

# Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. I

## Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia \*

**CHAIRMEN:** J. BOUSQUET (FRANCE), R. F. LOCKEY (USA), H.-J. MALLING (DENMARK)

**PANEL MEMBERS:** E. ALVAREZ-CUESTA (SPAIN), G. W. CANONICA (ITALY), M. D. CHAPMAN (USA), P. J. CRETICOS (USA), J. M. DAYER (SWITZERLAND), S. R. DURHAM (UK), P. DEMOLY (FRANCE), R. J. GOLDSTEIN (USA NIAID), T. ISHIKAWA (JAPAN), K. ITO (JAPAN), D. KRAFT (AUSTRIA), P. H. LAMBERT (SWITZERLAND WHO), H. LØWENSTEIN (DENMARK), U. MÜLLER (SWITZERLAND), P. S. NORMAN (USA), R. E. REISMAN (USA), R. VALENTA (AUSTRIA), E. VALOVRTA (FINLAND), H. YSSEL (FRANCE)

American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI), European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI), IUIS/IAACI Subcommittee on Allergen Standardization, Japanese Society of Allergology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), World Health Organization (WHO)

*endorsed by*

American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI), International Association of Asthmology (Interasma)

Immunoterapia alergenami polega na podawaniu choremu na chorobę alergiczną wzrastających dawek szczepionki alergenowej, aż do osiągnięcia dawki, która efektywnie zmniejsza nasilenie objawów związanych z ekspozycją na alergen.

Kontrolowane badania wykazały, że immunoterapia jest efektywnym sposobem postępowania w pyłkowicy, alergicznym nieżycie nosa, astmie atopowej i uczuleniu na jad owadów błonkoskrzydłych.

Postępowanie w chorobach alergicznych polega na unikaniu ekspozycji na alergen, leczeniu farmakologicznym, immunoterapii oraz edukacji pacjenta. Immunoterapia winna być stosowana w skojarzeniu z pozostałymi formami leczenia; jej celem jest zniesienie występowania u pacjenta objawów związanych z ekspozycją na alergen.

Immunoterapia alergenowa jest wskazana u chorych, którzy posiadają swoiste przeciwciała IgE przeciwko klinicznie istotnym alergenom. Decyzja o rozpoczęciu immunoterapii powinna być podejmowana po rozważeniu potencjalnej skuteczności leczenia farmakologicznego, dawek i rodzaju stosowanych leków, których użycie jest konieczne do kontrolowania objawów oraz możliwości skutecznego unikania narażenia na alergen.

Odpowiedź w immunoterapii jest swoista dla zastosowanych alergenów. Mieszanki alergenowe zawierające alergeny, na które pacjent nie jest uczulony, nie powinny być stosowane.

Lekarze powinni znać miejscową i regionalną aerobiologię i ekspozycję pacjenta na czynniki środowiskowe w miejscu pracy i w domu. Szczepionki stosowane w immunoterapii swoistej powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w dziedzinie alergologii (alergologii/immunologii klinicznej).

Jakość szczepionek alergenowych ma podstawowe znaczenie zarówno dla rozpoznania, jak i leczenia. Tam, gdzie tylko jest to możliwe powinny być stosowane szczepionki standaryzowane, o znanej sile i dacie ważności.

Zastosowanie dobrze scharakteryzowanych i wystandaryzowanych szczepionek umożliwiło określenie dawki podtrzymującej na poziomie 5-20 mg alergenu na jedną iniekcję dla wielu alergenów pierwotnych. Skuteczność terapeutyczna koreluje z powyższymi dawkami.

Największe ryzyko immunoterapii swoistej stanowi anafilaksja. Dlatego też immunoterapia powinna być stosowana przez (lub w obecności) lekarza, który odbył odpowiednie przeszkolenie, potrafi rozpoznać wczesne objawy wstrząsu anafilaktycznego i włączyć odpowiednie postępowanie.

Optymalny czas trwania immunoterapii swoistej jest nadal nieznan. Większość lekarzy zaleca 3 do 5 lat immunoterapii u pacjentów, u których stwierdza się poprawę. Niemniej jednak decyzja o przerwaniu immunoterapii powinna być podejmowana indywidualnie.

Szereg badań sugeruje, że immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych może być przerwana u większości pacjentów po 3-5 latach leczenia. Jednak decyzja ta powinna mieć charakter indywidualny.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia swoista, szczepionki terapeutyczne

\* Opublikowano w Allergy 1998; 53 (44 suppl.): 1-42 i przedrukowano za pozwoleniem i dzięki uprzejmości Munksgaard International Publishers

\* Reprinted from Allergy 1998; 53 (44 suppl): 1-42 with kind permission of Munksgaard International Publishers

1. Wstęp
2. Standaryzacja, przechowywanie i mieszanie szczepionek alergenowych
  - 2.1. Wstęp
  - 2.2. Standaryzacja alergenów
  - 2.3. Szczepionki alergenowe stosowane w immunoterapii
3. Mechanizmy immunoterapii
  - 3.1. Wstęp
  - 3.2. Stężenia immunoglobulin w surowicy
  - 3.3. Komórki efektorowe
  - 3.4. Odpowiedź limfocytów
4. Skuteczność podskórnej immunoterapii
  - 4.1. Wstęp
  - 4.2. Cele immunoterapii
  - 4.3. Immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych
  - 4.4. Immunoterapia alergenami wziewnymi
  - 4.5. Meta-analiza skuteczności immunoterapii w astmie oskrzelowej
  - 4.6. Immunoterapia mieszkami alergenowymi u dzieci cierpiących na astmę atopową
  - 4.7. Długotrwała skuteczność immunoterapii
  - 4.8. Współpraca pacjenta
5. Bezpieczeństwo immunoterapii
  - 5.1. Wstęp
  - 5.2. Czynniki ryzyka reakcji niepożądanych ogólnoustrojowych nie zakończonych śmiercią
  - 5.3. Czynniki ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych immunoterapii ze skutkiem śmiertelnym
  - 5.4. Czynniki ryzyka w immunoterapii swoistej
  - 5.5. Środki bezpieczeństwa podczas immunoterapii
  - 5.6. Zalecane wyposażenie gabinetu immunoterapii
  - 5.7. Podsumowanie
6. Inne drogi podawania szczepionek w immunoterapii swoistej
  - 6.1. Wstęp
  - 6.2. Wydajność i bezpieczeństwo
  - 6.3. Uwagi praktyczne
  - 6.4. Wnioski
7. Immunoterapia u dzieci
  - 7.1. Wstęp
  - 7.2. Zalety immunoterapii u dzieci
  - 7.3. Problemy w immunoterapii u dzieci
8. Wskazania
  - 8.1. Względne przeciwwskazania do immunoterapii
  - 8.2. Immunoterapia u pacjentów uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych
  - 8.3. Immunoterapia podskórna w alergicznym nieżycie nosa i spojówek oraz w astmie oskrzelowej
  - 8.4. Inne drogi podawania immunoterapii
  - 8.5. Wskazania do stosowania immunoterapii u dzieci
9. Koszty
10. Przyszłe strategie w immunoterapii swoistej
  - 10.1. Szczepionki przyszłości
  - 10.2. Nowe systemy podawania
  - 10.3. Zastowanie alergenów nie powodujących anafilaksji, fragmentów alergenowych lub peptydów w aktywnej immunoterapii
  - 10.4. Hapteny głównych alergenów wiążące IgE w celu biernego wysycenia komórek efektorowych oraz indukcja powstawania przeciwciał blokujących
  - 10.5. Immunizacja plazmidowym DNA
  - 10.6. Przeciwciała alergenowo-swoiste oraz fragmenty przeciwciał stosowane w biernej terapii w narządach efektorowych reakcji alergicznej
  - 10.7. Immunoterapia humanizowanymi przeciwciałami anti-IgE lub mimotopami IgE
11. Niezbędne badania kliniczne

## Skróty

- AAAAI – *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*  
 ACAAI – *American College of Allergy, Asthma and Immunology*  
 AU – jednostka alergenowa  
 BAU – biologiczna jednostka alergenowa  
 CBER – *Center for Biologic Evaluation and Research*  
 EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*  
 ESPACI – *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology*  
 EU – *European Union*  
 IAACI – *International Association of Allergy and Clinical Immunology*  
 IU – jednostka międzynarodowa (j.m.)  
 IUIS – *International Union of Immunological Societies*

## Przedmowa

Czytelnicy zapewne są ciekawi jak powstała koncepcja wydania standardów immunoterapii. Jean Bousquet i Richard Lockey spotkali się w 1995 roku na konferencji poświęconej immunoterapii alergenami w Chicago. Miała tam miejsce rozmowa na temat możliwości przygotowania międzynarodowych standardów immunoterapii. Pomysł ten powrócił podczas spotkania profesorów Lockeya i Bousqueta w 1996 podczas Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii w San Francisco. Prof. Bousquet zgodził się wówczas przedyskutować tę koncepcję w gronie kolegów ze Światowej Organizacji Zdrowia oraz z towarzystw naukowych zajmujących się astmą, alergią i immunologią, oraz zapytać ich czy zgodzą się współuczestniczyć w sponsorowaniu takich standardów. Ponieważ wyrazili zgodę pomysł stał się rzeczywistością.

Dr Hans-Jorgen Malling, Lockey i Bousquet zostali zatwierdzeni na stanowiska współprzewodniczących tego projektu przez odpowiednie lokalne organizacje. Wielu ekspertów z różnych krajów zajmujących się immunoterapią zostało zaproszonych do uczestniczenia w pracach komitetu tworzącego niniejsze Stanowisko. Robocza wersja dokumentu została przedstawiona członkom Komitetu podczas spotkania, które miało miejsce w dniach 27-29 stycznia 1997 roku w Genewie. Podczas tego trzydniowego spotkania zawarto porozumienie dotyczące informacji, które mają być umieszczone w Stanowisku oraz dalszych prac zmierzających do wydania dokumentu. Komitet wyraził zgodę na zmianę historycznego terminu "wyciąg alergenowy" na "szczepionka alergenowa". Decyzja ta została podjęta dlatego, iż większość preparatów stosowanych w immunoterapii nie jest już zwykłym

wyciągiem alergenowym, lecz jest zdefiniowana w jednostkach biologicznych i/lub w mikrogramach głównych alergenów.

W ciągu kolejnych miesięcy wiele roboczych kopii Stanowiska krążyło pomiędzy członkami Komitetu, w celu uzyskania porozumienia co do treści merytorycznej zawartej w manuskrypcie.

Członkowie Komitetu mają nadzieję, że Stanowisko to zaowocuje lepszym zrozumieniem naukowych podstaw immunoterapii, a także poprawi bezpieczeństwo takiego postępowania. Praca ta również definiuje nowo odkryte techniki, które mogą przynieść zwiększenie efektywności i zmniejszenie ryzyka immunoterapii i rekomenduje obszary, w których konieczne są dodatkowe badania. Współprzewodniczący Komitetu wyrażają swoją wdzięczność wszystkim organizacjom, które sponsorowały niniejszy projekt oraz dziękują za wsparcie finansowe otrzymane od producentów szczepionek i wszystkim osobom, które włożyły wiele pracy w przygotowanie Stanowiska.

Jean Bousquet, MD  
Richard F. Lockey, MD  
Hans-Jorgen Malling, MD

---

Uwaga: Stanowisko WHO nie jest standardem opieki medycznej dla poszczególnych krajów. Dokumenty takie powinny być przygotowane przez członków odpowiednich towarzystw naukowych w każdym z państw.

Za wyjątkiem kilku prac cytowanych jako "w druku" podczas spotkania w Genewie, pozostałe zostały wydane drukiem do dnia 1 kwietnia 1997.

## 1. Wstęp

Immunoterapia swoista polega na podawaniu wzrastających stopniowo dawek wyciągu alergenowego uczulonemu pacjentowi w celu złagodzenia objawów wywoływanych przez ekspozycję na dany alergen. Immunoterapia swoista została wprowadzona do leczenia pyłkowicy, czyli alergicznego nieżyty nosa, przez Noona i Freemana w 1911 [1]. Od tego czasu immunoterapia swoista była i jest stosowana w leczeniu chorób wywołanych przez alergeny wziewne; stała się skutecznym lekiem u pacjentów z sezonowym i całorocznym nieżytem nosa, spojówek i astmą. Immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych jest stosowana od 20 lat jako podstawowa forma postępowania u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych, u których występują reakcje ogólnoustrojowe.

Szczepionki są stosowane w medycynie jako modyfikatory odpowiedzi immunologicznej. Podobną rolę spełnia immunoterapia swoista. Dane uzyskane z badań nad mechanizmami alergii, takimi jak rola limfocytów Th1 i Th2, cytokinowa regulacja odpowiedzi immunologicznej, hamowanie lub wygaszanie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na drodze wytwarzania tolerancji zostały wykorzystane dla zrozumienia patogenezy wielu chorób alergicznych i immunologicznych. Dotyczyło to przede wszystkim takich chorób związanych z autoagresją, jak cukrzyca młodzieńcza (cukrzyca insulinozależna – przyp. tłum.) czy stwardnienie rozsiane. Tak więc, idee i wyniki badań naukowych wspierające zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu chorób alergicznych są obecnie wykorzystywane (w oparciu o naukowe podstawy) również w terapii innych chorób immunologicznych. Zespół ekspertów nazwał niniejsze stanowisko “Immunoterapia swoista alergenami – szczepionki alergenowe w chorobach alergicznych”, aby podkreślić fakt, że szczepionki (wyciągi alergenowe), które zmieniają lub zmniejszają odpowiedź immunologiczną w chorobach alergicznych są częścią szerokiej grupy metod leczniczych stosowanych lub będących w trakcie badań, w leczeniu innych chorób immunologicznych i zakaźnych.

Immunoterapia jest jedynym postępowaniem, które może zmienić naturalny przebieg chorób alergicznych i zapobiec rozwojowi astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Opisano ostatnio nowe drogi podawania szczepionek. Donosowa, podjęzykowa lub doustna immunoterapia z zastosowaniem dużych dawek alergenów mogą okazać się wydajne, bezpieczne i łatwe w stosowaniu. Ponadto, prowadzone obecnie badania mogą dostarczyć w przyszłości dodatkowych informacji o podstawowych mechanizmach leżących u podstaw patogenezy chorób alergicznych i zmienić sposób stosowania immunoterapii.

Wskazania do immunoterapii swoistej alergenami wziewnymi i jadami owadów zostały określone w ciągu ostatnich lat przez Światową Organizację Zdrowia (WHO)

[2,3], Europejską Akademię Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI) [4-6], Międzynarodowy Konsensus w Sprawie Astmy [7], Światową Strategię w Leczeniu i Zapobieganiu Astmie [8], Międzynarodowy Konsensus w Sprawie Nieżyty Nosa [9], Brytyjskie Towarzystwo Alergii i Immunologii Klinicznej [10], Amerykańską Akademię Astmy, Alergii i Immunologii (AAAAI), Amerykańskie Kolegium Alergii, Astmy i Immunologii (ACAAI) [11].

Raporty te stały się podstawą do lepszego zrozumienia mechanizmów i wskazań do stosowania immunoterapii swoistej. Żaden z nich nie jest raportem ekspertów reprezentujących różne części świata [2,4,10], niektóre zaś zajmują się tylko niektórymi aspektami związanymi z astmą [7,8] lub nieżytem nosa [9].

Dlatego też, lekarze i naukowcy z różnych części świata zebrali się w siedzibie WHO w Genewie w dniach 27-29 stycznia 1997, aby przeanalizować naukowe podstawy i wskazania do immunoterapii swoistej. Dyskutowano również nowe formy immunoterapii, które są badane lub znajdują się w trakcie opracowywania i mogą okazać się bezpieczniejsze i bardziej efektywne.

## 2. Standaryzacja, przechowywanie i mieszanie szczepionek alergenowych

### 2.1. Wstęp

Zdefiniowano pojęcie “wyciągi alergenowe (szczepionki)”. “Wyciąg alergenowy” oznacza przygotowanie alergenu przy pomocy ekstrakcji aktywnych składników z substancji zwierzęcych lub roślinnych, za pomocą odpowiedniego rozpuszczalnika. “Produkt alergenowy” oznacza produkt biologiczny zawierający ekstrakty alergenowe i inne, który jest podawany człowiekowi w celu diagnostyki, zapobiegania lub leczenia alergii lub chorób alergicznych [12]. Farmakopea Europejska mówi, że “produkty alergenowe są substancjami farmaceutycznymi otrzymanymi z naturalnych materiałów zawierających alergeny, które powodują występowanie chorób alergicznych. Zwykle są to substancje pochodzenia białkowego. Produkty te są przeznaczone do diagnostyki i leczenia chorób alergicznych związanych z ekspozycją na te alergeny” [13].

Komitet, podczas spotkania w Genewie, zdecydował o używaniu terminu “szczepionka alergenowa” zamiast “wyciąg alergenowy”, aby podkreślić fakt, że szczepionki te (wyciągi alergenowe) zmieniają lub zmniejszają odpowiedź immunologiczną w chorobach alergicznych i są częścią szeroko pojętej terapii stosowanej obecnie, lub będącej w trakcie badań naukowych, przeznaczonej do leczenia innych chorób o podłożu immunologicznym lub zakaźnym.

Skuteczna immunoterapia zależy od stosowania standaryzowanych szczepionek alergenowych wysokiej

jakości. Aktualne zalecenia WHO dotyczące standaryzacji alergenów zostały przygotowane na podstawie szeroko akceptowanych stanowisk amerykańskiego oraz europejskich towarzystw alergologicznych [14,15]. W przeszłości standaryzacja alergenów różniła się w Stanach Zjednoczonych i w Europie. Obecnie tworzona jest wspólna strategia. Zarówno europejskie, jak i amerykańskie stanowiska zalecają, aby wszystkie szczepionki alergenowe były standaryzowane według całkowitej siły alergenowej, aktywności biologicznej oraz ilości alergenu w jednostkach masy. W Stanach Zjednoczonych produkty alergenowe są rejestrowane przez FDA (*Food and Drug Administration*). W Europie problem rejestracji był regulowany przez ustawodawstwo poszczególnych krajów. Obecnie przygotowuje się odpowiednie ustawodawstwo w ramach Unii Europejskiej [16]. Z tej perspektywy, zalecenia WHO zachęcają do stosowania procedur standaryzacyjnych na całym świecie. Wydaje się celowe wprowadzenie wspólnych metod produkcji i standaryzacji alergenów.

## 2.2. Standaryzacja alergenów

Większość szczepionek stosowanych w alergologii jest obecnie dostępna jako standaryzowane wyciągi alergenowe lub też jest w trakcie standaryzacji. Pomimo to, istnieje duża grupa szczepionek dostępnych na rynku (część z nich jest stosunkowo rzadko stosowana), których nie można wystandaryzować ze względów ekonomicznych lub technicznych. Proponuje się więc, aby szczepionki te były kontrolowane w stosunku do wewnętrznych standardów producenta [13]. Stworzy to możliwość zapewnienia akceptowalnej standaryzacji i kontroli jakości niestandaryzowanych szczepionek alergenowych.

Szczegóły standaryzacji alergenów zostały opisane w Stanowisku EAACI w sprawie Standaryzacji Alergenów i Testów Skórnych [14] i zaleceniach amerykańskich towarzystw alergii, astmy, immunologii klinicznej [15].

### 2.2.1. Surowy materiał alergenowy

Do produkcji alergenów powinno się wybierać odpowiednie źródła surowych alergenów. Szczegóły dotyczące uzyskiwania, przechowywania, ekstrakcji i oczyszczania alergenów zostały opisane przez IUIS [17], w Stanowisku Norweskim [18] oraz przez Unię Europejską (Produkcja i kontrola jakości alergenów, Nota dla Kierownictwa III/9271/90). Produkcja szczepionek alergenowych powinna odbywać się zgodnie z zaleceniami *Good Manufacturing Practice* (GMP) [13].

### 2.2.2. Metody standaryzacji alergenów

Standardy szczepionek alergenowych. Pomiar stężenia alergenów w celach standaryzacji stał się realnym i osiągalnym celem. Punktem kluczowym w tej czynności jest otrzymanie standardu odniesienia zawierającego

znaną ilość odpowiednich alergenów. Wzorce dla szeregu szczepionek zostały przygotowane jako część programu standaryzacyjnego WHO/IUIS/IAACI [19-23]. Szereg standardów takich, jak: roztocza kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*) i alergeny psa zawierają znaną liczbę głównych alergenów [24,25]. Określono również zawartość alergenów w niektórych preparatach odniesienia CBER. Standardy te, z określoną zawartością alergenu, są utrzymywane w stabilnych warunkach w magazynach FDA, WHO, *Central Bureau für Schimmelsvampes* (CBS), *American Type Culture Collection* (ATCC). W przyszłości rekombinowane alergeny mogą stać się źródłem pierwotnych standardów przeznaczonych do analizy alergenów i stworzyć podstawę do rozwoju nowych produktów diagnostycznych i leczniczych [26-28].

Współczesne metody standaryzacji. Standaryzacja opiera się na obecności w warunkach *in vivo* i *in vitro* przeciwciał klasy IgE przeciwko alergenom. Testy skórne umożliwiły zdefiniowanie szczepionek alergenowych w jednostkach biologicznych. Powszechnie używa się w tym celu dwóch metod [14,18,29]. Obie zależą od dostępności do chorych na choroby alergiczne i kryteriów stosowanych do ich selekcji [30] (tab. I). Zahamowanie zdolności wiązania IgE jest mierzony za pomocą techniki zahamowania RAST (lub pochodnych) [31]. Wyniki są wyrażane całkowitą siłą alergenową i takie testy są obowiązkowe według Farmakopei Europejskiej [13]. Dokładność testów zależy od dostępności odpowiednich surowic ludzkich [32], składu puli surowic, oraz szczepionki alergenowej użytej jako standard odniesienia [24,33]. Niestety, istnieją odrębności pomiędzy testami *in vivo* i *in vitro*; może okazać się również trudnym porównanie szczepionek różnych producentów.

Skład szczepionek może być określony za pomocą izoelektrycznego ogniskowania, SDS-PAGE elektroforezy, IgE immunoblottingu i CRIE (krzyżowej radio-immunoelektroforezy) (przegląd technik w pozycji 34 piśmiennictwa).

Nowe technologie. Szybki rozwój nowych technologii zajmujących się analizą DNA i białek tworzy możliwości zastosowania nowych technik standaryzacji szczepionek alergenowych. Wiele ważnych alergenów pyłkowych, kurzu domowego, sierści zwierząt oraz owadów i alergenów pokarmowych wyodrębniono, sklonowano i uzyskano ich rekombinowane odpowiedniki. Niektóre z nich mają porównywalną z naturalnymi odpowiednikami zdolność wzbudzania odpowiedzi immunologicznej (przegląd alergenów czytelnik znajdzie w pozycji 35 piśmiennictwa). Nowe technologie pozwalają na przygotowanie charakterystyki szczepionki zawierającej dane o ilości głównych alergenów wyrażone w ng lub mg,

co pozwala na kontrolę preparatu każdej serii. Pomiaru takie umożliwiają obiektywne porównanie szczepionek alergenowych [24,25,33,36,37] posługując się białkami o ustalonych właściwościach alergenowych np. Fel d 1, Der p 1, Lol p 1, Amb a 1, Bet v1 [38,39]. Istotnym elementem jest również stały stosunek ilości alergenu mierzonego i ilości pozostałych alergenów obecnych w szczepionce [40]. Pomimo tego, że przeciwciała monoklonalne, na których oparte są w większości techniki służące do ilościowego pomiaru alergenów są łatwiej dostępne, i mają określoną swoistość, techniki diagnostyczne oparte na przeciwciałach poliklonalnych mogą być również użyteczne. W chwili obecnej na przykład pomiar alergenu Fel d 1 w jednostkach biologicznych (BAU – *bioequivalent units*) jest aprobowany przez FDA do przygotowywania szczepionek do immunoterapii stosowanych u pacjentów nadwrażliwych na sierść i naskórek kota. Stężenie Fel d 1 wyrażone w BAU dobrze koreluje z wynikami testów skórnych. Pomiaru stężeń głównych alergenów dobrze koreluje z przybliżoną aktywnością biologiczną [40,41]. W Japonii szczepionki alergenowe standaryzuje się zarówno w ilości głównego alergenu, jak i w aktywności biologicznej; są one oznaczane w japońskich jednostkach alergenowych (JAU – *Japanese allergen unit*) [42].

Wytwarzanie ludzkich fragmentów IgE technikami rekombinacji może być użyteczne w poszukiwaniu epitopów IgE w szczepionkach alergenowych i być pomocne w procesie standaryzacji [43].

### 2.2.3. Jednostki

Szczepionki alergenowe mogą być standaryzowane na wiele sposobów [30,44]. W diagnostyce i immunoterapii chorób atopowych powinno się jednak używać wyłącznie preparatów standaryzowanych według całkowitej siły alergenowej oraz stężenia poszczególnych alergenów [18].

Najistotniejszym problemem jest określenie całkowitej siły alergenowej, zarówno w próbach biologicznych, jak i badaniami *in vitro*. Stosowane jednostki są zazwyczaj arbitralne i mogą być mylące (PNU, AU, BAU, BU, i IU, a także wiele jednostek własnych producentów). Dlatego też, szczepionka wystandaryzowana w BAU (w USA) nie może być porównana ze

szczepionką standaryzowaną w BU (w stosunku do histaminy) lub też IU (preparaty wzorcowe WHO/IUIS/IAACI) [25,44]. W Stanach Zjednoczonych (1991) FDA wprowadziła jednostki BAU zamiast AU w celu podawania siły alergenowej na podstawie wyników testów skórnych. FDA jest zwolennikiem stosowania systemu ID50 EAL w celu określania siły alergenowej w BAU. Jest on obecnie stosowany w USA dla opracowywania amerykańskich standardów szczepionek alergenowych [29,45,46].

### 2.2.4. Zalecenia

Probówki, w których znajdują się szczepionki powinny być opisane zgodnie z zaleceniami lokalnych ustawodawców. Opis powinien zawierać ilość alergenu w odpowiednich jednostkach łącznie z metodą pomiaru. Na opakowaniu musi znajdować się informacja o czasie przydatności do stosowania lub data ważności preparatu. Dla standaryzowanych alergenów opakowanie musi zawierać listę stężeń poszczególnych alergenów (lub białek wskaźnikowych) wyrażoną w jednostkach biologicznych lub absolutnych oraz określoną za pomocą jakościowych testów skórnych. Powinna być również załączona instrukcja stosowania leku. Przestrzeganie powyższych zaleceń jest niezbędne, aby lekarz mógł porównać szczepionki różnych producentów. Na opakowaniu powinna znajdować się również informacja o sposobie przechowywania zapewniającym utrzymanie stabilności składu szczepionki.

### 2.3. Szczepionki alergenowe stosowane w immunoterapii

”W immunoterapii można stosować zarówno produkty alergenowe niemodyfikowane, jak i chemicznie zaadsorbowane na różnych nośnikach” [13].

#### 2.3.1. Szczepionki w roztworach wodnych

Większość szczepionek występujących w roztworach wodnych stosowanych w immunoterapii to roztwory wodne mieszanin alergenów i substancji niealergenowych. Szczepionki te mogą być standaryzowane i stosowane w immunoterapii zarówno pacjentów uczulonych na jady owadów [47-49], jak i alergeny wziewne [50-52].

Tabela I. Porównanie metod standaryzacji alergenów przy użyciu testów skórnych

	Metoda amerykańska	Metoda Nordyckiego Komitetu ds. Standaryzacji Alergenów ( <i>Nordic Council</i> )
Technika wykonania testów skórnych	śródskórna	test typu prick
Wzrost dawki	trzykrotny	dziesięciokrotny
Liczba testowanych pacjentów	15	20
Dobór chorych	wybitnie alergiczni	alergiczni
Mierzona reakcja skórna	rumień	bańki
Porównanie z histaminą	nie	tak
Obliczenie wyniku	średnia arytmetyczna	średnia geometryczna
Jednostki standaryzacji	bioekwiwalentne (BAU) jednostki alergiczne	jednostki biologiczne (BU)

### 2.3.2 Szczepionki depot i modyfikowane

Szczepionki depot i modyfikowane opracowano w celu zwiększenia efektywności immunoterapii i zmniejszenia jej działań niepożądanych. Zasada przygotowywania szczepionek modyfikowanych polega na zmniejszeniu lub usunięciu ich alergenowości, to jest zdolności do wywołania reakcji IgE-zależnej. Jednocześnie dochodzi do zachowania lub zwiększenia ich immunogenności, czyli zdolności do modulowania odpowiedzi immunologicznej i utrzymania efektywności klinicznej. Zagadnienia strukturalnych zmian alergenów są skomplikowane i dalekie jeszcze do wyjaśnienia.

### 2.3.3. Rodzaje modyfikacji

Modyfikacja fizyczna obejmuje adsorpcję i włączenie alergenów; tak powstają szczepionki depot. Wodorotlenek glinu [53], fosforan wapnia, tyrozyna [54,55] i liposomy [56,57] są przykładami substancji stosowanych jako nośniki w tego typu modyfikacjach.

Modyfikacja chemiczna; w jej wyniku powstają wyciągi spolimeryzowane tzw. alergoidy. Powstają one w wyniku modyfikacji szczepionek formaldehydem [58,59], glutaraldehydem [60] i solami kwasu alginowego. Szereg badań wykazało, że szczepionki takie są skuteczne klinicznie i tego typu preparaty wysokocząsteczkowe są bardziej bezpieczne niż wodne, szczepionki niemodyfikowane [60,62]. Inne formy jak szczepionki niepolimeryzowane np. powstające jako wynik modyfikacji glikolem metoksypolietylenowym [63-67] okazały się mniej efektywne niż konwencjonalne szczepionki alergenowe.

Łączenie modyfikacji. Połączenia modyfikacji fizycznych i chemicznych obejmują alergeny adsorbowane na tyrozynie, preparaty zawierające wodorotlenek glinu oraz modyfikowane glutaraldehydem [68-70].

### 2.3.4. Standaryzacja i kontrola szczepionek modyfikowanych

Przygotowanie takich szczepionek musi uwzględniać:

1. standaryzację materiału wyjściowego szczepionki,
2. proces modyfikacji powinien być powtarzalny – tak, aby można było określić alergenowość epitopów pozostałych w produkcji końcowym,
3. produkt powinien mieć stały skład i właściwości.

### 2.3.5. Mieszanki alergenowe

Szczepionki alergenowe są przepisywane przez lekarza w celu leczenia pacjentów cierpiących na choroby alergiczne, w których zidentyfikowano alergen (lub alergeny) odpowiedzialne za wystąpienie objawów chorobowych u konkretnego pacjenta. Jeśli chory jest uczulony na kilka alergenów, często otrzymuje szczepionkę w postaci mieszanki alergenowej. W takich sytuacjach pojawiają się dwa problemy. Po pierwsze, nadmierne rozcieńczenie roztworu zawierającego wiele alergenów może w efekcie dawać niższe niż zalecane dawki

pojedynczych alergenów. Po drugie, siła działania poszczególnych alergenów może zmniejszać się na skutek rozcieńczenia [71] lub mieszania z innymi alergenami [72]. Dzieje się tak dlatego, ponieważ niektóre alergeny mają właściwości enzymów, mogących zmieniać skład innych alergenów wchodzących w skład tej samej szczepionki [73]. Szczepionki zawierające alergeny pyłkowe lub roztocze mogą ulegać degradacji podczas mieszania z alergenami roztoczy, pleśni, karaluchów [72,74]. Szczepionki zawierające antygeny pyłku ambrozji wydają się być szczególnie odporne na rozkład przez proteazy [72]. Powinna być oznaczona ilość każdego z alergenów wchodzącego w skład szczepionki.

Spokrewnione alergeny mogą mieć wspólne epitopy, czego rezultatem jest reaktywność krzyżowa. Na przykład: *D.farinae* i *D.pteronysinus*; trawy strefy umiarkowanej *Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Secale cereale* itp.; drzewa zrzucające liście *Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Corylus avellana* itp. oraz *Parietaria judaica* i *P.officinalis* czy *Ambrosia elatior* i *A.trifida*. Tak więc nie ma praktycznie znaczenia, czy używamy szczepionki zawierającej pojedynczy alergen czy mieszanek powyższych alergenów [75-77].

Uważnie zebrany wywiad oraz badania dodatkowe pozwalają na ustalenie kilku dominujących alergenów, które mogą być mieszane ze sobą, pozwala to również na uniknięcie kłopotów, które mogą sprawiać niektóre mieszanki alergenowe.

Szczepionki alergenowe powinny być rozprawdane jako (1) szczepionki zawierające pojedyncze alergeny, (2) mieszanki alergenowe np. pyłki traw, chwastów, spokrewnione roztocza lub mieszanki innych alergenów. Winny zawierać informacje o stabilności preparatów oraz o skuteczności klinicznej. Mieszanki powinny zawierać informacje o względnej (np. procentowej) zawartości poszczególnych alergenów.

## 3. Mechanizmy immunoterapii

### 3.1. Wstęp

Wyróżnikiem zapalenia alergicznego u ludzi jest, odbywająca się za pośrednictwem IgE, aktywacja komórek tucznych i bazofilów, oraz tkankowa eozynofilia spowodowana głównie przez cytokiny. Wstępne badania wykonane u myszy ujawniły istnienie dwóch podtypów limfocytów T CD4+, różniących się profilem wytwarzanych cytokin [78]. W następstwie aktywacji limfocyty T pomocnicze typu pierwszego (Th1) wytwarzają interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) oraz interleukinę-2 (IL-2), nie wytwarzają natomiast ani IL-4 ani IL-5. Limfocyty T pomocnicze typu drugiego (Th2) produkują głównie IL-4, IL-13 i IL-5, nie wytwarzają natomiast ani IL-2 ani IFN- $\gamma$ . Oba podtypy komórek są źródłem IL-3 i czynnika stymulującego rozwój kolonii granulocytów

i makrofagów (GM-CSF). Istnienie funkcjonalnej dychotomii w obrębie limfocytów T pomocniczych zostało następnie udowodnione za pomocą analizy klonów limfocytów T uzyskanych od osób atopowych, zdrowych ochotników i pacjentów chorych na choroby zakaźne [79]. IL-4 [80,81] oraz opisane ostatnio IL-13 [82] odgrywają istotną rolę w zjawisku przełączania klas (w stronę wytwarzania IgE) podczas syntezy immunoglobulin. Proces ten jest hamowany przez IFN- $\gamma$  (cytokinę limfocytów Th1), którego wytwarzanie stymuluje IL-12 [83]. IL-5 jest głównym czynnikiem wzrostu odpowiadającym za końcowe różnicowanie, aktywację, i obecność eozynofiliów w tkankach [84] (prawdopodobnie odpowiada również za hamowanie procesu apoptozy eozynofiliów).

Szereg prac dostarczyło nowych informacji dotyczących mechanizmów immunoterapii alergenowej. Wcześniejsze prace koncentrowały się głównie na krążeniu przeciwciał i komórek efektorowych. Ostatnie badania sugerują, że zmiany te mogą być wtórne do wpływu immunoterapii na odpowiedź limfocytów T na alergen. Większość prac badała wpływ immunoterapii podskórnej, rzadko immunoterapii podawanej miejscowo. Mechanizmy immunoterapii prawdopodobnie są złożone, zależne od natury alergenu, miejsca toczenia się choroby alergicznej, drogi podania, dawki, czasu trwania immunoterapii, stosowania różnych adjuwantów i, co nie mniej ważne, uwarunkowań genetycznych pacjenta.

### 3.2. Stężenia immunoglobulin w surowicy

#### 3.2.1. *Swoiste IgE*

Podczas stosowania konwencjonalnej immunoterapii stężenie swoistych IgE w surowicy początkowo wzrasta, a następnie zmniejsza się stopniowo w ciągu miesięcy do poziomu normy [85]. Immunoterapia alergenami pyłkowymi może prowadzić do braku typowego sezonowego wzrostu swoistych IgE [86]. Podczas trwania immunoterapii niektórzy badacze stwierdzili wzrost stężeń swoistych IgE w surowicy z jednoczesnym zmniejszeniem uwalniania histaminy przez bazofile [87] oraz zmniejszenie stopnia nadreaktywności narządów docelowych. Skutki te mogą zależeć od różnic w molekularnej charakterystyce zależnych od IgE czynników uwalniających histaminę [88] lub od różnych izoform IgE, które mają różne fizjologiczne właściwości.

#### 3.2.2. *Swoiste IgG*

IgG przypisano dwa przeciwstawne typy działania w natychmiastowym typie nadwrażliwości [90]. Niewielka część IgG może mieć właściwości anafilaktyczne, chociaż nie mogą one być przypisywane IgG4. Ponadto alergenowo-swoiste IgG1 i IgG3 (ale nie IgG4) wywołują degranulację eozynofiliów przez receptor Fc $\epsilon$ RII [91].

Przeciwciała IgG indukowane na drodze immunoterapii mogą działać jako przeciwciała blokujące [92,93]. Obserwacje te sugerują tzw. "teorię przeciwciał blokujących" [94,95], która postuluje współzawodniczenie przeciwciał IgG i IgE w wiązaniu antygeny; wówczas przeciwciała IgG blokują aktywację komórek tucznych zależną od IgE. Ostatnio wykazano, że monoklonalne przeciwciała IgG pochodzące od pacjentów atopowych, immunizowanych pyłkami brzozy blokowały wiązanie podstawowych alergenów brzozy (Bet v1) z przeciwciałami IgE. Blokowały ponadto uwalnianie histaminy przez Bet v1 [96].

Zmiany stężeń przeciwciał nie są związane z odpowiedzią kliniczną na immunoterapię alergenami wziewnymi [97,98]. Immunoterapia stosowana według protokołów "rush" wywiera skutek na długo zanim pojawią się zmiany w stężeniach przeciwciał. W immunoterapii jadami wczesny wzrost stężeń IgG jest związany z ochroną pacjentów przed alergenami jadów owadów w całej populacji pacjentów, nie udaje się jednak przewidzieć jej efektywności u pojedynczego chorego [95,99,100]. Powolna, długookresowa immunoterapia jadami wydaje się mieć późniejszy skutek, oraz niezależny od IgG mechanizm zmniejszania nadwrażliwości na alergen [101]. Podklasy IgG mają różny wpływ na odpowiedź alergenową. Szereg badań wykazało, że immunoterapia powoduje istotny wzrost alergenowo-swoistych IgG, głównie IgG1 i IgG4 [102]. Spoczynkowe poziomy stężenie IgG1 (ale nie IgG4) pozwalają na przewidzenie rozwoju fazy późnej odpowiedzi immunologicznej rozwijającej się w wyniku prowokacji alergenem [103]. Wysokie poziomy IgG4 są związane z niepowodzeniem immunoterapii alergenami wziewnymi [102].

Rola IgG, a w szczególności tkankowe i śluzowe wydzielenie przeciwciał, wymaga dalszych badań.

### 3.3. Komórki efektorowe

Immunoterapia może powodować zmniejszenie napływu komórek zapalnych, aktywacji lub uwalniania mediatorów. Immunoterapia u dzieci uczulonych na roztocza kurzu domowego zmniejsza liczbę komórek tucznych w wyskrobinach z nosa [104,105]. Immunoterapia pyłkami traw u dorosłych jest związana ze zmniejszeniem liczby komórek tucznych skóry (zarówno mastocytów tkanki łącznej tryptazo- i chymazo- dodatnich jak i mastocytów błon śluzowych – tryptazo dodatnich) oraz zmniejsza uwalnianie histaminy i PGD2 w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej [107]. U pacjentów uczulonych na pyłki brzozy konwencjonalna immunoterapia powoduje zmniejszenie uwalniania mediatorów [108] i zmniejsza liczbę eozynofiliów w popłuczynach nosowych [109,110] w sposób zależny od dawki i czasu immunoterapii. Immunoterapia alergenami brzozy hamuje



sezonowy wzrost nadreaktywności oskrzeli i zmniejsza liczbę eozynofiliów i stężenie ECP w płukaniu oskrzelikowo-pęcherzykowym podczas szczytu pylenia brzozy [111]. Szereg badań wykazało zmniejszenie uwalniania histaminy i LTC<sub>4</sub> przez bazofile (tylko w odpowiedzi na stymulację alergenem) po immunoterapii jadami typu “rush” [112].

Bezpośrednie skutki immunoterapii wywierane na komórki zapalne należy zaliczyć raczej do zmian szybkich, szczególnie dla alergenów wywołujących reakcje ogólnoustrojowe, takich jak jady. Szereg publikacji sugeruje, że immunoterapia ma przedłużone działania trwające przez lata po zakończeniu podawania szczepionki [113,114]. Obserwacja ta jest trudna do wyjaśnienia zmianami w obrębie komórek zapalnych, biorąc pod uwagę krótki czas ich półtrwania.

### 3.4. Odpowiedź limfocytów

Immunoterapia może modyfikować odpowiedź limfocytów T na naturalne alergeny. Wydaje się logiczne, że skuteczna immunoterapia może być związana z przesunięciem w zakresie produkcji IL-4 i IFN- $\gamma$  jako konsekwencji zmniejszenia odpowiedzi zależnej od limfocytów Th2 lub zwiększenia czynności limfocytów Th1 [115]. Obecnie istnieje szereg dowodów potwierdzających tę hipotezę. Badania dotyczące fazy późnej odpowiedzi poalergenowej w skórze [116] oraz w nosie [117] wskazują, że immunoterapia powoduje zmniejszenie rekrutacji limfocytów CD4<sup>+</sup> i zmniejszenie miejscowej eozynofilii. Zmianom tym towarzyszy zwiększenie liczby komórek CD4<sup>+</sup> wykazujących obecność transkryptu dla IFN- $\gamma$  po prowokacji alergenowej, podczas gdy liczba komórek wykazujących ekspresję mRNA dla IL-4 i IL-5 pozostaje niezmienną. W narządach docelowych późny wzrost komórek wykazujących ekspresję mRNA dla IFN- $\gamma$  poza sezonem, dobrze koreluje z kliniczną odpowiedzią na immunoterapię, mierzoną objawami występującymi podczas sezonu pylenia oraz zapotrzebowaniem na leki, sugerując, że zwiększenie odpowiedzi Th1 może mieć osłaniające znaczenie dla pacjenta niż być przypadkowym zbiegiem okoliczności [117]. Badania biopsji skóry dostarczyły informacji, że odpowiedź ta może być podtrzymana lub wzmacniana przez miejscową produkcję IL-12, ważnego czynnika indukującego odpowiedź Th1. Źródłem IL-12 są makrofagi tkankowe (komórki CD68<sup>+</sup>). Istnieje obustronny związek pomiędzy komórkami wykazującymi ekspresję IL-12 i IL-4 oraz zależność między komórkami wykazującymi ekspresję IL-4<sup>+</sup> i IFN- $\gamma$ , która wspiera hipotezę, że odpowiedź zależna od IFN- $\gamma$  może być sterowana przez IL-12 [118]. Innym wyjaśnieniem zwiększenia liczby komórek IFN- $\gamma$ (+) może być tworzenie alergenowo-swoistych limfocytów T CD8<sup>+</sup> [119]. Zwiększenie liczby komórek CD8<sup>+</sup> obserwowano w tkankach pacjentów poddanych konwencjonalnej

immunoterapii [116]. Badania linii (alergenowo-swoistych poliklonalnych limfocytów T) i klonów komórek T potwierdzają koncepcję przesunięcia w odpowiedzi zależnej od limfocytów T. Zmniejszenie liczby komórek z ekspresją mRNA dla IL-4 i zwiększenie ekspresji komórek z mRNA dla IFN- $\gamma$  pojawia się po immunoterapii jadami według protokołu “rush” w sposób zależny od czasu aż do 8 tygodni po zabiegu [120]. Natomiast zmniejszenie wytwarzania IL-4 przez limfocyty T (bez zmian w odpowiedzi proliferacyjnej i w zakresie wytwarzania IFN- $\gamma$ ) obserwowano u chorych uczulonych na pyłki traw i roztocza poddanych immunoterapii [121]. Wzrost stężeń IFN- $\gamma$  i zmniejszenie stężeń IL-4 obserwowano w supernatantach komórek jednojądrowych krwi obwodowej po immunoterapii jadami [122].

Mechanizm zjawiska przełączania klas syntetyzowanych przeciwciał jest ciągle przedmiotem sporów i badań. Czynniki wpływające na odpowiedź Th1/Th2 obejmują: budowę antygeny (alergenu), dawkę alergenu [123], oraz rodzaj komórki prezentującej antygen (alergen). Małe dawki alergenów są prezentowane głównie przez komórki B lub komórki dendrytyczne, co sprzyja odpowiedzi typu Th2. Duże dawki alergenu sprzyjają przetwarzaniu alergenu przez makrofagi i wzbudzeniu odpowiedzi Th1. Ważne wydają się również modyfikacje alergenu oraz zastosowanie adjuwantów. Odpowiedź na pytanie, czy przesunięcie to jest wynikiem braku swoistej odpowiedzi immunologicznej typu Th2/Th0 – “anergia” [124,125] czy zależy od pobudzenia odrębnej podklasy komórek Th0/Th1 – “odpowiedź immunologiczna spaczona” [120] jest ciągle przedmiotem kontrowersji.

Jak wspomniano powyżej, badania wykonane w tkankach sugerują raczej, że “spaczenie odpowiedzi immunologicznej” odgrywa tu większą rolę. Ekspresja markera powierzchniowego limfocytów T – CD28 zmniejsza się w wyniku indukcji anergii. U pacjentów poddanych immunoterapii jadami badano obecność CD28 na powierzchni komórek jednojądrowych krwi obwodowej. Nie stwierdzono zmniejszenia ekspresji CD28 w wyniku immunoterapii [126]. Istnieją również doniesienia, że immunoterapia jadami zmniejsza alergenowo (PLA<sub>2</sub>) swoistą proliferację limfocytów i obniża wytwarzanie zarówno IFN- $\gamma$  jak i IL-4 przez komórki T *in vitro*. Zjawiska te są alergenowo-swoiste i odwracalne za pomocą zarówno IL-2 jak i IL-15, dostarczając pierwszego dowodu na istnienie “anergii” jako wyniku immunoterapii u ludzi [127]. Mimo tego, uważa się, że mechanizmy immunoterapii jadami u nieatopowych pacjentów poddanych immunoterapii jadami mogą różnić się od mechanizmów immunoterapii występujących u pacjentów atopowych uczulonych na alergeny inhalacyjne i poddawanych immunoterapii z tego powodu.

## 4. Skuteczność podskórnej immunoterapii

### 4.1. Wstęp

Badania służące ocenie skuteczności immunoterapii musiały spełniać następujące kryteria:

1. podwójnie ślepa próba, badanie randomizowane, kontrolowane z użyciem placebo,
2. opublikowane w języku angielskim jako pełna publikacja oryginalna w recenzowanym czasopiśmie,
3. pacjenci wybrani według dobrze określonych kryteriów klinicznych i posiadający rozpoznane uczulenie na określone alergeny,
4. stosowanie zdefiniowanej szczepionki alergicznej. Jeśli to możliwe szczepionkę standaryzowano w jednostce (jednostkach) głównych alergenów. Wymóg ten nie odnosi się do badań wykonanych przed 1990 r. Jedno z badań wskazuje, że do uzyskania skutecznej immunoterapii alergenami pyłków traw konieczne jest stosowanie wszystkich aktywnych białek, a nie tylko głównych alergenów [128]. Wydaje się jednak, że w immunoterapii pyłkami ambrozji, immunoterapia pojedynczym alergenem – Amb 1 – jest równie skuteczna, jak immunoterapia kompletnym białkiem [129]. Inne badanie przyniosło przeciwne rezultaty [130].
5. stosowanie optymalnej dawki podtrzymującej. Immunoterapia niskimi dawkami szczepionek jest zwykle nieefektywna [131-133]; wysokie dawki alergenów mogą zaś zbyt często powodować reakcje ogólnoustrojowe. Dlatego też zaproponowano optymalne dawki szczepionek wyrażone zarówno w jednostkach biologicznych [134,135], jak i w ilości głównego alergenu. Dawkę optymalną zdefiniowano jako przynoszącą istotną poprawę kliniczną u większości chorych bez powodowania nieakceptowanych działań niepożądanych [136,137]. Dawka ta powinna być docelową dawką podtrzymującą u wszystkich pacjentów [134]. Określenie ilości głównego alergenu może być wykorzystane do ustalenia dawek alergenów stosowanych do skutecznej immunoterapii (tab. II). Istnieje szereg dowodów, pochodzących z badań z wykorzystaniem alergenów chwastów, traw, kurzu, kota i jądów, że dawka podtrzymująca w ilości 5-20mg głównego alergenu na jedno wstrzyknięcie powoduje znaczące zmniejszenie objawów zgłaszanych przez pacjenta [25,108,136-147]. Występowanie układowych działań niepożądanych u niektórych chorych wymaga zmniejszenia dawki szczepionki.
6. wystarczający czas trwania czasu leczenia. Skuteczność immunoterapii jest związana z czasem jej trwania [148,149], inne badania udowadniają skuteczność już podczas pierwszego roku stosowania immunoterapii [51,150].
7. przedstawione dane dotyczące skuteczności klinicznej.

Immunoterapia jest swoistym leczeniem, skutecznym wyłącznie w stosunku do uczulenia na określony alergen [75,151]. Dlatego też, wymaga dokładnej diagnostyki w zakresie choroby alergicznej przed zastosowaniem jej u chorego. Ponieważ alergeny oddziałują na błony śluzowe nosa, oskrzeli, oczu należy raczej rozważać skuteczność immunoterapii na konkretne gatunki alergenów niż w określonych jednostkach nozologicznych.

### 4.2. Cele immunoterapii

#### 4.2.1. Immunoterapia jako postępowanie lecznicze

Leczenie chorób alergicznych powinno obejmować zarówno leczenie immunologiczne, jak i farmakologiczne. U większości pacjentów leczenie farmakologiczne znosi objawy choroby alergicznej bez wywoływania działań niepożądanych. Różnice pomiędzy leczeniem farmakologicznym i immunologicznym nie są ograniczone do bezpieczeństwa i skuteczności. Leki są stosowane w postępowaniu objawowym, podczas gdy unikanie ekspozycji na alergen oraz immunoterapia są jedynymi czynnikami, które potencjalnie mogą modyfikować naturalny przebieg choroby.

Całoroczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa są złożonymi chorobami o wieloczynnikowej etiologii, w których współdziałanie alergicznych czynników etiologicznych i niealergicznych czynników wywołujących powoduje przewlekłe zapalenie. Rola alergenów inhalacyjnych w wywoływaniu zaostrzeń nieżyty nosa i astmy oskrzelowej jest udowodniona. Inhalacja alergenów prowadzi do rozwoju zapalenia błony śluzowej nosa i oskrzeli. W chorobach alergicznych występują dwa typy ekspozycji na alergeny [152]. Ekspozycja na pyłki jest zwykle samoograniczająca się, ponieważ różne gatunki roślin mają ściśle określone okresy pylenia. Pyłki są przyczyną reakcji alergicznych prowadzących do nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej oskrzeli i nosa, które są obecne w ciągu dni a nawet tygodni po zakończeniu sezonu pylenia. Natomiast ekspozycja na kurz domowy oraz inne alergeny całoroczne może wywoływać przewlekłe zapalenie i nieswoistą nadreaktywność nosa i oskrzeli. U pacjentów chorych na przewlekłą astmę pojawia się remodeling dróg oddechowych, który powoduje u części z nich nieodwracalną obturację [153].

Rozważania te sugerują, że immunoterapia może być bardziej skuteczna u pacjentów uczulonych na alergeny sezonowe niż na alergeny całoroczne. W tej drugiej grupie pacjentów mogą występować przewlekłe, trwałe zmiany w obrębie dróg oddechowych, które nie mogą być odwrócone przez immunoterapię.

Podstawowym celem terapii immunologicznej jest krótkookresowe zmniejszenie odpowiedzi na bodźce alergiczne wywołujące objawy a w perspektywie

Tabela II. Dawki głównych alergenów niezbędne do osiągnięcia skuteczności klinicznej

Źródło alergenu	Główny alergen	Piśmiennictwo	Nr	Dawka (µg)
Kot	Fel d1	Taylor i wsp.	140	16
		Ohman i wsp.	141	8-16
		Sundin i wsp.	142	15
		Alvarez-Cuesta i wsp.	144	13
Dermatophagoides pteronyssinus	Der p 1	Wahn i wsp.	138	0,5-11,5
		Haugaard i wsp.	137	7
		Bousquet i wsp.	50	5
Pyłki ambrozji	Amb a 1	Van Metre i wsp.	131	2-19
		Van Metre i wsp.	185	4-47
		Creticos i wsp.	136	12-24
		Creticos i wsp.	145	10
Pyłki traw (tymotka)	Phl p 5 Phl p 6	Řsterballe i wsp.	128	25-41
		Řsterballe i wsp.	128	13-20
Jad osy	Ves g 5	Hunt i wsp.	48	5
		Müller i wsp.	147	5
	Api m 1	Hunt i wsp.	48	12
		Müller i wsp.	147	12
	Dol m 5	Hunt i wsp.	48	3
	Dol a 5	Hunt i wsp.	48	3

długookresowej zmniejszenie odpowiedzi zapalnej i zapobieganie rozwojowi trwałych zmian w przebiegu choroby.

#### 4.2.2. Immunoterapia jako postępowanie zapobiegawcze

Unikanie ekspozycji na alergen oraz immunoterapia są obecnie jedynym postępowaniem, które modyfikuje przebieg choroby alergicznej i zapobiega rozwojowi nowych uczuleń [154] lub odwraca naturalną historię choroby i hamuje jej postępujący przebieg (zob. rozdział 7).

### 4.3. Immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych

#### 4.3.1. Skuteczność

Immunoterapia oczyszczonymi jadami jest skutecznym leczeniem u znakomitej większości chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych [48,155-158]. Chorzy uczuleni na jad pszczoły mogą być mniej skutecznie zabezpieczeni niż uczuleni na jad osy [158,159].

Opracowano wiele schematów, których celem było zapewnienie maksymalnego bezpieczeństwa, minimalnych działań niepożądanych i najłatwiejszego stosowania [5,147,160, 161]. Dawki podtrzymujące mogą być osiągnięte w ciągu 2-3 godzin według protokołu "ultrarush" aż do 4-6 tygodni według bardziej konwencjonalnych schematów. Protokoły "ultrarush" są zwykle dobrze tolerowane [161,162]. Większą liczbę ogólnoustrojowych działań niepożądanych opisano w immunoterapii jadami pszczoły niż osy [5,49,163]. Po osiągnięciu dawki podtrzymującej iniekcje wykonuje się co dwa miesiące [164].

#### 4.3.2. Czas trwania

Utrata reaktywności skórnej podczas wykonywania testów skórnych, choć rzadko pojawiająca się podczas przedłużonej immunoterapii, jest ogólnie przyjętym bezpiecznym kryterium zakończenia immunoterapii [6,101,165]. Większość pacjentów pozostaje zabezpieczona przez okres 3-5 lat po zakończeniu immunoterapii, pomimo obecności dodatnich testów skórnych na jady [159,166]. Chorzy z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe w wywiadzie oraz pacjenci, u których wystąpiły układowe objawy niepożądane podczas immunoterapii mają większą skłonność do ogólnoustrojowych reakcji w wyniku uządlenia po zakończeniu immunoterapii [6,101].

### 4.4. Immunoterapia alergenami wziewnymi

#### 4.4.1. Immunoterapia w uczuleniu na pyłki

Skuteczność immunoterapii pyłkowej jest oceniana na podstawie zmniejszenia wrażliwości narządu docelowego porównując stan przed i po leczeniu, podczas donosowej, dooskrzelowej lub dospojówkowej próby prowokacyjnej z alergenem [167].

Skuteczność immunoterapii została udowodniona naukowo w szeregu dobrze przygotowanych badań, wykorzystujących podwójnie ślepą próbę i placebo w leczeniu nieżyty nosa związanego z uczuleniem na pyłki traw [51,59,98,107,168-179] (tab. III), chwasty [68, 129,131,133,150,180-188] (tab. IV), parietaria [189,190], cedr górski [191] oraz pyłki drzewa kokosowego [192]. Kontrolowane próby kliniczne przeprowadzone u dzieci potwierdziły skuteczność immunoterapii w pyłkowicy [105,193]. Jedno badanie wykazuje, że immunoterapia

całoroczna wydaje się być bardziej skuteczna niż przedsezonowa [194].

Immunoterapia alergenami pyłków traw i chwastów jest skuteczna w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek [51,59,63,168].

Kontrolowane badania kliniczne skuteczności immunoterapii wykonano także w astmie z nadwrażliwością na pyłki (tab. V). Niektóre z nich wykazały poprawę PD20, FEV1 podczas wykonania dooskrzelowej próby prowokacyjnej z alergenem u pacjentów otrzymujących immunoterapię [172,175]. Badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo, przy użyciu wodnych, standaryzowanych szczepionek lub alergoidów wykazały, że immunoterapia daje pozytywny skutek, zmniejszając objawy oskrzelowe oraz zapotrzebowanie na leki [59,107,145,148,169,173, 174,176,178,189,191,196-198]. W dwóch badaniach nie udało się wykazać skuteczności [199,200], w jednym z nich stało się tak prawdopodobnie dlatego, że większość pacjentów było uczulonych także na pleśń [199].

Badania przeprowadzone przy użyciu podwójnie ślepej próby i placebo z innymi gatunkami pyłków nie zostały dotychczas opublikowane. Jakkolwiek wydaje się, że immunoterapia jest skuteczna również w uczuleniach na pyłki innych gatunków roślin [3], powinny zostać

przeprowadzone odpowiednie próby kliniczne.

Niezbędne jest również wykonanie badań porów-nujących skuteczność immunoterapii i farmakoterapii. Jedno z takich badań [70], porównujące skuteczność miejscowych glikokortykosteroidów ze szczepionką Pollinex w leczeniu pyłkowicy związanej z uczuleniem na chwasty, wykazało większą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego. Słabym punktem opisywanej pracy jest niepełne zastosowanie zalecanego schematu immunoterapii Pollinexem i fakt, że szczepionka ta nie jest zbyt efektywna w immunoterapii uczulenia na ambrozię [68].

Pacjenci uczuleni na wiele alergenów. Odpowiedź na alergeny środowiskowe zależna od IgE jest wielce niejednorodna. Na przykład, pacjenci uczuleni na jeden gatunek traw różnią się klinicznie i immunologicznie od chorych uczulonych na kilka gatunków pyłków traw [201,202]. Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badania, które porównywały skuteczność immunoterapii u pacjentów uczulonych na trawę lub kilka gatunków traw wskazują, że immunoterapia była bardziej efektywna u chorych uczulonych na pojedyncze trawy [107]. W praktyce klinicznej większość pacjentów otrzymuje złożone szczepionki. Problem ten wymaga dalszych badań.

Tabela III. Wyniki kontrolowanych (podwójnie ślepa próba z użyciem placebo) badań w alergii na pyłki roślin

Piśmiennictwo	Roślina	Liczba chorych		Wyciąg	Protokół	Czas trwania	Objawy	Nasilenie objawów / zużycie leków	
		A	P						
Bousquet i wsp. [51]	Trawy	15		Wodny, standaryzowany	Przyspieszony ("rush")	1 rok	N	P<0,01	P<0,05
	Trawy	16	11						
Bousquet i wsp. [98]	Trawy	15	10	Alergoid formaldehydowy	Klasterowy	1 rok	N	P<0,005	
Bousquet i wsp. [59]	Trawy	18		Wodny, standaryzowany	Przyspieszony ("rush")	1 rok	N, S, O	P<0,01	P<0,01
	Trawy	15							
Bousquet i wsp. [168]	Trawy	13	14	Alergoid HMW	Klasterowy			0,05<P<0,01	
	Trawy	39	18	Alergoid HMW	Klasterowy	1 rok	N, S, O	0,005P<0,01	
Bousquet i wsp. [107]	Trawy	16	17	Wodny, standaryzowany	Przyspieszony ("rush")	1 rok	N, O	P<0,02	
	Różne	16	17	Wodny, standaryzowany	Przyspieszony ("rush")			NS	
Dolz i wsp. [148]	Trawy	14	14	Standaryzowany, glin	Klasyczny	3 lata	N	P<0,001	
Frankland i Austin [169]	Trawy	50	50	"Pollaccina"	Klasyczny	1 rok	N	P<0,001	
		50	50	Oczyszczony antygen	Klasyczny		N, S, O	P<0,001	
Grammer i wsp. [170]	Trawy	18	18	Polimeryzowany glutaraldehyd	Klasyczny	12 tygodni	N	P<0,02	
Grammer i wsp. [171]	Trawy	22	22	Polimeryzowany glutaraldehyd	Przyspieszony	9 tygodni	N	P<0,05	
McAllen [172]	Trawy	47	23	Allpyral	Klasyczny	3 miesiące	N	NS	
		40		Preparat depot	Klasyczny		N	P=0,05	
Machiels i wsp. [173]	Trawy	7	8	Kompleksy Ag-Ab	Klasyczny	3 miesiące	N	NS	
Machiels i wsp. [174]	Trawy	37	12	Kompleksy Ag-Ab	Klasyczny	1 rok	N, O	P<0,03 i P<0,001	
Ortolani i wsp. [175]	Trawy	8	8	Standaryzowany	Klasyczny	1 rok	N	P<0,01	
Pastorello i wsp. [176]	Trawy	10	9	Alergoid, glin	Klasyczny	1 rok	N, S, O	P<0,01; 0,05; 0,05	
Starr i Weinstack [177]	Trawy	42	10	Glin-pirydyna	Klasyczny	1 rok	N	Poprawa u 79%	
Varney i wsp. [178]	Trawy	20	20	Standaryzowany, glin	Klasyczny	1 rok	N, O	P<0,01	
Weyer i wsp. [179]	Trawy	17	16	Wodny, potem Al(OH)3	Klasyczny	1 rok	N	Szczyt sezonu P<0,03	

N - nosowe, S - spojówkowe, O - oskrzelowe; HMW - wysoka masa cząsteczkowa; Ag-Ab – antygen – przeciwciało;

A – leczenie aktywne, P - placebo

Tabela IV. Wyniki kontrolowanych (podwójnie ślepa próba z placebo) badań w nieżycie nosa związanym z uczuleniem na pyłek ambrozji

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów		Wyciąg	Schemat	Protokół	Dawka	Czas trwania	Poprawa objawów/ redukcja leków
	A	P						
Arbesman i Reisman [180]	19	19	Repository? Wodny	12 iniekcji	Przedsezonowy	M:4000 PNU	2 lata	NS vs placebo
Cockroft i wsp. [68]	22	21	Pollinex	4 iniekcje	Przedsezonowo	M:10000 PNU	2 lata	Poprawa
Grammer i wsp. [181]	21	19	Polimeryzowany glutaraldehyd	Klasyczny	15 iniekcji	M:4000 Noon U M:6250 PNU	1 rok	Poprawa A:67%,P38%
Hirsch i wsp. [132]	81	74	Wodny	Rinkel	Przed i w sezonie	C: 50000 PNU M:27-41 PNU	15 tyg.	P<0,02
Lichtenstein i wsp. [182]	24	24	AgE	Klasyczny	Przedsezonowy	C: 0,1-0,15µgAgE	2 lata	NS dla ambrozji
Lichtenstein i wsp. [150]	18	30	AgE	Klasyczny	Przedsezonowy	C: 17-800µg	1 rok	P<0,02
	21		AgE +K	Klasyczny	Przedsezonowy	1,0mg	1 rok	P<0,01
	19		Surowa ambrozja, wodny	Klasyczny	Przedsezonowy	1,4mg C: 8800 PNU*	1 rok	P<0,01
Lowell i Franklin [183]	12	12	Wodny	Klasyczny	Przedsezonowy	Brak danych	1 rok	P<0,01
Meriney i wsp. [184]	10	10	Alergoid (Formaldehyd)	Klasyczny	Przedsezonowy	C: 10710 PNU	20 tyg.	P<0,01
Van Metre i wsp. [131]	12	12	Wodny	Klasyczny	Przed i w sezonie	C: 94ng AgE	3 miesiące	NS
Van Metre i wsp. [185]	15	17	Wodny	Klasyczny	Przed i w sezonie	C: 70g AgE	1 rok	P<0,01
	18		Wodny	Klasterowy		C: 17,5µg AgE	1 rok	P<0,01
Norman i wsp. [129]	21	21	Wodny	Klasyczny	Przedsezonowy	C: 9483 PNU/rok	4 lata	Lata 3 i 4: P<0,02
	21		AgE	Klasyczny	Przedsezonowy	C:195530PNU/rok	4 lata	Lata 3 i 4 P<0,04
Norman i Lichtenstein [187]	20	21	Glin	Klasyczny	Przedsezonowy	C:13746 PNU/rok	3 lata	P<0,006
Norman i wsp. [188]	22		Formaldehyd	Klasyczny	Przedsezonowy	C: 63600 PNU/rok	2 lata	P<0,01
	22		Wodny	Klasterowy	Przedsezonowy	C:2000 PNU/rok	2 lata	P<0,01

M - dawka maksymalna, C - dawka kumulacyjna, P - Placebo, A - leczenie szczepionką

Tabela V. Badania kontrolowane (podwójnie ślepa próba z placebo) w astmie z uczuleniem na pyłki\*

Piśmiennictwo	Roślina	Liczba chorych		Wyciąg	Czas trwania	Nasilenie objawów/ zużycie leków
		A	P			
Armentia-Medina i wsp. [196]	Bermuda (trawy)	19	11	Standaryzowany	1 rok	P<0,001
Bousquet i wsp. [59]	Trawy	18		Standaryzowany	1 rok	P<0,01
	Trawy	15	14	Alergoid-formaldehyd	1 rok	P<0,01
	Trawy	13		HMW-alergoid	1 rok	P<0,01
Bousquet i wsp. [168]	Trawy	39	18	HMW-alergoid	1 rok	P<0,01
Creticos i wsp. [145]	Ambrozja	40	37	Standaryzowany	1-2 lata	D:NS do P<0,01
Dolz i wsp. [148]	Trawy	14	14	Standaryzowany (glin)	3 lata	P<0,001
Frankland i Augustin [169]	50	50	50	"Pollaccine"	1 rok	P<0,001
	50	50	50	Oczyszczony alergen		P<0,001
Hill i wsp. [200]	Trawy	11	9	Wodny	2 lata	NS
McAllen [172]	Trawy	47	23	Allpyra	1 rok	NS
		40		Alergen depot	1 rok	p=0,05
Machiels i wsp. [173]	Trawy	18	18	Kompleksy Der p	1 rok	P<0,001**
Machiles i wsp. [174]	Trawy	12	37	Kompleksy Der p	1 rok	P=0,002
Ortolani i wsp. [175]	Trawy	8	7	Standardowe	1 rok	P<0,01
Pastorello i wsp. [176]	Trawy	10	9	Alergoid	1 rok	P<0,05
Varney i wsp. [178]	Trawy	20	20	Standaryzowane (Glin)	1 rok	Poprawa

HWM - wysoka masa cząsteczkowa, D - skala zużycia leków, A - leczenie szczepionką, P - Placebo, Der P - *Dermatophagoides pteronyssinus*

\*Wszystkie badania nie były specjalnie przygotowane do oceny astmy pyłkowej, notowano jednak objawy ze strony układu oddechowego

\*\*Pierwsza część sezonu pylenia

Pacjenci nadwrażliwi na określone gatunki pyłków często mają również objawy alergii pokarmowej związanej z krzyżową reakcją na epitopy owoców i warzyw [203-207]. Teoretycznie, immunoterapia pyłkami brzozy lub innych roślin powinna zmniejszać objawy związane z alergią pokarmową. Nie prowadzono dotychczas kontrolowanych badań w tym zakresie. W dwóch dostępnych pracach (wykonanych na małej liczbie pacjentów) [208] nie wykazano skuteczności takiego postępowania, z wyjątkiem pojedynczego opisu przypadku [209].

#### 4.4.2. Immunoterapia uczulenia na roztocza kurzu domowego

Immunoterapia szczepionkami roztoczymi jest bardziej skuteczna niż nie oczyszczonymi szczepionkami kurzu domowego [210]. Preparaty kurzu domowego nie powinny być stosowane.

W większości, lecz nie we wszystkich badaniach, w których wykorzystano wziewną próbę prowokacyjną z roztoczami kurzu domowego (*D. pteronyssinus* i/lub *D. farinae*) w wyniku immunoterapii obserwowano zwiększenie dawki niezbędnej do wywołania skurczu oskrzeli i zahamowanie fazy późnej reakcji alergicznej [50,54,138,149,211-215]. Badania te wskazują na dużą skuteczność immunoterapii w zmniejszaniu zapalenia alergicznego na skutek hamowania pojawiania się fazy późnej reakcji alergicznej.

Wykazano, że immunoterapia zmniejsza objawy astmy oraz zapotrzebowanie na leki szczególnie u dzieci [54,212,216-221], choć inne badania nie dostarczyły jednoznacznych wyników [222-224] (tab. 6). Jedno z badań wykazało, że immunoterapia w uczuleniu na roztocza magazynowe (*Lepidoglyphus destructor*) jest skuteczna [225].

Przeprowadzono również duże badanie mające na celu określenie najlepszych kandydatów do immunoterapii szczepionkami roztoczymi [226]. 215 pacjentów zostało zakwalifikowanych do badania i było obserwowanych przez rok. Zastosowano skalę objawów oraz notowano zużycie leków i przeprowadzono badania spirometryczne. Nie zaobserwowano poprawy u chorych z innymi całorocznymi uczuleniami i u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę. Spośród pacjentów uczulonych na roztocza *D. pteronyssinus*, u dzieci obserwowano znacznie większą poprawę niż u dorosłych. Stan zdrowia pacjentów z nieodwracalną obturacją (FEV1 mniejsza niż 70% wartości należnej po odpowiednim leczeniu farmakologicznym) nie uległ poprawie w wyniku immunoterapii.

Kontrolowane badania immunoterapii szczepionkami zawierającymi antygeny roztoczy kurzu domowego wykazały, że jest ona skuteczna w łagodzeniu objawów całorocznego nieżyty nosa [55,61,216-218,227-230] (tab. 7).

#### 4.4.3. Immunoterapia u pacjentów uczulonych na białka zwierząt

Szereg badań udowodniło znaczące zmniejszenie nadwrażliwości oskrzeli pod wpływem immunoterapii u chorych na astmę związaną z uczuleniem na białka kota [52,140-142,231-238] (tab. 8). Trzy badania potwierdziły kliniczną skuteczność immunoterapii alergenami kota wykazując zmniejszenie objawów [141,143,144] i zmniejszenie zapotrzebowania na leki [144] u pacjentów, którzy mieli zwierzęta w domu.

#### 4.4.4. Immunoterapia u chorych uczulonych na pleśnie

Alergeny pleśniowe zwykle powodują nieżyt nosa lub astmę oskrzelową. W przeszłości jakość szczepionek zawierających alergeny pleśni była zła [239]. Stwierdzono jednak, że immunoterapia standaryzowanymi szczepionkami zawierającymi antygeny *Cladosporium* i *Alternaria* jest skuteczna w leczeniu nieżyty nosa i/lub astmy [240-242].

#### 4.4.5. Immunoterapia innymi szczepionkami

Skuteczność szczepionek zawierających kurz domowy jest wątpliwa, również charakterystyka alergenowa tych preparatów jest słaba. Kontrolowane badania dotyczące stosowania szczepionek bakteryjnych w leczeniu astmy i nieżyty nosa nie wykazały ich skuteczności (przegląd piśmiennictwa – poz. 243). Dotychczas brak badań dotyczących immunoterapii z preparatami zawierającymi *Candida albicans*, również charakterystyka tych szczepionek jest zwykle niewystarczająca.

### 4.5. Meta-analiza skuteczności immunoterapii w astmie oskrzelowej

W celu określenia skuteczności immunoterapii w astmie oskrzelowej przeprowadzono meta-analizę badań klinicznych obejmujących tę formę leczenia [244]. Poszukiwanie w komputerowej bazie danych piśmiennictwa wykazało istnienie 20 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii alergenowej w astmie. W badaniach tych analizowano następujące kryteria: objawy astmy, zapotrzebowanie na leki, badania czynnościowe układu oddechowego i nieswoistą nadreaktywność oskrzeli. Wyniki prezentowano jako iloraz szans (*odds ratio*), a wyniki ciągłe jako wielkość efektu. Iloraz szans dla poprawy objawów wynosił 3,2 (95% poziom ufności: 2,2-4,9) a dla zmniejszenia zapotrzebowania na leki 4,2 (95% przedział ufności: 2,2-7,9). Dla zmniejszenia nieswoistej nadreaktywności oskrzeli połączony iloraz szans wynosił 6,8 (95% poziom ufności: 3,8-12,0). Średnia wielkość efektu wyniosła dla wszystkich parametrów próby 0,71 (95% poziom ufności: 0,43-1,00), średnia poprawa 7,1% w zakresie FEV1 po immunoterapii. Choć

Tabela VI. Kontrolowane badania (podwójnie ślepa próba z placebo) w astmie z uczuleniem na roztocza

Piśmiennictwo	Liczba Alergen chorych		Wyciąg	Czas trwania	Objawy	BPT
	A	P				
Bousquet i wsp. [50]	20	10	Der p	Wodny, standaryzowany, "rush"	7 tyg.	P<0,01 Epr i Lpr
D'Souza i wsp. [216]	46	45	Der p	Wodny	1 rok	P=0,02 Poprawa
Franco i wsp. [219]	24	25	Der p	Standaryzowany (glin)	15 m-cy	NS?
Gaddie i wsp. [222]	20	25	Der p	Adsorbowany na tyrozynie	1 rok	NS
Machiels i wsp. [212]	24	11	Der p	Kompleksy Der p	1 rok	P<0,001 P<0,05
Marques i Amara-Avila [218]	16	12	Der p	Adsorbowany na tyrozynie	1 rok	Poprawa
Newton i wsp. [224]	7	7	Der f	Precypitowany – glin	15m-cy	NS P<0,005
Olsen i wsp. [220]	17	6	Der p lub Der f	Standaryzowany – glin	1 rok	P<0,01 P<0,05 WGKS: P<0,05
Pauli i wsp. [223]			Der p	Adsorbowany na tyrozynie	1 rok	NS
Pichler i wsp. [221]	16	14	Der p i Der f	Standaryzowany – glin	1 rok	P<0,01 * Metacholina: P<0,005
Van Bever i Stevens [213]	9	9	Der p	Wodny, standaryzowany, "semirush"	1 rok	Epr: P>0,04 Lpr P<0,02
Warner i wsp. [54]	27	24	Der p	Adsorbowany na tyrozynie	1 rok	P<0,01 Poprawa Lpr

Der p. – *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der f - *D. farinae*, Epr - faza wczesna reakcji, Lpr - późna faza reakcji,  
BPT – test prowokacyjny wziewny z alergenem, WGKS - wziewne glikokortykosteroidy, A - leczenie szczepionką, P - placebo  
\* wartość P – pomiędzy grupami

Tabela VII. Wyniki kontrolowanych badań (podwójnie ślepa próba z placebo) w nieżycie nosa związanym z uczuleniem na roztocza kurzu domowego

Piśmiennictwo	Liczba Wyciąg chorych		Czas trwania	Skala objawów i zużycia leków	Próba prowokacyjna donosowa	
	A	P				
Blainey i wsp. [55]	17	18	Adsorbowany na tyrozynie	14 miesięcy	?	Poprawa
Corrado i wsp. [61]	33	33	Conjuvac	2 lata	P<0,001	P<0,01
D'Souza i wsp. [216]	48	48	Wodny	12 iniekcji	Poprawa w A i N *	P<0,025
Ewan i wsp. [228]	16	19	Standaryzowany – glin	3 miesiące	P<0,01	P<0,05
Gabriel i wsp. [217]	33	33	Wodny	1 rok	Poprawa	NS
Mc Hugh i wsp. [227]	30	30	Standaryzowany – glin	1 rok	NS (3miesiące)	P<0,05** 3miesiące
		20	Pirydyna-glin (AP)	NS (3 i 12 miesięcy)	P<0,01** (12miesiące)	NS 12 miesięcy
Pichler i wsp. [221]	16	14	Standaryzowany – glin	1 rok	P<0,05*** (12miesiące)	P<0,006\$ P<0,04\$\$

A - leczenie szczepionką, P - placebo, M – dawka maksymalna

\*A - astma, N - objawy nosowe

\*\*różnica statystyczna w stosunku do okresu przed badaniem i placebo

\*\*\* różnica statystyczna w stosunku do okresu przed badaniem

Wartość P:\$ - wewnątrz grupy, \$\$ - między grupami

Tabela VIII. Kontrolowane badania (podwójnie ślepa próba z placebo) w astmie z alergią na sierść zwierząt

Piśmiennictwo	Liczba Alergen pacjentów		Wyciąg	Czas trwania leczenia	Objawy	Próba prowokacyjna dooskrzelowa	NS - reaktywność
	A	P					
Taylor i wsp. [140]	5	5	Kot	Standaryzowany?	3-4 miesiące	×10	
Alvarez-Cuesta i wsp. [144]	14	14	Kot	Wodny, standaryzowany	12 miesięcy	P<0,001 ×3,4±2,5	NS
Haugaard i Dahl [143]	15	9	Kot, pies	Standaryzowany, glin	12 miesięcy	Kot: poprawa ×4,5 Pies: NS NS	Poprawa
Ohman i wsp. [141]	9	8	Kot	Wodny, standaryzowany	4 miesiące	×1,4	NS
Sundin i wsp. [142]	15	17	Kot, pies	Standaryzowany, glin	12 miesięcy	Kot: poprawa Kot: ×11 Pies: poprawa Pies: ×5	Poprawa NS
Valovirta i wsp. [236]	15	12	Pies	Adsorbowany na glinie	12 miesięcy	NS	
van Metre i wsp. [238]	19	13	Kot	Standaryzowany	12 miesięcy	×2,8	NS

A - leczenie szczepionką, P - placebo, NS – różnica nieistotna statystycznie

korzyści z immunoterapii mogły być przecenione w związku z istnieniem niepublikowanych badań wskazujących na nieskuteczność tej metody leczenia, nie mniej jednak obalenie wyników niniejszej meta-analizy wymagałoby przedstawienia 33 takich badań.

#### 4.6. Immunoterapia mieszkankami alergenowymi u dzieci cierpiących na astmę atopową

Opublikowano kontrolowane i randomizowane badanie nad zastosowaniem immunoterapii w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy w przypadkowo wybranej populacji dziecięcej [245]. Dzieci troskliwie nadzorowano i otrzymywały one optymalne leczenie. Nie wykazano istnienia różnic istotnych statystycznie, pomiędzy grupą otrzymującą szczepionki a pacjentami, którzy otrzymali placebo. Wydaje się jednak, że na negatywne wyniki opisywanego badania mogły mieć wpływ różnorodne czynniki, jak choćby fakt, że pacjenci z umiarkowaną ciężką astmą, którzy byli dostatecznie leczeni farmakologicznie, mogli nie uzyskać żadnych korzyści w wyniku immunoterapii.

#### 4.7. Długotrwała skuteczność immunoterapii

Wstępne badania dotyczące alergicznego nieżytu nosa nie wykazały przetrwania efektów immunoterapii po jej zaprzestaniu [129,183]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że skutek immunoterapii alergenami traw [114,246], drzew [247] lub ambrozji [248,249] trwa przez lata po jej zaprzestaniu. Różnice te mogą być spowodowane

wyższymi dawkami alergenów stosowanymi w szczepionkach używanych w późniejszych badaniach. Pacjenci z nawrotem objawów mogą być poddawani ponownie immunoterapii z dobrymi wynikami, dzięki istnieniu pamięci immunologicznej [250].

W kontrolowanych badaniach wykonanych u dzieci uczulonych na roztocza, u większości pacjentów, którzy otrzymywali placebo, po roku immunoterapii wystąpił nawrót dolegliwości w ciągu miesięcy, podczas gdy grupa leczona dalej aktywną szczepionką wykazywała nadal poprawę [251]. Immunoterapia standaryzowaną szczepionką roztoczy prowadzona od 1 roku do 6 lat okazała się bardziej skuteczna, gdy trwała co najmniej trzy lata [113]. W badaniu tym zmniejszenie nasilenia odczynów skórnych dobrze korelowało z czasem trwania efektów immunoterapii po jej zakończeniu.

Skuteczność trzyletniej immunoterapii alergenami zwierzęcymi oceniano 5 lat po jej zakończeniu. Jedna trzecia pacjentów wykazywała zwiększoną tolerancję na ekspozycję na alergeny kota [252].

#### 4.8. Współpraca pacjenta

Podporządkowanie się przez pacjenta reżimowi immunoterapii w leczeniu astmy i nieżytu nosa jest często niskie [253-260] i może znacząco zmniejszać jej skuteczność. W celu poprawy współpracy należy dołożyć starań, aby uświadomić pacjentom, jak ważna jest ciągłość i systematyczność stosowania immunoterapii.

### Piśmiennictwo

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573.
- Current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989; 44: 369-379.
- Current status of allergen immunotherapy. Shortened version of a World Health Organisation/International Union of Immunological Societies Working Group Report. *Lancet* 1989; 1: 259-261.
- Malling H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 9-35.
- Bousquet J, Müller UR, Dreborg S i wsp. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1987; 42: 401-413.
- Müller U, Mosbech H. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 37-46.
- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. *Allergy* 1992; 47: 1-61.
- Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. In: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication no. 95-3659, 1995.
- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 Suppl 19: 1-33.
- Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 1993; 307: 919-923.
- Nicklas R, Bernstein I, Blessing-Moore J i wsp. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 6: 1001-1011.
- Biological products: allergenic extracts: implementation of efficacy review. Federal Register, Food and Drug Administration, 1985; 21 CRF Parts 600, 610 and 680 [Docket no. 81N-0096].
- Allergen products (Producta allergenica). European Pharmacopeia, 1997: 1063-1068.
- Dreborg S, Frew A. Allergen standardization and skin tests. EAACI Position paper. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 49-82.
- The use of standardized allergen extracts. Position Statement. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 583-586.
- Rules governing medicinal products in the European Community. Vol. III. Note for guidance on allergen products. CPMP/BWP/243/96, 1991.
- Løwenstein H. Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (I.U.I.S.) Allergen Standardization Subcommittee. Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M 1983; 78: 41-48.
- Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparations, 2nd ed. Nordiska Läkemedelsnämnden. NLN Publication no. 23, Uppsala, 1989.



19. Løwenstein H. Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (I.U.I.S.) Allergen Standardization Subcommittee. Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M 1983; 78: 41-48.
20. Gjesing B, Jäger L, Marsh DG, Løwenstein H. The international collaborative study establishing the first international standard for timothy (*Phleum pratense*) grass pollen allergenic extract. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 258-67.
21. Larsen JN, Ford A, Gjesing B i wsp. The collaborative study of the international standard of dog, *Canis domesticus*, hair/ dander extract. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 318-330.
22. Helm RM, Gauerke MB, Baer H i wsp. Production and testing of an international reference standard of short ragweed pollen extract. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 790-800.
23. Helm RM, Squillace DL, Aukrust L i wsp. Production of an international reference standard *Alternaria* extract. I. Testing of candidate extracts. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987; 82: 178-189.
24. Platts-Mills TAE, Chapman MD. Allergen standardization. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 621-625.
25. Norman PS. WHO-IUIS International Standards: advantages of these extracts. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 59-64.
26. Mohapatra SS. Recombinant allergens and allergen standardization. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 921-922.
27. Kraft D, Sehon A. Molecular biology and immunology of allergens. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992.
28. Bousquet J. Clinical use of recombinant allergens and epitopes. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 257-262.
29. Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, Anderson MC, Norman PS. A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose- response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 343-352.
30. Bousquet J, Guerin B, Michel FB. Units of allergen extracts. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1992; 85: 105-116.
31. Gleich G, Larson J, Jones R, Baer H. Measurement of the potency of allergy extracts by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent test. J Allergy Clin Allergol 1974; 53: 158-169.
32. Maasch HJ, Wihl JA, Schultze-Werninghaus G, Geissler W, Wahl R. A manufacturer's criteria for in-house reference preparations for RAST inhibition. Ann Allergy 1987; 59: 29-33.
33. Liu DT. Regulation of allergenic products in the U.S.A.: CBER initiatives. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 8-12.
34. Bousquet J, Michel F. Standardization of allergens. In: Spector S, editor. Provocation testing in clinical practice. New York: Marcel Dekker, 1994: 15-50.
35. Scheiner O, Kraft D. Basic and practical aspects of recombinant allergens. Allergy 1995; 50: 384-392.
36. Chapman M. Monoclonal antibody immunoassays: quantitative methods for allergen standardization. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 120-124.
37. van Ree R. Analytical aspects of standardization of allergenic extracts. Allergy 1997; 52: 795-806.
38. Allergen nomenclature. WHO/IUS Allergen Nomenclature Subcommittee World Health Organization, Geneva, Switzerland. Clin Exp Allergy 1995; 25: 27-37.
39. King TP, Hoffman D, Løwenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. Allergy 1995; 50: 765-774.
40. Carreira J, Lombardero M, Ventas P. New developments in *in vitro* methods. Quantification of clinically relevant allergens in mass units. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 155-164.
41. Dreborg S, Einarsson R. The major allergen content of allergenic preparations reflects their biological activity. Allergy 1992; 47: 418-423.
42. Yasueda H, Okuda M, Yoshida H i wsp. A basic policy for allergen standardization in our country and standardization of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen extracts. Allergen Committee in Japanese Society of Allergology. Allergol Int 1997; in press.
43. Steinberger P, Kraft D, Valenta R. Construction of a combinatorial IgE library from an allergic patient. Isolation and characterization of human IgE Fabs with specificity for the major timothy grass pollen allergen, Phl p 5. J Biol Chem 1996; 271: 10967-10972.
44. Norman PS. International units. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1988; 82: 45-49.
45. Therkeltaub PC. Use of skin testing for evaluation of potency, composition, and stability of allergenic products. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1994; 87: 79-87.
46. Methods of Allergenic Products Testing Laboratory. CBER FDA Docket no. 94N-0012 1993.
47. Reisman RE, Arbesman CE, Lazell M. Clinical and immunological studies of venom immunotherapy. Clin Allergy 1979; 9: 167-174.
48. 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: 157-61.
49. Yunginger JW, Paull BR, Jones RT, Santrach PJ. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 340-7.
50. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B i wsp. 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.
51. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W i wsp. Double-blind, placebo-controlled 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.
52. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H i wsp. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. II. *In vivo* and *in vitro* immunologic effects observed in a 1-year double-blind placebo study. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 488-496.
53. Kordash TR, Amend MJ, Freshwater LL, Baker RE. *In vivo* and *in vitro* characterization of Allpyral grass pollen extracts. Ann Allergy 1994; 73: 127-133.
54. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. Lancet 1978; 2: 912-915.
55. Blainey A, Phillips M, Ollier S, Davies R. Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial allergic rhinitis. Allergy 1984; 39: 521-528.
56. Genin I, Barratt G, Tran XT, Delattre J, Puisieux F. Optimization and characterization of freeze-dried multilamellar liposomes incorporating different standardized allergen extracts. Allergy 1994; 49: 645-652.
57. Walls AF. Liposomes for allergy immunotherapy? Clin Exp Allergy 1992; 22: 1-2.

58. Marsh DG, Norman PS, Roebber M, Lichtenstein LM. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. III. Preparation of ragweed pollen allergoids by aldehyde modification in two steps. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 449-459.
59. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjajoui A i wsp. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 546-556.
60. Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. Modified forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 397-401.
61. Corrado OJ, Pastorello E, Ollier S i wsp. A double-blind study of hyposensitization with an alginate conjugated extract of *D. pteronyssinus* (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. I. Clinical aspects. *Allergy* 1989; 44: 108-115.
62. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994; 10: 5-17.
63. Juniper EF, Roberts RS, Kennedy LK i wsp. Polyethylene glycol-modified ragweed pollen extract in rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 578-585.
64. Juniper EF, O'Connor J, Roberts RS, Evans S, Hargreave FE, Dolovich J. Polyethylene glycol-modified ragweed extract: comparison of two treatment regimens. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 851-856.
65. Müller U, Rabson AR, Bischof M, Lomnitzer R, Dreborg S, Lanner A. A double-blind study comparing monomethoxy polyethylene glycol-modified honeybee venom and unmodified honeybee venom for immunotherapy. I. Clinical results. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 252-61.
66. Dreborg S, Akerblom EB. Immunotherapy with monomethoxypolyethylene glycol modified allergens. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1990; 6: 315-365.
67. Mosbech H, Dreborg S, Frolund L i wsp. Hyposensitization in asthmatics with mPEG modified and unmodified house dust mite extract. I. Clinical effect evaluated by diary cards and a retrospective assessment. *Allergy* 1989; 44: 487-498.
68. Cockcroft D, Cuff M, Tarlo S, Dolovich J, Hargreave F. Allergen-injection therapy with glutaraldehyde-modified-ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 56-62.
69. Miller A. A trial of hyposensitization in 1974/5 in the treatment of hay fever using a glutaraldehyde-pollen-tyrosine adsorbate. *Clin Allergy* 1979; 6: 557-561.
70. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 606-611.
71. Nelson HS. Effect of preservatives and conditions of storage on the potency of allergy extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 64-69.
72. 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.
73. Esch RE. Role of proteases on the stability of allergenic extracts. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1992; 85: 171-177.
74. Kordash TR, Amend MJ, Williamson SL, Jones JK, Plunkett GA. Effect of mixing allergenic extracts containing *Helminthosporium*, *D. farinae*, and cockroach with perennial ryegrass. *Ann Allergy* 1993; 71: 240-246.
75. Frostad AB, Grimmer O, Sandvik L, Moxnes A, Aas K. Clinical effects of hyposensitization using a purified allergen preparation from timothy pollen as compared to crude aqueous extracts from timothy pollen and a four-grass pollen mixture respectively. *Clin Allergy* 1983; 13: 337-357.
76. Møller C, Dreborg S. Cross-reactivity between deciduous trees during immunotherapy. I. *In vivo* results. *Clin Allergy* 1986; 16: 135-143.
77. Wihl JA, Ipsen H, Petersen BN, Munch EP, Janniche H, Løwenstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. II. Results of skin prick tests and nasal provocation tests from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy* 1988; 43: 363-369.
78. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
79. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
80. Pene J, Rousset F, Briere F i wsp. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 6880-6884.
81. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P i wsp. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced *in vitro* by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140: 4193-4199.
82. de Vries JE, Zurawski G. Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 175-179.
83. Yssel H, Fasler S, de Vries JE, de Waal-Malefyt R. IL-12 transiently induces IFN-gamma transcription and protein synthesis in human CD4<sup>+</sup> allergen-specific Th2 T cell clones. *Int Immunol* 1994; 6: 1091-1096.
84. Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 1988; 167: 219-224.
85. Lichtenstein L, Ishizaka K, Norman P, Sobotka A, Hill B. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52: 472-482.
86. 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.
87. Malling H-J, Skov PS, Permin H, Norn S, Weeke B. Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy. Dissociation between basophil-bound specific IgE, serum value, and cell sensitivity. *Allergy* 1982; 37: 187-190.
88. MacDonald SM, Rafnar T, Langdon J, Lichtenstein LM. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science* 1995; 269: 688-690.
89. Saxon A, Max EE, Diaz-Sanchez D, Zhang K. Alternative RNA of epsilon transcripts produces mRNAs encoding two membrane and four secreted IgE isoforms. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 45-47.
90. van der Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J Suppl* 1991; 13: 91-96.
91. Kaneko M, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H. Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation. *J Clin Invest* 1995; 95: 2813-2821.

92. Leynadier F, Abuaf N, Halpem GM, Murrieta M, Garcia-Duarte C, Dry J. Blocking IgG antibodies after rush immunotherapy with mites. *Ann Allergy* 1986; 57: 325-329.
93. Witteman AM, Stapel SO, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. Fel d I-specific IgG antibodies induced by natural exposure have blocking activity in skin tests. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 369-375.
94. Star M, Weinstock M. Studies in pollen allergy. III. The relationship between blocking antibody levels, and symptomatic relief following hyposensitization with Allpyral in hay fever subjects. *Int Arch Allergy* 1970; 38: 514-521.
95. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 489-493.
96. Visco V, Dolecek C, Denepoux S i wsp. Human IgG monoclonal antibodies that modulate the binding of specific IgE to birch pollen Bet v 1. *J Immunol* 1996; 157: 956-962.
97. Djurup R, Østerballe O. IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. Prognostic value of serum IgG subclass antibody levels early in immunotherapy. *Allergy* 1984; 39: 433-41.
98. 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.
99. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honeybee venom. *Allergy* 1989; 44: 412-418.
100. Reisman RE. Should routine measurements of serum venom-specific IgG be a standard of practice in patients receiving venom immunotherapy? [editorial; comment]. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 282-284.
101. Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579-587.
102. Djurup R, Malling H-J. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 459-468.
103. Ito K, Kudo K, Okudaira H i wsp. IgG1 antibodies to house dust mite (*Dermatophagoides farinae*) and late asthmatic response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 69-74.
104. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 115-119.
105. Hedlin G, Silber G, Naclerio R i wsp. Comparison of the *in vivo* and *in vitro* response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 491-500.
106. Durham S, Yarney Y, Gaga M, Iacobson M, Frew A, Kay A. Grass pollen immunotherapy decreases mast cell numbers in the skin. *Proc Am Assoc Phys* 1997; submitted.
107. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A i wsp. 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.
108. Creticos PS, Adkinson N Jr, Kagey-Sobotka A i wsp. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76: 2247-2253.
109. Furin MI, Norman PS, Creticos PS i wsp. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 27-32.
110. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N Jr i wsp. Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 855-866.
111. Rak S, Lowhagen O, Yenge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-480.
112. Jutel M, Müller U, Fricker M, Rihs S, Pichler W, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Immunol* 1996; 12: 1112-1118.
113. Des Roches A, Paradis L, Knani I i wsp. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-434.
114. Durham S, Varney V, Gaga M, Frew A, Jacobson M, Kay A. Grass pollen immunotherapy remains effective 3 years after discontinuation: a double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Clin Exp Allergy* 1998; in press.
115. Durham S, Varney V; Gaga M, Frew A, Jacobson M, Kay A. Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 Suppl 1: 206-10.
116. Varney VA, Hamid QA, Gaga M i wsp. 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.
117. Durham SR, Ying S, Varney VA i wsp. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ 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.
118. Hamid O, Schotman E, Jacobson M, Walker S, Durham S. Increases in interleukin-12 (IL-12) messenger RNA+ (mRNA+) cells accompany inhibition of allergen induced late skin responses following successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 254-260.
119. Ren z H, Lack G, Saloga I i wsp. Inhibition of IgE production and normalization of airways responsiveness by sensitized CD8 T cells in a mouse model of allergen-induced sensitization. *J Immunol* 1994; 152: 351-360.
120. Jutel M, Pichler WI, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187-4194.
121. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123-2130.
122. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 828-838.
123. Secrist H, DeKruyff RH, Umetsu DT. Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. *J Exp Med* 1995; 181: 1081-1089.
124. Lamb JR, Skidmore BJ, Green N, Chiller JM, Feldmann M. Induction of tolerance in influenza virus-immune T lymphocyte clones with synthetic peptides of influenza hemagglutinin. *J Exp Med* 1983; 157: 1434-1447.

125. Fasler S, Aversa G, Terr A, Thestrup-Pedersen K, de Vries JE, Yssel H. Peptide-induced anergy in allergen-specific human Th2 cells results in lack of cytokine production and B cell help for IgE synthesis. Reversal by IL-2, not by IL-4 or IL-13. *J Immunol* 1995; 155: 4199-4206.
126. Tsiocopoulos A, Labalette M, Akoum H i wsp. CD28 expression is increased in venom allergic patients but is not modified by specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 12: 1119-1125.
127. Akdis CA, Akdis M, Blesken T i wsp. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A<sub>2</sub> in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-13 in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 1676-83.
128. Østerballe O. Immunotherapy in hay fever with two major allergens 19, 25 and partially purified extract of timothy grass pollen. A controlled double blind study. In vivo variables, season I. *Allergy* 1980; 35: 473-89.
129. Norman P, Winkenwerder W, Lichtenstein L. Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E: comparisons with whole extracts and placebo. *J Allergy* 1968; 42: 93-108.
130. Reisman RE, Wicher K, Arbesman CE. Immunotherapy with antigen E. *J Allergy* 1969; 44: 82-95.
131. van Metre TE, Adkinson N Jr, Lichtenstein LM i wsp. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 288-297.
132. Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Golbert TM i wsp. Rinkel I injection therapy: a multicenter controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 133-55.
133. Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Cohen SH. Comparison of Rinkel injection therapy with standard immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 183-190.
134. Bousquet J, Des Roches A, Paradis L, Dhivert H, Michel FB. Specific immunotherapy in house dust mite allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13: 151-159.
135. Turkeltaub PC, Campbell G, Mosimann JE. Comparative safety and efficacy of short ragweed extracts differing in potency and composition in the treatment of fall hay fever. Use of allergenically bioequivalent doses by parallel line bioassay to evaluate comparative safety and efficacy. *Allergy* 1990; 45: 528-546.
136. Creticos PS, van Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson N Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 94-104.
137. 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.
138. Wahn U, Schweter C, Lind P, Løwenstein H. Prospective study on immunologic changes induced by two different *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts prepared from whole mite culture and mite bodies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 360-370.
139. Bousquet J, Michel F. Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. In: Busse W, Holgate S, editors. *Asthma and rhinitis*. Oxford: Blackwell Scientific, 1995: 1309-1324.
140. Taylor WW, Ohman J Jr, Lowell FC. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 283-287.
141. Ohman J 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.
142. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V i wsp. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 478-487.
143. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy* 1992; 47: 249-254.
144. 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.
145. Creticos PS, Reed CE, Norman PS i wsp. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-506.
146. Hunt KJ, Sobotka AK, Valentine MD, Yunginger JW, Lichtenstein LM. Sensitization following Hymenoptera whole body extract therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 48-53.
147. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigne R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus whole-body extract. *Allergy* 1979; 34: 369-378.
148. Dolz I, Martinez-Cócerca C, Bartolomé 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.
149. van Bever Hp, Stevens WJ. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 141-146.
150. Lichtenstein L, Norman P, Winkenwerder L. A single year of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 1971; 44: 514-24.
151. Norman PS, Lichtenstein LM. The clinical and immunologic specificity of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 370-377.
152. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 292-305.
153. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY i wsp. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
154. Des Roches A, Paradis L, Ménardo J-L, Bouges S, Daurès J-P, 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.
155. Gillman SA, Cummins LH, Kozak P Jr, Hoffman DR. Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980; 45: 351-4.
156. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370-374.
157. Mosbech H, Malling H-J, Biering I i wsp. Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. *Allergy* 1986; 41: 95-103.
158. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529-535.
159. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702-9.
160. Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1198-1199.

161. Bimbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 226-230.
162. van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JA. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *BMJ* 1983; 287: 1329-1331.
163. Bousquet J, Fontez A, Aznar R, Robinet-Levy M, Michel FB. Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 947-954.
164. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Prolonged maintenance interval in Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 482-484.
165. Bousquet J, Knani J, Velasquez G, Menardo JL, Guilloux L, Michel FB. Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 944-950.
166. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 831-836.
167. Bousquet J, Michel F. Immunotherapy in rhinitis. In: Mygind N, Naclerio R, editors. *Allergic and non-allergic rhinitis; clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard, 1992: 136-148.
168. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 490-497.
169. Frankland A, Augustin R. Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass pollen extract with the isolated main protein components. *Lancet* 1954; 1: 1055-1058.
170. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. A double-blind histamine placebo-controlled trial of polymerized whole grass for immunotherapy of grass allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 448-453.
171. Grammer LC, Shaughnessy MA, Finkle SM, Shaughnessy JJ, Patterson R. A double-blind placebo-controlled trial of polymerized whole grass administered in an accelerated dosage schedule for immunotherapy of grass pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1180-1184.
172. McAllen M. Hyposensitization in grass pollen hay fever. *Acta Allergol* 1969; 24: 421-431.
173. Machiels JJ, Buche M, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Complexes of grass pollen allergens and specific antibodies reduce allergic symptoms and inhibit the seasonal increase of IgE antibody. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 653-660.
174. Machiels JJ, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Allergen-antibody complexes can efficiently prevent seasonal rhinitis and asthma in grass pollen hypersensitive patients. Allergen-antibody complex immunotherapy. *Allergy* 1991; 46: 335-348.
175. Ortolani C, Pastorello E, Moss RB i wsp. Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 283-290.
176. Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C i wsp. Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992; 47: 281-90.
177. Starr M, Weinstock M. Studies in pollen allergy. III. The relationship between blocking antibody levels, and symptomatic relief following hyposensitization with Allpyral in hay fever subjects. *Int Arch Allergy* 1970; 38: 514-521.
178. Vamey VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302: 265-269.
179. Weyer A, Donat N, L'Heritier C i wsp. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy* 1981; 36: 309-317.
180. Arbesman CE, Reisman RE. Hyposensitization therapy including repository: a double-blind study. *J Allergy* 1964; 35: 12-17.
181. Grammer LC, Zeiss CR, Suszko IM, Shaughnessy MA, Patterson R. A double-blind, placebo-controlled trial of polymerized whole ragweed for immunotherapy of ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 494-499.
182. Lichtenstein L, Norman P, Winkenwerder W. Clinical and *in vitro* studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 1968; 44: 514-524.
183. Lowell F, 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.
184. Meriney DK, Kothari H, Chinoy P, Grieco MH. The clinical and immunologic efficacy of immunotherapy with modified ragweed extract (allergoid) for ragweed hay fever. *Ann Allergy* 1986; 56: 34-38.
185. van Metre TE, Adkinson N Jr, Amodio FJ i wsp. 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.
186. van Metre TE, Adkinson N Jr, Amodio FJ i wsp. A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 181-193.
187. Norman PS, Lichtenstein LM. Comparisons of alumprecipitated and unprecipitated aqueous ragweed pollen extracts in the treatment of hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 384-389.
188. Norman PS, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Marsh DG. Controlled evaluation of allergoid in the immunotherapy of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 248-260.
189. D'Amato G, Kordash TR, Liccardi G, Lobefalo G, Cazzola M, Freshwater LL. Immunotherapy with Alpare in patients with respiratory allergy to *Parietaria* pollen: a two year double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 149-158.
190. Ortolani C, Pastorello EA, Incorvaia C i wsp. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with an alginate-conjugated extract of *Parietaria judaica* in patients with *Parietaria* hay fever. *Allergy* 1994; 49: 13-21.
191. Pence H, Mitchell D, Greenly R, Updegraff B, Selfridge H. Immunotherapy for mountain cedar pollinosis. A double-blind controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 39-50.
192. Karmakar PR, Das A, Chatterjee BP. Placebo-controlled immunotherapy with *Cocos nucifera* pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 194-201.
193. Cantani A, Businco E, Benincori N, de Angelis M, di Fazio A, Businco L. A three year controlled study in children with pollinosis treated with immunotherapy. *Ann Allergy* 1984; 53: 79-84.

194. Norman P, Winkenwerder W, Lichtenstein L. Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever. Booster injections at six week intervals. *J Allergy* 1971; 47: 273-282.
195. Citron K, Frankland A, Sinclair I. Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma. *Thorax* 1958; 13: 229-232.
196. Armentia-Medina A, Blanco-Quiros A, Martin-Santos JM i wsp. Rush immunotherapy with a standardized Bermuda grass pollen extract. *Ann Allergy* 1989; 63: 127-135.
197. Rak S, Hakansson L, Venge P. Eosinophil chemotactic activity in allergic patients during the birch pollen season: the effect of immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 349-350.
198. Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 590-600.
199. Bruce C, Norman P, Rosenthal R, Lichtenstein L. The role of ragweed pollen in autumnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 449-459.
200. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Tumer MW. Failure of hyposensitization in treatment of children with grass-pollen asthma. *BMI* 1982; 284: 306-309.
201. Bousquet J, Hejjaoui A, Becker WM i wsp. Clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollen s and to multiple pollen species. I. Clinical and immunologic characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 737-746.
202. Pene J, Rivier A, Lagier B, Becker WM, Michel FB, Bousquet J. Differences in IL-4 release by PBMC are related with heterogeneity of atopy. *Immunology* 1994; 81: 58-64.
203. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. III. Cross reactions based on results from skin prick tests and the RAS T in hay fever patients. A multi-centre study. *Allergy* 1987; 42: 205-214.
204. Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C i wsp. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 927-936.
205. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L i wsp. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 962-969.
206. Pauli G, Bessot IC, Dietemann-Molard A, Braun PA, Thierry R. Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clin Allergy* 1985; 15: 273-279.
207. Bemhisel-Broadbent I. Allergenic cross-reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 295-303.
208. Moller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989; 62: 343-345.
209. Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 391-396.
210. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1-11.
211. McAllen M, Assem E, Maunsell K. House-dust mite asthma. Results of challenge tests on five criteria with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *BMJ* 1970; 2: 501-504.
212. Machiels JJ, Somville MA, Lebrun PM, Lebecque SJ, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Allergic bronchial asthma due to *Dermatophagoides pteronyssinus* hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J Clin Invest* 1990; 85: 1024-1035.
213. van Bever HP, Stevens WJ. Effect of hyposensitization upon the immediate and late asthmatic reaction and upon histamine reactivity in patients allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Eur Respir J* 1992; 5: 318-322.
214. Garcia-Ortega P, Merelo A, Marrugat J, Richart C. Decrease of skin and bronchial sensitization following short-intensive scheduled immunotherapy in mite-allergic asthma. *Chest* 1993; 103: 183-187.
215. Mosbech H, Dreborg S, Frolund L i wsp. Hyposensitization in asthmatics with mPEG modified and unmodified house dust mite extract. II. Effect evaluated by challenges with allergen and histamine. *Allergy* 1989; 44: 499-509.
216. D'Souza M, Pepys J, Wells I i wsp. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 1973; 3: 177-193.
217. Gabriel M, Ng H, Allan W, Hill L, Nunn A. Study of prolonged hyposensitization with *D. pteronyssinus* extract in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1977; 7: 325-336.
218. Amaral-Marques R, Avila R. Results of a clinical trial with a *Dermatophagoides pteronyssinus* tyrosine adsorbed vaccine. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1978; 6: 231-235.
219. Franco C, Barbadori S, Freshwater LL, Kordash TR. A double-blind, placebo controlled study of Alpare mite. *D. pteronyssinus* immunotherapy in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23: 58-66.
220. 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.
221. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S i wsp. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274-283.
222. Gaddie J, Skinner C, Palmer K. Hyposensitization with house dust mite vaccine in bronchial asthma. *BMJ* 1976; 2: 561-562.
223. Pauli G, Bessot JC, Bigot H i wsp. Clinical and immunologic evaluation of tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* extract: a double-blind placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 524-535.
224. Newton D, Maberley D, Wilson R. House dust mite hyposensitization. *Br J Dis Chest* 1978; 72: 21-28.
225. Armentia-Medina A, Tapias JA, Martin JF, Ventas P, Fernandez A. Immunotherapy with the storage mite *Lepidoglyphus destructor*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23: 211-223.
226. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM i wsp. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 971-7.
227. 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.
228. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988; 18: 501-508.
229. Pastorello EA, Ortolani C, Incorvaia C i wsp. A double-blind study of hyposensitization with an alginateconjugated extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. II. Immunological aspects. *Allergy* 1990; 45: 505-514.

230. Lofkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 100-107.
231. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Østergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989; 44: 330-335.
232. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, Ljungstedt-Pahlman I, Nilsson JE, Persson G. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62: 355-361.
233. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilbom H i wsp. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. v. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 955-964.
234. Lilja G, Sundin B, Graff-Lonnevig V i wsp. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. IV. Effects of 2 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 37-44.
235. Rohatgi N, Dunn K, Chai H. Cat- or dog-induced immediate and late asthmatic responses before and after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 389-397.
236. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Ann Allergy* 1986; 57: 173-179.
237. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1984; 53: 85-88.
238. van Metre TE, Marsh DG, Adkinson N Jr i wsp. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1055-1068.
239. Salvaggio J, Aukrust L. Postgraduate course presentations. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 327-346.
240. 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.
241. Malling H-J, 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.
242. 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.
243. Allergenic extracts made from bacteria. Federal Register, 42 FR 58266, 44 FR 1544, 1979.
244. 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: 969-74.
245. Adkinson NF Jr, Eggleston P, Eney D i wsp. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-331.
246. Mosbech H, Østerballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988; 43: 523-529.
247. Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Wihl JA, Løwenstein 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.
248. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 484-489.
249. Norman PS, Creticos PS, Marsh DG. Frequency of booster injections of allergoids. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 88-94.
250. Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy (BIT). *Allergy* 1994; 49: 38-42.
251. Price JF, Warner JO, Hey EN, Tumer MW, Soothill JF. A controlled trial of hyposensitization with adsorbed tyrosine *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen in childhood asthma: in vivo aspects. *Clin Allergy* 1984; 14: 209-219.
252. Hedlin G, Heilbom H, Lilja G i wsp. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 879-885.
253. Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med* 1994; 88: 31-35.
254. Weinstein AG. Strategies to improve drug compliance in children. *Del Med J* 1981; 53: 139-142.
255. Thomas EJ, Burstin HR, O'Neil AC, Orav EJ, Brennan TA. Patient noncompliance with medical advice after the emergency department visit. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 49-55.
256. Pedersen S. Ensuring compliance in children. *Eur Respir J* 1992; 5: 143-145.
257. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 734-737.
258. Lower T, Henry J, Mandik L, Janosky J, Friday G Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 70: 480-482.
259. Rudd S. Immunotherapy compliance – a shot in the dark. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 195-198.
260. Tinkelman D, Smith F, Cole WR, Silk HJ. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 241-246.

## **Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases part I. WHO Position Paper \***

**CHAIRMEN:** J. BOUSQUET (FRANCE), R. F. LOCKEY (USA), H.-J. MALLING (DENMARK)

**PANEL MEMBERS:** E. ALVAREZ-CUESTA (SPAIN), G. W. CANONICA (ITALY), M. D. CHAPMAN (USA), P. J. CRETICOS (USA), J. M. DAYER (SWITZERLAND), S. R. DURHAM (UK), P. DEMOLY (FRANCE), R. J. GOLDSTEIN (USA NIAID), T. ISHIKAWA (JAPAN), K. ITO (JAPAN), D. KRAFT (AUSTRIA), P. H. LAMBERT (SWITZERLAND WHO), H. L. R. WENSTEIN (DENMARK), U. MÜLLER (SWITZERLAND), P. S. NORMAN (USA), R. E. REISMAN (USA), R. VALENTA (AUSTRIA), E. VALOVRTA (FINLAND), H. YSSEL (FRANCE)

### **Synopsis**

Allergen immunotherapy is the administration of gradually increasing quantities of an allergen vaccine to an allergic subject, reaching a dose which is effective in ameliorating the symptoms associated with subsequent exposure to the causative allergen.

Controlled studies have shown that allergen immunotherapy is an effective treatment for patients with allergic rhinitis/conjunctivitis, allergic asthma, and allergic reactions from stinging insects.

The treatment of allergic diseases is based on allergen avoidance, pharmacotherapy, allergen immunotherapy, and education of the patient. Immunotherapy, where appropriate, should be used in combination with all forms of therapy with the goal that the allergic patient will become as symptom-free as medically possible. Allergen immunotherapy is indicated for patients who have demonstrated evidence of specific IgE antibodies to clinically relevant allergens. The rationale for prescribing allergen immunotherapy depends on the degree to which symptoms can be reduced by medication, the amount and type of medication required to control symptoms, and whether effective allergen avoidance is possible.

The response to immunotherapy is specific for the antigen administered. Mixtures of allergens unrelated to the patient's sensitivity should not be utilized.

Physicians should know of local and regional aerobiology and the exposure of the patient in the home and work environments. Only physicians with training in allergology (allergy/immunology) should prescribe the clinically relevant vaccine for allergen immunotherapy.

The quality of the allergen vaccine is critical for both diagnosis and treatment. Where possible, standardized vaccines of known potency and shelf life should be utilized for allergen immunotherapy.

The use of well-characterized and standardized vaccines makes it possible to define an optimal maintenance dose in the range of 5-20 mg of major allergen per injection for a number of primary allergens. Therapeutic efficacy correlates with such doses.

The major risk of allergen immunotherapy is anaphylaxis. Therefore, allergen immunotherapy should be administered by or under the close supervision of a trained physician who can recognize early symptoms and signs of anaphylaxis and administer appropriate emergency treatment.

The optimal duration of immunotherapy is still unknown. Many clinicians advise 3-5 years of therapy for patients who have had a good therapeutic response. However, the decision to discontinue allergen immunotherapy should be individualized.

Several studies suggest that venom immunotherapy may be discontinued after 3-5 years in most patients. However, the decision to discontinue venom immunotherapy should be individualized.

**Key words:** *allergen immunotherapy, vaccines for allergic diseases*

\* Reprinted from *Allergy* 1998; 53 (44 suppl):1-42 with kind permission of Munksgaard International Publishers