγωγούς, αλλά όχι από τους πνεύμονες, τον λάρυγγα και την τραχεία, ή το αναπνευστικό	<i>Γαστρεντερικό</i> Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια ή	<i>Ανώτερο αναπνευστικό</i> Οίδημα λάρυγγα με ή χωρίς εισπνευστικό σιγμό	<i>Καρδιαγγειακό</i> Υπόταση, με ή χωρίς απώλεια συνείδησης	
Ρινίτιδα ή κνησμός στο φάρυγγα ή βήχας που φαίνεται να είναι από τους ανώτερους αεραγωγούς, αλλά όχι από τους πνεύμονες, τον λάρυγγα και την τραχεία ή	<i>Άλλα</i> Συσπάσεις μήτρας			
<i>Επιπεφυκώτες</i> Επιπεφυκίτιδα, κνησμός, δακρύρροια				
<i>Άλλα</i> Ναυτία, μεταλλική γεύση, πονοκέφαλος				

Κάποιοι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα επικείμενου θανάτου, ειδικά στα στάδια 2,3 και 4.

Τα παιδιά σπανίως αναφέρουν τέτοιο αίσθημα επικείμενου θανάτου γι' αυτό και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά τυχόν αλλαγή στη διάθεση τους, ως δυνητικό σύμπτωμα αναφυλαξίας (π.χ., να γίνουν ξαφνικά πολύ ήσυχα ή αντιθέτως ευερέθιστα).

Θα πρέπει να σημειώνεται αν και πότε ακριβώς μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, χορηγήθηκε αδρεναλίνη: (α) σε λιγότερο από 5 min, (β) μεταξύ 5 και 10 min, (γ) μεταξύ 10 και 20 min, (δ) μετά από 20 min και (ε) δεν χορηγήθηκε αδρεναλίνη.

Η συνολική εκτίμηση της βαρύτητας της αντίδρασης θα πρέπει να γίνεται αφού ολοκληρωθεί το γεγονός. Στη συνολική αναφορά θα πρέπει να καταγράφονται ποια ήταν τα πρώτα συμπτώματα ή/και σημεία και ποιος ο χρόνος εμφάνισης τους μετά από την ένεση του αλλεργιογόνου και τέλος αν και πότε χορηγήθηκε αδρεναλίνη (π.χ., Στάδιο 1α, ρινίτιδα, 10 min).

Τελική αναφορά:

Στάδιο α-δ και ε _____, Πρώτο σύμπτωμα _____, Χρόνος εμφάνισης πρώτου συμπτώματος _____

Σχόλια:

αντιδράσεις, 10 (ποσοστό 70%) ασθενείς με θανατηφόρα αντίδραση και 65 (ποσοστό 96%) με σχεδόν θανατηφόρα αντίδραση, για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα για τον χρόνο εμφάνισης αυτής, παρουσίασαν τα συμπτώματά τους στα πρώτα 30 min μετά τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας.^{21,25} Σε 3 ασθενείς που παρουσίασαν θανατηφόρες αντιδράσεις, τα συμπτώματα εμφανίστηκαν μετά από 30 min από τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας. Σε έναν ασθενή η αντίδραση ξεκίνησε σε 35 min μετά την ένεση, αλλά η θεραπεία αντιμετώπισης έγινε μετά από 45 από την ένεση. Μια δεύτερη καθυστερημένη αντίδραση παρουσιάστηκε σε ασθενή που έφυγε νωρίς από την κλινική και υπολογίζεται ότι η αντιμετώπιση αυτής ξεκίνησε αφού πέρασαν τουλάχιστον 50 min μετά την ένεση της

ανοσοθεραπείας. Η τρίτη καθυστερημένη αντίδραση παρουσιάστηκε στο γραφείο ιατρού πρωτοβάθμιας περίθαλψης και ξεκίνησε 30-40 min μετά τη χορήγηση του αλλεργιογόνου, αλλά η αντιμετώπιση της έγινε 20 min μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Ο χρόνος στον οποίο εμφανίστηκε η αντίδραση ήταν άγνωστος για 4 από τις θανατηφόρες αντιδράσεις.

Σε παλαιότερη μελέτη της AAAAI, αναφέρθηκαν 17 θάνατοι σχετιζόμενοι με ανοσοθεραπεία κατά τη χρονική διάρκεια 1985-1989.²⁶ Η αναφυλαξία εμφανίστηκε τα πρώτα 20 min από την ένεση σε 11 ασθενείς, μεταξύ 20 και 30 min σε 1 ασθενή, και μετά τα 30 min σε έναν ασθενή. Τέσσερις ασθενείς δεν παρέμειναν για παρακολούθη-

ση μετά την ένεση και γι' αυτό ο χρόνος εμφάνισης της συστηματικής αντίδρασης δεν ήταν γνωστός.

Σε μια προοπτική μελέτη όπου συμμετείχαν 628 ασθενείς στους οποίους έγιναν συνολικά 20.588 ενέσεις, καταμετρήθηκαν 52 συστηματικές αντιδράσεις σε 42 ασθενείς, και το 38% αυτών εμφανίστηκαν μεταξύ 30 min και 6 ωρών μετά τη χορήγηση του αλλεργιογόνου.³⁵ Σε άλλη προοπτική μελέτη, το 8% των συστηματικών αντιδράσεων παρουσιάστηκε μετά από 2 ώρες από την ένεση.³⁶

Οι περισσότερες εταιρείες παρασκευής εκχυλισμάτων ανοσοθεραπείας συστήνουν να παρακολουθείται ο ασθενής για 20–30 min ή 30 min, μετά τη χορήγηση του αλλεργιογόνου. Η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) συστήνει η διάρκεια παρακολούθησης του ασθενούς μετά την ανοσοθεραπεία να είναι 30 min.³⁷ Τα περισσότερα από τα δεδομένα ασφάλειας της ανοσοθεραπείας συμφωνούν για τα 30 min και ως εκ τούτου αυτός είναι ο προτεινόμενος χρόνος παρακολούθησης του ασθενούς μετά την ανοσοθεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν στο ιατρείο ή στο νοσοκομείο τουλάχιστον για 30 min μετά την ένεση, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί ο ιατρός να κρίνει ότι απαιτείται μεγαλύτερη παρακολούθηση. Επιπλέον ο ιατρός μπορεί να συστήσει σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής συστηματικής αντίδρασης, να φέρουν μαζί τους αυτοεπιεμένη συσκευή αδρεναλίνης. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται στη χορήγηση αδρεναλίνης, για την αντιμετώπιση ενδεχόμενης συστηματικής αντίδρασης που θα εμφανιστεί μετά την απομάκρυνσή τους από το ιατρείο ή την κλινική όπου υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. Τέλος θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη συνέχιση της ανοσοθεραπείας, σε ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή συστηματική αντίδραση κατά τη διάρκεια αυτής.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 34: Επιβραδυνόμενες συστηματικές αντιδράσεις, που ορίζονται ως αυτές που εμφανίζονται μετά από 30 min από τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας, ενδεχομένως μπορεί να υπάρξουν, αλλά γενικά δεν είναι σοβαρές. Β

Επιβραδυνόμενες συστηματικές αντιδράσεις είναι αυτές που εμφανίζονται μετά από 30 min από την ένεση και φαίνεται να αποτελούν το 27% με 50% όλων των συστηματικών αντιδράσεων.^{30–34,38,39}

Αν και οι περισσότερες μελέτες δεν αναφέρουν σοβαρές επιβραδυνόμενες αντιδράσεις^{31,32} ή επιβραδυνόμενες αντιδράσεις με υπόταση,³⁰ κάποιες άλλες περιγράφουν καθυστερημένες αντιδράσεις με εμφάνιση κνίδωσης,^{34,39} συριγμού και βρογχόσπασμου³⁹ και παθολογικών μετρήσεων μεγίστης εκπνευστικής ροής.³³ Σε μια αναδρομική μελέτη όπου παρότι αναφέρεται ότι το 50%

των συστηματικών αντιδράσεων είναι επιβραδυνόμενες, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι «30 min είναι ο απαιτούμενος χρόνος παρακολούθησης μετά την ανοσοθεραπεία», αφού όλες οι σοβαρές αντιδράσεις παρουσιάζονται εντός αυτού του διαστήματος.³¹

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 35: Διφασικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία, που ορίζονται ως αντιδράσεις που επανεμφανίζονται 2 με 24 ώρες μετά από την υποχώρηση μιας αρχικής αντίδρασης, αναφέρονται σε περισσότερους από το 23% των ασθενών που παρουσίασαν συστηματικές αντιδράσεις μετά από ανοσοθεραπεία, σε μια μελέτη. Οι διφασικές αντιδράσεις συνήθως είναι λιγότερο σοβαρές από την αρχική. C

Οι διφασικές αναφυλακτικές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από την πλήρη υποχώρηση των αρχικών συμπτωμάτων που ακολουθείται από επανεμφάνιση επιβραδυνόμενων συμπτωμάτων, συνήθως μέσα σε 24 ώρες.⁴⁰ Διφασικές αντιδράσεις φαίνεται ότι εμφανίζονται στο 1% με 20%. Δύο προοπτικές μελέτες αναφέρουν ότι οι διφασικές αντιδράσεις εμφανίζονται στο 10%⁴¹ και στο 23%⁴² των αντιδράσεων στην ανοσοθεραπεία. Εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες και συνήθως σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται η χορήγηση περισσότερων από 1 δόση αδρεναλίνης, για την αντιμετώπιση της αρχικής αντίδρασης. Δεν υπάρχουν ιδιαίτερα συμπτώματα κατά την αρχική αντίδραση που να προβλέπουν την εμφάνιση διφασικής αντίδρασης. Οι διφασικές αντιδράσεις ήταν τυπικά λιγότερο σοβαρές από την αρχική και καμία δεν χρειάστηκε για την αντιμετώπισή της τη χορήγηση επιπλέον αδρεναλίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης μιας διφασικής αντίδρασης και να τους δίνονται οδηγίες για τον χειρισμό της και για το πότε πρέπει να αναζητήσουν ιατρική υποστήριξη.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 36: Σε πολλές μεγάλες μελέτες διαπιστώνεται ότι οι απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις σπάνια εμφανίζονται μετά από τα πρώτα 30 min. Επιβραδυνόμενες και διφασικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν μετά το πέρας της παρακολούθησης. Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται να αναγνωρίζουν πιθανά σημεία και συμπτώματα συστηματικής αντίδρασης και να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό ή τα τμήματα επειγόντων, εάν χρειάζεται. Η απόφαση περί συνταγογράφησης αυτοεπιεμένης συσκευής χορήγησης αδρεναλίνης λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό και βασίζεται σε πλήθος εκτιμήσεων. C

Από την έναρξη της ανοσοθεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο εμφάνισης τόσο άμεσων όσο και επιβραδυνόμενων αντιδράσεων. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σχέδιο αντιμετώπισης τέτοιων γεγονότων. Στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει επιβραδυνόμενη αντίδραση, θα πρέπει να έχει ενημερωθεί για την κατάλληλη θεραπεία που θα λάβει, με βάση

τα συμπτώματά του. Επίσης θα πρέπει να έχουν την οδηγία να επικοινωνήσουν με τον θεράποντα ιατρό ή να επισκεφθούν τμήματα επειγόντων περιστατικών, εάν αυτό απαιτείται. Μετά από την εμφάνιση επιβραδυνόμενης συστηματικής αντίδρασης, ο ιατρός θα πρέπει να εκτιμά τον κίνδυνο σε σχέση με το όφελος από τη συνέχιση της ανοσοθεραπείας· να σκέφτεται πιθανόν κάποια τροποποίηση του σχήματος ανοσοθεραπείας, την παραμονή στο ιατρείο για παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ή και τα δύο. Το μέγεθος του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης, εξαρτάται από το κλινικό ιστορικό τη επιβραδυνόμενης συστηματικής αντίδρασης. Επίσης οι ιατροί θα πρέπει να σκέφτονται τη συνταγογράφηση αυτοενιέμενης συσκευής χορήγησης αδρεναλίνης, για την αντιμετώπιση και άλλων μελλοντικών αντιδράσεων.

β-αδρενεργικοί αποκλειστές και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA)

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 37: Η λήψη β-αποκλειστών είναι παράγοντας κινδύνου για σοβαρή και ανθιστάμενη στη θεραπεία αναφυλακτική αντίδραση. Η ταυτόχρονη χορήγηση β-αποκλειστών με την ανοσοθεραπεία θα πρέπει να μελετάται με προσοχή, να εκτιμάται η σχέση κινδύνου/οφέλους και να λαμβάνεται υπόψη η γνώμη του ασθενούς στη διαδικασία λήψης της ιατρικής απόφασης. C

Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εντονότερη απελευθέρωση μεσολαβητών, τόσο στις IgE- όσο και στις μη IgE- μεσολαβούμενες αναφυλακτικές αντιδράσεις,^{43,44} και μπορεί να εντείνει την πνευμονική, καρδιαγγειακή και δερματική δράση αυτών· επιπλέον σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε πειραματικά μοντέλα αναφυλαξίας, επαγόμενης από ανοσολογικούς ή μη μηχανισμούς.^{45,46} Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αδρενεργικούς αποκλειστές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατά την ανοσοθεραπεία, γιατί εάν παρουσιάσουν συστηματική αντίδραση, η χορήγηση αδρεναλίνης μπορεί να είναι αναποτελεσματική· τουναντίον θα μπορούσε η αδρεναλίνη να επιδεινώσει την αναφυλαξία, μέσω διευκόλυνσης α-αδρενεργικών και βαγοτονικών αποτελεσμάτων.^{43,47,48}

Υπάρχουν τρεις πιθανές συνιστώσες κινδύνου που οφείλονται στην ταυτόχρονη λήψη β-αδρενεργικών αποκλειστών με την ανοσοθεραπεία. Οι αντιδράσεις μπορεί να είναι: (1) συχνότερες, (2) σοβαρότερες και (3) ανθεκτικές στη θεραπεία.

Σε μια προοπτική μελέτη σειράς ασθενών που διερευνούνταν οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις από τη χορήγηση ραδιοσκιαγραφικών, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου αντίδρασης σε σχέση

με τη λήψη β-αποκλειστών· όμως σε αυτή τη μελέτη καταγράφηκαν λίγες μόνο σοβαρές αντιδράσεις.⁴⁹ Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι η λήψη β-αποκλειστών ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια έγχυση ραδιοσκιαγραφικών, οι οποίες επιπλέον ήταν σοβαρότερες και ανθεκτικές στη θεραπεία αντιμετώπισης.⁵⁰ Μια εκτεταμένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, με αναδρομική αλλά και σύγχρονη επιλογή ασθενών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αδρενεργικούς αποκλειστές είναι 8 φορές πιθανότερο να χρειαστούν νοσηλεία μετά από αναφυλακτοειδή αντίδραση και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή αναφυλακτοειδή αντίδραση με βρογχόσπασμο.⁵¹ Σε αυτή τη μελέτη, μη ασθματικοί ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα που ελάμβαναν β-αποκλειστές, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για βρογχόσπασμο και σοβαρές αντιδράσεις. Τα δεδομένα αυτά βέβαια αναφέρονταν στα ραδιοσκιαγραφικά, ερέθισμα που σχετίζεται με μη IgE μεσολαβούμενη αναφυλαξία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει κίνδυνος για σοβαρότερη αναφυλαξία σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα, υποθέτουμε ότι αποτελέσματα από το αναφυλακτοειδές ερέθισμα των ραδιοσκιαγραφικών μπορεί να γενικευθεί και για την ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα.

Σε δύο αναδρομικές μελέτες για τους παράγοντες κινδύνου κατά την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων^{33,52} και εισπνεόμενων,³³ δεν διαπιστώθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν β-αδρενεργικούς αποκλειστές. Από μια προοπτική μελέτη κόρτης με 3178 ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα και με δηλητήριο Υμενοπτέρων, δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για συχνότερες συστηματικές αντιδράσεις σε ασθενείς που έπαιρναν β-αποκλειστές συγκριτικά με αυτούς που δεν έπαιρναν.⁵³ Συνολικά το 87% των αντιδράσεων ήταν ήπιες, ενώ μόνο το 1% ήταν σοβαρές, ενώ δεν σημειώθηκε αντίδραση που να συνοδευόταν από υπόταση. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε β-αδρενεργικούς αποκλειστές δεν αυξάνει τη συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων από την ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα· παρόλ' αυτά, δεν αλλάζει η άποψη για τα άλλα δύο συστατικά του κινδύνου, τη σοβαρή και την ανθεκτική στη θεραπεία αντίδραση, αφού σε αυτή τη μελέτη υπήρχαν πολύ λίγες σοβαρές αντιδράσεις.

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη συγγένεια με τους υποδοχείς, στην επιλεκτικότητα, στη λιποφιλικότητα και στην ενδογενή συμπαθομιμητική αγωνιστικότητα.⁵⁴ Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτές οι διαφοροποιήσεις μεταφράζονται σε σημαντικές διαφορές στην περίπτωση της αναφυλαξίας που σχετίζεται με λήψη β-αποκλειστών. Οι τοπικοί

β-αποκλειστές έχουν σημαντικά λιγότερες συστηματικές παρενέργειες σε σχέση με τους από του στόματος χορηγούμενους, αλλά μπορούν ακόμα να προκαλέσουν συστηματικά β-αδρενεργικό ανταγωνισμό. Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές, που επηρεάζουν κυρίως τους β1 υποδοχείς, είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν βρογχόσπασμο σε σχέση με του μη εκλεκτικούς, που αναστέλλουν τόσο τους β1 όσο και τους β2 υποδοχείς. Παρότι ασυνήθεις, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής αναφυλαξίας σε ασθενείς που ελάμβαναν οφθαλμικούς και καρδιοεκλεκτικούς β-αποκλειστές,⁵⁵⁻⁵⁹ και ως εκ τούτου δεν πρέπει να θεωρούμε ότι δεν υπάρχει κίνδυνος από τη χρήση β-αποκλειστών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία και λαμβάνουν οφθαλμικούς και καρδιοεκλεκτικούς β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές και υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, θα πρέπει να συμμετέχουν στη λήψη αποφάσεων για ενδεχόμενη αντικατάσταση των β-αποκλειστών από άλλη εναλλακτική κατηγορία φαρμάκων. Κάποιοι ασθενείς θα θεωρήσουν ότι είναι σημαντικότερο να μειωθεί ο κίνδυνος σοβαρής αντίδρασης κατά την ανοσοθεραπεία και θα επιλέξουν τη διακοπή των β-αποκλειστών, σε περίπτωση που υπάρχει εναλλακτικό αυτών· κάποιοι άλλοι μπορεί να αποδεχτούν τον κίνδυνο που υπάρχει από τη λήψη β-αποκλειστών και να θεωρούν σημαντικότερο το όφελος που αποκομίζουν από τη συνέχιση αυτών. Από όλα τα προαναφερόμενα στοιχεία συνεπάγεται ότι θα πρέπει να υιοθετηθεί μια προσεκτική στάση σε σχέση με τη ταυτόχρονη λήψη β-αποκλειστών σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Σε ασθενείς που δεν υπάρχει κατάλληλο εναλλακτικό φάρμακο (π.χ. δευτεροπαθής καρδιοπροστασία), η αναστολή της ανοσοθεραπείας είναι γενικότερα ένας συνετός χειρισμός.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 38: Η ισορροπία μεταξύ πιθανού κινδύνου και οφέλους δεν είναι η ίδια για τους ασθενείς που παρουσιάζουν δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις μετά από νυγμό Υμενοπτέρων και που λαμβάνουν ταυτόχρονα β-αποκλειστές. Στους ασθενείς που δεν μπορεί να αντικατασταθεί ο β-αποκλειστής από άλλο εναλλακτικό φάρμακο, μπορεί να δικαιολογηθεί η ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοθεραπείας με β-αδρενεργικό αποκλειστή. C

Είναι σκόπιμο να θεωρήσουμε διαφορετικά την ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων, από τη σκοπιά του δυνητικού κινδύνου και οφέλους, όταν λαμβάνουμε αποφάσεις που αφορούν στην ταυτόχρονη χορήγηση β-αδρενεργικών αποκλειστών με την ανοσοθεραπεία. Οι αποφάσεις που αφορούν στη λήψη β-αποκλειστών α-

πό ασθενείς που λαμβάνουν ή πρόκειται να ξεκινήσουν ανοσοθεραπεία, εξαρτώνται από την εξατομικευμένη εκτίμηση των πιθανών κινδύνων συγκριτικά με τα οφέλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές λόγω μη επιπλεγμένης αρτηριακής υπέρτασης, μπορούν να λάβουν ένα άλλο εναλλακτικό και εξίσου αποτελεσματικό αντιυπερτασικό φάρμακο, που θα επιτρέπει επιπλέον τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας χωρίς αυξημένο κίνδυνο. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να μην υπάρχει ισοδύναμο εναλλακτικό φάρμακο, όπως στην περίπτωση ασθενών που χρειάζεται να λαμβάνουν β-αποκλειστές για προφύλαξη μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να υπολογιστεί ο κίνδυνος από τη λήψη β-αποκλειστών μαζί με την ανοσοθεραπεία με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διακοπή αυτών.

Όταν χειριζόμαστε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εάν διακοπεί η ανοσοθεραπεία.⁶⁰ Σε αυτήν την περίπτωση και όταν δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθεί ο β-αποκλειστής από άλλο φάρμακο, συστήνεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτού με την ανοσοθεραπεία.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 39: Το γλουκαγόνο μπορεί να είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία της ανθεκτικής αναφυλαξίας λόγω λήψης β-αδρενεργικών αποκλειστών. C

Το γλουκαγόνο μπορεί να έχει σωτήρια αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής αναφυλαξίας από λήψη β-αποκλειστικών, λόγω αύξησης των επιπέδων κυκλικού AMP, μέσω μη κατεχολαμινικών μηχανισμών και δυνητικά χρονοτρόπων και ινοτρόπων επιδράσεων.⁶¹ Έχει αναφερθεί βελτίωση της ανθεκτικής υπότασης, σε ασθενείς με αναφυλαξία που λαμβάνουν β-αποκλειστές, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλουκαγόνου.⁶²

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 40: Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων τόσο κατά την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων, όσο και μετά από φυσικούς νυγμούς. Θα πρέπει να προτείνεται διακοπή των α-MEA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων. Ταυτόχρονη χορήγηση α-MEA με ανοσοθεραπεία θα πρέπει να επιτρέπεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών, όπου δεν υπάρχει ισοδύναμο αποτελεσματικό εναλλακτικό φάρμακο πλην των α-MEA και θα πρέπει να αποφασίζεται μετά από εκτίμηση της σχέσης κόστους-οφέλους και μετά από συνεννόηση με τον ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη την επιθυμία του. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας κατά την ανοσοθεραπεία. C

Οι α-MEA και οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοσπαστικής αναστέλλουν τον μεταβολισμό της αγγειοσπαστικής, της βραδυκινίνης και της ουσίας P.⁶² Ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα ενδεχομένως να έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής αναφυλαξίας, μέσω δράσης στο σύστημα ρενίνης-αγγειοσπαστικής. Σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA μπορεί να επηρεαστεί η αποδόμηση αγγειοκινητικών αμινών που παράγονται κατά την αναφυλαξία. Η βραδυκινίνη είναι ένας δυναμικός αγγειοδραστικός μεσολαβητής, που μπορεί να επιδεινώσει την υποογκαιμία και την υπόταση που παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή αναφυλαξία.⁶³

Δύο ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων και ελάμβαναν α-MEA παρουσίασαν αναφυλαξία, που δεν επαναλήφθηκε όταν έγινε διακοπή αυτών και ξαναπαρουσιάστηκε με την επαναχορήγησή τους.⁶⁴ Έχουν αναφερθεί και άλλες περιπτώσεις σοβαρής αναφυλαξίας σε ασθενείς που ελάμβαναν α-MEA ενώ υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων και που δεν επανεμφανίστηκαν μετά από διακοπή των α-MEA.⁶⁵ Δεν έχουν αναφερθεί παρόμοια περιστατικά με λήψη ανταγωνιστών υποδοχέων της αγγειοτενσίνης.

Σε δύο αναδρομικές μελέτες κοόρτης δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της λήψης α-MEA και της εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα³³ και με δηλητήρια Υμενοπτέρων.⁶⁶ Αυτά τα δεδομένα οδηγούν στην υπόθεση ότι οι α-MEA δεν σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία· παρόλα αυτά ενδεχομένως να είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων με την ταυτόχρονη λήψη τους.

Από μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ασθενών που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων, φάνηκε ότι η λήψη α-MEA σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής αναφυλαξίας.⁶⁷ Σε ασθενείς με αλλεργία σε δηλητήριο Υμενοπτέρων ή ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία λόγω αυτής της αλλεργίας, θα πρέπει να προτείνεται διακοπή των α-MEA, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος σοβαρής αντίδρασης, ενώ παράλληλα θα γίνεται αντικατάσταση αυτών από εναλλακτικά φάρμακα. Για τους ασθενείς που δεν υπάρχει ισοδύναμο εναλλακτικό φάρμακο και χρειάζονται οπωσδήποτε α-MEA, θα πρέπει να εκτιμούνται προσεκτικά η σχέση κόστους-οφέλους από τον ιατρό που προτείνει την ανοσοθεραπεία και να λαμβάνονται υπόψη και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Είναι σημαντικό επίσης να σημειωθεί ότι στις οδηγίες των εκχυλισμάτων για Υμενόπτερα υπάρχει η προειδοποίηση ότι «...ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία και λαμβάνουν ταυτόχρονα α-MEA έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απειλητικών

για τη ζωή αντιδράσεων»⁶⁸ Οι πρακτικές παράμετροι για την αλλεργία στα Υμενόπτερα⁶⁹ και οι οδηγίες των α-MEA αναφέρουν την ίδια προειδοποίηση, περί δυναμικά αυξημένου κινδύνου για συστηματική αντίδραση κατά την ανοσοθεραπεία σε Υμενόπτερα, σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η λήψη ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοσπαστικής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας, σοβαρής αναφυλαξίας και ανθεκτικής αναφυλαξίας. Για τον λόγο αυτόν δεν απαιτείται η διακοπή αυτών σε άτομα που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 41: Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές και οι α-MEA συχνά λαμβάνονται σε συνδυασμό. Ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε άτομο που υποβάλλεται σε ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων μπορεί να δικαιολογηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις και μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κόστους-οφέλους και πάντα μετά από συλλογισμό της επιθυμίας του ασθενούς. D

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές και οι α-MEA συχνά χορηγούνται σε συνδυασμό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁰ και για δευτερογενή πρόληψη εμφράγματος μυοκαρδίου.⁷¹ Το καθένα απ' αυτά τα φάρμακα έχει συσχετιστεί με παράταση της επιβίωσης. Ασθενείς που λαμβάνουν και τα δύο φάρμακα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κατά την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο Υμενοπτέρων, αφού η πιθανότητα αναφυλαξίας, που θα είναι πιο σοβαρή, ανθεκτική στη θεραπεία ή και τα δύο, αυξάνεται· ωστόσο, μια εξατομικευμένη εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους μπορεί να επιτρέψει τελικά τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας με σύγχρονη λήψη αυτών των φαρμάκων, όταν αυτός ο χειρισμός έχει περισσότερα οφέλη από τη διακοπή της ανοσοθεραπείας ή τη διακοπή των φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:96-100, III
2. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986, 56:331-334, III
3. Prigal SJ. A ten-year study of repository injections of allergens: local reactions and their management. *Ann Allergy* 1972, 30:529-535, III
4. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:840-843, III
5. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, 92:225-227, III
6. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reac-

- tors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:82–86, III
7. La Shell MS, Calabria CW, Quinn JM. Imported fire-ant field reaction and immunotherapy safety characteristics: the IFACS study. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:1294–1299, III
 8. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:739–744, III
 9. Calabria CW, Coop CA, Tankersley M. The GILL study: Glycerin-induced local reactions in immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:222–226, IIb
 10. Van Metre TE Jr, Rosenberg GL, Vaswani SK, Ziegler SR, Adkinson NF. Pain and dermal reaction caused by injected glycerin in immunotherapy solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1033–1039, IIa
 11. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1207–1213, Ib
 12. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992, 22:59–65, Ib
 13. Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultra-rush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000, 55:484–488, Ib
 14. Brockow K, Kiehn M, Riethmuller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:458–463, Ib
 15. Wohrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 144:137–142, Ib
 16. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8:465–474, IV
 17. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:530–535, III
 18. Windom H, Lockey R. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, 8:571–576, IV
 19. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994, 73:409–418, Ib
 20. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:569–574, e7, IV
 21. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:169–175, III
 22. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R et al. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997, 7:151–154, III
 23. Ragusa VF, Massolo A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Allerg Immunol (Paris)* 2004, 36:52–55, III
 24. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:527–531, III
 25. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1129–1136, III
 26. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:6–15, III
 27. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79:660–677, III
 28. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:797–802, IIa
 29. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27–29, 1997. *Allergy* 1998, 53:1–42, NR
 30. Tinkelman DG, Cole WQ 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95:8–14, III
 31. DaVeiga SP, Caruso K, Golubski S, Lang DM. A retrospective survey of systemic reaction from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121(Suppl):S124, III
 32. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993, 71:557–562, III
 33. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008, 29:400–405, III
 34. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:254–260, III
 35. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986, 77:865–870, III
 36. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993, 14:347–350, III
 37. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006, 61(Suppl 82):1–20, NR
 38. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:470–474, III
 39. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Trusewycz ZP, Rosenblatt CD, Summers RJ. Late systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:287–290, III
 40. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:477–480, e1–42, IV
 41. Confino-Cohen R, Goldberg A. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics,

- and outcome: a prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:73-78, III
42. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:493-498, III
 43. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81:1-5, IV
 44. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8:37-44, IV
 45. Nisam MR, Zbinden A, Chesrown S, Barnett D, Gold WM. Distribution and pharmacological release of histamine in canine lung *in vivo*. *J Appl Physiol* 1978, 44:455-463, NR
 46. Matsumura Y, Tan EM, Vaughan JH. Hypersensitivity to histamine and systemic anaphylaxis in mice with pharmacologic beta adrenergic blockade: protection by nucleotides. *J Allergy Clin Immunol* 1976, 58:387-394, LB
 47. Bickell WH, Dice WH. Military antishock trousers in a patient with adrenergic resistant anaphylaxis. *Ann Emerg Med* 1984, 13:189-190, NR
 48. Newman BR, Schultz LK. Epinephrine-resistant anaphylaxis in a patient taking propranolol hydrochloride. *Ann Allergy* 1981, 47:35-37, NR
 49. Greenberger PA, Meyers SN, Kramer BL. Effects of beta-adrenergic and calcium antagonists on the development of anaphylactoid reactions from radiographic contrast media during cardiac angiography. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 80:698-702, III
 50. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991, 115:270-276, III
 51. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993, 153:2033-2040, III
 52. Muller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:606-610, III
 53. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86:407-411, III
 54. Frishman WH. Beta-adrenergic blockers. *Med Clin North Am* 1988, 72:37-81, IV
 55. Zaloga GP, DeLacey W, Holmboe E, Chernow B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. *Ann Intern Med* 1986, 105:65-66, NR
 56. Laxenaire MC, Torrens J, Moneret-Vautrin DA. Fatal anaphylactic shock in a patient treated with beta-blockers. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984, 3:453-455, NR
 57. Benitah E, Nataf P, Herman D. Anaphylactic complications in patients treated with beta-blockers. Apropos of 14 cases. *Therapie* 1986, 41:139-142, NR
 58. Odeh M, Oliven A, Bassan H. Timolol eyedrop-induced fatal bronchospasm in an asthmatic patient. *J Fam Pract* 1991, 32:97-98, NR
 59. Cornaille G, Leynadier F, Modiano, Dry J. Severity of anaphylactic shock in patients treated with beta-blockers. *Presse Med* 1985, 14:790-791, NR
 60. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978, 299:157-161, IIa
 61. Pollack CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993, 11:195-205, IV
 62. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:195-209, NR
 63. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 1980, 66:1072-1080, NR
 64. Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992, 340:908, NR
 65. Ober AI, MacLean JA, Hannaway PJ. Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:1008-1009, NR
 66. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:426-430, III
 67. Ručeff F, Przybilla B, Bilo MB et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1047-1054, III
 68. Hollister-Stier. Instructions and dosage schedule for allergenic extracts hymenoptera venom products package insert. *Spokane (WA): Hollister-Stier*, 2005, NR
 69. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:869-886, NR
 70. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26:1115-1140, IV
 71. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004, 110:588-636, IV

Συμμόρφωση ασθενούς - Άσθμα - Σχήματα

Συμμόρφωση ασθενούς

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 42: Οι ασθενείς που επιλέγονται για την ανοσοθεραπεία θα πρέπει να είναι συνεργάσιμοι και να συμμορφώνονται. D

Οι ασθενείς που είναι ψυχικά ή σωματικά ανίκανοι να επικοινωνήσουν σαφώς με τον ιατρό και οι ασθενείς που έχουν ιστορικό μειωμένης συμμόρφωσης ίσως να είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για ανοσοθεραπεία. Εάν ένας ασθενής δεν μπορεί να επικοινωνεί άνετα με τον ιατρό, θα είναι δύσκολο να αναφέρει σημεία και συμπτώματα, ιδιαίτερος πρώιμα συμπτώματα, που υποδηλώνουν συστηματικές αντιδράσεις.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με άσθμα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 43: Η ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνο σε ασθματικούς ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινά, παρά μόνο αν το άσθμα του ασθενούς είναι σταθεροποιημένο. C

Ασθενείς με σοβαρό ή μη ελεγχόμενο άσθμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για συστηματικές αντιδράσεις σε ενέσεις ανοσοθεραπείας.¹⁻³ Τρεις έρευνες διαπίστωσαν ότι οι θάνατοι από ανοσοθεραπεία ήταν πιο συχνοί σε ασθενείς με άσθμα που ήταν συμπτωματικό, ασταθές ή και τα δύο.²⁻⁴ Έτσι, η ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνο δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο του άσθματος.^{5,6}

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 44: Ιατρικές καταστάσεις που μειώνουν το ικανότητα του ασθενούς να επιβιώσει σε συστηματική αλλεργική αντίδραση ή την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αντιμετώπισης αναφυλαξίας, αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για την ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνο. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το σοβαρό άσθμα, το μη ελεγχόμενο με φαρμακοθεραπεία, και σημαντικές καρδιαγγειακές παθήσεις. C

Εναλλακτικές λύσεις ως προς στην ανοσοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση, η οποία μειώνει την ικανότητα επιβίωσης σε μια συστηματική αλλεργική αντίδραση. Παραδείγματα περιλαμβάνουν ασθενείς με αισθητά μειωμένη πνευμονική λειτουργία (χρονίως ή παροδικά), πτωχά ελεγχόμενο άσθμα, ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σημαντική αρρυθμία και μη ελεγχόμενη υπέρταση. Υπό ορισμένες συνθήκες, η ανοσοθεραπεία μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτούς με υπερευαισθησία σε δηλητήριο Υμενοπτέρων και καρδιακή νόσο που υποβάλλονται σε θεραπεία με β-αποκλειστή.

Μείωση του κινδύνου αναφυλαξίας σε ενέσιμη ανοσοθεραπεία

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 45: Η ενέσιμη ανοσοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται στο κατάλληλο περιβάλλον από κατάλληλα εκπαιδευμένους ιατρούς που γνωρίζουν τις διαδικασίες που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο της αναφυλαξίας και όπου η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της αναφυλαξίας να είναι εξασφαλισμένη. C

Ο κύριος κίνδυνος της ενέσιμης ανοσοθεραπείας είναι η αναφυλαξία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι θανατηφόρα, παρά τη βέλτιστη διαχείριση. Συνεπώς η ενέσιμη ανοσοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε ένα περιβάλλον, όπου η αναφυλαξία μπορεί να αναγνωρισθεί αμέσως και θα αντιμετωπίζεται από ιατρό κατάλληλα εκπαιδευμένο σε επείγουσα θεραπεία.

Πριν από την έναρξη της ενέσιμης ανοσοθεραπείας, ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της ανοσοθεραπείας, καθώς και τους τρόπους για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να γνωρίζει ότι, παρά τις κατάλληλες προφυλάξεις, αντιδράσεις μπορεί να συμβούν χωρίς προειδοποιητικά σημεία ή συμπτώματα. Η ενήμερη συγκατάθεση πρέπει να περιλαμβάνει μια συζήτηση για την πιθανότητα η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις, και αυτή η συζήτηση θα πρέπει να τεκμηριώνεται στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 46: Η αδρεναλίνη είναι η θεραπεία επιλογής για τις συστηματικές αντιδράσεις σε ανοσοθεραπεία. Στους παράγοντες κινδύνου για θανατηφόρο επεισόδιο αναφυλαξίας κατά την ανοσοθεραπεία περιλαμβάνεται η καθυστερημένη χορήγηση αδρεναλίνης. B

Ο ιατρός που χορηγεί τις ενέσεις ανοσοθεραπείας θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει και να θεραπεύσει τα πρώτα συμπτώματα και σημεία της αναφυλαξίας και να χορηγήσει επείγουσα θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Για περαιτέρω συζήτηση όσον αφορά στη θεραπεία της αναφυλαξίας, μπορείτε να δείτε στο "The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update".⁷ Η αδρεναλίνη είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για την αναφυλαξία.⁸ Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση αδρεναλίνης σε ασθενείς με αναφυλαξία. Είναι σημαντικό η χορήγηση αδρεναλίνης να γίνεται άμεσα κατά τη θεραπεία της αναφυλαξίας. Θάνατοι λόγω αναφυλαξίας συνήθως οφείλονται είτε σε καθυστερημένη χορήγηση αδρεναλίνης, είτε σε σοβαρές αναπνευ-

στικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές ή και στα δύο μαζί. Υδατικό διάλυμα αδρεναλίνης [1:1000 αραιώση, 0,2 έως 0,5 mL (0,01 mg/kg σε παιδιά και μέγιστο, 0,3 mg)] μπορεί να χορηγηθεί ανά 5 min, αν είναι απαραίτητο, για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της αρτηριακής πίεσης. Σημειώνεται πως οι φύσιγγες (αμπούλες) αδρεναλίνης που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι σε αυτή την αραιώση, έτοιμες για χορήγηση. Αν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο, το διάστημα μεταξύ των ενέσεων μπορεί να μειωθεί και να χορηγηθούν πιο συχνές ενέσεις.

Οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τα φαρμακολογικά οφέλη, τους κινδύνους, και τις οδούς χορήγησης της αδρεναλίνης, καθώς και τους πιθανούς λόγους σε έλλειψη θεραπευτικής ανταπόκρισης.^{7,9-11} Μελέτες σε παιδιά, που δεν είχαν αναφυλαξία, έχουν καταδείξει ότι τα επίπεδα αδρεναλίνης στο πλάσμα διαμορφώνονται σε υψηλότερα επίπεδα και ταχύτερα όταν η αδρεναλίνη χορηγείται ενδομυϊκά στον μηρό σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση στο χέρι.¹¹ Ενήλικες, οι οποίοι δεν αντιμετώπιζαν αναφυλαξία, μετά από ενδομυϊκή ένεση στον μηρό εμφάνισαν μέγιστες συγκεντρώσεις αδρεναλίνης στο πλάσμα σημαντικά υψηλότερες και ταχύτερα συγκριτικά με την αδρεναλίνη που ενίεται ενδομυϊκώς ή υποδοριώς στον άνω βραχίονα, παρά το παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ.¹⁰ Δεν είναι γνωστό αν και στην αναφυλαξία παρατηρείται το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ. Επίσης, για τη θεραπεία παρατεταμένης ή διφασικής αναφυλαξίας δεν είναι σαφές εάν το φαρμακοκινητικό προφίλ που παρατηρείται μετά από ενδομυϊκή χορήγηση στον μηρό προτιμάται σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση στον βραχίονα. Δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να αξιολογούν τη θέση χορήγησης της αδρεναλίνης κατά την αναφυλαξία σε ανοσοθεραπεία, όπου το αντιγόνο εισάγεται στον βραχίονα. Κατάλληλο προσωπικό, εξοπλισμός και φάρμακα θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα για τη θεραπεία της αναφυλαξίας. Προτεινόμενες δράσεις για τη μείωση του κινδύνου της αναφυλαξίας παρατίθενται στον πίνακα 5.

Σχήματα ανοσοθεραπείας και δόσεις

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 47: Η αρχική δόση της φάσης είναι συνήθως η 1000-πλάσια ή 10.000-πλάσια αραιώση της δόσης συντήρησης. D

Υπάρχουν δύο φάσεις της χορήγησης ανοσοθεραπείας: η αρχική φάση έναρξης ή ανόδου (build-up phase), όταν η δόση και η συγκέντρωση του αλλεργιογόνου αυξάνεται και η φάση συντήρησης (maintenance phase), κατά τη χρονική διάρκεια της οποίας ο ασθενής λαμβάνει μία θεραπευτικά αποτελεσματική δόση. Εάν το αρχικό διάλυμα είναι πολύ αραιό, ένας άσκοπος μεγάλος αριθμός ενέσεων θα χρειαστούν με αποτέλεσμα την καθυστέρηση επίτευξης της θεραπευτικά αποτελεσματικής δόσης. Από

άλλη πλευρά, εάν το αρχικό διάλυμα είναι πολύ πυκνό, ο ασθενής έχει αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει συστηματική αντίδραση. Κατά την επιλογή της αρχικής δόσης, οι περισσότεροι αλλεργιολόγοι αρχίζουν σε μια αραιώση της δόσης συντήρησης που είναι κατάλληλη με βάση την ευαισθησία του ασθενούς στα αλλεργιογόνα του εκχυλίσματος, η οποία, με τη σειρά της, βασίζεται στο ιστορικό και στη αντιδραστικότητα των δερματικών δοκιμασιών. Κοινές αραιώσεις έναρξης είναι 1:10.000 (vol/vol) ή 1:1.000 (vol/vol) του εκχυλίσματος συντήρησης.

Συχνότητα των ενέσεων ανοσοθεραπείας στη φάση έναρξης ανόδου

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 48: Η συχνότητα χορήγησης της ενέσιμης ανοσοθεραπείας με αλλεργιογόνο είναι γενικά από μία έως τρεις ενέσεις ανά εβδομάδα κατά τη φάση ανόδου στο κλασικό σχήμα (conventional). D

Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα για τη φάση έναρξης της ανοσοθεραπείας. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυξανόμενες δόσεις του αλλεργιογόνου με συχνότητα από μία έως τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτό το εβδομαδιαίο πρόγραμμα συνιστάται στα περισσότερα ένθετα μέσα στη συσκευασία των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων. Με αυτό το χρονοδιάγραμμα, ένας τυπικός ασθενής μπορεί να αναμένει την επίτευξη της δόσης συντήρησης σε 3 έως 6 μήνες, ανάλογα με την αρχική αραιώση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Είναι αποδεκτό πάντως να λαμβάνουν συχνότερα οι ασθενείς ενέσεις. Το διάστημα μεταξύ των ενέσεων είναι εμπειρικά καθορισμένο, αλλά θα μπορούσε να είναι πιο σύντομο, ως και μια ημέρα, χωρίς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων,¹² εάν υπάρχει ανάγκη να επιτευχθεί σύντομα η δόση συντήρησης (π.χ. πλησιάζει η περίοδος της εποχικής αλλεργίας) ή για πρακτικούς λόγους (π.χ., το πρόγραμμα του ασθενούς). Εναλλακτικά, επιταχυνόμενα χρονοδιαγράμματα θεραπείας, όπως ταχεία (rush) ή πρωτόκολλα «ομάδας» (cluster), μπορεί χρησιμοποιηθούν ώστε να επιτευχθεί ταχύτερα η δόση συντήρησης. Αυτά τα ταχύτερα δοσολογικά σχήματα συζητούνται παρακάτω στις θέσεις ομοφωνίας από 52 μέχρι 55. Τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της φάσης ανόδου συνήθως αποτελούνται από αραιώσεις υποδεκαπλάσιες του εκχυλίσματος συντήρησης, κατά τρεις ως τέσσερις φορές. Ο όγκος της δόσης γενικά αυξάνεται με ρυθμό που εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων: (1) της ευαισθησίας του ασθενούς στο εκχύλισμα, (2) το ιστορικό προηγούμενων αντιδράσεων κατά την ανοσοθεραπεία, και (3) τη συγκέντρωση του εκχυλίσματος (με μικρότερες ποσοστιαίες αυξήσεις να γίνονται στις υψηλές συγκεντρώσεις). Στην περίπτωση της ανοσοθεραπείας στα Υμενόπτερα, ο στόχος είναι να επιτευχθεί μία δόση συντήρησης των 100 μg

από κάθε δηλητήριο. Στους ασθενείς αυτούς αναμένεται να ανέχονται σχετικά μεγάλες τοπικές αντιδράσεις, κάτι που μπορεί να μη θεωρείται αποδεκτό για την ανοσοθεραπεία σε αεροαλλεργιογόνα.

Προσαρμογή δόσεων σε συστηματικές αντιδράσεις κατά την ανοσοθεραπεία

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 49: Μετά από μια συστηματική αντίδραση, η δόση του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου της ανοσοθεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατάλληλα, εφόσον η ανοσοθεραπεία πρόκειται να συνεχιστεί. D

Εάν υπάρξει μια συστηματική αντίδραση, είναι σύνηθες να μειώνεται η επόμενη δόση ή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοθεραπείας, ειδικά εάν η αντίδραση ήταν σοβαρή. Αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για την προσαρμογή της δόσης μετά από μια συστηματική αντίδραση, πολλοί αλλεργιολόγοι μειώνουν τη δόση σε προηγούμενη καλά ανεκτή δόση ή και σε ακόμη μικρότερη, εάν η αντίδραση ήταν σοβαρή. Μόλις ο ασθενής ανεχθεί τη μειωμένη δόση, μπορεί να επιχειρηθεί μια προσεκτική αύξηση. Είναι σημαντικό για τον ιατρό που συνταγογράφησε την ανοσοθεραπεία να επανεξετάσει την πορεία της για να καθοριστεί αν η σχέση κινδύνου/οφέλους δικαιολογεί τη συνέχισή της. Αν υπάρχουν επαναλαμβανόμενες συστηματικές αντιδράσεις κατά τη δόση συντήρησης, μια επιλογή είναι να μειωθεί η δόση συντήρησης, αρκεί να είναι αρκετά υψηλή ώστε να ωφελεί τον ασθενή.

Μειώσεις σε περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 50: Ανοσοθεραπεία που πραγματοποιείται σε διάρκεια περιόδου, κατά την οποία ο ασθενής εκτίθεται σε αυξημένα επίπεδα των αλλεργιογόνων στα οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συστηματικής αντίδρασης. Ωστόσο, αν και στοιχεία έρευνας έχουν επισημάνει αυτή την κατάσταση ως έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρές αντιδράσεις, πολλές δημοσιευμένες μελέτες δεν έχουν συσχετίσει την εποχή γυρεοφορίας και τις συστηματικές αντιδράσεις. C

Ενέσεις ανοσοθεραπείας, οι οποίες χορηγούνται την εποχή κατά την οποία ο ασθενής εκτίθεται σε αυξημένα επίπεδα του αλλεργιογόνου στο οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος, ενδέχεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συστηματικής αντίδρασης, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής εμφανίζει έξαρση των συμπτωμάτων και, ειδικότερα, των συμπτωμάτων του άσθματος. Ως εκ τούτου, είναι λογικό τη συγκεκριμένη εποχή ο θεράπων ιατρός να αποφασίζει τη μη αύξηση ή ακόμα και τη μείωση της δόσης του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου ανοσοθεραπείας ειδικά αν

τα συμπτώματα του ασθενούς δεν ελέγχονται επαρκώς. Ωστόσο, δύο μεγάλες μελέτες δεν έδειξαν αύξηση της πιθανότητας συστηματικής αντίδρασης την εποχή της γυρεοφορίας. Η πρώτη ήταν μια προοπτική μελέτη 4578 ασθενών που έλαβαν 346.251 ενέσεις ανοσοθεραπείας.¹³ Δεν υπήρξε άμεση σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της γύρης στην ατμόσφαιρα και της εμφάνισης των συστηματικών αντιδράσεων. Βρέθηκε ωστόσο μια συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των συστηματικών αντιδράσεων και των μέσων μηνιαίων μετρήσεων των μυκήτων από τον Αύγουστο έως τον Οκτώβριο. Η δεύτερη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1976–1989 και αφορούσε 513.368 ενέσεις, δεν σημείωσε αύξηση σε συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της εποχής της γυρεοφορίας των γρασιδιών και της αμβροσίας μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν ανοσοθεραπεία σε γρασίδι ή αμβροσία, αντίστοιχα.¹⁴ Ως εκ τούτου, αν και μερικοί ιδιαίτερα ευαίσθητοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της εποχής της γυρεοφορίας, οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης.

Προσαρμογές της δόσης σε καθυστέρηση

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 51: Δεν υπάρχουν αναδρομικά ή προοπτικά δημοσιευμένα στοιχεία που να υποστηρίζουν την τροποποίηση των δόσεων της ανοσοθεραπείας λόγω χρονικής καθυστέρησης κατά τη διάρκεια της φάσης ανόδου ή της φάσης συντήρησης. Ωστόσο, είναι σύνηθες να μειώνεται η δόση της ανοσοθεραπείας όταν παραταθεί το διάστημα μεταξύ των ενέσεων. D

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες με τεκμηρίωση, για την προσαρμογή της δόσης όταν έχουν χαθεί δόσεις ανοσοθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της φάσης ανόδου συνηθίζεται να επαναλαμβάνεται ή ακόμα και να μειώνεται η δόση της ανοσοθεραπείας αν υπήρξε σημαντική χρονική καθυστέρηση μεταξύ των ενέσεων. Αυτό μπορεί να εξαρτάται από: (1) τη συγκέντρωση του εκχυλίσματος ανοσοθεραπείας που πρόκειται να χορηγηθεί, (2) αν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό συστηματικών αντιδράσεων και (3) από τον βαθμό καθυστέρησης από τον καθορισμένο χρόνο και συγκεκριμένα μεγαλύτεροι χρόνοι καθυστέρησης από την τελευταία ένεση χρειάζονται μεγαλύτερη μείωση της δόσης που θα χορηγηθεί. Μια πιλοτική μελέτη παρατήρησης από 16 πρωτόκολλα προσαρμογής της ανοσοθεραπείας σε περίπτωση χαμένης δόσης παρουσιάζει και τη μεγάλη ποικιλία των πρακτικών που χρησιμοποιούνται.¹⁵ Σ' αυτή τη μελέτη υπολόγιζαν τον χρόνο καθυστέρησης οι μισοί από την ημερομηνία της τελευταίας δόσης που έλαβε ο ασθενής και άλλοι μισοί από την ημέρα της χαμένης προγραμματισμένης δόσης. Ο συγγραφέας σημειώνει ότι μια σταδιακή μείωση (η καθυστέρηση υπολογιζόταν από την ημέρα της χαμένης

Πίνακας 5. Προτεινόμενος εξοπλισμός και φάρμακα για τη θεραπεία συστηματικής αντίδρασης σε ανοσοθεραπεία. Κατάλληλος εξοπλισμός και επαρκή φάρμακα θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, όταν αυτή συμβεί. Τα παρακάτω είναι προτεινόμενος εξοπλισμός και φάρμακα για τη διαχείριση των συστηματικών αντιδράσεων της ανοσοθεραπείας. Τροποποιήσεις στην παρούσα προτεινόμενη λίστα μπορεί να γίνουν με βάση τον αναμενόμενο χρόνο απόκρισης των ιατρικών υπηρεσιών σε έκτακτη ανάγκη και τις δεξιότητες διαχείρισης των αεραγωγών από τον ιατρό:

- Στηθοσκόπιο και πιεσόμετρο
- Επίδεσμος αιμόστασης (tourniquet), σύριγγες, υποδερμικές βελόνες, και ενδοφλέβιοι καθετήρες (π.χ. 14–18 gauge)
- Υδατικό διάλυμα αδρεναλίνης HCL 1:1,000 βάρος/όγκο
- Εξοπλισμός για τη χορήγηση οξυγόνου με μάσκα
- Σετ για ενδοφλέβια χορήγηση υγρών
- Αντι-ισταμινικό ενέσιμο (δεύτερης γραμμής θεραπευτικοί παράγοντες για την αναφυλαξία, αλλά τα H1 και H2 αντι-ισταμινικά βοηθούν καλύτερα από ό,τι το καθένα μόνο του)
- Κορτικοστεροειδή για ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση (δεύτερης γραμμής θεραπευτικοί παράγοντες για την αναφυλαξία)
- Εξοπλισμός για τη διατήρηση ανοιχτών αεραγωγών, κατάλληλος με βάση την εμπειρία και την ικανότητα του επιβλέποντος ιατρού και
- Γλυκαγόνη διαθέσιμη για ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές

Για μια λεπτομερή λίστα των συνιστώμενων σε εξοπλισμό και φάρμακα για τη θεραπεία της αναφυλαξίας, δείτε Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:477–480, e1–42.

δόσης) αρχίζοντας στις τρεις εβδομάδες αργοπορίας στη φάση ανόδου (μείωση μίας δόσης ανά εβδομάδα καθυστέρησης) και μία εβδομάδα καθυστέρησης στη φάση συντήρησης βρίσκεται στο ενδοτεταρτημοριακό διάστημα σε όλα τα παραπάνω πρωτόκολλα.

Σχήματα ανοσοθεραπείας «Ομάδας» (Cluster schedules)

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 52: Με την ανοσοθεραπεία «ομάδας» (cluster), δύο ή περισσότερες ενέσεις χορηγούνται ανά επίσκεψη για την επίτευξη της δόσης συντήρησης ταχύτερα από ό,τι με τα κλασικά σχήματα (conventional). C

Τα σχήματα cluster σχεδιάστηκαν για να επιταχύνουν τη φάση ανόδου της ανοσοθεραπείας. Το σχήμα cluster συνήθως χαρακτηρίζεται από επισκέψεις μία ή δύο φορές την εβδομάδα για τη χορήγηση ενέσεων ανοσοθεραπείας σε ένα σχήμα με λιγότερες συνολικά ενέσεις συγκριτικά με τον αριθμό που χρησιμοποιείται στη κλασική ανοσοθεραπεία. Στο σχήμα cluster δύο ή περισσότερες ενέσεις

χορηγούνται ανά επίσκεψη σε μη συνεχόμενες ημέρες. Οι ενέσεις τυπικά δίνονται ανά 30 min χρονικά διαστήματα, αλλά μεγαλύτερα διαστήματα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε ορισμένα πρωτόκολλα. Αυτό το σχήμα μπορεί να επιτρέψει σε έναν ασθενή να φθάσει σε δόση συντήρησης σε μικρότερο χρονικό διάστημα όπως 4 εβδομάδες. Ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση των συμπτωμάτων σύντομα μετά την επίτευξη της δόσης συντήρησης με τη χρήση σχημάτων cluster.^{16,17}

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 53: Μελέτες ανοσοθεραπείας με ένα αλλεργιογόνο χρησιμοποιώντας σχήμα cluster, έδειξαν παρόμοια ή αυξημένη συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με την ανοσοθεραπεία με τα συμβατικά σχήματα. A

Το σχήματα cluster συνδέονται με ίδια¹⁷⁻¹⁹ ή αυξημένη συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με την ανοσοθεραπεία που χορηγείται με πιο συμβατικά χρονοδιαγράμματα. Οι περισσότερες μελέτες που συγκρίνουν την ασφάλεια των σχημάτων cluster με τα κλασικά σχήματα χρησιμοποιούν ένα αλλεργιογόνο.^{20,21} Σε ένα άρθρο ανασκόπησης που ανέλυσε 29 μελέτες που χρησιμοποιούσαν σχήματα cluster με δηλητήριο Υμενοπτερών ή αεροαλλεργιογόνα, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η βέλτιστη ανοχή σε σχήματα cluster συνδέεται με: (1) τη χρήση προθεραπείας (αντι-ισταμινικό), (2) τη χρήση ενός παρασκευάσματος βραδείας αποδέσμευσης, (3) τη χρήση όχι περισσότερο από 4 χορηγήσεων ανά επίσκεψη, (4) χρήση 4–6 cluster συνολικά και (5) χορήγηση από 1 έως 2 cluster ανά εβδομάδα.²¹ Η ανασκόπηση σημειώνει επίσης ότι το σχήμα των δύο ομάδων ενέσεων την εβδομάδα μπορεί να σχετίζεται με λιγότερο δυσμενείς επιπτώσεις από ό,τι το σχήμα μία φορά την εβδομάδα με βάση τη στατιστικά σημαντική διαφορά συστηματικών αντιδράσεων σε δύο ξεχωριστές μελέτες cluster χορήγησης γύρης γρασιδιών με σχεδόν πανομοιότυπα πρωτόκολλα, που διέφεραν στη συχνότητα των clusters. Στη χρήση τους μία φορά την εβδομάδα οι συστηματικές αντιδράσεις ήταν 33% στην ομάδα με προθεραπεία σε σχέση με το 79% στην ομάδα χωρίς προθεραπεία. Οι συστηματικές αντιδράσεις στο σχήμα με χορήγηση ομάδας ενέσεων δύο φορές την εβδομάδα ήταν 18% στην ομάδα με προθεραπεία έναντι 22% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εμφάνιση τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων θα μπορούσε να μειωθεί με προθεραπεία με αντι-ισταμινικό.

Ταχεία σχήματα (Rush schedules)

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 54: Τα ταχεία σχήματα (rush) μπορούν να επιτύχουν τη δόση συντήρησης πιο γρήγορα από ό,τι τα εβδομαδιαία σχήματα. A

Τα ταχεία σχήματα είναι γρηγορότερα από τα σχήματα cluster. Μια πρώτη μελέτη χρησιμοποίησε ένα σχήμα

που επιτρέπει στους ασθενείς να επιτύχουν τη δόση συντήρησης μέσα σε 6 ημέρες, ωστόσο, οι ασθενείς ήταν υποχρεωμένοι να παραμένουν στο νοσοκομείο.²² Καθώς αποκτήθηκε εμπειρία με τις επιταχυνόμενες μορφές ανοσοθεραπείας, αναπτύχθηκαν σχήματα με σκοπό την ταχύτερη άνοδο στη δόση συντήρησης.^{3,23-25} Το πλέον επιταχυνόμενο σχήμα που έχει περιγραφεί για αεροαλλεργιογόνα (με χρήση υδατικών διαλυμάτων) περιλαμβάνει τη χορήγηση 7 ενέσεων μέσα σε 4 ώρες.²⁶ Υπερταχεία σχήματα ανοσοθεραπείας έχουν περιγραφεί σε υπεραισθησία σε δηλητήριο υμενοπτέρων, τα οποία επιτυγχάνουν δόση συντήρησης σε μόλις 3,5 έως 4 ωρών.²⁷⁻²⁹ Το πλεονέκτημα σε ένα ταχύ σχήμα είναι ότι επιτρέπει στους ασθενείς να επιτύχουν τη θεραπευτικά αποτελεσματική δόση συντήρησης γρηγορότερα από ό,τι με ένα συμβατικό σχήμα. Ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει συμπτωματική βελτίωση λίγο μετά την επίτευξη της δόσης συντήρησης με τη χρήση ταχέων σχημάτων.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 55: Ταχεία σχήματα με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο συστηματικών αντιδράσεων. Ωστόσο, ταχεία σχήματα για τη χορήγηση δηλητηρίου υμενοπτέρων δεν έχουν συσχετιστεί με παρόμοια υψηλή συχνότητα εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων. Α

Το πλεονέκτημα της ανοσοθεραπείας με ταχεία σχήματα είναι ότι η θεραπευτική δόση συντήρησης επιτυγχάνεται με λιγότερες επισκέψεις σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων. Σε μια ανασκόπηση η συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων με ταχεία σχήματα κυμαινόταν από 15% έως 100% σε ασθενείς, οι οποίοι δεν έλαβαν προθεραπεία, και από 3% έως 79% σε ασθενείς που έλαβαν προθεραπεία.²⁰ Σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που συνέκρινε την επίδραση της προθεραπείας σε ταχύ σχήμα, συστηματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 27% των ασθενών υπό προθεραπεία έναντι 73% των ασθενών με εικονικό φάρμακο προθεραπείας.¹¹ Οι περισσότερες αντιδράσεις στην ταχεία ανοσοθεραπεία δεν είναι σοβαρές και η συνηθέστερη συστηματική αντίδραση είναι συνήθως flushing.²⁶ Οι συστηματικές αντιδράσεις σε ταχεία ανοσοθεραπεία (με υδατικά διαλύματα) έχουν αναφερθεί να εμφανίζονται μέχρι και 2 ώρες μετά την τελική ένεση. Για τον λόγο αυτόν, ασθενείς που έλαβαν ταχεία ανοσοθεραπεία, θα πρέπει να παραμείνουν κάτω από την επίβλεψη ιατρού για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αναμονής από το συνηθισμένο 30λεπτο που συνιστάται στα συμβατικά προγράμματα (π.χ. 1,5-3 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου της ανοσοθεραπείας).

Τα ταχεία σχήματα για τη χορήγηση δηλητηρίου υμενοπτέρων γενικά δεν σχετίζονται με ανάλογη υψηλή συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων.^{27,29-31} Υπήρξαν

κάποια αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της ταχείας ανοσοθεραπείας με δηλητήριο από μυρμήγκια fire-ant. Μια μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας που έλαβε προθεραπεία και ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ενός διήμερου ταχέος σχήματος. Σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο ίδιο ιατρικό κέντρο, το 24% των ασθενών παρουσίασε συστηματική αντίδραση κατά τη διάρκεια ενός μονοήμερου ταχέος σχήματος, που δεν περιλάμβανε προθεραπεία.³²

Προθεραπεία και συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται στην ανοσοθεραπεία

Προθεραπεία και εβδομαδιαία ανοσοθεραπεία

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 56: η προθεραπεία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των συστηματικών αντιδράσεων που προκαλούνται κατά τη κλασική ανοσοθεραπεία. Α

Υπάρχει ανησυχία ότι τα αντι-ισταμινικά, αν ληφθούν πριν από την ένεση ανοσοθεραπείας στη φάση ανόδου ενός κλασικού σχήματος, μπορεί να καλύψουν μια μικρή αντίδραση που θα μπορούσε να προ-ειδοποιήσει τον επιβλέποντα ιατρό για μια επικείμενη συστηματική αντίδραση. Ωστόσο, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη κατέδειξε ότι η προθεραπεία μείωσε τη συχνότητα σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων που προκαλούνται κατά την κλασική ανοσοθεραπεία και αύξησε το ποσοστό των ασθενών που έφθανε σε δόση συντήρησης.³³ Σε post hoc ανάλυση μελέτης, ειδικά σχεδιασμένης για τη διερεύνηση της επίδρασης της ομαλιζουμάμπης στην ανοχή της cluster ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, υπήρξε μια παρόμοια συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν προθεραπεία με αντι-ισταμινικό σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν. Ωστόσο η χρήση των αντι-ισταμινικών δεν ήταν τυχαίοποιημένη, αλλά βασιζόταν περισσότερο στην κρίση του ιατρού.³⁴ Έτσι οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζουν συστηματικές αντιδράσεις παρά τη προθεραπεία με αντι-ισταμινικό. Επειδή πολλοί ασθενείς λαμβάνουν αντι-ισταμινικό ως μέρος της συνολικής θεραπείας της αλλεργίας τους, είναι σημαντικό να καθοριστεί εάν έχουν λάβει προθεραπεία κατά την ημέρα της ανοσοθεραπείας για τη συνοχή στην ερμηνεία των αντιδράσεων. Επίσης πιθανόν να είναι θεμιτό, είτε να λαμβάνουν σταθερά το αντι-ισταμινικό τους ή να το αποφεύγουν σταθερά κατά τις μέρες κατά τις οποίες λαμβάνουν ανοσοθεραπεία. Άλλες προσπάθειες για τη μείωση της εμφάνισης των συστηματικών αντιδράσεων, όπως η προσθήκη αδρεναλίνης στο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας ή η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών, δεν δικαιολογούνται και θα μπορούσαν να καθυστερήσουν την εκδήλωση μιας συστηματικής αντίδρασης πέραν του χρόνου αναμονής, κατά τον οποίο ο

ασθενής βρίσκεται στο γραφείο του ιατρού, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο.

Προθεραπεία με επιταχυνόμενα σχήματα ανοσοθεραπείας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 57: Προθεραπεία πριν cluster (ομάδας) και rush (ταχεία) σχήματα σε αεροαλλεργιογόνα ενδέχεται να μειώσει το ποσοστό των συστηματικών αντιδράσεων. Η θεραπεία συνδυασμού είναι αποτελεσματική στη μείωση των συστηματικών και τοπικών αντιδράσεων κατά τη φάση ανόδου σε σχήματα επιταχυνόμενης ανοσοθεραπείας. Α

Αντι-ισταμινικά (από το στόμα). Τα από του στόματος αντι-ισταμινικά έχουν αποδειχθεί να είναι αποτελεσματικά στη μείωση των τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια ταχέων σχημάτων ανοσοθεραπείας VIT (venom immunotherapy – ανοσοθεραπεία σε δηλητήριο υμενοπτέρων).³⁵ Η προθεραπεία με ένα μη κατασταλτικό αντι-ισταμινικό (λοραταδίνη) δύο ώρες πριν από την πρώτη ένεση σε κάθε επίσκεψη μείωσε τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συστηματικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια cluster ανοσοθεραπείας σε εκχύλισμα γύρης σημύδας ή γρασιδιού. Αν και η συχνότητα συστηματικών αντιδράσεων σε rush VIT σχήματα είναι συνήθως χαμηλή,^{27, 29-31} ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η προσθήκη των αντι-ισταμινικών μείωσε τη συχνότητα των συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με placebo.³⁵ Τα αντι-ισταμινικά επίσης μείωσαν τη συχνότητα των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων (large local reactions, LLR) κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες ανοσοθεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αν και η προσθήκη της ρανιτιδίνης σε τερφεναδίνη δεν παρέχει πρόσθετο όφελος σε σύγκριση με τερφεναδίνη μόνη της.³⁵ Δύο επιπλέον μελέτες rush έδειξαν ότι η προθεραπεία με αντι-ισταμινικά σε VIT μείωσε τη συχνότητα των LLR και των δερματικών συμπτωμάτων κνησμού, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος αλλά δεν μείωσε τη συχνότητα των αντιδράσεων σε αναπνευστικό, γαστρεντερικό ή καρδιαγγειακό. Τέλος, μια αναδρομική μελέτη ανέφερε ότι η προθεραπεία με τερφεναδίνη κατά τη ταχεία VIT θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, επειδή η ομάδα με προθεραπεία είχε λιγότερες συστηματικές αντιδράσεις σε φυσικούς νυγμούς και σε νυγμούς προκλήσεων σε διάστημα 3 ετών.³⁶ Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε προοπτική μελέτη.³⁷ Η επίδραση των αντι-ισταμινικών στη μείωση τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων σε συμβατικά σχήματα είναι λιγότερο τεκμηριωμένη. Η προθεραπεία με αντι-ισταμινικά μείωσε τη συχνότητα των σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων σε μια μελέτη με κλασικό σχήμα ανόδου.³³ Η επίδραση των αντι-ισταμινικών από του στόματος στις LLR σε αυτή τη μελέτη δεν αναφέρθηκε, αν και η ομάδα με προθεραπεία

με αντι-ισταμινικό επιτύγχανε συχνότερα τον στόχο της δόσης συντήρησης. Καμία άλλη μελέτη δεν έχει αναφέρει την επίδραση των αντι-ισταμινικών σε LLRs ή συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της φάσης ανόδου ή της φάσης συντήρησης κατά την κλασική ανοσοθεραπεία. Για τη VIT, η προθεραπεία με αντι-ισταμινικά σε κλασικό σχήμα δεν μείωσε το ποσοστό των LLR κατά τη διάρκεια της μηνιαία δόσης συντήρησης ενώ μείωσε τις LLR κατά τη φάση ανόδου.³⁵

Ανταγωνιστές λευκοτριενίων. Μια πιλοτική μελέτη δείχνει ότι η προθεραπεία με μοντελουκάστη καθυστερεί την έναρξη και μειώνει το μέγεθος των τοπικών αντιδράσεων κατά τη rush VIT, αλλά καμία ελεγχόμενη μελέτη δεν έχει διερευνήσει την επίδραση των ανταγωνιστών λευκοτριενίων στη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών αντιδράσεων.

Συνδυαστική προθεραπεία. Συνδυασμό προθεραπείας με κετοτιφαίνιο, μεθυλπρεδνιζολόνη και θεοφυλλίνη που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια ενός τριήμερου rush σχήματος ανοσοθεραπείας σε αεροαλλεργιογόνα μείωσε τη συχνότητα των συστηματικών αντιδράσεων.³⁸ Η προθεραπεία με πρεδνιζολόνη, ενός ανταγωνιστή των H1 υποδοχέων ισταμίνης και ενός ανταγωνιστή των H2 υποδοχέων ισταμίνης, πριν τη rush ανοσοθεραπεία σε αεροαλλεργιογόνα μείωσε τον κίνδυνο συστηματικής αντίδρασης από περίπου 73% σε 27% των ασθενών. Η συχνότητα εκδήλωσης τοπικών αντιδράσεων μειώθηκε, όπως επίσης και το μέγεθος του ερυθήματος, αλλά όχι του πομφού.

Επειδή ο κίνδυνος μιας συστηματικής αντίδρασης σε ταχεία (rush) σχήματα με δηλητήριο Υμενοπτέρων είναι σχετικά χαμηλός, η προθεραπεία ρουτίνας συνήθως δεν είναι απαραίτητη. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την αποσαφήνιση του κινδύνου σε ταχεία (rush) σχήματα με δηλητήριο από fire-ant και η προθεραπεία θα μπορούσε να αποτελεί επιλογή.

Ομαλιζουμάμπη σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 58: Η προθεραπεία με ομαλιζουμάμπη έχει δείχθει ότι βελτιώνει την ασφάλεια και την ανοχή της ανοσοθεραπείας σε cluster και rush σχήματα ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με μέτρια επίμονο άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα. Επιπροσθέτως, η ομαλιζουμάμπη, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην περαιτέρω βελτίωση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με την ανοσοθεραπεία μόνη της. Α

Ομαλιζουμάμπη, η οποία χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία δύο εβδομάδες πριν και κατά τη διάρκεια της εποχής ανθοφορίας των γρασιδιών, συγκρίθηκε

με την ανοσοθεραπεία μόνη της. Η συνδυαστική θεραπεία βελτιώσε τα συμπτώματα και τον έλεγχο του άσθματος, με τους περισσότερους ασθενείς να αναφέρουν καλή ή εξαιρετική αποτελεσματικότητα.³⁹ Επιπλέον, η ομαλιζουμάμπη προστιθέμενη στις δόσεις συντήρησης της ανοσοθεραπείας με γύρη σημύδας και γρασιδιών οδήγησε σε μειωμένη χρήση φαρμάκων κατ' επίκληση και μείωση συνολικά των ημερών με συμπτώματα σε σύγκριση με την ομαλιζουμάμπη ή την ανοσοθεραπεία μόνη της.⁴⁰ Εκτός από τη βελτίωση των συμπτωμάτων, η ομαλιζουμάμπη έχει επίσης αποδειχθεί πως μειώνει τις συστηματικές αντιδράσεις κατά την ταχεία ανοσοθεραπεία. Η χρήση της ομαλιζουμάμπης 9 εβδομάδες πριν και σε συνδυασμό με ταχεία ανοσοθεραπεία σε αμβροσία βελτίωσε το σκορ συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της εποχής της αμβροσίας σε σύγκριση με την ανοσοθεραπεία μόνο. Επιπλέον, η προθεραπεία ομαλιζουμάμπης κατέληξε σε 5-πλάσια μείωση του κινδύνου αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια του ταχέως σχήματος ανοσοθεραπείας.⁴¹

Μια προοπτική μελέτη εξέτασε την επίδραση 16 εβδομάδων θεραπείας με ομαλιζουμάμπη ή με εικονικό φάρμακο για τη συχνότητα των συστηματικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια ενός cluster σχήματος ανοσοθεραπείας σε 248 άτομα με άσθμα.⁴¹ Τα άτομα που επιλέχθηκαν έπρεπε να έχουν πολυετές άσθμα, που δεν ήταν καλά ελεγχόμενο (παρά τη λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και να είναι ευαίσθητα σε γάτα, σκύλο, και/ή άκαρι σκόνης. Μετά από 13 εβδομάδες προθεραπείας με ομαλιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς έλαβαν ανοσοθεραπεία σε 1, 2 ή 3 αλλεργιογόνα (γάτα, σκύλος, και ακάρεα σκόνης) μέσω ενός σχήματος cluster 4-εβδομάδων, η οποία επικαλύφθηκε με συνεχιζόμενη χορήγηση ομαλιζουμάμπης/εικονικού φαρμάκου για 3 εβδομάδες. Ακολούθησε σχήμα συντήρησης για διάστημα 7 εβδομάδων κατά το οποίο η ομαλιζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο δεν δόθηκε. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η προθεραπεία ομαλιζουμάμπης μείωσε το ποσοστό των συστηματικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της cluster ανοσοθεραπείας από 26,2% σε 13,5%. Δεν υπήρχαν συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης.

Έχουν υπάρξει μερικές αναφορές περιστατικών, οι οποίες αφορούν σε ασθενείς με αλλεργία σε δηλητήριο μέλισσας που δεν ήταν σε θέση να ανεχθούν VIT λόγω αναφυλαξίας, αλλά στη συνέχεια ήταν σε θέση να ανεχτούν τη VIT με ομαλιζουμάμπη.^{42,43} Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι θα μπορούσε η ομαλιζουμάμπη να βελτιώνει την ανοχή της VIT σε ασθενείς με μαστοκυττάρωση.^{44,45} Αν και η ομαλιζουμάμπη δεν έχει εγκριθεί ως προθεραπεία σε ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνο, σ' αυτές τις περιπτώσεις η χρήση της ομαλιζουμάμπης θα μπορούσε να είναι επωφελής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Θα πρέπει

να σημειωθεί ότι η ομαλιζουμάμπη έχει συσχετισθεί με αναφυλαξία σε 0,09% έως 0,2% των ασθενών.^{46,47}

Χρονοδιαγράμματα δόσεων συντήρησης

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 59: Όταν ένας ασθενής φθάνει σε δόση συντήρησης, το διάστημα μεταξύ των ενέσεων μπορεί προοδευτικά να αυξηθεί μέχρι του μεσοδιαστήματος 4 εβδομάδων για τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και μέχρι 8 εβδομάδων για το δηλητήριο υμενοπτέρων, ανάλογα με την ανοχή. Μερικά άτομα μπορεί να ανέχονται και μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των δόσεων συντήρησης. **A**

Μόλις ένας ασθενής, ο οποίος λαμβάνει ανοσοθεραπεία σε εισπνεόμενο αλλεργιογόνο, φτάσει σε δόση συντήρησης, συνιστάται ένα διάστημα από 2 έως 4 εβδομάδες μεταξύ των ενέσεων, εφόσον διατηρείται η κλινική βελτίωση. Μερικά άτομα μπορεί να ανέχονται και μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων συντήρησης. Το διάστημα μεταξύ των ενέσεων με δηλητήριο υμενοπτέρων μπορεί να αυξηθεί με ασφάλεια έως 8 εβδομάδες ή ακόμα και 3 μήνες σε ορισμένους ασθενείς χωρίς απώλεια αποτελεσματικότητας. Αν και μελέτες έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα σε τρίμηνα διαστήματα,⁴⁸⁻⁵⁰ εξάμηνα διαστήματα μεταξύ των ενέσεων οδήγησαν σε αύξηση των αντιδράσεων σε φυσικό νυγμό.⁵¹ Για την ανοσοθεραπεία σε fire-ant δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα πέρα από τα τυπικά διαστήματα των δόσεων συντήρησης. Σε άλλους ασθενείς, μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, λιγότερες αντιδράσεις ή και τα δύο μπορεί να συμβούν με μικρότερα διαστήματα μεταξύ των ενέσεων. Ως εκ τούτου το διάστημα μεταξύ των ενέσεων ανοσοθεραπείας με αλλεργιογόνο θα πρέπει να εξατομικεύεται, ώστε να παρέχει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τον κάθε ασθενή.

Τεχνικές έγχυσης

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 60: Στην ανοσοθεραπεία οι ενέσεις με εκχύλισμα αλλεργιογόνων θα πρέπει να γίνονται με βαθμονομημένη μικρού όγκου σύριγγα με μια 26 έως 27-gauge και 1/2 ή 3/8-ιντσών μη αφαιρούμενη βελόνα. **C**

Η ανοσοθεραπεία πρέπει να χορηγείται με μία σύριγγα 26–27-gauge που φέρει μη αφαιρούμενη βελόνα 1/2–3/8 ιντσών. Σύριγγες ειδικά σχεδιασμένες για ανοσοθεραπεία είναι διαθέσιμες από τις ιατρικές εταιρείες εφοδιασμού. Παρά το γεγονός ότι οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές από τη Διοίκηση Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας (Occupational Safety and Health Administration, USA) επιβάλλουν τη χρήση της βελόνων ασφαλείας σε ενέσεις ανοσοθεραπείας, πρόσφατες δημοσιεύσεις δείχνουν μια δυνητική αύξηση σε τυχαία τσιμπήματα με τη

χρήση βελόνων ασφαλείας σε σύγκριση με τις καθιερωμένες σύριγγες.⁵²⁻⁵⁴

Αντιγόνα από διαφορετικά φιαλίδια δεν θα πρέπει να συνδυάζονται σε μία σύριγγα.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 61: Η ένεση πρέπει να χορηγείται υποδορίως στο πλευρικό ή οπίσθιο τμήμα του βραχίονα. D

Η ενέσιμη ανοσοθεραπεία πρέπει να χορηγείται υποδορίως. Οι υποδόριες ενέσεις έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας «δεξαμενής» αλλεργιογόνου του εκχυλίσματος ανοσοθεραπείας που απορροφάται αργά. Απορρόφηση που είναι ταχεία, όπως μετά από μία ενδομυϊκή ένεση, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια συστηματική αντίδραση. Το δέρμα πρέπει να πιάνεται και να αναστηλώνεται από τον μυ, ώστε να αποφευχθεί ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση και να αυξηθεί η πρόσβαση στους υποδόριους ιστούς. Κάθε ένεση ανοσοθεραπείας θα πρέπει να γίνεται στο οπίσθιο τμήμα του μεσαίου τριτημορίου του βραχίονα στη διασταύρωση του δελτοειδούς και του τρικέφαλου μυός. Αυτή η θέση τείνει να έχει μεγαλύτερη ποσότητα υποδόριου ιστού από τις παρακείμενες περιοχές. Το δέρμα θα πρέπει να είναι καθαρισμένο με βαμβάκι εμποτισμένο σε οινόπνευμα πριν από την ένεση ανοσοθεραπείας. Αυτό δεν αποστειρώνει την περιοχή, αλλά απομακρύνει τον κίνδυνο μόλυνσης από την επιφάνεια του δέρματος. Η σύριγγα μπορεί να αναρροφηθεί, ως ένα επιπλέον βήμα ασφαλείας, για να ελέγχουμε την επιστροφή αίματος πριν από την ένεση. Έχει συζητηθεί αν η αναρρόφηση της σύριγγας είναι ένα αναγκαίο βήμα. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC, USA) και οι «Γενικές συστάσεις για την ανοσοποίηση της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις Πρακτικές ανοσοποίησης» δεν υποστηρίζει ή προτείνει την αναρρόφηση, δηλώνοντας ότι «...η αναρρόφηση πριν την ένεση των εμβολίων ή τοξοειδών (δηλαδή, η ενέργεια να τραβηχτεί προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας μετά την εισαγωγή της βελόνας και πριν από την ένεση) δεν απαιτείται, επειδή κανένα μεγάλο αιμοφόρο αγγείο δεν υπάρχει στις συστώμενες θέσεις της ένεσης».⁵⁵

Μια αναδρομική μελέτη δεν ανέφερε επεισόδια αναρρόφησης του αίματος να σημειώνονται από «έμπειρες νοσηλεύτριες ανοσοθεραπείας» που ρωτήθηκαν αν «είχαν δει ποτέ αίμα στη σύριγγα μετά από την αναρρόφηση» κατά τα προηγούμενα τρία χρόνια σε 25.285 ενέσεις ανοσοθεραπείας και 3540 εμβολιασμούς.⁵⁶ Για την αποφυγή σφάλματος ανάκλησης της πληροφορίας, έγινε και προοπτική μελέτη στην κλινική για ένα έτος και πάλι αποδείχθηκε ότι δεν υπήρχαν επεισόδια εμφάνισης αίματος κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης σε 6642 ενέσεις ανοσοθεραπείας ή 683 εμβολιασμούς. Ο συγγραφέας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν απαιτείται η αναρρόφηση πριν την ένεση ανοσοθεραπείας. Άλλοι έχουν διαφωνήσει

με αυτά τα ευρήματα και μοιράζονται τις δικές τους ανέκδοτες εμπειρίες με αναρρόφηση αίματος μέσα στη σύριγγα κατά τη διάρκεια ανοσοθεραπείας.^{56,57} Αυτοί οι συγγραφείς δηλώνουν ότι, αν και σπάνια, το όφελος από την αναρρόφηση εξακολουθεί να υπερτερεί των πιθανών κινδύνων.

Εάν το αίμα είναι παρόν στο προϊόν της αναρρόφησης, η σύριγγα πρέπει να αφαιρείται και να απορρίπτεται σε κατάλληλο δοχείο «μολυσματικών αντικειμένων». Μια άλλη δόση του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου θα πρέπει να ετοιμάζεται σε νέα σύριγγα και μία διαφορετική θέση θα πρέπει να επιλεγεί για τη νέα ένεση. Στη θεωρία, όταν το αίμα είναι παρόν, η απομάκρυνση της σύριγγας μειώνει την πιθανότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε συστηματική αντίδραση. Το έμβολο θα πρέπει να πιέζεται με ρυθμό που δεν οδηγεί σε σχηματισμό πομφού ή υπερβολικό πόνο. Ήπια πίεση θα πρέπει τότε να εφαρμόζεται στο σημείο της ένεσης για περίπου ένα λεπτό αμέσως μετά την απομάκρυνση της βελόνας. Αυτό μειώνει την πιθανότητα διαρροής του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου, η οποία θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια τοπική αντίδραση.

Βιβλιογραφία

1. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87:47-55, III
2. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1129-1136, III
3. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:797-802, IIa
4. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79:660-677, III
5. Cox L, Li J, Lockey R, Nelson H. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(Suppl):S25-85, IV
6. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006, 61(Suppl 82):1-20, NR
7. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:477-480, e1-42, NR
8. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008, 63:1061-1070, IV
9. Simons FE. Apparent lack of response to epinephrine in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:640, NR
10. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:871-873, Ib

11. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:33–37, Ib
12. Tipton WR, Nelson HS. Experience with daily immunotherapy in 59 adult allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1982, 69:194–199, IIa
13. Tinkelman DG, Cole WQ 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95:8–14
14. Lin MS, Tanner E, Lynn J, et al. Non fatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993, 71: 557–562
15. Montgomery JR. The need for standardizing the aeroallergen immunotherapy missed-dose adjustment protocol. *Allergy Asthma Proc* 2008, 29:425–426, III
16. Tabar AI, Fernandez-Tavora L, Alonso R et al. Olerance of a cluster schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004, 14:193–197
17. Zhang L, Wang C, Han D, Wang X, Zhao Y, Liu J. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus* in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009, 148:161–169, IIb
18. Martinez-Canavate A, Eseverri JL, Rodenas R et al. Evaluation of paediatric tolerance to an extract of *Alternaria alternata* under two treatment regimes. A multicentre study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005, 33:138–141, III
19. Serrano P, Justicia JL, Sanchez C et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 102:247–252, III
20. Cox L. Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:432–434, IV
21. Parmiani S, Fernandez Tavora L, Moreno C, Guardia P, Rico P. Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002, 30:283–291, IV
22. Miller DL, Mansmann HC Jr. Rapid injection therapy in children with intractable asthma: safety and technique. *Ann Allergy* 1971, 29:178–186, III
23. Portnoy J, King K, Kanarek H, Horner S. Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. *Ann Allergy* 1992, 8:493–498, III
24. Sharkey P, Portnoy J. Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996, 76:175–180, III
25. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85:473–479, III
26. Harvey SM, Laurie S, Hilton K, Khan DA. Safety of rush immunotherapy to multiple aeroallergens in an adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, 92:414–419, III
27. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994, 73:423–428, III
28. Jutel M, Skrbic D, Pichler WJ, Muller UR. Ultra rush bee venom immunotherapy does not reduce cutaneous weal responses to bee venom and codeine phosphate. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:1205–1210, III
29. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006, 16:79–85, III
30. Goldberg A, Confino-Cohen R. Rush venom immunotherapy in patients experiencing recurrent systemic reactions to conventional venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 91:405–410, III
31. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E et al. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, 92:409–413, III
32. Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, Tankersley MS. Imported fire-ant hypersensitivity: a 1-day rush immunotherapy schedule without premedication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 103:535–536, III
33. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 96:600–605, Ib
34. Massanari M, Nelson H, Casale T et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:383–389, Ib
35. Brockow K, Kiehn M et al. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy. *JACI* 1997, 100:458–463
36. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:81–86, Ib
37. Muller U, Golden DB, Lockey RE, Shin B. Immunotherapy for hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin Allergy Immunol* 2008, 21:377–392
38. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 89:925–933, III
39. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:728–735, Ib
40. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:274–280, Ib
41. Casale TB, Busse WW, Kline JN et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:134–140, Ib
42. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009, 19:225–229
43. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007, 62:963–964, NR
44. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008, 63:376–378, NR
45. Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 2009, 64:1384–1385, NR
46. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/

- American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1373-1377, IV
47. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1378-1381, IV
48. Goldberg A, Reisman RE. Prolonged interval maintenance venom immunotherapy. *Ann Allergy* 1988, 61:177-179, III
49. Kochuyt AM, Stevens EA. Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1994, 24:35-41, III
50. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:902-906, III
51. Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:352-357, III
52. Kanter L. Accidental needle stick prevention: an important, costly, unsafe policy revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97:7-9, IV
53. Kanter LJ, Siegel C. Needle sticks and adverse outcomes in office-based allergy practices. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:389-392, III
54. Wolf BL, Marks A, Fahrenholz JM. Accidental needle sticks, the Occupational Safety and Health Administration, and the fallacy of public policy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97:52-54, III
55. Centers for Disease Control and Prevention: general recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2006, 55:14-16, IV
56. Waibel KH. Aspiration before immunotherapy injection is not required. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:525-526, III
57. Guarneri F. Aspiration before subcutaneous immunotherapy injection: unnecessary or advisable? *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:512-513, IV
58. Miller JD, Bell JB, Lee RJ, Tarvin F. Blood return on aspiration before immunotherapy injection. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:512, IV

Χώρος χορήγησης και σκευάσματα Ανοσοθεραπείας

Χώρος διεξαγωγής της ειδικής ανοσοθεραπείας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 62: Άσχετα με τον χώρο, η ειδική (σε αλλεργιογόνο) ανοσοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται κάτω από την επίβλεψη ενός σωστά εκπαιδευμένου ιατρού, κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού (νοσηλεύτριας ή βοηθού) ή και των δύο, σε εγκαταστάσεις με τον κατάλληλο εξοπλισμό, φαρμακευτικές προμήθειες, και προσωπικό ικανό να αντιμετωπίσει πιθανή αναφυλαξία. D

Ο ιατρός και το προσωπικό που χορηγούν την ανοσοθεραπεία θα πρέπει να γνωρίζουν τα τεχνικά δεδομένα της διαδικασίας έχοντας πάντα διαθέσιμο κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, εξοπλισμό και φάρμακα διάσωσης, καθώς και κατάλληλο χώρο αποθήκευσης για τα σκευάσματα ανοσοθεραπείας. Οι ιατροί καθώς και οι υπόλοιποι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν πρώιμα σημεία και συμπτώματα αναφυλαξίας και να χορηγούν τα κατάλληλα φάρμακα επείγουσας αντιμετώπισης, εάν αυτό είναι αναγκαίο.

Ο ιατρός και το προσωπικό θα πρέπει να γνωρίζουν όλες τις καταστάσεις που μπορεί να οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για συστηματικές αντιδράσεις του ασθενούς (π.χ. τα φάρμακα που συγχωρηγούνται μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στη θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης, όπως για παράδειγμα οι β-αποκλειστές, επίσης οξεία λοίμωξη ή παρόξυνση άσθματος κατά τη χορήγηση της ένεσης ανοσοθεραπείας).

Κατάλληλη ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να διενεργείται όπου αυτή ενδείκνυται κλινικά. Ο ιατρός, που παρήγγειλε το εκχύλισμα ανοσοθεραπείας, θα πρέπει να ελέγχει ότι είναι σωστά τα στοιχεία του ασθενούς και η σύσταση του εκχυλίσματος, όπως αναγράφονται στην ετικέτα αυτού και να δίνει επίσης λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το πρόγραμμα δόσεων για τη φάση αύξησης και συντήρησης καθώς και οδηγίες για ρυθμίσεις που ενδεχομένως να είναι αναγκαίες κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες:

- Όταν χορηγείται καινούργιο φιαλίδιο στον ασθενή
- Κατά τη διάρκεια εποχικής έκθεσης στα αλλεργιογόνα που συμπεριλαμβάνονται στο εκχύλισμα της ειδικής ανοσοθεραπείας και ο ασθενής έχει υψηλή ευαισθησία
- Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει χάσει την προγραμματισμένη ένεση
- Όταν εμφανίζονται αντιδράσεις στο εκχύλισμα της ειδικής ανοσοθεραπείας.

Οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση στην ειδική ανοσοθεραπεία θα πρέπει να θεραπεύεται άμεσα με αδρεναλίνη και να ενημερώνεται ο ιατρικός φάκελος και

η εταιρεία ανοσοθεραπείας από την οποία έγινε παραγγελία του εκχυλίσματος.

Συνιστώμενος χώρος ιατρού ανοσοθεραπείας

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 63: Η συνιστώμενη θέση για τη χορήγηση της ειδικής ανοσοθεραπείας είναι το ιατρείο του ιατρού που παρακολουθεί τον ασθενή και παρήγγειλε το εκχύλισμα της ανοσοθεραπείας. D

Η συνιστώμενος χώρος χορήγησης της ειδικής ανοσοθεραπείας είναι το ιατρείο του αλλεργιολόγου που πρότεινε και συνταγογράφησε το εκχύλισμα της ανοσοθεραπείας του ασθενούς. Το αλλεργιολογικό ιατρείο θα πρέπει να διαθέτει το προσωπικό, καθώς και τις διαδικασίες για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση της ανοσοθεραπείας. Πάντως ίσως σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι απαραίτητο να χορηγηθεί η ανοσοθεραπεία σε κάποιο άλλο ιατρείο. Η ανοσοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται με την ίδια φροντίδα, όπου κι αν χορηγείται. Ο αλλεργιολόγος ή το εξειδικευμένο προσωπικό (νοσηλεύτρια ή βοηθός ιατρού) θα πρέπει να βρίσκεται στον χώρο πάντα διαθέσιμος και έτοιμος να αντιμετωπίσει άμεσα ενδεχόμενη αναφυλαξία όταν χορηγούνται ενέσεις ανοσοθεραπείας. Προτείνονται τακτικές πρακτικές εκπαιδευτικές ασκήσεις του προσωπικού για την αντιμετώπιση συστηματικών αντιδράσεων στην ανοσοθεραπεία.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 64: Ασθενείς υψηλού κινδύνου για συστηματικές αντιδράσεις, θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοθεραπεία στο ιατρείο του ιατρού που πρότεινε το αλλεργιογονικό εκχύλισμα για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για συστηματικές αντιδράσεις (άτομα με υψηλή ευαισθησία, σοβαρά συμπτώματα, συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις και ιστορικό επαναλαμβανόμενων συστηματικών αντιδράσεων), θα πρέπει να λαμβάνουν την ανοσοθεραπεία στο ιατρείο του ειδικού αλλεργιολόγου.¹ Ο αλλεργιολόγος που παρήγγειλε το εκχύλισμα καθώς και το προσωπικό που τον βοηθάει θα πρέπει να διαθέτουν την εμπειρία και τις διαδικασίες σε ετοιμότητα, για τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας σε τέτοιου είδους ασθενείς.² Τα αρχικά συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης είναι πολύ πιο εύκολο να αναγνωριστούν και να θεραπευτούν σε αρχικό στάδιο, γεγονός που ελαττώνει την πιθανότητα μιας σοβαρής εξέλιξης. Τροποποίηση στο πρόγραμμα ανοσοθεραπείας του ασθενούς, χορήγηση προθεραπείας ή και τα δύο μπορεί συχνά να είναι αναγκαία σε τέτοιους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Χορήγηση ΑΘ εκτός Νοσοκομείου-Ιατρείου Χορήγηση κατ' οίκον

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 65: Σε σπάνιες και κατ' εξαίρεση περιπτώσεις που η ειδική ανοσοθεραπεία δεν μπορεί να χορηγηθεί στο αλλεργιολογικό ιατρείο και η ακύρωση της θεραπείας θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη της υγείας του ασθενούς (π.χ. ανοσοθεραπεία για υμενόπτερα σε άτομο που ζει σε απομακρυσμένη περιοχή), προσεκτική μελέτη του πιθανού οφέλους και ρίσκου της χορήγησης της ειδικής ανοσοθεραπείας από μη αλλεργιολόγο, θα πρέπει να διενεργείται σε εξατομικευμένη βάση. Εάν αυτή η εκδοχή εφαρμοστεί εν τέλει, θα πρέπει να προηγείται γραπτή συγκατάθεση από τον ασθενή, ενώ το άτομο που θα χορηγήσει την ένεση στον ασθενή, θα πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένο σχετικά με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας, αλλά και την αναγνώριση των σημείων της αναφυλαξίας και τη θεραπεία αυτής. D

Η ειδική ανοσοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε αλλεργιολογικό ιατρείο με εκπαιδευμένο προσωπικό και ιατρικό εξοπλισμό, ικανό για αναγνώριση και θεραπεία ενδεχόμενης αναφυλαξίας. Κάτω από σπάνιες συνθήκες, όταν το όφελος της ειδικής ανοσοθεραπείας εμφανώς υπερτερεί του ρίσκου του να μη γίνει η θεραπεία (π.χ. ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας σε υμενόπτερα που ζουν σε απομακρυσμένη περιοχή), η χορήγηση της ανοσοθεραπείας κατ' οίκον θα μπορούσε να εκτιμηθεί σε εξατομικευμένη βάση. Σ' αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με τον ασθενή, εστιάζοντας στα οφέλη και στις βλαβερές συνέπειες που μπορεί να ενέχονται σε μια τέτοια χορήγηση καθώς και τις εναλλακτικές λύσεις. Θα πρέπει να λαμβάνεται έγγραφη συγκατάθεση από τον ασθενή και τα κατάλληλα μέλη της οικογένειας μετά από αυτή τη συζήτηση. Κάτω από αυτές τις συνθήκες ένα άλλο ενήλικο άτομο θα πρέπει να εκπαιδευτεί να χορηγήσει την ένεση και να θεραπεύσει ενδεχόμενη αναφυλαξία εάν προκύψει. Θα πρέπει να σημειωθεί, πάντως, πως οι ένθετες οδηγίες εγκεκριμένες από το FDA που συνοδεύουν όλα τα αλλεργιογονικά σκευάσματα στην Αμερική, συμπεριλαμβανομένων των Υμενοπτέρων, αναφέρουν πως οι ενέσεις ανοσοθεραπείας θα πρέπει να χορηγούνται κάτω από την επίβλεψη ειδικού ιατρού σε συνθήκες ειδικού ιατρείου (κατάλληλα εξοπλισμένου). Εν τέλει ο κίνδυνος από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας σε μη κατάλληλα εξοπλισμένο χώρο και από μη ειδικούς φαίνεται να είναι υψηλότερος. Η αναγνώριση και θεραπεία της αναφυλαξίας μπορεί να είναι είτε καθυστερημένη είτε λιγότερο αποτελεσματική, από ό,τι σε συνθήκες στις οποίες το προσωπικό, τα φάρμακα, οι προμήθειες και ο εξοπλισμός, είναι περισσότερο κατάλληλα να αναγνωρίσουν και να θεραπεύσουν την αναφυλαξία. Η χορήγηση στο σπίτι

θα πρέπει μόνο να επιλέγεται στη σπάνια περίπτωση όπου το όφελος της ανοσοθεραπείας φανερά υπερβαίνει τους κινδύνους.

Μεταφορά ειδικής ανοσοθεραπείας σε άλλο ιατρό

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 66: Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει ανοσοθεραπεία παραπεμφθεί για παρακολούθηση από έναν ιατρό σε έναν άλλο, ο δεύτερος θα πρέπει να πάρει την απόφαση εάν θα συνεχίσει την ανοσοθεραπεία του ασθενούς ή όχι. D

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 67: Εάν η ανοσοθεραπεία συνεχιστεί, θα πρέπει εν συνεχεία να ληφθεί απόφαση εάν το πρόγραμμα ανοσοθεραπείας που ξεκίνησε ο προηγούμενος ιατρός θα συνεχιστεί ή θα ξεκινήσει καινούργιο πρόγραμμα. Οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να λαμβάνουν το εκχύλισμα ανοσοθεραπείας που είχε προετοιμάσει ο προηγούμενος ιατρός εάν αυτό είναι αποδεκτό από τον νέο ιατρό που θα παρακολουθεί τον ασθενή. D

Οι ασθενείς μπορούν να μεταφερθούν από τη φροντίδα ενός ιατρού (προηγούμενος ιατρός) σε έναν άλλο (νέος ιατρός), ενώ λαμβάνουν ειδική ανοσοθεραπεία. Εάν αυτό συμβεί, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση από τον νέο ιατρό εάν θα συνεχίσει την ανοσοθεραπεία και, εάν ναι, ποιο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας και ποιο πρόγραμμα θα χρησιμοποιηθεί: αυτό που ο ασθενής ελάμβανε από τον προηγούμενο ιατρό (π.χ. ένα αρχικό πρόγραμμα ανοσοθεραπείας) ή ένα που θα προετοιμαστεί από τον νέο ιατρό (π.χ. ένα νέο πρόγραμμα ανοσοθεραπείας).

Ο νέος ιατρός μπορεί να επιλέξει να παραγγείλει ένα νέο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας που θα βασίζεται στη συνταγή ή τα αποτελέσματα των αλλεργικών τεστ που προέρχονται από τον προηγούμενο ιατρό, εάν τα δεδομένα είναι ικανοποιητικά. Εάν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες στα δεδομένα της συνταγής ανοσοθεραπείας για να συνεχιστεί το πρόγραμμα της προηγούμενης ανοσοθεραπείας, μια επανεκτίμηση μπορεί να καταστεί αναγκαία, προκειμένου να συνταγογραφηθεί ένα νέο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας που θα πραγματοποιηθεί με ένα νέο πρόγραμμα.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 68: Μια λεπτομερής αναφορά του προγράμματος ανοσοθεραπείας που είχε ακολουθήσει ο ασθενής καθώς και του περιεχομένου του αλλεργιογονικού εκχυλίσματος θα πρέπει να συνοδεύει τον ασθενή όταν μεταφερθεί η ευθύνη για την ανοσοθεραπεία του από έναν θεράποντα ιατρό σε έναν άλλο. Επιπρόσθετα ο νέος ιατρός θα πρέπει να ενημερώνεται εγγράφως για την ανταπόκριση του ασθενούς στην προηγούμενη θεραπεία καθώς και για τη συμμόρφωσή του σε αυτή. D

Εάν ο ασθενής μεταφερθεί από τον ένα ιατρό στον άλλο και συνεχίσει το προηγούμενο πρόγραμμα ανοσοθεραπείας χωρίς αλλαγή είτε του προγράμματος είτε της σύστασης του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου, δεν θα κινδυνεύει ουσιαστικά περισσότερο να εμφανίσει συστηματική αντίδραση από τη στιγμή που θα υπάρξει ξεκάθαρη και λεπτομερής αναφορά του προηγούμενου προγράμματος ανοσοθεραπείας και της σύστασης του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου. Το ιστορικό χορήγησης ανοσοθεραπείας θα πρέπει να συνοδεύει τον ασθενή που η ευθύνη του προγράμματος ανοσοθεραπείας μεταφέρεται από τον έναν ιατρό στον άλλο. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αναφορά όλων των αντιδράσεων στην ανοσοθεραπεία και πώς είχαν αντιμετωπιστεί, όπως και την ανταπόκριση του ασθενούς στην ανοσοθεραπεία. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η απευαισθητοποίηση μπορεί να συνεχιστεί με το εκχύλισμα του αλλεργιογόνου που λάμβανε πριν ο ασθενής εάν: (1) ο προηγούμενος ιατρός επιθυμεί και έχει την ικανότητα να συνεχίσει να χορηγεί στον ασθενή το εκχύλισμα του αλλεργιογόνου, (2) εάν ο ασθενής έχει επιδείξει σημαντική βελτίωση όσον αφορά στο πρόγραμμα της ανοσοθεραπείας, (3) τα περιεχόμενα του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου της ανοσοθεραπείας είναι κατάλληλα για την περιοχή στην οποία ζει τώρα ο ασθενής και (4) εάν όλα τα εκχυλίσματα είναι αναγνωρισμένα και οι αναφορές ξεκάθαρες (βλ. πίνακες E7-E15 στα αρχεία αυτού του άρθρου που βρίσκονται στο διαδίκτυο στη σελίδα www.jacionline.org για αρχειοθέτηση οδηγιών και παραδειγμάτων μορφών συνταγογράφησης και χορήγησης ειδικής ανοσοθεραπείας).

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 69: Ένα εκχύλισμα αλλεργιογόνου για ανοσοθεραπεία θα πρέπει να θεωρείται διαφορετικό εάν έχει γίνει οποιαδήποτε αλλαγή. Υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος για συστηματική αντίδραση εάν το εκχύλισμα αλλεργιογόνου έχει αλλάξει, λόγω της πιθανής ποικιλομορφίας στη σύνθεση και ισχύ των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνου. Εάν το αλλεργιογονικό εκχύλισμα ανοσοθεραπείας αλλάξει, ο ασθενής θα πρέπει να ξαναελεγχθεί, όσον αφορά στην ευαισθητοποίηση που σχετίζεται με την ειδική IgE και να ξεκινήσει ένα πρόγραμμα ανοσοθεραπείας που θα βασίζεται σε αυτή την επαναξιολόγηση. D

Ένα αλλεργιογονικό εκχύλισμα ανοσοθεραπείας θα πρέπει να θεωρείται διαφορετικό από κλινικής άποψης εάν υπάρχει οποιαδήποτε αλλαγή στα συστατικά του. Αυτή θα μπορούσε να αφορά σε αλλαγές στην παρτίδα, τον κατασκευαστή, τον τύπο του εκχυλίσματος, (π.χ. υδατικό, γλυκερίνης, τυποποιημένο και μη τυποποιημένο) την αλλεργιογονική σύσταση και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις αλλεργιογόνου στο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας. Υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος συστηματικής αντίδρασης εάν το εκχύλισμα έχει αλλάξει, και η δόση του

ασθενούς δεν έχει τροποποιηθεί. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στη σημαντική ποικιλομορφία στα περιεχόμενα και την ισχύ των εκχυλισμάτων καθώς και στην ποικιλομορφία των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή εκχυλισμάτων ανοσοθεραπείας. Για παράδειγμα, η δύναμη μιας δεδομένης συγκέντρωσης μη τυποποιημένων εκχυλισμάτων μπορεί να ποικίλει σημαντικά από παρτίδα σε παρτίδα. Το ρίσκο συστηματικών αντιδράσεων μπορεί να είναι υψηλότερο με μη τυποποιημένα εκχυλίσματα λόγω της πιθανής μεταβλητότητας στη σύνθεση και/ή την ισχύ.

Εάν το εκχύλισμα αλλεργιογόνου για την ανοσοθεραπεία πρόκειται να αλλαχθεί, ο ασθενής ίσως θα πρέπει να επανεκτιμηθεί ως προς την ειδική IgE στα αλλεργιογόνα και να ξεκινήσει ένα κατάλληλο πρόγραμμα ανοσοθεραπείας. Σ' αυτήν την περίπτωση η δόση έναρξης θα πρέπει να είναι συγκρίσιμη με την αρχική δόση που θα είχε χρησιμοποιηθεί εάν ο ασθενής δεν ελάμβανε πριν ανοσοθεραπεία. Εάν οι πληροφορίες που συνοδεύουν τον ασθενή είναι πλήρεις, ο νέος ιατρός μπορεί να παραγγείλει ένα εκχύλισμα αλλεργιογόνου για ανοσοθεραπεία πανομοιότυπο ή περίπου πανομοιότυπο με αυτό που χορηγούσε ο προηγούμενος ιατρός. Σ' αυτήν την περίπτωση το μόνο που μπορεί να χρειαστεί είναι μια ελάττωση στη δόση της προηγούμενης ένεσης του ασθενούς εάν δεν έχει υπάρξει μεγάλο μεσοδιάστημα από την προηγούμενη ένεση. Για αλλαγές στην παρτίδα από τον ίδιο κατασκευαστή, ο ιατρός μπορεί να εκτιμήσει ελάττωση της δόσης έως 50% με 90% της προηγούμενης δόσης. Για αλλαγές στον κατασκευαστή και για μη τυποποιημένα εκχυλίσματα, μια μεγαλύτερη ελάττωση στη δόση μπορεί να είναι αναγκαία.

Επιλογή εκχυλίσματος αλλεργιογόνου και χειρισμός Ειδικά αλλεργιογόνα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 70: Η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική για τη γύρη, τα αλλεργιογόνα των ζώων, τα ακάρεα της σκόνης, τη μούχλα/μύκητες και την υπερευαισθησία στα υμενόπτερα. Κατά συνέπεια η ανοσοθεραπεία θα πρέπει να θεωρείται μέρος των θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς που έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την έκθεση σ' αυτά τα αλλεργιογόνα, όπως αυτό υποστηρίζεται από την παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων. A

Γύρεις. Τα εκχυλίσματα γύρης έχουν αποδειχτεί ασφαλή και αποτελεσματικά σε πολλές κλινικές ελεγχόμενες μελέτες.^{3,4} Φαίνεται λογικό να επεκτείνεται η πληροφορία για τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα γύρεων που έχουν μελετηθεί περισσότερο, και σε αυτά που δεν έχουν αποτελέσει αντικείμενο αυστηρής έρευνας και τα τελευταία να θεωρούνται εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά. Λιγότερες

πληροφορίες είναι διαθέσιμες όσον αφορά στα εκχυλίσματα μίγματος γύρεων. Οι μελέτες πάντως που έχουν διενεργηθεί με μίγματα ανέδειξαν κλινική αποτελεσματικότητα (βλ. θέση 72).^{5,6}

Μύκητες. Διάφορες μελέτες με είδη τα *Alternaria* και *Cladosporium* έχουν αναδείξει πως η ειδική ανοσοθεραπεία με μύκητες μπορεί να είναι αποτελεσματική.⁷⁻¹² Πάντως, παρότι η περιεκτικότητα σε αλλεργιογόνο στα περισσότερα εμπορικά εκχυλίσματα μυκήτων που είναι διαθέσιμα ποικίλλει, γενικά φαίνεται ότι είναι χαμηλή.^{13,14}

Εκχυλίσματα για μερικούς ενδεχομένως κλινικά σημαντικούς μύκητες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα.¹⁵ Για παράδειγμα, δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα εκχυλίσματα για πολλά ασκοσπόρια μυκήτων, αν και συχνά αποτελούν τον κυρίαρχο τύπο αερομεταφερόμενων βιοσωματιδίων κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων εποχών. Ένα ακόμη παράδειγμα είναι η έλλειψη εκχυλίσματος βασιδιοσπόριου (μανιταριού), που συγκεκριμένα μπορεί να αποτελεί ένδειξη πως αντίστοιχη έκθεση μπορεί να σχετίζεται με έξαρση του άσθματος στα τέλη του φθινοπώρου. Είναι σημαντικό ο θεράπων ιατρός να μπορεί να διαφοροποιήσει τους μύκητες που κυρίως ανευρίσκονται εντός των κτιρίων (π.χ. τα γένη *Penicillium* και *Aspergillus*) από πολλούς άλλους που μπορεί να βρίσκονται είτε αποκλειστικά εξωοικιακά, είτε και εντός και εκτός κτηρίων, και να έχει την ικανότητα να εκτιμήσει τη πιθανή κλινική σημασία καθενός.

Υπάρχουν στοιχεία πως η παρουσία πρωτεολυτικών ενζύμων σε μερικά εκχυλίσματα μυκήτων μπορεί να οδηγήσει στη διάσπαση άλλων αλλεργιογόνων, όπως είναι οι γύρεις και τα ακάρεα της σκόνης, όταν συνδυάζονται σε μίγματα.¹⁶⁻¹⁸ Για τον λόγο αυτό, είναι επιθυμητό να διαχωρίζουμε τις γύρεις και άλλα εκχυλίσματα, από εκχυλίσματα με υψηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα όταν χρησιμοποιούμε μίγματα (βλ. θέση 84).

Επιθήλια ζώων. Αν και η καλύτερη θεραπεία για την αλλεργία στα ζώα είναι η αποφυγή, αυτό δεν είναι πάντα δυνατό. Η έκθεση στα αλλεργιογόνα του σκύλου και της γάτας μπορεί να συμβαίνει ακόμη κι όταν δεν υπάρχει ζώο στο σπίτι, κάνοντας έτσι την αποφυγή ακόμα πιο δύσκολη.¹⁹

Λόγω του ότι η ανοσοθεραπεία έχει αποδειχτεί αποτελεσματική για τη γάτα²⁰⁻²⁷ και τον σκύλο,^{28,22} η απόφαση να συμπεριληφθεί το αλλεργιογόνο της γάτας ή του σκύλου σε ένα εκχύλισμα ανοσοθεραπείας θα έπρεπε να θεωρείται πιθανή υπό συγκεκριμένες συνθήκες κατά τις οποίες υπάρχει έκθεση. Όμως το μείζον αλλεργιογόνο που περιέχεται στο εκχύλισμα της γάτας είναι σχετικά χαμηλό, απαιτώντας να χορηγηθούν υψηλότερες ποσότητες από ό,τι απαιτείται για τις γύρεις ή τα ακάρεα της οικιακής σκόνης. Το μείζον αλλεργιογόνο που περιέχεται στα πε-

ρισσότερα εκχυλίσματα σκύλου είναι πολύ χαμηλό για να επιτρέψει αποτελεσματική δόση, ακόμη και με αδιάλυτα εκχυλίσματα κατασκευαστών. Πάντως σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε εκχύλισμα που περιέχει περίπου 161 μg/mL Can f 1 (εργαστήρια Hollister-Stier, Spokane, Wash), υπάρχει σημαντική ανταπόκριση στη δόση του αλλεργιογόνου, με μεταβολή των ανοσολογικών παραμέτρων, παρόμοια με αυτή που επιδεικνύουν και άλλα αλλεργιογόνα.

Ακάρεα της σκόνης. Το ακατέργαστο εκχύλισμα της οικιακής σκόνης είναι γενικά ένα μη κατάλληλο υποκατάστατο του εκχυλίσματος των ακάρεων της οικιακής σκόνης λόγω του ότι η πρωτεΐνη που περιέχεται δεν προέρχεται μόνο από τα ακάρεα της σκόνης, ούτε είναι σίγουρο ότι περιλαμβάνει απαραίτητα πρωτεΐνες των ακάρεων της σκόνης. Η ανοσοθεραπεία με τυποποιημένα εκχυλίσματα από ακάρεα της σκόνης είναι γενικά περισσότερο αποτελεσματική από αυτή με τα ακατέργαστα αλλεργιογόνα της οικιακής σκόνης. Τα ακάρεα της οικιακής σκόνης *Dermatophagoides farinae* και *Dermatophagoides pteronyssinus* περιλαμβάνουν δύο κύριες ομάδες αλλεργιογόνων οι οποίες έχουν ανοσολογικά διασταυρούμενη αντιδραστικότητα: Der p 1 και Der f 1, και Der p 2 και Der f 2. Περισσότερο από το 60% των ευαίσθητοποιημένων στα ακάρεα ασθενών, αντιδρούν σε αυτές τις κύριες ομάδες αλλεργιογόνων. Αλλεργιογόνα από άλλα είδη ακάρεων (π.χ. *Blomia tropicalis* και *Euroglyphus maynei*) έχουν εν μέρει διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τα αλλεργιογόνα από τα είδη *Dermatophagoides*.^{29,30} Μόνο 50% των προβλεπόμενων ποσοτήτων κάθε ενός από τα δύο ακάρεα της οικιακής σκόνης (*D pteronyssinus* και *D farinae*) πρέπει να συμπεριλαμβάνεται όταν ετοιμάζεται ένα αλλεργιογονικό εκχύλισμα ανοσοθεραπείας που βασίζεται σ' έναν υψηλό βαθμό διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ανάμεσα σ' αυτά τα δύο είδη. Η ανοσοθεραπεία για τα ακάρεα της οικιακής σκόνης είναι αποτελεσματική³¹⁻³⁵ και θα έπρεπε να εξετάζεται σε συνδυασμό με μέτρα αποφυγής σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα συμβατά με αλλεργία στα ακάρεα της σκόνης και ειδικές IgE ανοσοσφαιρίνες για τα αλλεργιογόνα αυτών.

Η προσθήκη ανοσοθεραπείας για τα ακάρεα της σκόνης μετά από έναν χρόνο φαρμακευτικής αγωγής και εφαρμογής μέτρων αποφυγής των ακάρεων, προσέφερε επιπρόσθετα κλινικά οφέλη σε μια διπλή-τυπλή συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου μελέτη, σε ασθενείς με αλλεργία στα ακάρεα της σκόνης και ήπιο προς μέτριο άσθμα.³² Μετά από έναν χρόνο παρακολούθησης με φαρμακευτική αγωγή και αποφυγή του αλλεργιογόνου, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε υποδόρια ανοσοθεραπεία (SCIT) για ακάρεα της σκόνης, είτε εικονικό φάρμακο, για 3 χρόνια. Υπήρξε σημαντική ελάττωση της χρήσης ανακουφιστικών βρογχοδιασταλτικών, αύξηση των πρωινών και βραδυνών μετρήσεων της μέγιστης

εκπνευστικής ροής και ελάττωση της αντιδραστικότητας στις δερματικές δοκιμασίες στην ομάδα ανοσοθεραπείας συγκρινόμενα με τιμές στην ομάδα ελέγχου. Παρόμοια βελτίωση στα συμπτώματα άσθματος έχει αναδειχτεί με την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (SLIT) στα ακάρεα της σκόνης.³⁶

Η υπερευαισθησία στα ακάρεα της σκόνης θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν ολοετή συμπτώματα με έξαρση σε περιβάλλον με σκόνη.

Δηλητήριο υμενοπτέρων. Τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές συγκρινόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες δείχνουν ότι η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο υμενοπτέρων είναι αποτελεσματική στην ελάττωση του κινδύνου αναφυλαξίας από νυγμούς μέλισσας και σφήκας.³⁷⁻³⁹ Αποτελεσματικότητα έχει επίσης αναδειχτεί με την ανοσοθεραπεία χρησιμοποιώντας εκχύλισμα ολικού σώματος (whole-body) σε fire-ants

Κατσαρίδα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 71: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στην κατσαρίδα. Β

Δεν υπάρχουν μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στην κατσαρίδα σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα. Μια ελεγχόμενη μελέτη ανέδειξε σημαντική ελάττωση στη συμπτωματολογία και στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής σε ασθματικούς ασθενείς με υπερευαισθησία στην κατσαρίδα συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε ανοσοθεραπεία.⁴⁰ Αυτό δείχνει πως η ανοσοθεραπεία στην κατσαρίδα μπορεί να είναι αποτελεσματική. Αν και τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα είναι «...σχετικά χαμηλά σε δραστηριότητα, δόσεις ανοσοθεραπείας μπορεί να είναι επιτεύξιμες».⁴¹

Η ανοσοθεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με επιθετικά μέτρα αποφυγής, ειδικά σε ασθενείς που ζουν στο εσωτερικό της πόλης, έχουν ολοετή αλλεργικά συμπτώματα και ειδική IgE ανοσοσφαιρίνη για τα αλλεργιογόνα της κατσαρίδας. Αν συνταγογραφηθεί ανοσοθεραπεία με εκχύλισμα κατσαρίδας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εκχυλίσματα γλυκερίνης.

Τα πιο κοινά είδη κατσαρίδας που αναγνωρίζονται στις κατοικίες είναι η Γερμανική κατσαρίδα, *Blattella germanica*, και η αμερικάνικη κατσαρίδα, *Periplaneta Americana*. Τα αλλεργιογόνα που προέρχονται από τη *B. germanica* περιλαμβάνουν τα Bla g 2, Bla g 4, και Bla g 5 και εκείνο από την *P. Americana* είναι το Per a 1. Ανάμεσα στα αλλεργιογόνα της κατσαρίδας υπάρχει μερική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, αλλά κάθε σχετικό είδος θα πρέπει να αντιπροσωπεύεται στο εκχύλισμα ανοσοθεραπείας.⁴²

Ανοσοθεραπεία σε πολλαπλά αλλεργιογόνα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 72: Υπάρχουν λίγες μελέτες που ερευνούν την αποτελεσματικότητα της υποδόριας ανοσοθεραπείας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Αυτές οι μελέτες έχουν αναδείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα, με κάποιες να επιδεικνύουν σημαντική κλινική βελτίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και άλλες να μη δείχνουν κάποιο όφελος συγκριτικά με την κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία και τα μέτρα περιβαλλοντικού ελέγχου. Έτσι είναι σημαντικό να θεραπεύει κανείς τους ασθενείς μόνο με τα υπεύθυνα αλλεργιογόνα. Β

Η μεγάλη πλειονότητα των κλινικών μελετών ανοσοθεραπείας αφορά σε μεμονωμένα αλλεργιογόνα.^{43,44} Ο περιορισμένος αριθμός μελετών που ερευνούν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα έχει αναδείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Γενικώς, μελέτες με πολλαπλά αλλεργιογόνα έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα,^{5,45,46,47} αν και κάποιες απέτυχαν να δώσουν αποτελέσματα ειδικά για τα πολλαπλά αλλεργιογόνα.^{24,48,49,50}

Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την ανοσοθεραπεία αναγνώρισε 13 μελέτες που χρησιμοποίησαν 2 ή περισσότερα μη σχετιζόμενα μεταξύ τους εκχυλίσματα αλλεργιογόνου: 11 υποδόρια, 2 υπογλώσσια και 1 με τα δύο.⁵¹ Τέσσερις από τις 7 μελέτες που χρησιμοποίησαν 2 αλλεργιογόνα με μη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα ανέφεραν μεγάλη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και παρόμοια αποτελεσματικότητα συγκριτικά με θεραπεία με εκχύλισμα με ένα μόνο αλλεργιογόνο. Πάντως, οι άλλες 3 μελέτες δεν ανέφεραν τα συγκριτικά αποτελέσματα ανάμεσα στην ανοσοθεραπεία σε ένα ή πολλαπλά αλλεργιογόνα ξεχωριστά. Στις 5 μελέτες που χρησιμοποίησαν πολλαπλά αλλεργιογόνα, πρακτική που πιο συχνά χρησιμοποιείται από τους αλλεργιολόγους των ΗΠΑ, 3 επέδειξαν αποτελεσματικότητα^{5,52,53} και 2 όχι.^{54,55}

Η αξιοσημείωτη ετερογένεια αυτών των μελετών κάνει τη σύγκριση δύσκολη, και η αποτυχία κάποιων από αυτές να παρέχουν αποτελέσματα ειδικά για το κάθε αλλεργιογόνο, κάνει δύσκολη την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Είναι επίσης σημαντικό να θεραπεύει κανείς τους ασθενείς μόνο με τα σχετιζόμενα με τα συμπτώματά τους αλλεργιογόνα.

Βάση επιλογής εκχυλίσματος αλλεργιογόνου

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 73: Η επιλογή των συστατικών του εκχυλίσματος ανοσοθεραπείας σε αλλεργιογόνο θα πρέπει να βασίζεται σε ένα προσεκτικό ιστορικό

σε συνδυασμό με θετικές δερματικές δοκιμασίες ή ανεύρεση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς. Το εκχύλισμα της ανοσοθεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει μόνο σχετιζόμενα με τη συμπτωματολογία του ασθενούς αλλεργιογόνα. Για την επιλογή του εκχυλίσματος ανοσοθεραπείας με τα υπεύθυνα αλλεργιογόνα, ο ιατρός θα πρέπει να είναι γνώστης της τοπικής και περιοχικής αεροβιολογίας και των ενδο- και εξωοικιακών αλλεργιογόνων, δίνοντας ειδική προσοχή στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος του ίδιου του ασθενούς. D

Ένα προσεκτικό ιστορικό με επικέντρωση στην περιβαλλοντική έκθεση και την κατανόηση της τοπικής και περιοχικής αεροβιολογίας των ύποπτων αλλεργιογόνων, όπως οι γύρεις, μύκητες, επιθήλιο ζώων, ακάρεα σκόνης και κατσαρίδα, απαιτείται προκειμένου να επιλεγεί η σύσταση ενός εκχυλίσματος ανοσοθεραπείας με τα υπεύθυνα αλλεργιογόνα. Αν και η σχέση ανάμεσα στην καθημερινή έκθεση στην εξωοικιακή γύρη και στους μύκητες και στην ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, τα συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αυξημένης έκθεσης στα αλλεργιογόνα, σε συνδυασμό με θετικά αποτελέσματα στις αλλεργικές δερματικές δοκιμασίες ή με ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό, παρέχουν ικανοποιητική απόδειξη πως τέτοια έκθεση είναι κλινικά σχετική. Λόγω του ότι η Βόρειος Αμερική διαθέτει βοτανολογική και οικολογική ποικιλία, δεν είναι δυνατό να σχεδιάσει κανείς μια κοινή λίστα κατάλληλων εκχυλισμάτων αλλεργιογόνου για κάθε περιοχή. Μόνο τα σχετιζόμενα με την κλινική εικόνα του ασθενούς αλλεργιογόνα θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ειδική ανοσοθεραπεία.

Η κλινική σημασία ενός αεροαλλεργιογόνου εξαρτάται από συγκεκριμένες ιδιότητες-κλειδιά: (1) την ενδογενή αλλεργιογονικότητα, (2) τις αεροδυναμικές ιδιότητες, (3) εάν παράγεται σε αρκετά μεγάλες ποσότητες για να ανιχνευθεί σε κάποιο δείγμα, (4) εάν είναι αρκετά ελαφρύ για να μεταφερθεί σε μακρινές αποστάσεις και (5) εάν η απελευθέρωση της γύρης του φυτού είναι ευρέως και σε μεγάλη ποσότητα επικρατούσα στην περιοχή. Τα κυριότερα αλλεργιογόνα που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία προέρχονται από φυτά (αγρωστώδη, δέντρα και ζιζάνια), αρθρόποδα (ακάρεα της οικιακής σκόνης), μύκητες, ζώα (γάτα και σκύλο), έντομα (κατσαρίδα) και συστατικά από δηλητήριο Υμενοπτερωτών. Ο τρόπος ζωής ενός ασθενούς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έκθεση σε μια ποικιλία αεροαλλεργιογόνων από διαφορετικές περιοχές, κάνοντας αναγκαίο να συμπεριληφθούν στο εκχύλισμα πολλαπλά αλλεργιογόνα από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Ο καθορισμός της σημασίας των ενδοοικιακών αλλεργιογόνων για έναν συγκεκριμένο ασθενή είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Στοιχεία από το ιστορικό του, όπως η πα-

ρουσία ενός τριχωτού ζώου στο σπίτι ή ιστορικό αντίδρασης μετά από νυγμό εντόμου, μπορεί να είναι βοηθητικά. Η παρουσία ζώων στο σπίτι συσχετίζεται με πολύ υψηλότερα επίπεδα αλλεργιογόνου από τα ζώα, η εμφάνιση κατσαρίδας συσχετίστηκε με σημαντικά επίπεδα του αλλεργιογόνου στο σπίτι, ενώ η αυξημένη υγρασία ενδοοικιακά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για συμπτώματα από το αναπνευστικό συμπεριλαμβανομένου του άσθματος. Πάντως ορισμένες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντικά ενδοοικιακά επίπεδα αλλεργιογόνου γάτας και σκύλου σε νοικοκυριά χωρίς κατοικίδια¹⁹ και σημαντικά επίπεδα αλλεργιογόνου ποντικού σε προάστια⁵⁶ και σπίτια εντός των πόλεων⁵⁷ ασθματικών παιδιών. Στη μελέτη άσθματος National Co-operative Inner-City, 33% των σπιτιών είχαν ανιχνεύσιμο αλλεργιογόνο ποντικού (Rat n 1), ενώ βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνο ποντικού και αυξημένη νοσηρότητα άσθματος σε παιδιά εντός πόλεως.⁵⁸ Κατοικίδια που φέρουν γούνα καθώς και σόλες παπουτσιών αποτελούν αγωγούς μέσω των οποίων μύκητες και άλλα εξωοικιακά αλλεργιογόνα μπορούν να εισέλθουν στο σπίτι.

Αρκετοί αναλυτές είναι εμπορικά διαθέσιμοι για τη μέτρηση ενδοοικιακών αλλεργιογόνων (π.χ. ακάρεα σκόνης, γάτα, κατσαρίδα, και σκύλος) σε δείγματα οικιακής σκόνης και μπορούν να παρέχουν χρήσιμες εκτιμήσεις για την έκθεση σε ενδοοικιακά αλλεργιογόνα.

Η απουσία κλινικά σημαντικών αλλεργιογόνων από το εκχύλισμα ειδικής ανοσοθεραπείας ενός αλλεργικού ασθενούς έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα αυτής. Αντιστρόφως το να συμπεριλάβει κανείς όλα τα αλλεργιογόνα για τα οποία ανιχνεύονται IgE αντισώματα, χωρίς να καθοριστεί πιθανή κλινική συσχέτιση αυτών με τα συμπτώματα του ασθενούς, μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη συγκέντρωση των κλινικά σημαντικών αλλεργιογόνων στο εκχύλισμα της ειδικής ανοσοθεραπείας και να την κάνει λιγότερο αποτελεσματική.

Το να συμπεριλάβει κανείς αλλεργιογόνα στα οποία δεν υπάρχουν ανιχνεύσιμα ειδικά IgE αντισώματα (π.χ. μη σχετικά αλλεργιογόνα) μπορεί να οδηγήσει μάλλον σε νέα ευαισθητοποίηση παρά σε επαγωγή ανοχής.^{59,60} Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει κατά συνέπεια να επιλέξει εκείνα τα αεροαλλεργιογόνα προς έλεγχο και θεραπεία τα οποία σχετίζονται με την κλινική εικόνα του ασθενούς.

Όπως και στην περίπτωση της εκτίμησης των θετικών δερματικών δοκιμασιών για την άμεσου τύπου υπερευαισθησία, θα πρέπει να υπάρχει κλινική συσχέτιση των επιπέδων της ειδικής IgE σε αλλεργιογόνα που ανιχνεύεται στον ορό του ασθενούς και ενός κλινικού ιστορικού αλλεργικής νόσου. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας με βάση μόνο τα αποτελέσματα ελέγχου της ειδικής IgE του ορού, όπως γίνεται σε ορισμένα εμπορικά εργαστήρια ή κάποια ια-

τρεία. Αυτό προωθεί λανθασμένη τεχνική όσον αφορά στον χειρισμό της αλλεργίας, γεγονός που δεν συνιστάται.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση ειδικής ανοσοθεραπείας, για ασθενείς με συμπτώματα ρινίτιδας ή άσθματος, που δεν μεσολαβούνται από ειδικά IgE αντισώματα.

Δερματικές δοκιμασίες και ειδικά IgE αντισώματα

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 74: Οι δερματικές δοκιμασίες αποτελούν το κύριο εργαλείο στις κλινικές μελέτες της ειδικής ανοσοθεραπείας. Επομένως στους περισσότερους ασθενείς οι δερματικές δοκιμασίες θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ύπαρξης ειδικών IgE αντισωμάτων. Η ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό, μπορεί επίσης να χρησιμοποιείται, υπό προϋποθέσεις. C

Η χρήση τυποποιημένων αλλεργιογόνων έχει αυξήσει σημαντικά τη διαγνωστική αξία των δερματικών δοκιμασιών για αυτά τα αλλεργιογόνα. Ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες το κλινικό ιστορικό συσχετίζεται με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας για τα σχετιζόμενα αλλεργιογόνα.^{5,22,28,31,47,69,8,9,24,40} Οι δερματικές δοκιμασίες μπορούν επίσης να δώσουν στον ιατρό χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δόση έναρξης των επιλεγμένων αλλεργιογόνων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστούν συστηματικές αντιδράσεις μετά από δερματικές δοκιμασίες σε άτομα με υψηλή ευαισθησία.^{61,62,70} Επιπρόσθετα οι δερματικές δοκιμασίες μπορεί να είναι δύσκολο να διενεργηθούν σε ασθενείς με δερμογραφισμό ή ατοπική δερματίτιδα. Οι δοκιμασίες ελέγχου της ειδικής IgE του ορού είναι εξαιρετικά χρήσιμες σε αυτούς τους ασθενείς.

Μελέτες δεικνύουν ότι οι δερματικές δοκιμασίες μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες από τις *in vitro* δοκιμασίες, για την ανίχνευση ειδικής IgE για τα αλλεργιογόνα.⁶³⁻⁶⁸ Με βάση τα αποτελέσματα ρινικών/βρογχικών δοκιμασιών πρόκλησης οι δερματικές δοκιμασίες έχουν υψηλότερη ευαισθησία από τη μέτρηση της ειδικής IgE του ορού.^{67,68,71} Η σύγκριση μεταξύ των δερματικών δοκιμασιών και των ειδικών IgE αντισωμάτων εξαρτάται από το υπό εξέταση αλλεργιογόνο. Για τον λόγο αυτό οι δερματικές δοκιμασίες είναι προτιμότερη μέθοδος για την επιλογή αλλεργιογόνων προς ανοσοθεραπεία και τον καθορισμό της αρχικής δόσης του προγράμματος ανοσοθεραπείας. Ανάμεσα στις διαθέσιμες τεχνικές δερματικών δοκιμασιών, μία κατάλληλα εφαρμόσιμη διαδερμική δοκιμασία (prick/puncture) παράγει αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Γενικά, οι δερματικές δοκιμασίες είναι αρκετά ευαίσθητες

για να ανιχνεύσουν ειδικά IgE αντισώματα όταν χρησιμοποιούνται ισχυρά εκχυλίσματα, όπως αγρωστώδη⁷² και γάτα.⁶⁵

Ενδοδερμικές/υποδόριες δερματικές δοκιμασίες μπορεί να απαιτηθούν για ορισμένα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου. Είναι κατάλληλο σε ορισμένους ασθενείς να χρησιμοποιηθούν δοκιμασίες ελέγχου ειδικής IgE του ορού ως εναλλακτική λύση των δερματικών δοκιμασιών, στη διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας, της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας, του αλλεργικού άσθματος, της ατοπικής δερματίτιδας και της υπερευαισθησίας από νυγμό Υμενοπτέρων. Οι δοκιμασίες ελέγχου ειδικής IgE του ορού μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στον καθορισμό των αλλεργιογόνων που θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν στην ειδική ανοσοθεραπεία.

Στην περίπτωση της αλλεργίας στο δηλητήριο Υμενοπτέρων, η ανοσοθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ακόμη και χωρίς πρόκληση με φυσικό νυγμό, σε ασθενείς με αρνητικά αποτελέσματα στις δερματικές δοκιμασίες και θετικά στις *in vitro* δοκιμασίες. Δεν υπάρχουν όμως δημοσιευμένα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στα Υμενόπτερα σε ασθενείς με αρνητικές δερματικές δοκιμασίες και θετικά ειδικά IgE αντισώματα στον ορό για το δηλητήριο Υμενοπτέρων.

Επιλογή εκχυλίσματος αλλεργιογόνου

(Οι παρακάτω θέσεις αφορούν στην πρακτική που ακολουθείται στις ΗΠΑ και απλά αναφέρονται χάριν ενημέρωσης)

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 75: Τα μη τυποποιημένα εκχυλίσματα μπορεί να ποικίλουν ευρέως σε βιολογική δραστηριότητα ή σύνθεση, άσχετα με μια συγκεκριμένη ισχύ, βάρος/όγκο ή PNU, και δεν θα πρέπει να θεωρούνται ισοδύναμα. B

Ένα εκχύλισμα αλλεργιογόνου είναι ένα διάλυμα υλικών που προέρχονται από πηγές αλλεργιογόνου, όπως οι γύρες ή οι μύκητες. Αποτελούνται από σύνθετα μίγματα πρωτεϊνών και γλυκοπρωτεϊνών στα οποία μπορούν να συνδεθούν αντισώματα. Η κατσαρίδα και το επιθήλιο ζώων περιέχουν 10 έως 20 αντιγόνα,^{73,74} τα ακάρεα της οικιακής σκόνης 20 έως 40 αντιγόνα,⁷⁵ και οι γύρες 30 έως 50 αντιγόνα,⁷⁶⁻⁷⁸ ενώ ένα εκχύλισμα μύκητα μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι 80 αντιγόνα.⁷⁹

Τα μη τυποποιημένα εκχυλίσματα αναγράφονται ως βάρος/όγκο, που εκφράζει βάρος σε γραμμάρια (g) προς όγκο σε मिलίτρα (mL). Έτσι ισχύς 1:100 εκφράζει πως 1g ξηρού αλλεργιογόνου (π.χ. αμβροσία) προστέθηκε σε 100 mL ρυθμιστή προς εξαγωγή.

Μη τυποποιημένα εκχυλίσματα μπορούν επίσης να εκφραστούν σε PNU, όπου 1PNU ισοδυναμεί με 0,01 g πρωτεΐνης αζώτου. Καμία μέθοδος δεν προσφέρει άμεση

ή συγκριτική πληροφορία σχετικά με τη βιολογική ισχύ του εκχυλίσματος. Τα μη τυποποιημένα εκχυλίσματα μπορούν να έχουν ένα μεγάλο εύρος ισχύος. Εκχυλίσματα που εκφράζονται με μία συγκεκριμένη ισχύ βάρους/όγκο ή PNU μπορούν να ποικίλουν ευρέως ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα.⁸⁰⁻⁸²

Κατά συνέπεια δεν μπορούν να θεωρούνται ισοδύναμα.

Μη τυποποιημένα εκχυλίσματα των κατασκευαστών είναι συχνά διαθέσιμα σε συγκεντρώσεις μεταξύ 1:10 και 1:50 w/v ή 20.000 και 100.000 PNU.

Θέσεις Ομοφωνίας Νο 76: Όταν είναι δυνατό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τυποποιημένα εκχυλίσματα για την προετοιμασία της συλλογής εκχυλισμάτων για την ειδική ανοσοθεραπεία. Α

Εμπορικά εκχυλίσματα αλλεργιογόνου είναι διαθέσιμα για τα περισσότερα από τα κοινώς αναγνωρίσιμα αλλεργιογόνα. Η μεταβλητότητα της ισχύος του εκχυλίσματος αλλεργιογόνου και η ασυνέπεια σύνθεσης του προϊόντος έχουν πολλές πιθανές επιπτώσεις. Οι διαγνωστικές αλλεργικές δερματικές δοκιμασίες καθώς και η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ειδικής ανοσοθεραπείας εξαρτώνται από την ποιότητα των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνου. Όταν είναι δυνατό, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τυποποιημένα εκχυλίσματα για την παρασκευή εκχυλισμάτων για την ειδική ανοσοθεραπεία.^{83,84,91} Το πλεονέκτημα των τυποποιημένων εκχυλισμάτων είναι ότι η βιολογική δραστηριότητα τους είναι περισσότερο συνεπής, και έτσι ο κίνδυνος άμεσης αντίδρασης που προκαλείται από τη μεταβλητότητα της ισχύος του εκχυλίσματος ελαχιστοποιείται.

Τα εκχυλίσματα που έχουν άδεια στις ΗΠΑ κυκλοφορούν σε σκευάσματα υδατικά, γλυκερίνης, λυοφιλοποιημένα, ακετόνης και σκευάσματα αλουμινίου. Κάποια αλλεργιογόνα που χρησιμοποιούνται συχνά είναι τυποποιημένα. Αυτά περιλαμβάνουν εκχυλίσματα για το τρίχωμα και το δέρμα της γάτας, τα ακάρεα *D pteronyssinus*, *D farinae*, κοντή Αμβροσία, το Bermuda grass, το Kentucky bluegrass, το ολοετές rye grass, το orchard grass, το timothy grass, η Φεστούκα η λειμώνιος, το red top, το sweet vernal grass και το δηλητήριο Υμενοπτέρων (yellow jacket, honeybee, wasp, yellow hornet και white-faced hornet). Πάντως τα πιο πολλά εκχυλίσματα αλλεργιογόνων δεν είναι τυποποιημένα. Η τυποποίηση του αλλεργιογόνου περιλαμβάνει 2 συστατικά: (1) επιλογή του εκχυλίσματος αναφοράς και (2) επιλογή της μεθόδου ή διαδικασίας για σύγκριση του εκχυλίσματος του κατασκευαστή με το εκχύλισμα αναφοράς. Η τυποποίηση αλλεργιογόνου στις ΗΠΑ βασίζεται στην εκτίμηση της ισχύος των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνου χρησιμοποιώντας ποσοτικές δερματικές δοκιμασίες και αναφερόμενες τιμές ως BAU. Η

ποσοτική δοκιμασία της μεθόδου αφορά στην ενδοδερμική διάλυση για άθροισμα ερυθήματος 50 mL (ID₅₀EAL) σύστημα για τον καθορισμό των τιμών BAU.⁸⁵ Η μέθοδος ID₅₀EAL συνεπάγεται προετοιμασία μίας σειράς 3-fold διαλύσεων ενός υποψήφιου εκχυλίσματος αναφοράς και ένεση 0,05 mL ενδοδερμικά σε 15 με 20 αλλεργικά άτομα «με υψηλή ευαισθησία». Η διάλυση που καταλήγει σε ερύθημα με το άθροισμα της μέγιστης διαμέτρου και μέσης (ορθογώνιας) διαμέτρου ίσης με 50 mm θεωρείται το τελικό σημείο (D50). Το μέσο D50 υπολογίζεται και η ισχύς του εκχυλίσματος εκτιμάται.

Τυποποιημένα εκχυλίσματα είναι διαθέσιμα σε βιολογικές μονάδες των 10.000 και 100.000 BAU για τα αγρωστώδη, 5000 και 10.000 BAU για το αλλεργιογόνο της γάτας, 5000, 10.000 και 30.000 AU για τα ακάρεα της σκόνης, και 100.000 AU ή 1:10 και 1:20 wt/vol για την κοντή αρτεμισία, με τη συγκέντρωση του Amb a 1 να καταγράφεται σε μονάδες του FDA, στην ετικέτα των εκχυλισμάτων σε weight/volume.

Τα εκχυλίσματα της γάτας και της αμβροσίας αρχικά τυποποιήθηκαν με βάση την εκτίμηση της περιεκτικότητας του μείζονος αλλεργιογόνου: Fel d 1 και Amb a 1 αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των Fel d 1 και Amb a 1 φάνηκε να συσχετίζονται με τη βιολογική δραστηριότητα των εκχυλισμάτων της γάτας και της αμβροσίας, όπως καθορίστηκε από τις μέσες ποσοτικές δερματικές δοκιμασίες.^{80,86}

Το εκχύλισμα της αμβροσίας πωλείται σε weight/volume ή AU ανά mL, με την περιεκτικότητα του Amb a 1 να καταγράφεται σε μονάδες FDA: 1 μονάδα FDA Amb a 1 ισοδυναμεί με 1 μg Amb a 1 και 350 μονάδες Amb a1/mL είναι περίπου ισοδύναμες με 100.000 AU/mL. Τα εκχυλίσματα της γάτας είναι διαθέσιμα ως 5000 και 10.000 BAL/mL, που περιέχουν 10 με 19,9 μονάδες FDA ή Fel d 1/mL: 1 μονάδα FDA ή Fel d 1 ισοδυναμεί με 2 μg με 4 μg Fel d 1.^{84,86,87} Περίπου 22% των ατόμων με αλλεργία στη γάτα έχουν ειδικά IgE αντισώματα στην λευκωματίνη της γάτας.⁸⁸ Τα εκχυλίσματα του δέρματος της γάτας έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε λευκωματίνη από αυτά του τριχώματος της γάτας.⁸⁹

Τα ακάρεα της σκόνης αρχικά τυποποιήθηκαν σε AU μέσω της τεχνικής RAST. Ακόλουθες δοκιμασίες ID50EAL ανέδειξαν ότι η AU είναι βιοϊσοδύναμη με την BAU, και έτσι η αρχική AU ονοματολογία διατηρήθηκε.⁹⁰ Έτσι τα εκχυλίσματα των ακάρεων της σκόνης ακόμη αναγράφονται σε AU.

Βιβλιογραφία

1. Position statement on the administration of immunotherapy outside of the prescribing allergist facility. Drugs and Anaphylaxis Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81:101-102, IV

2. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:169–175, III
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD001186 Ia
4. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD001936, Ia
5. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965, 273:675–679, Ib
6. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics* 1968, 42:793–802, IIa
7. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy* 1988, 43:60–70, LB
8. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85:460–472, IIa
9. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986, 41:507–519, Ib
10. Malling HJ. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore counts and diagnostic tests. *Allergy* 1986, 41:342–350, III
11. Karlsson R, Agrell B, Dreborg S et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. II. *In vitro* results. *Allergy* 1986, 41:141–150, Ib
12. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986, 41:131–140, Ib
13. Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:210–215, LB
14. Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, Weber B, Breitenbach M, Chapman M. Quantitation of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 106:641–646, LB
15. Salvaggio JE, Burge HA, Chapman JA. Emerging concepts in mold allergy: what is the role of immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:217–222, IV
16. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:659–660, IV
17. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:151–160, LB
18. Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:382–388, LB
20. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:155–161, Ib
21. Nanda A, O'Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1339–1344, Ib
22. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat-and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:955–964, IIa
23. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93:556–566, Ib
24. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. *Clinical results*. *Allergy* 1992, 47:249–254, IIa
25. Ohman Jr, Jr JL, Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 74:230–239, Ib
26. Van Metre Jr, Jr TE, Marsh DG, Adkinson Jr, Jr NF et al. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:1055–1068, Ib
27. Van Metre Jr, Jr TE, Marsh DG, Adkinson Jr, Jr NF et al. Immunotherapy decreases skin sensitivity to cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:888–899, Ib
28. Lent AM, Harbeck R, Strand M et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1249–1256, Ib
29. Stanaland BE, Fernandez-Caldas E, Jacinto CM, Trudeau WL, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis*: skin test and cross-reactivity studies. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 94:452–457, LB
30. Arlian LG, Rapp CM, Fernandez-Caldas E. Allergenicity of *Euroglyphus maynei* and its cross-reactivity with *Dermatophagoides* species. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:1051–1058, LB
31. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:709–722, Ib
32. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:643–649, Ib
33. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. I. *In vivo* and *in vitro* parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985, 76:734–744, Ib
34. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:971–977, IIa
35. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997, 52:853–859, Ib
36. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: A multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006, 100:1374–1383, Ib
37. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978, 299:157–161, IIa
38. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:869–886, NR
39. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children,

- with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004, 351:668-674, III
40. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma* 1988, 25:205-218, Ib
 41. Slater JE, James R, Pongracic JA et al. Biological potency of German cockroach allergen extracts determined in an inner city population. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1033-1039, LB
 42. Schou C, Lind P, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Lowenstein H. Identification and purification of an important cross-reactive allergen from American (*Periplaneta americana*) and German (*Blattella germanica*) cockroach. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86:935-946, LB
 43. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection Allergen Immunotherapy for Asthma. Cochrane Database Syst Rev* 2010, Ia
 44. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Ia
 45. Hedlin G, Wille S, Browaldh L et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:609-614, Ib
 46. Alvarez-Cuesta E, Aragoneses-Gilsanz E, Martin-Garcia C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:572-578, Ib
 47. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:955-964, IIa
 48. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109, 2002:251-256, Ib
 49. Moncayo Coello CV, Rosas Vargas MA, del Rio Navarro BE, Lerma Ortiz L, Velazquez Armenta Y, Sienra Monge JJ. Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls). *Rev Alerg Mex* 2003, 50:170-175, III
 50. Guardia P, Moreno C, Justicia JL et al. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004, 32:271-277, IIa
 51. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:763-769, IV
 52. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics* 1968, 42:793-802, Ib
 53. Franklin W, Lowell FC. Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollinosis. *JAMA* 1967, 201:915-917, III
 54. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:43-53, IIa
 55. Adkinson Jr, Jr NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997, 336:324-331, Ib
 56. Matsui EC, Wood RA, Rand C, Kanchanaraks S, Swartz L, Eggleston PA. Mouse allergen exposure and mouse skin test sensitivity in suburban, middle-class children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:910-915, III
 57. Matsui EC, Simons E, Rand C et al. Airborne mouse allergen in the homes of inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115, 2005:358-363, III
 58. Perry T, Matsui E, Merriman B, Duong T, Eggleston P. The prevalence of rat allergen in inner-city homes and its relationship to sensitization and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:346-352, III
 59. Modrzynski M, Zawisza E, Moverare R et al. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Przegl Lek* 2003, 60:130-132, IIa
 60. Moverare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy* 2002, 57:423-430, IIa
 61. Bagg A, Chacko T, Lockey R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 102:400-402, III
 62. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, 83:132-136, III
 63. Berg TL, Johansson SG. Allergy diagnosis with the radioallergo-sorbent test: a comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1974, 54:209-221, IIB
 64. van der Zee JS, de Groot H, van Swieten P, Jansen HM, Aalberse RC. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation *in vitro*, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:270-281, IIB
 65. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:773-779, IIa
 66. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R et al. *In vivo* sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:610-616, IIB
 67. Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK. Inhalation challenge with bovine dander allergens: who needs it? *Chest* 2003, 124:383-391, IIB
 68. Sharma HP, Wood RA, Bravo AR, Matsui EC. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and specific IgE in the diagnosis of mouse allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:933-939, IIB
 69. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. 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, Ib
 70. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday Jr, Jr GA. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993, 71:557-562, III
 71. Escudero AI, Sanchez-Guerrero IM, Mora AM et al. Cost-effectiveness of various methods of diagnosing hypersensitivity to *Alternaria*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993, 21:153-157, IIB
 72. Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, Kordash TR, Freshwater LL. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1193-1201, IIa
 73. Lowenstein H. Domestic allergens. In: Kerr J (ed) *Procedures of the XI International Congress of Allergology & Clinical Immunology*, 1983, MacMillan London 1983:545-548, NR

74. Pomes A. Cockroach and other inhalant insect allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008, 21:183–200, NR
75. Lind P, Weeke B, Lowenstein H. A reference allergen preparation of the house dust mite *D. pteronyssinus*, produced from whole mite culture—a part of the DAS 76 study. Comparison with allergen preparations from other raw materials. *Allergy* 1984, 39:259–274, LB
76. Lowenstein H, King TP, Goodfriend L, Hussain R, Roebber M, Marsh DG. Antigens of *Ambrosia elatior* (short ragweed) pollen. II. Immunochemical identification of known antigens by quantitative immunoelectrophoresis. *J Immunol* 1981, 127:637–642, LB
77. Lowenstein H, Marsh DG. Antigens of *Ambrosia elatior* (short ragweed) pollen. I. Crossed immunoelectrophoretic analyses. *J Immunol* 1981, 126:943–948, LB
78. Lowenstein H, Marsh DG. Antigens of *Ambrosia elatior* (short ragweed) pollen. III. Crossed radio immunoelectrophoresis of ragweed-allergic patients' sera with special attention to quantification of IgE responses. *J Immunol* 1983, 130:727–731, LB
79. Aukrust L. Crossed radioimmunoelectrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979, 58:375–390, LB
80. Baer H, Godfrey H, Maloney CJ, Norman PS, Lichtenstein LM. The potency and antigen E content of commercially prepared ragweed extracts. *J Allergy* 1970, 45:347–354, LB
81. Baer H, Maloney CJ, Norman PS, Marsh DG. The potency and group I antigen content of six commercially prepared grass pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1974, 54:157–164, LB
82. Greenert S, Bernstein IL, Michael JG. Immune responses of non-atopic individuals to prolonged immunisation with ragweed extract. *Lancet* 1971, 2:1121–1123, Ib
83. The use of standardized allergen extracts. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:583–586, IV
84. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:41–45, IV
85. Turkeltaub P. Allergenic extracts. II. *In vivo* standardization. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yunginger JW. (ed) *Allergy: principles and practice*. 3rd ed. CV Mosby St. Louis, 1988:388–401, NR
86. Ohman Jr, Jr JL, Lowell FC, Bloch KJ, Kendall S. Allergens of mammalian origin V. Properties of extracts derived from the domestic cat. *Clin Allergy* 1976, 6:419–428, NR
87. Lombardero M, Carreira J, Duffort O. Monoclonal antibody based radioimmunoassay for the quantitation of the main cat allergen (Fel d I or Cat-1). *J Immunol Methods* 1988, 108:71–76, LB
88. Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000, 10:71–77, LB
89. Lockey R, Slater J, Esch E. Preparation of standardization of allergen extracts. In: Adkinson F, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simmons E (ed) *Middleton's allergy: principles and practice*. 6th ed. MosbySt Louis, 2003:573–584, NR
90. Slater JE. Standardized allergen vaccines in the United States. *Clin Allergy Immunol* 2008, 21:273–281, IV
91. Cox L, Li J, Lockey R, Nelson H. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* (Suppl IV)

Το περιοδικό θα δέχεται για δημοσίευση άρθρα που αφορούν σε Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Διάγνωση κλινική και εργαστηριακή, Θεραπεία και Πρόληψη των αλλεργιολογικών νοσημάτων (υπερευαισθησίας) και σχετικών νοσημάτων, όπως αυτοάνοσα ή ανοσολογικές ανεπάρκειες πρωτοπαθείς ή επίκτητες. Οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν βασική και εφαρμοσμένη κλινική και εργαστηριακή Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία. Άρθρα που αφορούν σε αποτελέσματα φαρμακευτικών μελετών θα προτιμώνται όταν περιλαμβάνουν και παθογενετικούς μηχανισμούς ή παρουσιάζουν αποτελέσματα νέων φαρμακευτικών ουσιών. Ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις θα γίνονται αποδεκτές, κυρίως εάν επικεντρώνονται σε θέματα σύγχρονου ενδιαφέροντος και είναι τεκμηριωμένες, όπως και επιστολές προς τη Σύνταξη με κρίσεις και σχόλια για τις εργασίες και τα λοιπά άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό. Άρθρα ανασκοπήσεως θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική συνιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση χωρίς τη γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Τα χειρόγραφα θα πρέπει να στέλνονται στην Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας Άσθματος και Κλινικής Ανοσολογίας, Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα. Για αποστολή σε ηλεκτρονική μορφή, οι συγγραφείς μπορούν να επικοινωνούν μέσω e-mail με την ΕΕΑΚΑ για οδηγίες (www.allergy.org.gr).

Οι συγγραφείς θα πρέπει να υποβάλλουν ένα πλήρες αντίγραφο του κειμένου με πίνακες και σχήματα καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή (CD-ROM). Τα χειρόγραφα θα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα σε λευκό χαρτί μεγέθους A4 (21×29,7 mm) με διπλό διάστημα στη μία μόνο πλευρά του φύλλου με 30 mm περιθώριο. Σε ξεχωριστή σελίδα θα πρέπει να αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το όνομα του Ιδρύματος όπου έγινε η εργασία και το όνομα-διεύθυνση-τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία συγγραφέα. Επίσης ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας πρέπει να δηλώνει ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό ιατρικό περιοδικό και

ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για τη δημοσίευση της μελέτης.

Γενικά τα άρθρα θα πρέπει να διαιρούνται στα ακόλουθα μέρη και με τη σειρά που αναφέρονται:

1. **Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
2. **Εισαγωγή** (περιγραφή του σκεπτικού για την εκπόνηση της μελέτης).
3. **Ασθενείς ή Υλικό και Μέθοδος** (θα πρέπει να περιλαμβάνονται επαρκείς πληροφορίες που να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της πειραματικής εργασίας).
4. **Αποτελέσματα** (θα πρέπει να περιγραφούν επακριβώς και οι πίνακες ή τα σχήματα να συμπληρώνουν την περιγραφή χωρίς να επαναλαμβάνονται τα ευρήματα άλλων μελετών).
5. **Συζήτηση** (κυρίως αναφορά στη σημασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με ευρήματα άλλων μελετών).
6. **Ευχαριστίες**. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.
7. **Αγγλική Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
8. **Βιβλιογραφία**.

Η αναγραφή των βιβλιογραφικών παραπομπών, οι Πίνακες και οι Εικόνες καθώς και η Ονοματολογία και οι μονάδες μέτρησης ακολουθούν το πρότυπο του περιοδικού «ΙΑΤΡΙΚΗ». Συγκεκριμένα:

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνο αυτές– πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στα άρθρα ανασκόπησης οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επείκαιρα θέματα, άρθρα σύνταξης) θα πρέπει

να αναφέρονται μόνο 5–6 άρθρα ή μονογραφίες, που ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, το έτος. Π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Merguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα αρχικά των συγγραφέων και τις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, οι σελίδες της αναφοράς και το έτος. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Βαλαβανίδης Αθ. Ελεύθερες ρίζες, μηχανισμοί οξειδωτικών βλαβών στο DNA των κυττάρων και καρκινογένεση. Στο: *Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2003:23–141.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράμματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα η αναφορά γίνεται ως εξής: Wenstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (eds) ή (Συντ.) *Pathologic physiology*. Philadelphia, Saunders, 1974:457–472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δε χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφική παραπομπή. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιβλιογραφικά.

Στην τελευταία περίπτωση μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα. Αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές και χρησιμοποιούνται οριζόντιες, μόνο όταν είναι τελείως απαραίτητες.

Εικόνες: Τα σχήματα και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, κατάλληλα για την άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφουν με μολύβι τον αριθμό της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και τους συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό, που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευτείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Στέλνονται και σε ηλεκτρονική μορφή σε 300 dpi ανάλυση.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκόσμια παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες του SI. Για λεπτομέρειες βλ. Ιατρική 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία μόνο φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τον χρόνο διόρθωσης των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

I N S T R U C T I O N S T O T H E A U T H O R S

Hellenic Allergy & Clinical Immunology 2012
Series B' • 5(2-3):125–126

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2012
Περίοδος Β' • 5(2-3):125–126

The “Hellenic Allergy & Clinical Immunology” (HACI) is the official journal of the Hellenic Society of Allergy & Clinical Immunology and aims at the continuous education of allergologists and medical doctors in general. Articles dealing with epidemiology, *in vivo* and *in vitro* diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases as well as papers on immunologic diseases are welcomed for publication.

Original papers published in HACI are studies of basic and applied allergy and clinical immunology. Articles reporting the results of studies on new medicines should include the pathogenetic mechanisms.

Case reports refer to new or very rare cases, with proven results.

Reviews are detailed surveys on current points of view.

Current opinion/Annotations are brief reviews of the most recent concepts on a particular subject.

Comments on articles of the international literature and **Congress reports** published are after invitation.

Letters to the editor containing comments on former papers of HACI are accepted.

Articles published in HACI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Editor in Chief. Manuscripts can be sent by mail at the Hellenic Society of Allergy & Clinical Immunology, Kifisias 39, 11523 Athens, GREECE, or by e-mail to the Associate Editor (pitsios@yahoo.com).

In the case that printed papers are sent they must be typed using double-space, on white A4 (21x29,7 cm) paper, with 3,5 cm margins. All pages must be numbered starting with the title page.

Title page should contain the title of the article, a running title (up to 50 characters), the names and the positions of the author(s), the institutional affiliation of each author and finally the name, address, telephone number and email of the corresponding author.

Abstracts are limited to 200 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions. Abstracts of original papers should be structured under the following captions: Aim, Material (or Patients) and Methods, Results and Conclusions.

Text of original papers should contain the following chapters:

1. *Introduction*; containing the background and the necessary references and citing the objectives of the study.
2. *Material (or Patients) and Methods*; describing thoroughly the study's protocol. The reason that specific patients or materials were selected and included in the study, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. Statistical methods used must be mentioned. The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names.
3. *Results*; presented fully. Results shown in tables should not be repeated in the text.
4. *Discussion*; opened up by the discussion of the final results, without repeating them. A comparison with the results of similar studies may be done. It is advised to avoid arbitrary conclusions that do not emerge from the results of the study.

An *introduction* precedes the text of the *description of the case* and the *discussion* in the **case reports**.

The text of the other types of articles (Reviews, Comments etc.) can be structured according to the author's aims, needs and style.

All articles are peer-reviewed and, if needed, they are subjected to minor changes performed by the Editorial Board.

Acknowledgements may be addressed to persons who have contributed substantially.

References: they are numbered in the order that they appear in the text. When the names of an article's

authors are cited in the text, only the first author's surname is mentioned followed by et al, with the exception of a 2-authors' paper; in that case an "and" should be placed between the 2 surnames. All cited articles should be included in the reference section. References should be limited to those necessary. Reviews may have up to 100, original up to 50 and current issues/case reports up to 10 references.

The reference section is organized numerically based on the order that articles first appear in the text. Abstracts should contain no references. Cite the surnames and initials up to 6 authors (if more add "et al." after the sixth name), the title of the article, the abbreviation of the journal (as listed in PubMed/Index Medicus), the year, volume, first and last page of the publication; e.g. "Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. *Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. Allergy* 1997, 52: 504-513." No points (.) are placed after author acronyms and journal abbreviations. In case that no author name is given, cite Anonymous at the place of author's name.

References of papers published in supplements must include the number of the supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood*, 1996; 54(Suppl 1): 26. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title and the number of the edition, the editor and the town of edition, the year and the pages cited; e.g. "Sicherer SH. *How peanut allergy is treated. In: The complete peanut allergy handbook. 1st Edition. Berkeley books, New York, 2005:89-130.*" If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: "Weinstein I, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA ed. Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457-472.*"

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included with the indication "in press".

Tables are typed in double-space, each in separate page. They are numbered with Arabic numbers, in the order that they appear in the text. They should have a brief, comprehensive explanation. Each column and row must be preceded by a brief explanatory heading. Abbreviations should be explained at the page bottom.

Figures: They can be sent as an attachment when articles are sent by e-mail; a 300dpi or better definition analysis is absolutely necessary. If mailed by post any figures professionally drawn in china ink, photographs or figures prepared using computer software and high-resolution printer must be the original ones to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top and the running title of the article. The legends of the figures must be in separate pages and numbered with the order that they are cited in the text. If patients' photos are used make sure that identities cannot be recognized or include a written consent of the patient that allows the photo to be published.

Terms and units of measurement: Use the international terms and the SI units of measurement. For details see IATRICKI 1980, 37:139.

Review of proofs is asked once, by the authors. Major alterations will not be accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA Medical Arts, during the proofs' review and are charged.

Manuscripts are not returned to the authors.