

Eveliina Silván

EAACI:n hoitosuositusten sovellettavuus Suomessa käytettäviin rinokonjunktiviitin
siedätyshoitovalmisteisiin

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Eveliina Silván

EAACI:n hoitosuosituksen sovellettavuus Suomessa käytettäviin rinokonjunktiviitin
siedätyshoitovalmisteisiin

Klininen laitos,

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Johannes Savolainen

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

EVELIINA, SILVÁN: EAACI:N HOITOSUOSITUSTEN SOVELLETTAVUUS
SUOMESSA KÄYTETTÄVIIN RINOKONJUNKTIVIITIN
SIEDÄTYSHOITOVALMISTEISIIN

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 13s.
Allergologia
Maaliskuu 2019

Allergisesta rinokonjunktiviitista eli allergisesta nuhasta kärsii noin joka neljäs suomalainen aikuinen. Ensisijaisena hoitona on oireenmukainen lääkitys, mutta tämän ollessa riittämätön harkitaan siedätyshoitoa. Siedätyshoito toteutetaan joko kielenalusvalmisteella tai pistoshoitona ja hoitotavan valintaan vaikuttaa siedätettävä allergeeni sekä potilaan ikä. Siedätyshoitoa toteutetaan hoitosuosituksen mukaan, jotka perustuvat siitä tehtyihin tutkimuksiin. Tällä hetkellä tutkimuksissa on käytetty useita eri siedätysvalmisteita ja käytetyissä valmisteissa on huomattavaa heterogeenisyyttä. Tästä johtuen WAO on antanut suosituksen, jonka mukaan jokainen valmiste tulisi arvioida yksilöllisesti. Syventävien opintojen kirjallisessa työssäni käyn läpi EAACI:n laatimat suositukset pistos- ja kielenalussiedätykselle ja kerron mitä valmisteita on käytetty suositusten taustalla olevissa tutkimuksissa. Lopuksi vertailen mitä näistä valmisteista käytetään Suomessa ja mitkä suositukset kyseiset valmisteet tutkimuksien mukaan täyttävät.

Kirjallisuuskatsaukseni perustuu artikkeleihin, jotka esiintyvät EAACI:n laatimissa rinokonjunktiviitin hoitosuosituksissa. Tarkastelen suositusten taustalla olevissa tutkimuksissa käytettyjä valmisteita ja vertailen mitä näistä valmisteista käytetään Suomessa siedätyshoitoon.

Tutkimuksissa on käytetty useita eri siedätysvalmisteita ja useat näistä ovat sellaisia, etteivät ne tällä hetkellä täytä WAO:n valmisteperäistä suositusta. Suomessa eniten käytetyt valmisteet kuten Grazax ja Alutard SQ -uutteet täyttävät WAO:n suositukset. Siedätyshoidon valmisteita tulisi tutkia lisää ja pyrkiä käyttämään niitä valmisteita, joiden teho ja turvallisuus on näyttöön perustuvaa.

Asiasanat: allerginen nuha, siedätyshoito, siedätysvalmiste

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1 Allerginen nuha	3
2.2 Siedätyshoito	3
2.3 Pistossiedätyshoito jaksottaiseen nuhaan eli kausinuhan	4
2.3.1 Suositukset aikuisille	4
2.3.2 Suositukset lapsille	5
2.4 Pistossiedätyshoito jatkuvaan eli ympärivuotiseen nuhaan	6
2.4.1 Suositus aikuisille	6
2.4.2 Suositus lapsille	6
2.5 Pistossiedätyshoito ympärivuotiseen nuhaan ja kausinuhan	6
2.5.1 Suositus aikuisille	6
2.5.2 Suositus lapsille	7
2.6 Kielenalussiedätyshoito jaksottaiseen nuhaan eli kausinuhan	7
2.6.1 Suositukset aikuisille	7
2.6.2 Suositukset lapsille	9
2.7 Kielenalussiedätyshoito jatkuvaan eli ympärivuotiseen nuhaan	10
2.7.1 Suositukset aikuisille	10
2.7.2 Suositukset lapsille	11
3. AINEISTO	11
4. PÄÄTELMÄT	12
LÄHTEET	14

1. JOHDANTO

Allerginen rinokonjunktiviitti eli allergian aiheuttama nuha ja silmien sidekalvotulehdus on yleinen sairaus, josta kärsii noin 20–30 % aikuisista (Pallasaho ym. 2011) ja noin 15 % kouluikäisistä lapsista (Toppila-Salmi ja Pelkonen 2015). Ensisijaisena hoitona rinokonjunktiviittiin on oireenmukainen lääkitys. Mikäli oireenmukainen hoito ei ole riittävä ja potilaalla esiintyy hankalia tai elämänlaatua heikentäviä oireita, on syytä harkita siedätyshoitoa. Siedätyshoito voidaan toteuttaa kielenalusvalmisteilla tai pistochoitona, riippuen allergeenista. (Siedätyshoito: Käypä hoito -suositus, 2011.) Pistochoidolla voidaan hoitaa siitepöly-, huonepölypunkki-, eläin- ja pistiäisallergiat, mutta kielenalussiedätyshoitoa on tällä hetkellä tarjolla vain heinän, koivun ja huonepölypunkin siedätykseen.

Siedätyshoidon taustalla on useita kliinisiä tutkimuksia ja meta-analyyssejä, jotka antavat näyttöä sen tehokkuudesta ja turvallisuudesta. Tutkimuksissa on kuitenkin merkittävää heterogeenisyyttä käytettyjen valmisteiden suhteen. Osaa valmisteista ei ole tutkittu riittävästi, eikä valmisteiden turvallisuudesta tai tehokkuudesta ole riittävä näyttöä.

Siedätyshoidon hoitosuositukset perustuvat tällä hetkellä enemmänkin siedätysmuotoihin, eikä niinkään yksittäisiin valmisteisiin. Tämän takia World Allergy Organization (WAO) on ottanut kantaa siedätyshoidon valmisteperäiseen arviointiin ja julkaissut suosituksen, jonka mukaan jokainen valmiste tulisi arvioida yksilöllisesti. Arvioinnin tulisi perustua saatavilla oleviin tutkimustuloksiin ja tutkimusten tulisi osoittaa valmisteen tehokkuus, pitkäaikaisteho ja kohderyhmä. WAO:n vähittäisvaatimuksena on, että jokaisella valmisteella tulisi olla vähintään yksi kaksoissokkoutettu lumekontrollitutkimus aikuisilla. (Bachert ym. 2015.)

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on tavoitteena selvittää, mitä erilaisia siedätyshoitovalmisteita käytettiin tutkimuksissa, joiden perusteella allergisen nuhan siedätyshoidon eurooppalaiset hoitosuositukset on laadittu ja miten ne ovat sovellettavissa Suomessa käytössä oleviin siedätyshoitovalmisteisiin.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Allerginen nuha

Allergisessa nuhassa allergeeni eli allergian laukaiseva yhdiste, aiheuttaa immuunivasteisen IgE-välitteisen tulehdusreaktion elimistössä. Oireita ovat esimerkiksi aivastelu, nenän kirkaseritteinen vuoto, tukkoisuus ja kutiaminen. Osalla potilaista esiintyy myös silmien sidekalvo-oireita, kuten kutinaa, vetistystä ja punoitusta. Oireilu vaihtelee potilaan herkistymisasteen ja allergeenialtistuksen voimakkuuden mukaan. Allergisen nuhan diagnoosi perustuu potilaan klassiseen oirekuvaan ja diagnostisiin testeihin, kuten prick-testiin eli ihopistotestiin tai allergeenispesifisen IgE:n mittaamiseen verestä. (Numminen 2017.) Taudinkuvan perusteella allerginen nuha jaotellaan jaksoittaiseen eli kausinuhaan tai jatkuvaan eli ympärivuotiseen nuhaan. Kausinuhaa aiheuttavia allergeeneja Suomessa ovat keväällä koivun ja lepän, keskikesällä heinien sekä loppukesästä pujan siitepöly. Ympärivuotista nuhaa aiheuttavia allergeeneja ovat huonepölypunkki ja kotieläimet. (Numminen 2017.) Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään siitepölyjen ja huonepölypunkin aiheuttamaan allergiseen nuhaan.

2.2 Siedätyshoito

Ensisijaisena hoitovaihtoehtona pidetään oireenmukaista lääkitystä, joka perustuu antihistamiini- ja nenäglukokortikoidivalmisteisiin. Oireenmukaisen hoidon ollessa riittämätön ja kun potilaalla esiintyy hankalia tai elämänlaatua heikentäviä oireita, on syytä harkita siedätyshoitoa. (Siedätyshoito: Käypä hoito -suositus, 2011.) Siedätyshoidolla vaikutetaan allergian taustalla olevaan immunologiseen häiriöön vähentämällä kohde-elinten allergista tulehdusta (Pallasaho ym. 2011). Siedätyshoito voidaan toteuttaa allergeenikohtaisesti kielenalusvalmisteilla tai pistoshoitona (Siedätyshoito: Käypä hoito -suositus, 2011). Pistoshoidolla voidaan hoitaa siitepöly-, huonepölypunkki-, eläin- ja pistiäisallergiat, mutta kielenalus-siedätyshoitoa on tällä hetkellä tarjolla vain heinän, koivun ja huonepölypunkin siedätykseen.

Siedätysshoidon käytännön toteutukseen ja aloitusajankohtaan vaikuttaa siedätettävä allergia ja potilaan ikä. Sen kesto on yleensä noin kolme vuotta. Siitepölyallergian siedätyshoito aloitetaan siitepölykauden jälkeen. Huonepölypunkin siedätyshoito voidaan aloittaa vuodenajasta riippumatta, jos potilaalla ei ole siitepölyallergiaa. (Siedätyshoito: Käypä hoito -suositus, 2011.) Potilaan tulee saada siedätysshoidosta välitöntä hyötyä, joka ilmenee oireiden vähentymisellä tai jopa oireettomuutena jo hoidon aikana. Siedätysshoidon pitkäaikaistehon arvioiminen alkaa vuosi siedätysshoidon loppumisen jälkeen ja teho vaihtelee allergeenista ja siedätystavasta riippuen. Jos potilas ei hyödy siedätyksestä kahden vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta, lopetetaan siedätyshoito. (Pallasaho ym. 2011.)

2.3 Pistossiedätyshoito jaksottaiseen nuhaan eli kausinuhaan

2.3.1 Suositukset aikuisille

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan jaksottaiseen allergiseen nuhaan, jonka oireet ovat keskivaikeita tai vaikeita, siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, koska se perustuu yhtenäisiin tutkimustuloksiin ja vähäiseen riskiin saada vakava systeeminen allerginen reaktio. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suositus perustuu tutkimuksiin, joissa siedätysvalmisteina on käytetty Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Walker ym. 2001), Alustal -valmistetta (Charpin ym. 2007) ja Pangramin depot -valmistetta (Ferrer ym. 2005). Muissa suositusta tukevissa tutkimuksissa valmisteina on käytetty Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Dolz ym. 1996, Scadding ym. 2017) ja viiden eri heinäallergeenin yhdistelmävalmistetta Allergopharmalta (Jutel ym. 2005).

Ennen siitepölykautta ja siitepölykauden aikana toteutettavaa pistossiedätyshoitoa suositellaan vain jaksottaiseen allergiseen nuhaan, siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, sillä se perustuu yhtenäisiin tutkimustuloksiin, joiden mukaan vakavien systeemisten allergisten reaktioiden kuten anafylaksian riski on matala. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suositus perustuu tutkimuksiin, joissa siedätysvalmisteina käytettiin euroopanpähkinäpensaasta, tervalepystä sekä rauduskoivusta puhdistettuja ja vakioituja allergeeniuutteita (Balda ym. 1998), Alutard SQ koivun siitepölyuutetta (Bodtger ym. 2002), Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Varney ym. 1991, Frew ym. 2006), osittain puhdistettuja ja vakioituja allergeeniuutteita kuudesta eri heinälajista ja rukiista (Zenner ym. 1997) sekä allergoidivalmistetta sekoitetusta heinän siitepölyuutteesta (Bousquet ym. 1990).

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan heinäallergian aiheuttamaan kausinuhan siitä saatavan välittömän ja pitkäaikaisen hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, sillä sitä tukee aiemmin mainitut tutkimukset ja kaksi muuta tutkimusta, joissa tutkittiin pistossiedätyshoidon pitkäaikaista hyötyä. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Molemmissa pitkäaikaiseen näyttöön perustuvissa tutkimuksissa käytettiin Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Durham ym. 1999, James ym. 2011).

2.3.2 Suositukset lapsille

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan jaksottaiseen allergiseen nuhaan, jonka oireet ovat keskivaikeita tai vaikeita, siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä sitä tukee vain yksi ainoastaan lapsilla tehty avoin satunnaistettu vertailukoe. Useimmissa muissa suositukseen liittyvissä tutkimuksissa lasten ja aikuisten tutkimustulokset raportoidaan yhdessä. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Tässä satunnaistetussa vertailukokeessa käytettiin siedätysvalmisteina Alutard SQ timotein siitepölyuutetta ja Alutard SQ koivun siitepölyuutetta (Jacobsen ym. 2007).

Ennen siitepölykautta ja siitepölykauden aikana toteutettavaa pistossiedätyshoitoa suositellaan vain jaksottaiseen allergiseen nuhaan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä ei ole yksinomaan lapsilla tehtyjä tutkimuksia, vaan tutkimuksissa on yhdistettynä tutkimustuloksia niin lapsista kuin aikuisista (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Näissä tutkimuksissa käytettiin siedätykseen neljän eri heinälajin allergeeni-uutetta (Weyer ym. 1981) ja allergoidivalmistetta sekoitetusta heinän siitepölyuutteesta (Bousquet ym. 1990).

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan heinäallergian aiheuttamaan kausinuhan välittömän ja pitkäaikaisen hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä taustalla on vain yksi satunnaistettu vertailututkimus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Kyseisen tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, ehkäiseekö pistossiedätys astmaa eikä niinkään arvioida pistoshoidon pitkäaikaishyötyjä. Kyseisessä tutkimuksessa käytettiin valmisteina Alutard SQ timotein siitepölyuutetta ja Alutard SQ koivun siitepölyuutetta (Jacobsen ym. 2007.)

2.4 Pistossiedätyshoito jatkuvaan eli ympärivuotiseen nuhaan

2.4.1 Suositus aikuisille

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan pölypunkin aiheuttamaan ympärivuotiseen nuhaan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, vaikka taustalla on vain muutamia tutkimuksia, joissa on huomattavaa heterogeenisyyttä ja raportoitiin sivuvaikutusriskejä. (Allergic Rhinconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suositus perustuu tutkimuksiin, joissa käytettiin valmisteina Alutard SQ -huonepölypunkkiuutetta (Varney ym. 2003), alumiinihydroksidiin sidottua huonepölypunkkiallergeenivalmistetta NR Allergopharmalta (Dokic ym. 2005) ja osittain puhdistettua huonepölypunkkiuutetta Pharmalgen:lta (Ewan ym. 1988).

2.4.2 Suositus lapsille

Ympärivuotista pistossiedätyshoitoa suositellaan pölypunkin aiheuttamaan ympärivuotiseen nuhaan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä ei ole yksinomaan lapsilla tehtyjä tutkimuksia ja suositus perustuu ainoastaan aikuisilla tehtyjen tutkimusten ekstrapolaatioon. (Allergic Rhinconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.)

2.5 Pistossiedätyshoito ympärivuotiseen nuhaan ja kausinuhaan

2.5.1 Suositus aikuisille

Siitepölyn tai huonepölypunkin aiheuttamaan allergiseen nuhaan suositellaan pistossiedätyshoitoa, joka toteutetaan muunnelluilla allergeeneilla eli allergeoideilla tai ei-muunneltujen allergeeniuutteiden kanssa siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vahva, sillä se perustuu korkean luokan tutkimuksiin niin muunneltujen kuin ei-muunneltujen allergeenivalmisteiden kanssa. (Allergic Rhinconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suositus perustuu tutkimuksiin, joissa muunneltuina allergeenivalmisteina on käytetty Alustal-valmistetta (Charpin ym. 2007), alumiinihydroksidiin sidottua huonepölypunkkiallergeenivalmistetta NR Allergopharmalta (Dokic ym. 2005), vesiliukoista tuoksukkiuutetta (Brunet ym. 1992), Allergovit heinän siitepölyuutetta (Corrigan ym. 2005) ja Clustoid heinän siitepölyuutetta (Klimek ym. 2014). Muissa suositusta tukevissa tutkimuksissa käytettiin siedätysvalmisteena Purethal koivu-uutetta (Ceuppens ym. 2009) ja Purethal huonepölypunkkiuutetta (Riechelmann ym. 2010).

Tutkimuksissa ei-muunneltuina valmisteina käytettiin Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Varney ym. 1991, Walker ym. 2001), Alustal-valmistetta (Charpin ym. 2007), euroopanpähkinäpensaasta, tervalepystä ja rauduskoivusta puhdistettuja ja vakioituja allergeeniutteita (Balda ym. 1998), Alutard SQ koivun siitepölyuutetta (Bodtger ym. 2002), osittain puhdistettuja sekä vakioituja allergeeniutteita kuudesta eri heinälajista ja rukiista (Zenner ym. 1997), neljän heinälajin siitepölyvalmistetta (Weyer ym. 1981), vesiliukoista tuoksukkiuutetta (Brunet ym. 1992), Conjuvac Parietaria -valmistetta (Ortolani ym. 1994) ja Allergovac lehtipolteuutetta (Tabar ym. 2008). Muissa suositusta tukevissa tutkimuksissa on käytetty siedätysvalmisteena Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Frew ym. 2006, Scadding ym. 2017).

2.5.2 Suositus lapsille

Siitepölyn tai huonepölypunkin aiheuttamaan allergiseen nuhaan suositellaan pistossiedätyshoitoa, joka toteutetaan muunnelluilla allergeeneillä eli allergeideilla tai ei-muunneltujen allergeeniutteiden kanssa siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on heikko, sillä ei ole yksinomaan lapsilla tehtyjä satunnaistettuja lumelääkekontrolloituja tutkimuksia. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.)

2.6 Kielenalussiedätyshoito jaksottaiseen nuhaan eli kausinuhaan

2.6.1 Suositukset aikuisille

Kausiluonteista kielenalussiedätyshoitoa suositellaan kausinuhaan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, koska se perustuu yhtenäisiin tutkimustuloksiin korkealaatuisissa tutkimuksissa, joissa oli vähäinen riski saada vakava systeeminen allerginen hättävähaittavaikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa siedätysvalmisteina käytettiin Grazax timoteitablettia (Dahl ym. 2006, Durham ym. 2006) ja Staloral koivukielenalusliuosta (Worm ym. 2014). Muissa suositukseen vaikuttaneissa tutkimuksissa käytettiin Grazax timoteitablettia (Dahl ym. 2005), LAIS heinätablettia (Palma-Carlos ym. 2006) ja viittä eri heinäallergeenia sisältävää liuosta (Didier ym. 2007).

Ympäri vuotista kielenalussiedätyshoitoa voidaan suositella kausinuhan siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vähintään kohtalainen, sillä tutkimusten välillä on heterogeneettisyyttä, erityisesti lapsilla tehdyissä tutkimuksissa, ja vähäinen riski saada vakava systeeminen allerginen sivuvaikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Tutkimuksissa käytettiin valmisteina monoterapiana timoteivalmistetta ja kombinaatiovalmistetta, jossa oli sama määrä timoteivalmistetta ja lisäksi 9 eri lisättyä siitepölyvalmistetta (Amar ym. 2009), Arizonansypressi allergeeniliuosta (Ariano ym. 2001), H-AL per os -heinävalmistetta (Panzner ym. 2008) ja pujoallergeenitablettia (Creticos ym. 2013).

Kielenalussiedätyshoitoa nestemäisillä liuoksilla voidaan suositella kausinuhan siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä tutkimusten välillä on heterogeenisyyttä ja vähäinen riski saada vakava systeeminen allerginen sivuvaikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Tutkimuksissa valmisteina käytettiin heinän siitepölyuutetta (Feliziani ym. 1995), Arizonansypressi allergeeniliuosta (Ariano ym. 2001), nestemäisiä tippoja standardoitua uutetta pujon allergeenista (Bowen ym. 2004) ja nestemäistä huonepölypunkkiuutetta (0,4 % fenolia) (Tari ym. 1990).

Tablettimuotoista kielenalussiedätyshoitoa heinäallergiaan suositellaan siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vahva, vaikka tutkimusten välillä on heterogeenisyyttä, mutta tämä on kuvattu merkityksettömäksi. Tutkimuksissa oli vähäinen riski saada vakava systeeminen allerginen sivuvaikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suosituksen taustalla olevissa tutkimuksissa valmisteina käytettiin Grazax timoteitablettia (Dahl ym. 2006, Durham ym. 2006, Durham ym. 2012), sekoitus yhtä suuri annoksista viittä eri heinäsiitepölyä (Didier ym. 2007) ja viiden heinäallergeenin kielenalustablettia (Didier ym. 2013).

Ympäri vuotista tabletti- tai liuossiedätystä suositellaan heinäallergian aiheuttamaan kausittaiseen nuhaan siitä saatavan pitkäaikaisen hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vahva, koska se perustuu siedätyksen tehoon enintään 2 vuotta siedätyksen lopettamisen jälkeen. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Pitkäaikaistutkimuksissa siedätyshoitovalmisteina käytettiin Orolair heinätablettia (Didier ym. 2015), 5 heinäallergeenin kielenalustablettia (Didier ym. 2013) ja Grazax timoteitablettia (Durham ym. 2012).

2.6.2 Suositukset lapsille

Kausiluonteista kielenalussiedätyshoitoa suositellaan kausinuhan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on vahva, perustuen tutkimustulosten yhdenmukaisuuteen korkealaatuissa tutkimuksissa ja vähäiseen riskiin saada vakava systeeminen allerginen hättävähäikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Lapsilla tehdyissä tutkimuksissa valmistaina käytettiin LAIS heinätablettia (Caffarelli ym. 2000), Parietaria Judaica -allergeenia sisältävää liuosvalmistetta (Pajno ym. 2003), heinien allergeeniuutteita sisältävää Staloral valmistetta (Stelmach ym. 2012), Alutard SQ timotein siitepölyuutetta (Roberts ym. 2006) ja viiden heinäallergeenin kielenalustablettia (Wahn ym. 2009). Muita suositukseen vaikuttaneita valmisteita on timoteitabletti (Blais ym. 2011), Grazax timoteitabletti (Bufe ym. 2009) ja viittä heinäallergeenia sisältävä tabletti (Halken ym. 2010).

Ympärivuotista kielenalussiedätyshoitoa voidaan suositella kausinuhan siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytösaste suositukselle on kohtalainen–vahva, sillä tutkimusten välillä on heterogeneettisyyttä, erityisesti lapsilla tehdyissä tutkimuksissa ja vähäinen riski saada vakava systeemisille allergisille sivuhäikutuksille. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Lapsilla tehdyillä tutkimuksissa valmistaina käytettiin Sublivac heinävalmistetta (Bufe ym. 2004), glyseroitua seosta rauduskoivun, euroopanpähkinäpensaän ja tervalepän allergeeneista (Valovirta ym. 2006) ja Grazax timoteitablettia (Valovirta ym. 2017).

Kielenalussiedätyshoitoa nestemäisillä liuksilla voidaan suositella kausinuhan sen lyhytaikaisen hyödyn vuoksi. Lapsille suositus on vahva, sillä tutkimuksissa oli vähäinen riski saada vakava systeeminen allerginen sivuhäikutus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Lapsilla tehdyissä tutkimuksissa valmistaina käytettiin P. Judaica -allergeenia sisältävää liuosvalmistetta (Pajno ym. 2003) ja heinien allergeeniuutteita sisältävää Staloral valmistetta (Stelmach ym. 2012).

Tablettimuotoista kielenalussiedätyshoitoa heinäallergiaan suositellaan sen lyhytaikaisen hyödyn vuoksi. Suositus on vahva niin lapsille kuin aikuisille. Vaikka tutkimusten välillä on heterogeenisyyttä, voidaan tätä pitää merkityksettömänä. Tutkimuksissa oli vähäinen riski vakaville systeemisille allergisille sivuhäikutuksille. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Lapsilla tehdyissä tutkimuksissa siedätysvalmistaina käytettiin viiden heinäsiitepölyn tablettia (Halken ym. 2010), Grazax timoteitablettia (Bufe ym. 2009, Valovirta ym. 2017) ja timoteitablettia (Blais ym. 2011).

Ympärivuotista tabletti- tai liuos-siedätystä suositellaan heinäallergiasta johtuvaan kausittaiseen nuhaan siitä saatavan pitkäaikaisen hyödyn vuoksi. Lapsille suositus on vahva (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suositus perustuu tutkimuksiin, joissa tutkittiin astman preventiota Grazax timoteitablattisiedätys-hoidolla (Valovirta ym. 2011, Valovirta ym. 2017) ja tutkimukseen, jossa oli myös aikuisdataa sekä siedätysvalmisteena heinien allergeeniuutteita sisältävää Staloral valmistetta (Ott ym. 2009).

2.7 Kielenalussiedätyshoito jatkuvaan eli ympärivuotiseen nuhaan

2.7.1 Suositukset aikuisille

Kielenalussiedätyshoitoa huonepölypunkkitableteilla suositellaan ympärivuotiseen nuhaan siitä saatavan lyhytaikaisen hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vahva. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa valmisteina käytettiin LAIS huonepölypunkkitablettia (Passalacqua ym. 2006), MK-8237 huonepölypunkkitablettia (Nolte ym. 2016), SQ HDM SLIT ALK huonepölypunkkitablettia (Mosbech ym. 2015, Demoly ym. 2016) ja standardoitua uutetta kahdesta huonepölypunkkilajista suhteessa 1:1 (Bergmann ym. 2014).

Ympärivuotista tablettisiedätyshoitoa huonepölypunkin aiheuttamaan ympärivuotiseen nuhaan suositellaan siitä saatavan pitkäaikaishyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kohtalainen, sillä suosituksen taustalla on ainoastaan yksi iso tutkimus, joka demonstroi siedätyksen tehoa, kun siedätys-hoidosta oli kulunut yksi vuosi. Tutkimus olisi syytä toistaa, sillä heinäallergian kielenalussiedätyshoito kestää kolme vuotta. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Tutkimuksessa käytettiin valmisteena standardoitua uutetta kahdesta huonepölypunkkilajista suhteessa 1:1 (Bergmann ym. 2014).

Kielenalussiedätyshoitoa liuosvalmisteilla ei suositella ympärivuotisen nuhan siedätystavaksi. Näytönaste suositukselle on kuitenkin heikko, sillä aikuisilla on tehty vain yksi satunnaistettu kontrollitutkimus. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Tässä tutkimuksessa käytettiin liuosvalmistetta, jossa puolet oli D. Pteronysinus ja puolet D. Farinae lajin allergeenia (Guez ym. 2000).

2.7.2 Suositukset lapsille

Kielenalussiedätyshoitoa huonepölypunkkitableteilla suositellaan ympärivuotiseen nuhaan siitä saatavan välittömän hyödyn vuoksi. Näytönaste suositukselle on vahva, vaikka ei ole yksinomaan lapsilla tehtyjä tutkimuksia. Lasten suositus perustuu tutkimuksiin, joissa tutkimuskohteena on ollut sekä lapset että aikuiset. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Näissä tutkimuksissa valmisteina käytettiin MK-8237 huonepölypunkkitablettia (Nolte ym. 2016) ja SQ HDM SLIT ALK huonepölypunkkitablettia (Okubo ym. 2017).

Ympärivuotista tablettisiedätyshoitoa huonepölypunkin aiheuttamaan ympärivuotiseen nuhaan suositellaan siitä saatavan välittömän hyödyn takia. Näytönaste suositukselle on kuitenkin heikko, sillä ei ole yksinomaan lapsilla tehtyjä tutkimuksia, ja suositus perustuu ainoastaan aikuisilla tehtyjen tutkimusten ekstrapolaatioon. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.)

Kielenalussiedätyshoitoa liuosvalmisteilla ei suositella lapsille ympärivuotisen nuhan siedätystavaksi. Näytönaste suositukselle on vahva, sillä tutkimusten mukaan liuosiedätys ei ole tehokasta. (Allergic Rhinoconjunctivitis: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017.) Suosituksen taustalla olevissa tutkimuksissa on käytetty nestemäistä huonepölypunkkiuutetta (0,4% fenolia) (Tari ym. 1990), liuosta, jossa puolet on *Dermatophagoides pteronyssinus* ja puolet *Dermatophagoides farinea* huonepölypunkkilajia (Bahceciler ym. 2001), glyseroliin liuotettua puhdistettua *P. Pteronyssinus* huonepölypunkkiuutetta Allergopharmalta (Hirsch ym. 1997), Oralgen Mijten valmistetta (de Bot ym. 2012) ja kahden huonepölypunkkilajin allergeenivalmistetta (Marcucci ym. 2003).

3. AINEISTO

Kirjallisuuskatsauksen aineistona on käytetty EAACI:n (the European Academy Allergy and Clinical Immunology) laatimaa kirjallista suositusta allergisen rinokonjunktiviitin siedätyshoitoon ja suosituksessa esiintyneitä artikkeleita. Suosituksien taustalla on 160 laadukasta tutkimusta, jotka EAACI on valikoinut tarkoin kriteerein 5932 tutkimuksen joukosta.

4. PÄÄTELMÄT

EAACI:n suositusten taustalla olevissa tutkimuksissa on käytetty useita erilaisia valmisteita ja valmistekenttä on hajanainen. Kirjallisuuskatsaukseni esiintyy yhteensä 48 eri valmistetta, joista 19 on pistossiedätyshoitoon ja 29 kielenalussiedätyshoitoon. Kielenalussiedätyshoidon valmisteista 18 on liuosvalmisteita ja 11 kielenalustabletteja.

Suomessa on käytössä 8 erilaista valmistetta, joista 7 esiintyy kirjallisuuskatsauksessani (Taulukko 1). Suomessa heinäallergian siedätyshoitoon on markkinoilla timoteikielenalustabletti Grazax, Staloral mixture of 5 grasses -liuosvalmiste ja pistoshoitoon Alutard SQ timotei –uute. Kirjallisuuskatsaukseni perusteella Grazax on tehokas ja turvallinen niin aikuisilla kuin lapsilla. Aikuisilla siedätyshoidon tehon on nähty säilyvän ainakin kaksi vuotta hoidon päättymisestä. Lapsille on näyttöä, että Grazax ennaltaehkäisee astmaa. Staloral mixture of 5 grasses -valmisteen on todettu olevan tehokas ja turvallinen lapsilla sekä sillä on myös pitkäaikaistutkimusnäyttöä lapsilla. Pistossiedätyshoitovalmiste Alutard SQ timotei –uutteella on näyttöä, että se vähentää oireita ja on hyvin siedetty aikuispotilailla. Sillä on myös pitkäaikaistutkimusnäyttöä aikuisilla. Lapsille sitä ei varsinaisesti suositella, sillä lapsilla on tehty vain yksi satunnaistettu tutkimus.

Koivuallergian siedätyshoitoon on Suomessa markkinoilla erityisluvallinen koivukielenalussiedätysliuos Staloral Breza ja pistossiedätykseen Alutard SQ koivu. Kirjallisuuskatsauksen perusteella Staloral Breza on tehokas ja turvallinen aikuisilla. Alutard SQ koivu –uute vähentää allergiaoireita ja on turvallinen aikuisilla. Lapsilla on tehty ainoastaan yksi avoin satunnaistettu vertailukoe Alutard SQ koivu –uutteella, jonka takia sitä ei varsinaisesti voi suositella. Edellä mainittujen perusteella voidaan todeta, että lapsille ei ole tällä hetkellä Suomessa tehokasta siedätysvalmistetta koivuallergiaan.

Koivukielenalustabletti on tulossa markkinoille syksyllä 2019. Kirjallisuuskatsauksessa ei käsitellä koivukielenalustablettia, sillä siitä on vasta hiljattain tehty tutkimuksia. Niiden mukaan se vähentää allergiaoireita, on erittäin tehokas ja hyvin siedetty sekä nuorilla että aikuisilla (Couroux ym. 2019, Biedermann ym. 2019).

Huonepölypunkin siedätyshoitoon on Suomessa markkinoilla kielenalustabletti Acarizax ja pistossiedätyshoitoon Alutard SQ huonepölypunkkiuute. Kirjallisuuskatsauksen mukaan kielenalustabletti ja Alutard SQ huonepölypunkkiuute ovat molemmat tehokkaita ja turvallisia aikuisilla. Acarizax on turvallinen ja tehokas myös lapsilla.

EAACI:n suosituksessa WAO:n laatima valmistekohtainen suositus näytönasteesta on vaativa, sillä Euroopassa on käytössä laaja kirjo siedätysvalmisteita ja eri maissa vallitsee erilaiset siedätyskäytännöt. EAACI:n suositusta haittaa perinne tukeutua viime vuosikymmenellä tehtyihin meta-analyyseihin, jotka sisältävät erilaisia siedätysvalmisteita. Valmisteen näytönasteen arviointi ainoastaan EAACI suosituksen mukaan antaa liian vahvan suosituksen Suomessa markkinoilla oleville valmisteille Alutard Timotei, Alutard Koivu ja Staloral Breza (Koivu) lapsilla sekä Staloral mixture of 5 grasses aikuisilla.

Taulukko 1 – Suomessa käytettävät valmisteet

Siedätysvalmiste	EAACI näytönaste	Oma valmistekohtainen arvio
<u>Grazax</u> timoteitabletti	Aste I Luokka A Vahva suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla ja lapsilla Aikuisilla teho säilyy ainakin kaksi vuotta hoidon lopettamisen jälkeen Lapsilla ennalta ehkäisee astmaa
<u>Alutard SQ</u> Timotei	Aste I Luokka B Kohtalainen suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla Pitkäaikaistutkimusnäyttöä aikuisilla Tehty vain yksi satunnaistettu tutkimus lapsilla
<u>Staloral Breza</u> (Koivu)	Aste I Luokka A Vahva suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla
<u>Alutard SQ</u> Koivu	Aste I Luokka B Kohtalainen suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla. Tehty ainoastaan yksi satunnaistettu vertailukoe lapsilla
<u>Acarizax</u>	Aste I Luokka A Vahva suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla
<u>Alutard SQ</u> Huonepölypunkki	Aste I Luokka A Vahva suositus	Tehokas ja turvallinen aikuisilla ja lapsilla
<u>Staloral mixture of 5 grasses</u>	Aste I Luokka A Vahva suositus	Tehokas ja turvallinen lapsilla Pitkäaikaistutkimusnäyttöä lapsilla

LÄHTEET

Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-156.e1-5.

Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of *Cupressus arizonica*. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:238- 244.

Bachert C, Larché M, Bonini S ym. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation – a WAO statement. *World Allergy Organization Journal*, 2015;8:29

Bahceciler NN, ik UI, Barlan IB, Bas aran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49-55.

Balda BR, Wolf H, Baumgarten C, Klimek L, Rasp G, Kunkel G et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740-748.

Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608-1614.e6.

Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, Thrane D, Jacobsen SH, Stage BS, Winther L. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1058-1066.e6.

Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.

Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297-305.

Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhiver Ht et al. 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* 1990;80:591-598.

Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:425-430.

Brunet C, Bédard PM, Lavole A, Jobin M, Hébert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen: I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. *J Allergy Clinical Immunol* 1992;89:76-86.

Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-173.

Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo- controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.

Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-1147.

Ceuppens JL, Bullens D, Kleinjans H, van der Werf J, Purethal Birch Efficacy Study Group. Immunotherapy with a modified birch pollen extract in allergic rhinoconjunctivitis: clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1903-1909.

Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalvez M, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, Hugues B et al. Immunotherapy with an aluminum hydroxide-adsorbed *Juniperus ashei* foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143: 83-91.

Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A, for the Study Group. Efficacy and safety of preseasonal- specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.

Couroux P, Ipsen H, Stage BS ym. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy* 2019;74:361-369.

Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, Casale T, Kaur A, Fisher R et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1342-1349.e6.

Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-440.

Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.

de Bot CMA, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WC, de Groot H et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:151-159.

Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:444-451.e8.

Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.

Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568- 577.

Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12.

Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up. *Prilozi* 2005;26:113-129.

Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A doubleblind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51:489-500.

Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.e715.

Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-809.

Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass- pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468- 475.

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhimi S, Fauquert J-L, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroti G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga E-M, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2017;73:765-798.

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 Exp Allergy* 1988;18:501-508.

Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23:224-230.

Ferrer M, Burches E, Peláez A, Muñoz A, Hernández D, Basomba A et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: Clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:283-292.

Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-325.

Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-375.

Halken S, Agerto L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:970-976.

Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21-27.

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma; 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62: 943-948.

James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-516.

Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:608-613.

Klimek L, Uhlig J, Mosges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo- controlled study using a novel up-dosing cluster- protocol. *Allergy* 2014;69:1629-1638.

Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003;58:657-662.

Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:134-140.

Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1631-1638.

Numminen J. Allerginen nuha. *Duodecim* 2017;133:473-78

Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1840- 1848.e10.

Ortolani C, Pastorello EA, Incorvaia C, Ispano M, Farioli L, Zara C et al. 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.

Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394- 1401.

Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1641-1647.

Pallasaho P, Juusela M, Lindqvist A, ym. Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma - results from a population study in Helsinki, Finland. *Respir Med* 2011;105:1449-56.

Pallasaho P, Pelkonen A, Numminen J, ym. Miten siedätyshoito toteutetaan? *Duodecim* 2011;127:1273-80.

Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL, Palma-Carlos ML, Bruno ME et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A doubleblind, placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:194-198.

Panzner P, Petras M, Sykora T, Lesna I. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually. *Respir Med* 2008;102:1296-1304.

Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I et al. Randomized double blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006;61:849-854.

Riechelmann H, Schmutzhard J, van der Werf JF, Distler A, Kleinjans HA. Efficacy and safety of a glutaraldehyde- modified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:104-109.

Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-268.

Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F et al. Effect of 2 Years of Treatment with Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;14:615-625.

Siedätyshoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Allergologi- ja Immunologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011 (viitattu 29.01.2019). Saatavilla internetissä:
www.kaypahoito.fi

Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012;67:312- 320.

Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria* immunotherapy: Clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:67-75.

Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277-284.

Toppila-Salmi S, Pelkonen A. Lapsen allerginen nuha. *Duodecim* 2015;131:959-60.

Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass Pollen- Induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011; 33:1537-1546.

Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006;61:1177-1183.

Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091-6749(17)31088-6.

Varney 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.

Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-1082.

Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, de Beaumont O et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-166.e3.

Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.

Weyer A, Donat N, L'Heritier C, Juilliard F, Pauli G, Sou et B et al. 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.

Worm M, Rak S, de Blay F, Malling HJ, Melac M, Cadic V et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 2014;4:7.

Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunkel G, Hauswald B et al. Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:23-29.