

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Subkutaanne allergeenspetsiifiline immuunravi, üks manustamiskord
Taotluse number	1083

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Allergeenspetsiifiline immuunravi (AIR) on näidustatud täiskasvanutele ja alates viie aasta vanustele lastele, kui IgE vahendatud allergiahaigused nagu allergiline rinokonjunktiviit, allergiline bronhiaalastma ei ole kontrollitavad medikamentoosse raviga ja allergeenikontakti vähendavate meetmetega, kliiniliselt olulise allergeeni kontakt pole välditav (puude-, heintaimede õietolmud, kodutolmulest, koduloomad), kui ilmnevad medikamentoosse ravi kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, on vajadus vähendada pikaajalist (eelkõige glükokortikosteroidid) ravimite tarvitamist või tegelik allergiahaiguse ravi puudub (süsteemsed hingmisteede, kardiovaskulaarsüsteemi reaktsioonid või suured paiksed reaktsioonid kiletiivaliste putukate mürgile) (1-15). Meditsiinilise näidustuse haigepõhisel hindamisel on oluline allergiahaiguse raskus (töö- ja õpivõime, unehäired, kaotatud tööaeg, erakorralised visiidid, ravimile tehtavad kulutused) ja kestus (4). Mitmed kaaluka tähtsusega rahvusvahelised ravijuhised nagu GA2LEN/EAACI⁽³⁾, S2k (Saksamaa, Austria, Šveits)⁽²⁾, BSACI (Inglismaa)⁽¹³⁾, AAAAI/ACAAI (Ameerika Ühendriigid)⁽⁴⁾ ning paar võrdlevat süstemaatilist ravitõhususe ja sotsioökonomilist analüüsi^(16, 17) peavad allergeenspetsiifilist immuunravi näidustatuks ja pikemas raviperspektiivis ka kulutõhusaks allergilise riniidi (püsivate või vahelduvate sümptomitega), konjunktiviidi ja bronhiaalastma ravis kui nende haiguste konventsionaalse raviga ei ole õnnestunud saavutada soovitud haiguskontrolli või on ilmnunud ravimitest tingitud kõrvaltoimed. Samuti on allergeenspetsiifiline immuunravi näidustatud ja kulutõhus kiletiivaliste (mesilaslaste ja herilaste sugukond) mürgile esinenud IgE- vahendatud süsteemsete reaktsioonide korral haigete raviks (2,4,13-15). Putukamürgile tekkinud paiksete suurte reaktsioonide ravis ollakse AIR soovitamisel tagasihoidlikumad, ravi peetakse vajalikuks neil isikuil, kellel sage allergeenikontakt on vältimatu (tõenduspõhisus tugineb peamiselt kontrollitud vaatlusuuringutele) (4, 14).

AIR näidustus õietolmuallergia korral esineva ristuva allergia kliinilise avalduse, oraalse allergiasündroomi leevendamisel, vajab veel uuringutes täpsustamist. Praegune tõenduse tase on madal (18).

AIR läbiviimist ei tohiks kaaluda inimesel, kelle bronhiaalastma ei ole kontrollitud, kellel on tegemist kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkusega, autoimmuunhaigusega (otsused teha igal konkreetsel juhul individuaalselt), pahaloomulise kasvajaga, kes tarvitab raviks beetablokaatoreid (otsused teha igal konkreetsel juhul individuaalselt, kui ei saa raviskeemis teise ravimite grupiga asendada), kellel on vastunäidustatud epinefriini manustamine (va kiletiivaliste putukate IgE ülitundlikkuse korral), kellel on varasema AIR läbiviimisel teada süsteemsed kõrvaltoimed. AIR ei tohi alustada raseduse ajal (v a eluohtlikud reaktsioonid kiletiivaliste mürgile), küll aga on lubatud säilitusfaasis oleva ravi jätkamine. AIR ei ole näidustatud õietolmust tingitud oraalse allergiasündroomi raviks kui puuduvad kliinilised avaldused hingamisteede poolt (1-4).

AIR läbiviimiseks on käesolevalt kasutusel kaks raviviisi, allergeeniekstraktide manustamine nahaalusi e subkutaanselt (hooajaelselt ja pikaajaliselt) ja keelealusi e sublingvaalselt. Mõlemad raviviisid on samaväärse tõhususega.

Taotluse esitaja on andnud piisavalt informatiivse ülevaate AIR ravi näidustusest.

2. Tõenduspõhisus

2.1 Kliiniliste uuringute järgi

AIR efektiivsus on demonstreeritud paljudes õietolmu- ja kodutolmulestade ja vaid mõnes koduloomade (kass) ja hallitusseente (*Alternaria*, *Cladosporium*) poolt tingitud allergilise rinokonjunktiviidiga haigete platseebokontrollitud topeltpimedates uuringutes. Antud uuringute alusel on keskmine sümptomite ja ravimite vajaduse vähenemine platseeboga võrreldes kuni 45-60% (22, 23). Enamus uuringuist on teostatud täiskasvanutel (75%). Sellest tulenevalt on AIR tõendus lastel täiskasvanute omast madalam.

Erinevalt allergilise rinokonjunktiviidi puhul saadavast efektist ei asenda AIR astmahaiguse ravi ning AIR on näidustatud kontrollitud vahelduvate sümptomitega allergilise astma, kerge allergilise bronhiaalastma ravis lisameetodina allergeenikontakti vältimisele ja farmakoteraapiale just siis, kui kaasuvana esineb allergiline rinokonjunktiviit. Noored inimesed, kellel on mono-või polüsensibiliseerumisega allergiline rinokonjunktiviit koos allergeenikontakti vallanduva astmaga, saavad AIR parema efekti kui need, kellel on tegemist pikka aega kestnud bronhiaalastmaga, kellel puudub kindel seos sümptomite ja allergeenikontakti vahel ja kelle sümptomid reageerivad vähe astma baasravile (2).

Pikaajaline allergeenspetsiifiline immuunravi on tõhus ravimite hulga ja sümptomite vähendamisel kohe ravi alustamisest alates (varane efekt), toime paraneb veelgi ravi käigus (progresseeruv efekt) ja püsib ravi lõpetamisel (püsiv efekt), hoiab ära sensibiliseerumise uute allergeenide suhtes ja haiguse progressiooni riniidist astmale (preventiivne efekt) ning immuunmodulatsiooni ja tolerantsi läbi (immunoloogiline efekt) on AIR kuratiivseks ravimeetodiks (27).

Lühijalise immuunravi läbiviimisel (ravimi kumulatiivne annus on väike) allergoidi (adjuvandiga või adjuvandita) või mittemodifitseeritud allergeeniga ei ole teada ravimeetodi preventiivne ja pikaajaline toime, tõhusus lastel ja astma korral, kuna puuduvad vastavad platseebokontrollitud uuringud. Kuni platseebokontrollitud uuringute tukemuste saabumiseni on lühiajaline AIR näidustatud vaid hooajaelselt või neil, kellel nt pikaajaline süsteravi ei ole teostatav (valu kartus). Antud raviviisi soovitus tase on madal, D (2).

Ei leidnud kliinilistest uuringutest viiteid, et immuunraviks sobivat vanust peaks kuidagi eriliselt limiteerima alam-või ülempiiri osas. Ravi soovituslik alampiir 5 eluaastat tuleneb mitmest üsna loogiliselt põhjendatud asjaolust. Esiteks sellest, et allergilist riniiti alla 5 a lastel esineb selgelt vähem, kui nt teismeeas, mis on antud haiguse peamine esmane avalduse aeg (4,5 6,8). Teiseks ei ole sellele vanusegrupile iseloomulikud ka kiletiivaliste putukate mürgile tekkivad rasked üldreaktsioonid (14). Kolmandaks ja ilmselt olulisimaks, miks on ravipiir nihutatud 5 eluaastale on asjaolu, et väikelastel ja imikutel on märgatavalt raskem hinnata tekkivadõivaid kõrvaltoimeid ja sagedased süsted on lapsele traumeerivamad kuid ravi vajav allergiahaigus (4).

Vanemaealiste inimeste immuunravi korraldamisel on enamasti problemaatiliseks kaasuvad haigused ja mitmesuguste ravimite vajadus. Viimatinimetatud puutuvad immuunravi

läbiviimise peaausjalikult süsteemsete reaktsioonide ravietapis, kui vähendavad kliinilist reageerimist esmaabi ravimitele (beetablokaatorid ja ACE-i) (2, 4).

Eelnevast tulenevalt saab öelda, et haiguse raskusest (nt anafülaksia) ja kasu-kahju hindamisest tulenevalt võib ravi alustada ja läbi viia mistahes vanuses (4).

Randomiseeritud, propektiivsete, topeltpimedate, platseebokontrollitud uuringute alusel on allergeenspetsiifiline immuunravi tõhus allergilise riniidi, allergilise konjunktiviidi, allergilise bronhiaalastma ja kiletiivaliste mürgile esineva IgE vahendatud ülitundlikkuse ravis. Sellest tulenevalt on allergeenspetsiifiline immuunravi näidustatud eelpoolnimetatud haigustega haigete raviks (Soovituse tugevus A).

Allergeenspetsiifiline immuunravi on näidustatud kiletiivaliste mürgile tekkivate paiksete suurte, elukvaliteeti ning ensetunnet häirivate reaktsioonide korral eelkõige siis, kui kontakti (sagedane) kiletiivaliste putukatega ei ole võimalik vältida (Soovituse tugevus B)

Allergeenspetsiifiline immuunravi on näidustatud lastele allergilise riniidi ja astma ning kiletiivaliste putukate IgE vahendatud ülitundlikkuse korral (Soovituse tugevus B).

Tuginedes Cochrane süstemaatilistele analüüsidele on tõestatud, et AIR tagab parema haiguskontrolli (statistiline ja kliiniline sümptomite vähenemine) nii mono- kui ka polüsensibiliseerunud täiskasvanutel ja lastel (viimastel on soovitus tugevus nõrgem) ning haiguste raviks tehtavate kulutuste vähenemise eelkõige konventsionaalse ravi arvelt (21-26).

2.2 Ravijuhiste järgi

AIR vähendab aeroallergeeni kontaktil vallanduvaid allergiahaiguste sümptomeid astma ⁽¹²⁾, allergilise rinokokonjunktiviidi ⁽⁶⁻⁸⁾ korral, lisaks allergeenikontaktist tingitud eluohtlike situatsioonide riski ja vähendab oluliselt haiguste ravile ning ravipäevadele tehtavaid kulutusi (21). Käesolevaks ajaks on AIR ainsaks kuratiivseks raviviisiks kiletiivaliste *Hymenoptera*, st mesilase ja herilase mürgi IgE- vahendatud ülitundlikkuse ravis (13-15). Tänu AIR-le ei teki sensibiliseerumist uute antigeenide suhtes ning allergiline rinokonjunktiviit ei progresseeru bronhiaalastmaks (6,12). Allergeenspetsiifilist immuunravi on näidustatud ka regionaalsete ravijuhiste alusel lastel ning täiskasvanutel allergilise riniidi ja astma ravis Eestis (9-11).

2.3 Oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega

Immuunravi aeroallergeenide ekstraktiga peaks kestma kuni 3-5 aastat, ravi kiletiivaliste lüofiliseeritud mürgiga peab kestma vähemalt 5 aastat. Neil, kellel on tegemist IgE vahendatud ülitundlikkusega mesilasmürgile ja kellel on allergeenikontakti vältimine võimatu, või kellel on normist kõrgem baastrüptaas ja ka neil, kes on ravi ajal reageerinud putukapiste süsteemse reaktsiooniga, on soovitatav eluaegne ravi (2, 4, 13-15).

Aeroallergeenide immuunravi kestust raviefekti säilumise kontekstis on uuritud märgatavalt vähem kui immuunravi kestust kiletiivaliste mürgi ülitundlikkuse korral. Kahjuks puuduvad hetkel usaldusväärsed diagnostilised vahendid hindamiseks progностiliselt haiguse taastekke võimalusi ravi lõpetamise järgselt. Kiletiivaliste putukate IgE-vahendatud ülitundlikkuse korral on haiguse taasteket 15% 10 aasta möödumisel, kuigi taastekivad reaktsioonid on enamasti kerge raskusastmega (2, 14). AIR indutseerib nii kliinilise kui ka immunoloogilise tolerantsi, mis läbi viib haiguskulu püsivasse kliinilisse paranemisse ja immunoloogiliste näitajate pikaajalisse muutusesse. Saavutatut võib püsima jääda pikaks ajaks pärast ravi

lõpetamist, haiguse remissioon võib olla 7-12 aastat või isegi eluaegne (3, 28) ja selle aja vältel püsivad ravikulutused väiksemad, kui neil, kes on saanud ainult sümptomaatilist ravi (21).

2.4 Ravi võimalikud kõrvaltoimed

Raskeid, eluohtlikke kõrvaltoimeid esineb AIR korral väga harva, ligikaudne sagedus 1:10 000 kohta. Lüderitz-Püchel jt poolt avaldatud kokkuvõttes 1991-2000 ajavahemikust oli kalkuleeritud raske üldreaktsiooni tekkerisk 0.002 – 0.0076% modifitseerimata allergeeni ekstraktiga süste kohta ja 0.0005 – 0.01% keemiliselt modifitseeritud allergeeniekstraktiga (allergoid) süste kohta (29). Hilisemad uuringud ei ole varasematest erinevaid tulemusi näidanud.

Kiletiivaliste putukate mürgiga AIR korral on kõrvaltoimeid täheldatud eelkõige mesilasmürgi, kiire või ultra-kiire raviskeemi kasutamisel ja praeguseks veel seletamatu põhjusel esineb mesilasmõrgiga ravi korra kõrvaltoimeid sagedamini naistel (30-32).

Kõrvaltoimed on enamasti kerged, seotud paikse nahareaktsiooniga (süstekohta punetus, turse, sügelus või valulikkus) või kerge süsteemse reaktsiooniga (nõgeslööve). Enamus reaktsioonidest tekib 15-30 minuti jooksul, mistõttu on haigete jälgimine vajalik potentsiaalse reaktsiooni tekkeaja jooksul. Igal järgneval visiidil peab raviarst haiget küsitlema ka hilisreaktsiooni kohta.

Kõrvaltoimete täpne esinemissagedus erinevate ravipreparaatide kohta on saadaval vastavate ravimiomaduste kokkuvõttes. Samades kokkuvõtetes sisalduvad täpsed tegevusjuhised paiksete ja üldreaktsioonide puhuks.

2.5 Teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Taotluses toodud kohaldamise tingimused on vajalikud.

AIR võib alustada haigetel, kellel on diagnoositud (anamnees, funktsionaalne diagnostika, positiivsed tulemused allergeenspetsiifilise IgE osas või nahatorketestidel allergeeniekstraktidega) IgE- vahendatud ülitundlikkusest tingitud üldreaktsioone, allergilist rinokonjunktiviiti, allergilist astmat, kellel puuduvad vastunäidustused ravi teostamiseks ning varasema raviperioodi põhjal on teada, et tegemist hea ravisoostumisega ja motiveeritud haigega.

AIR raviotsuse tohib teha ja seejärel ravi läbi viia vaid vastava õppega erialaspetsialist (allergoloog-immunoloog, lasteallergoloog, allergoloogia lisaerialaga sisearst) regionaal- või keskhaiglas. Ravi lõpetatakse meditsiinilistel näidustustel siis, kui ravi käigus ilmnevad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed (süsteemsed reaktsioonid hingamiseldite ja/või kardiovaskulaarsüsteemi poolt), mida ka raviskeemi muutus ning süste-eelsed ravimid (H1-antihistamiinsed ained, süsteemne glükokortikosteroid) ära ei hoia, kui haigel diagnoositakse AIR ajal haigus, mille korral allergeenspetsiifiline immuunravi ei ole soovitav (maliigne haigus, autoimmuunne haigus, omandatud immuunpuudulikkus) või kui ravi osutub teatud raviperioodi (ravi kestus vähemalt aasta) kokkuvõttes ebatõhusaks (puudub toime sümptomitele, ägenemistele, ravimikasutusele ja elukvaliteedile).

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Aeroallergeenide spetsiifilise immuunravi läbiviimisel kasutatakse Eestis nagu ka mujal maailmas lisaks subkutaansele (alates 2015 a lõpust jääb kasutusse vaid allergoid-preparaat, depoopreparaatide tootmine lõpetatakse Euroopa Ravimiameti soovitusel 2015 aasta jooksul) ravimi manustamisele ka sublingvaalset allergeeniekstrakti manustamist (Euroopa Ravimiameti ning Ameerika Toidu- ja Ravimiameti poolt aktsepteeritud). Tegemist on raviviisiga, mida võiks kasutada juhul, kui subkutaanne ravi ei ole haigepoolsetel põhjustel teostatav ja haige on motiveeritud ravimi igapäevasele kasutusele (viimane asjaolu on ravi läbiviimisel määrava tähtsusega). Sublingvaalse AIR tõhusus on võrreldav subkutaanse AIR-ga allergilise rinokonjunktiviidi osas, kui see on põhjustatud õietolmudest. Kodutolmulesta allergiaga seotud allergilise rinokonjunktiviidi ning allergilise astma ravis on sublingvaalne ravi vähemtõhus (2,3, 33). Ravi alustatakse eriarsti poolt, kes jääb haiget jälgima soovitatavalt kolmekuiste intervallidega. Ravimi manustamine toimub suu limaskestale, keele alla. Lisaks paiksele ärritusele on võimalikud eluohtlikud kõrvaltoimed suu-neelu-kõriturse näol. Kiletiivaliste putukate mürgi desensibiliseerivaks raviks on ainsana kasutuses subkutaanne ravim lüofiliseeritud putukamürgiga.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel

Rahvusvaheliste ravijuhiste GA2LEN/EAACI⁽³⁾, S2k (Saksamaa, Austria, Šveits)⁽²⁾, alusel on allergeenspetsiifiline immuunravi näidustatud allergilise riniidi (püsivate või vahelduvate sümptomitega), konjunktiviidi ja bronhiaalastma ravis kui nende haiguste konventsionaalse raviga ei ole õnnestunud saavutada soovitud haiguskontrolli või on ilmnenud ravimitest tingitud kõrvaltoimed.

Samuti on allergeenspetsiifiline immuunravi näidustatud ja kulutõhus kiletiivaliste (mesilaslaste ja herilaste sugukond) mürgile esinenud IgE vahendatud süsteemsete reaktsioonide korral haigete raviks, S2k⁽²⁾, BSACI (Inglismaa)^(1,3). Paiksete suurte reaktsioonide korral on AIR näidustatud neil isikuil, kellel sage allergeenikontakt on vältimatu (2, 13).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

AIR kogemus maailmas on väga pikaajaline, 2011 a tähistati immuunravi 100 –ndat aastapäeva (34). Algaastatel oli AIR vähem või rohkem empiiriline. Tänu rohkearvulistele uuringutele on laienenud immunoloogilised ja kliinilised baasteadmised, tõenduspõhised ravijuhised on parandanud allergiliste haiguste käsitlust ja võimaldanud rakendada AIR valikuliselt neil, kes antud ravist enim kasu saavad. Eestis on AIR tegeletud 70-ndate aastate algusest.

Senise praktika kohaselt saab AIR alustada Eestis AIR näidustusega patsiendile erandkorras ravimi kompenseerimise ning müügiloa taotlemise rahuldamise järgselt. Selline töökorraldus on koormanud liigselt kolme peamist osapoolt- raviarsti, Eesti Haigekassat ja Eesti Ravimiametit ning lükanud teinekord asjaamiste tõttu üsna pikaks ajaks edasi haigete vajaliku (nt hooajaelne) ravi alustamise. Ka komplitseerivad erandkorras müügiloaga ravimiga ravi läbiviimist ravimite tarneprobleemid, mis läbi eelkõige kannatab ravivajadusega haige (hilinenud tarne korral tuleb ravi taas alustada või varasemaid annuseid korrata, mis omakorda põhjustab liigseid kulutusi).

6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Subkutaanse AIR käigus manustatakse nahaalusi õlavarre piirkonda standardiseeritud ühe allergeeni või mitmete allergeenide segu ekstrakti järjest suuremas annuses kuni annuseni,

mida peetakse piisavaks tolerantsi tekkeks ja säilitamiseks haigusvaevusi vallandava konkreetse allergeeni või allergeenide suhtes.

Sissejuhatavat ravi võib läbi viia ultrakiire-, kiire- või tavalise hüposensibiliseeriva raviskeemi kohaselt. Milline skeem valitakse, sõltub raviarsti ja haige otsusest. Kiire- ja ultrakiire sissejuhatava raviskeemi kohaselt manustatakse ühe päeva jooksul mitmed järjest suuremad allergeeniannused, tavalise skeemi puhul teostatakse süsteid sissejuhatava raviperioodi ajal nädalase vahega. Nagu p 2.4 mainitud, on kiiremad skeemid seotud potsentsiaalselt suurema kõrvaltoimete tekkeriskiga. Säilitusravi faasis jätkuvad süsted 4-8 nädalaste intervallidega. Esimesel kahel raviaastal on siiski soovitatav ravimi manustamisi teostada 4 nädala järel. Ravi tohib läbi viia koolituse saanud personali poolt tingimustes, kus erakorralise intensiivravi võimalus on tagatud. Süste järgselt peab haige olema jälgimisel ravi algusperioodil vähemalt 60 minutit, säilitusfaasis ja ravi ladusa kulu korral vähemalt 30 minutit.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

Eestis puudub ametlik statistika üleriigilise AIR rakendamise kohta. Tegin järelepärimised kahele ravimitootja esindajale, kes vastutavad järgmiste toodete tarnete eest Eesti haigetele: HAL Allergy Depot-HAL F.I.T ; HAL Allergy Venomenhal Biene ja Wespe ning HAL Allergy Purethal (Baltiintermed) ja Allergy Therapeutics Pollinex ; Allergy Therapeutics Acarovac (Norameda). 2013- 2014 aasta ravimitarnete alusel on ravi saavate haigete arv püsinud 350-400 vahel. AIR vajavate haigete plahvatuslikku kasvu ei ole ette näha, kuid tuginedes allergiahaiguste levimusuuringutele, võib eeldada mõningast haigete iga-aastast juurdekasvu.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Mõju võib avaldada haige ravisoostumus, mida võivad mõjutada sagedased arstivisiidid ja süstetega seotud kõrvaltoimed.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluses on kirjas, et valmisolek ravi teostamiseks ja pikaajaline kogemus antud teenuse osutamisel ambulatoorselt ning statsionaarselt on Eestis juba olemas. Lisaseadmeid ega lisapersonali selle ravi läbiviimisel vaja ei ole. AIR on ettenähtud subkutaanseks manustamiseks vastava väljaõppega meditsiinipersonali poolt. Vajalikuks oskuseks on ravimiannuse ettevalmistamine vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttes etteantud juhiste, subkutaanse süstetehnika tundmine ning ajavaru haige jälgimiseks ja eluliste näitajate kontrolliks (vererõhuaparaat, pulssoksümeeter, PEF-meeter). Kindlasti on vajalik inetnsiivravipalati olemasolu/kättesaadavus koos vajaliku personaliga. Teenuse kvaliteetne osutamine on võimalik minimaalsete mahtude juures.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule

Taotletav teenus ei asenda ega täienda ühtegi kehtivat teenust.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

On asjakohane

12. Kokkuvõte

AIR on aeroallergeenide poolt põhjustatud allergiahaiguste ravi näidustatud teise rea valikuna, konventsionaalse haiguste ravi täiendusena allergilise riniidi ja rinokonjunktiviidi ning astma ravi.

Kuna AIR modifitseerib haiguskuulgu, tuleb sellega alustada võimalikult varases haigusjärgus vältimaks krooniliste muutuste teket shokkorganis (riniit, astma).

AIR ei pruugi olla kulukam kui naturaalse haiguskuulu ja kestuse korral haiguse raviks vajaminevatele ravimitele tehtavad kulutused pikas perspektiivis. Nt vähendab allergilise riniidi immuunravi ravimitele tehtavaid kulutusi ja selline seis jääb püsima pikalt ka haiguse remissioonis, rääkimata sellest, et tänu immuunravile väheneb tulevikus tekkidavõiva astmahaiguse risk. Ka on oodata ravimitele tehtavate kulutuste vähenemist neil, kellel esinevad koos nii allergiline astma ja riniit.

IgE-vahendatud ülitundlikkuse korral kiletiivaliste putukate mürgile on AIR ainus haiguse raviviis.

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Subkutaanne allergeenspetsiifiline immuunravi, üks manustamiskord	
Ettepaneku esitaja	Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Tõenduspõhisus A	
Senine praktika Eestis	Allergeenspetsiifilist immuunravi on teostatud aastakümneid. Senise praktika kohaselt saab AIR alustada Eestis iga patsiendi puhul erandkorras ravimi kompenseerimise ning müügiloa taotlemise rahuldamise järgselt. Ravi vajavate haigete hulga ja ravitulemuste kohta puudub Eestis adekvaatne statistika, kuid kahe viimase aasta AIR-ks vajalike ravimite tarnete hulk on püsinud samal tasemel (350-400 haige ravi mahus aasta kohta)	
Vajadus	Taotluses esitatud vajaduse prognoos on adekvaatne	
Muud asjaolud	Võrdväärse alternatiivina subkutaansele ravile on subligvaalne allergeenspetsiifiline immuunravi õietolmudest tingitud allergilise rinokonjunktiviidi ravi. Kodutolmulesta, koduloomade põhjustatud allergilise	

	rinokonjunktiviidi ning bronhiaalastma ravis on sublingvaalne ravim vähemtõhus. Kiletiivaliste putukate mürgile esineva ülitundlikkuse raviks hetkel alternatiiv puudub.
Kohaldamise tingimuste lisamine	AIR võib alustada haigetel, kellel on diagnoositud IgE- vahendatud ülitundlikkusest tingitud üldreaktsioone kiletiivaliste putukate mürgile, allergilist rinokonjunktiviiti, allergilist astmat, kellel puuduvad vastunäidustused ravi teostamiseks ning on teada, et tegemist hea ravisoostumisega ja motiveeritud haigega. AIR raviotsuse tohib teha ja seejärel ravi läbi viia vaid vastava õppega erialaspetsialist (allergoloog-immunoloog, lasteallergoloog, allergoloogia lisaerialaga sisearst) regionaal- või keskhaiglas

13. Kasutatud kirjandus

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, *et al*, in behalf of the World Health Organization and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-562
2. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, *et al*. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int*. 2014;23(8):282-319
3. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet P, *et al*. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65(12):1525-1530
4. Cox L, Nelson H, Lockey R *et al*. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):S1-S55
5. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica G *et al*. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(s82):1-3
6. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x/epdf>
7. Brozek J, Bousquet J, Baena-Cagnani C *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):466-476
8. Seidman M, Gurgel R, Lin S *et al*. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis.

9. Altraja A, Savisaar M, Aus I et al. Allergilise riniidi Eesti käsitusjuhend. Eesti Arst 2011; 90:145-158
10. Annus T, Julge K, Kivivare M et al .Astma lapseas. Eesti ravijuned 2009.Eesti Arst 2010; 89: 207-226
11. Ravijuhend.ee. Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil - Ravijuhend.ee [Internet]. 2014 [cited 10 May 2015]. Available from: <http://www.ravijuhend.ee/ravijuhendid/ravijuhendid-2/taiskasvanute-astma-esmatasandil>
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015 http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf
13. Krishna M, Ewan P, Diwakar L *et al.* Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(9):1201-1220
14. Golden D, Moffitt J, Nicklas R *et al.* Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(4):852-854.e23
15. Bonifazi F, Jutel M, Bilo B *et al.* Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60(12):1459-1470
16. Lin S, Erekosima N, Suarez-Cuervo C. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality (US) [Internet]. 2013 [cited 10 May 2015];. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240>
17. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N *et al.* A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technology Assessment, No. 17.27* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/pdf/TOC.pdf>
18. Mauro M, Russello M, Incorvaia C *et al.* Birch-Apple Syndrome Treated with Birch Pollen Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):416-422
19. Burks A, Calderon M, Casale T *et al.* Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(5):1288-1296.e3
20. Daigle B, Rekkerth D. Practical recommendations for mixing allergy immunotherapy extracts. *Allergy & Rhinology*. 2015;6(1):1-7
21. Hankin C, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(4):1084-1091
22. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, *et al.* Cochrane Systematic Review: Safety Profile of Sublingual Immunotherapy (SLIT) for Allergic Rhinitis (AR). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(2):S142-S142
23. Calderon MA, Alves B, Jacobson M *et al.* Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 1: CD001936

24. Calderon M, Alves B, Jacobson M *et al.* Cochrane review: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2010;5(3):1279-1379
25. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010(8):CD001186
26. Boyle R, Elremeli M, Hockenhull J. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008838.pub2/abstract>
27. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. European Medicines Agency. 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf
28. Jacobsen L, Wahn U, Bilo M. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. Clinical and Translational Allergy. 2012;2(1):8
29. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 2001; 44: 709-718.
30. Mosbech H, Müller U, behalf of the Study Group* o. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. Allergy. 2000;55(11):1005-1010
31. Krishna M, Huissoon A. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. Clinical & Experimental Immunology. 2010;163(2):131-146
32. Steiß JO, Lindemann H, Zimmer KP. Safety of Modified Ultra-Rush Venom Immunotherapy in Children. J Allerg. Ther 2013. <http://omicsonline.org/safety-of-modified-ultra-rush-venom-immunotherapy-in-children-2155-6121.1000134.pdf>
33. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, *et al.*: Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. Allergy 2009, 64(Suppl 91):1-59
34. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911;177:1572-1573.