Turk Thorac J 2020; 21(2): 122-33 DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19084

Review

2019 ARIA Care Pathways for Allergic Rhinitis-Turkey

ARIA 2019, Allerjik Rinite Tedavi Yaklaşımı-Türkiye

Ayşe Arzu Yorgancıoğlu[1], Bilun Gemicioğlu[2], Cemal Cingi[3], Ömer Kalaycı[4], Ali Fuat Kalyoncu[5], Claus Bachert[6], Peter Hellings[7], Oliver Pfaar[8], Holger J. Schünemann[9], Dana Wallace[10], Anna Bedbrook[11], Wienczyslawa Czarlewski[12], Jean Bousquet[13]

[1]Department of Chest Diseases, Celal Bayar University School of Medicine, Manisa, Turkey
[2]Department of Chest Diseases, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpasa School of Medicine, İstanbul, Turkey
[3]Department of Ear Nose Throat, Eskişehir Osmangazi University School of Medicine, Eskişehir, Turkey
[4]Department of Pediatric Allergy, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey
[5]Department of Chest Diseases, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey
[6]Upper Airways Research Laboratory, ENT Dept, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
[7]Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, Belgium, and Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands and Euforea, Brussels, Belgium
[8]Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Phillipps-Universität Marburg, Germany
[9]Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, Division of Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, ON, Canada
[10]Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida, USA
[11]MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France
[12]Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France
[13]MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

Cite this article as: Yorgancıoğlu AA, Gemicioğlu B , Cingi C, et al. 2019 ARIA Care Pathways for Allergic Rhinitis-Turkey. Turk Thorac J 2020; 21(2): 122-33.

Abstract

The evaluation of real-life integrated care pathways (ICPs) was recommended for digitally enabled, integrated, person-centered care for rhinitis and asthma multimorbidity embedding environmental exposure. ICPs are structured multidisciplinary care plans detailing key steps of patient care. They promote the translation of guideline recommendations into local protocols and their application to clinical practice. In allergic rhinitis, there is an urgent need to develop next-generation guidelines for pharmacotherapy and ICPs for allergen immunotherapy. A meeting was held in Paris on December 3, 2018, during which two separate documents were produced. An executive summary is presented in this article, which will be customized in different countries or regions in order to adjust the conclusions of the papers for local use and health systems.

KEYWORDS: Rhinitis, asthma, allergy, allergic rhinitis

Öz

Gerçek yaşamda, çevresel maruziyetlerin de etkilediği rinit ve astım mültimorbidite durumlarında, dijitalleşmiş ve kişiye odaklanan tedaviler için bütünleştirilmiş tedavi yollarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Gerçek yaşamdaki bu durum mültisipliner bir yaklaşımla basamaklandırılıp, rehberilerinde ülkelerdeki gereksinimlere göre değiştilmesini gerektirebilir. Allerjik rinitte hem farmakoterapi hem immünoterapi açısından acil yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu görülmüştür. 3. Aralık 2018'de Paris'te bir toplantı yapılmış ve iki ayrı belge hazırlanmıştır. Bu yayında bunlara ait bir özet sunulup, ülkeye ve sağlık sistemine uygun kullanımın çerçevesi oluşturulmak istenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Rinit, astım, alerji, alerjik rinit

Received: *11.07.2019* ***Accepted:*** *06.08.2019*

GİRİŞ

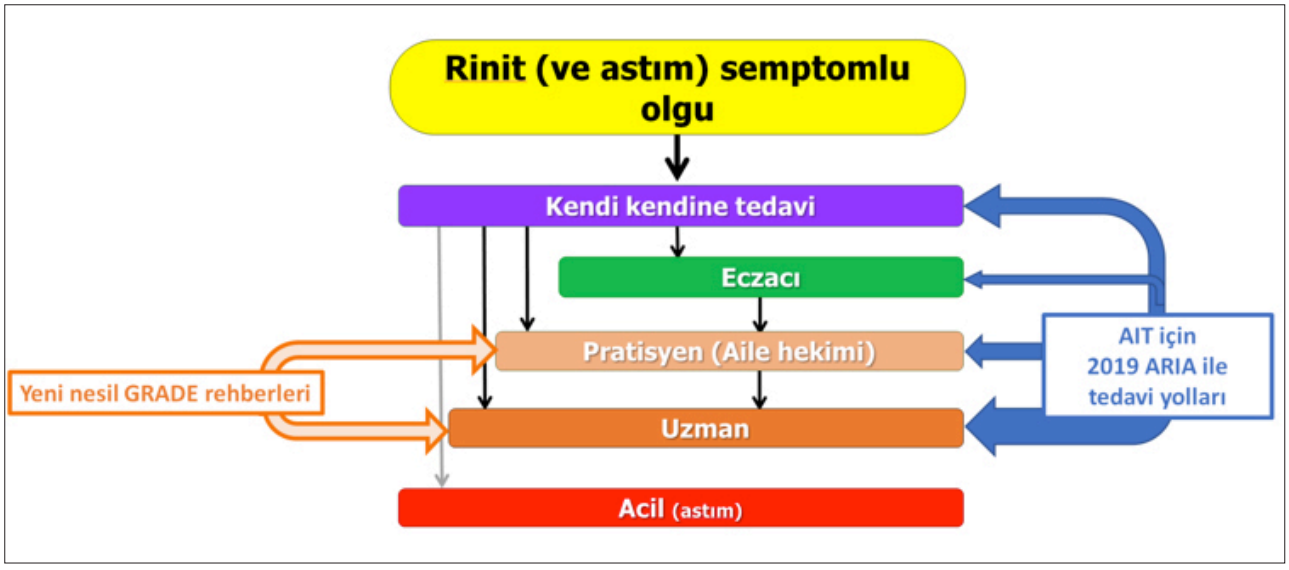
Tüm ülkelerde allerjik hastalıkların yükü ve maliyeti hızla artmakta ve bütünleştirilmiş bir yaklaşım adına sağlık sistemlerinde olacak değişimi desteklemek için tedavi yaklaşımlarında da değişiklik gerekmektedir. Kronik Hastalıklara yaklaşım için 3 aralık 2018 de Paris'te bir toplantı yapılmış ve bu toplantı MASK (Mobile Airways Sentinel NetworK) [1] ve POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health) [2] tarafından allerji ve havayolu hastalıkları alanındaki profesyonel kuruluşlar ve hasta organizasyonlarının işbirliği ile düzenlenmiştir (Şekil 1). Gerçek yaşamda, bütünleştirilmiş tedavi yolları'nın değerlendirilmesi, çevresel maruziyetlerin de etkilediği rinit ve astım mültimorbidite durumlarında, dijitalleşmiş, bütünleştirilmiş ve kişiye odaklanan tedaviler için önerilmektedir [1].

Bütünleştirilmiş tedavi yolları (ICPs), hasta bakımındaki kilit basamakları ayrıntıları ile yapılandırmış multidisipliner bakım planıdır [3]. Rehber önerilerinin lokal protokollere çevrilmesini ve klinik pratiğe uyarlanmasını destekler [4]. AIRWAYS ICPs (Havayolları için bütünleştirilmiş tedavi yolları) [5] rinit ve astım multimorbiditesindeki bütünleştirilmiş tedavi yaklaşımının gelişiminde ilk basamakları yansıtır [6,7]. Bu kapsamda yapılmış, çok uluslu, mobil teknoloji uygulaması bunun güzel bir örneğidir [8].

Address for Correspondence: Jean Bousquet, CHU Montpellier, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France
E-mail: jean.bousquet@orange.fr
©Copyright 2020 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.turkthoracj.org



Şekil 1. Toplantıyı destekleyen kuruluşlar



Şekil 2. Makalede ele alınan yeni nesil ARIA hasta bakım yolları [3]

Allerjik rinitte, farmakoterapi ve allerjen immünoterapisi için bütünleştirilmiş tedavi yolları için gelecek nesil rehberlerin geliştirilmesine acil bir ihtiyaç vardır. Paris toplantısı sırasında iki ayrı döküman hazıranmıştır. Bu yayında ise bir yönetici özeti sunulmaktadır (Şekil 2). Bu yayının farklı ülkelerde veya bölgelerde yerel kullanıma ve sağlık sistemlerine uyarlanması istenmiştir. Bu nedenle ülkelerin kendi dillerinde yayının verilmesine ve ülkeye ait bilgiler de sunulmasına çalışılmıştır.

MAIN POINTS

- Care pathways are needed for the management of allergic rhinitis as they include a multi stakeholder approach and shared-decision making.
- In allergen immunotherapy, patient stratification is needed to select patients.
- Next-generation guidelines are essential as they combine a GRADE evidence based approach with real world data obtain by mobile health.

Ülkemizdeki Durum

Yaygınlık ve yük

Ülkemize alerjik rinit sıklığı %11.8 ile 36.4 olarak beş farklı merkezde bildirilmiştir [9]. Ülkemizde astım prevalans çocukta %6-%15 arasında, erişkinde %2 ile %17 arasında değişmektedir [10].

Türkiye'de Diyarbakır'da astımlı çocuklarda yapılan çalışmada allerjik rinit oranı %60 olarak saptanmıştır [11]. Ankara'da 3-16 yaş astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada rapor edilmiş rinit oranı %23.8 iken olgular tekrar sorgulandıklarında oran %58.8 olarak bulunmuştur [12].

Türkiye'de farklı bölgelerden 1037, 65 yaş altı astımlıyı içeren çalışmada kronik allerjik rinit oranı %20,6, kronik sinüzit-polip %26.1 verilmiş ve bu oranın 65 yaş üstü 79 astımlı yaşlıda anlamlı olarak azaldığı belirtilmektedir [13].

Sağlık sistemi

Türkiye'deki sağlık sisteminde astım ve rinit olgularının ilk basamağı aile hekimleridir. Ancak direkt olarak uzman

Tablo 1. ARIA 2017'nin genel önerileri [12]

- Mevsimsel allerjik rinit (SAR) hastalarında, sadece INKS + OAH veya INKS kombinasyonu önerilir, ancak potansiyel net fayda ek kaynakları haklı çıkarmayabilir.
- Perennial allerjik rinit (PAR) hastalarında, INKS + OAH kombinasyonu yerine, yalnız INKS önerilir.
- Mevsimsel allerjik rinit (SAR) hastalarında, sadece INKS + INAH veya INKS kombinasyonunu önerilir, ancak tedavi seçimi hasta tercihlerine bağlıdır. Tedavinin başlangıcında (ilk 2 hafta), bir INKS + INAH kombinasyonu, tek başına INKS'den daha hızlı hareket edebilir ve bu nedenle bazı hastalar tarafından da tercih edilebilir. Ek kombinasyon tedavisi, maliyetinin yüksek olmadığı ortamlarda, makul bir seçim olabilir.
- Perennial allerjik rinit (PAR) hastalarında sadece INKS + INAH veya INKS kombinasyonu önerilir.

INKS: İntranazal kortikosteroid; OAH: Oral antihistaminik

Tablo 2. ABD Uygulama Parametreleri'nin temel klinik önerileri [23]

Mevsimsel allerjik rinit'in ≥12 yaşındaki hastalarda nazal semptomların ilk tedavisi için, klinisyenler:

- Rutin olarak INKS ve oral H1-antihistamin kombinasyonu yerine INKS ile monoterapiyi reçete etmelidir.
- LTRA'ndense, INKS tavsiye edilmelidir (≥15 yaş için).
- Orta ila şiddetli semptomlar için, INKS ve INAH kombinasyonu önerilebilir.

INKS: intranazal kortikosteroid; INAH: intranazal antihistaminik; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti

hekimlere de başvurmaları mümkündür. Astım bakan göğüs hastalıkları uzmanlarının rinit konusunda %80 oranında sorgulama yaptıkları saptanmıştır [14].

ARIA faaliyetleri

ARIA rehberleri ülkemizde de en başından beri takip edilmeye başlanmış olsa da ilk konu hakkındaki yayın 2008 ARIA rehberinin Türkiye görüşünün sunumu ile başlamış, ardından çeşitli yayınlarla Türkçe olarak geniş bir kitleye ulaşacak şekilde yeni yayınlarla yeni görüşler sunulmuştur [15-18].

Yeni Nesil ARIA-GRADE Rehberleri

AR hastaları için farmakoterapinin seçimi hastalığı kontrol etmeyi amaçlamaktadır [19].

GRADE (Önerilerin Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Ölçümlenmesi) yöntemi tüm çalışma tasarım türlerini göz önünde bulundurur, ancak rehber geliştiriciler genellikle rehberleri randomize kontrollü çalışmalarla sınırlandırmayı tercih eder. GRADE ayrıca değerler ve tercihler, kabul edilebilirlik ve fizibilite veya bulguların doğrulandığı kanıtları dikkate alır. Klinik uygulamaları bildirmek için gerçek yaşamdaki verileri (Real World Evidence: RWE) kullanma eğilimi vardır [20]. İdeal olarak, her iki tür kanıt birleştirilmelidir.

Paris toplantısı sırasında, AR'nin farmakolojik tedavisi için gelecek nesil rehberler, mobil teknoloji ve oda araştırmaları tarafından sağlanan gerçek yaşamdaki kanıtlar (RWE) kullanılarak test edilmiş AR için mevcut GRADE tabanlı rehberler kullanılarak geliştirilmiştir [1, 2, 21-25]. Bu öneriler, bir konsensüs (fikir birliği) grubu tarafından önerilen AR tedavisi için MASK algoritmasını geliştirmek için kullanılmıştır [26].

ARIA-ICPs geliştirilmesinde dikkate alınan kanıtlar

AR farmakolojik tedavisi için MASK algoritması

Görsel analog skalaya (VAS) dayalı MASK algoritması, artan veya azalan basamaklarla AR tedavisi önermek için tasarlanmış [26] ve dijitalleştirilmiştir [27]. Ancak farklı ülkelerdeki ilaçların ve kaynakların mevcudiyetine bağlı olarak özelleştirilmeler de gereklidir (Şekil 3a, b).

ARIA 2010, 2016 revizyonu ve ABD uygulama parametreleri 2017

Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar kullanılarak ilaçların bire-bir karşılaştırılmaları az olsa da [28-30], AR ilaçlarının karşılaştırması, derlemeler [19] ve rehberler [21-23, 26] ile önerilmiştir. Bir sağlık teknolojisi değerlendirmesi sonunda çoğu AR ilacının benzer bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır [31]. Ancak, bu çalışmada çok sıkı, zorlayıcı ve ilaçlar arasında farklılaşmayı sağlamayan bir yöntem kullanılmıştır.

ARIA 2016 revizyonu [32] ve ABD Uygulama Parametreleri 2017 [33] de bağımsız olarak aynı metodolojik yaklaşımı kullanmıştır: GRADE (Önerilerin Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Ölçümlenmesi). İlginç bir şekilde, aynı sorular analiz edilmiştir. Orta-şiddetli rinit tedavisinde iki ana sonuç göz önünde bulundurulmuştur: Etkililik ve etki hızı (Tablo 1 ve 2) ve öneriler birbirine benzer nitelikte saptanmıştır.

Tüm bu öneriler için; kanıt düzeyi düşük [2,3] ya da çok düşüktür [1,4].

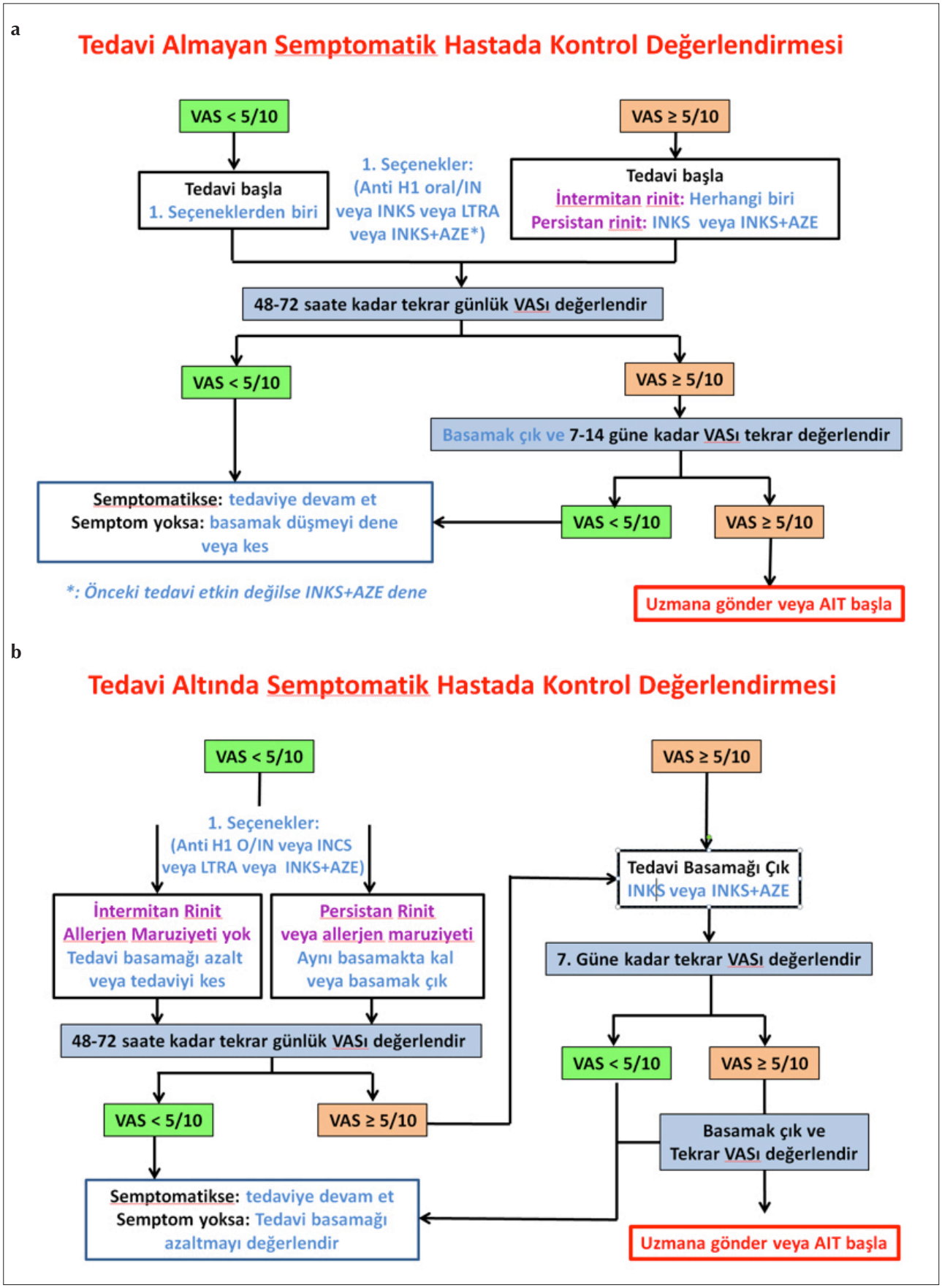
Temelde randomize kontrollü çalışmalara dayanan ARIA 2016 revizyonu [22] ve ABD Uygulama Parametreleri 2017 [23] MASK algoritmasını [26] desteklemektedir.

İlaçların etki hızı

Üç çalışma tipi AR ilaçlarının etki başlangıcını değerlendirebilir [32, 33]: Standart Faz III çift-kör randomize kontrollü çalışmalar, dış mekan, park çalışmaları ve allerjene maruz kalma odası (AEC) çalışmalarıdır. AEC çalışmaları, ilaçların etkinliğinin başlangıcını değerlendirmek için, dakikalar içinde gösterilebilmek gibi bazı avantajlar sunar [34]. Ontario [35-38] ve Viyana odalarında [39-41], birkaç oral ve intranazal ilaç test edilmiştir. Ontario Odası çalışmaları, Azelastine ve MPAzeFlu kombinasyonlarının hızlı etkililiğini göstermektedir. Diğer intranazal H1-antihistaminikler daha yavaş etki gösterir. İntranazal kortikosteroidler (INKS) (tek başına veya oral H1-antihistaminikler ile) 2 saatten önce etkili değildir [36]. Viyana odası çalışmaları, Azelastine ve Levocabastine/FFının oral H1-antihistaminikler veya INKS ile karşılaştırıldığında en hızlı etkili ilaçlar olduğunu göstermektedir.

Mobil teknolojiyi kullanarak gerçek yaşam verileri (RWE)

Yeni nesil ARIA yönergeleri, MASK algoritmasının yanı sıra doğru şekilde onaylamak veya hassaslaştırmak amacıyla



Şekil 3. a, b. (a) Tedavi görmemiş hastalarda yükseltici basamak kullanan görsel analog skala algoritması (16 yaştan itibaren). Önerilen algoritma, tedavi basamaklarını ve hastanın tercihini dikkate alır. Eğer tedavi başlatıldıktan sonra oküler semptomlar devam ederse, intra-oküler tedavi eklenir. (b) Tedavi görmüş hastalarda görsel analog skala (ergenler ve yetişkinler) kullanan basamak algoritması (16 yaştan itibaren). Önerilen algoritma, tedavi basamaklarını ve hastanın tercihini dikkate alır. Eğer oküler semptomlar devam ederse, intraoküler tedavi eklenir. [26]

mHealth araçları tarafından elde edilen verileri kullanarak GRADE tavsiyelerini RWE (Gerçek Yaşam Verileri) ile test etmiştir. AR için birçok mHealth aracı mevcut olmasına rağmen [42], yalnızca MASK RWE'de kullanılabilecek ilaçlar hakkında veri rapor etmiştir [1,43]. Çalışmaların sonuçları Tablo 3'te bildirilmiştir.

MASK kullanıcılarının her gün veri rapor etmediği görülmüş ve kullanılan tüm ilaçları da rapor etmeyebileceği göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle uyumun doğrudan kanıtlanması mümkün olmamakla birlikte, 'Modifiye İlaç İhtiyaç Oranı' (MPR) ve 'Kapsanan Günlerin Oranı' (PDC) kullanılarak değerlendirilen ikincil uyumun %5'ten düşük olduğu bulunmuştur [44].

Mobil teknolojinin kısıtlamaları

Katılımcı verilerinin kullanıldığı tüm çalışmalarda olduğu gibi, potansiyel biaslar örneklem yanlılığı olasılığı, yanlış sınıflandırma sonuçları ve etik problemler nedeniyle hasta özellikleri hakkında çok az bilgiye ulaşılabilmektedir. Uygulamanın kullanıcıları rinitli tüm hastaları temsil etmez.

Tablo 3. AR tedavisi için gerçek yaşam sonuçları

- Hastalar rehberleri takip etmedi ve sıklıkla kendi kendine ilaç kullandı.
- Tedaviye uyum zayıftı.
- Hastalar, hastalığın kontrolüne bağlı olarak ihtiyaç duydukları gibi davranıdı ve iyi olmadıklarında tedavilerini arttırdılar. Ancak, birlikte ortak kullanılan ilaçlar kontrolü iyileştirmez.
- MPAzeFlu, INCS'den, INCS'de oral H1-antihistaminlerden daha üstündür.

AR: Allerjik rinit; MPAzeFlu: Azelastin ve flutikazon propiyonotın tek cihazdaki kombinasyonu; INKS: intranazal kortikosteroid

Net bir tedavi modeli olmaması ve kullanıcıların çoğunlukla uygulamayı aralıklı kullanmalarının lonjitudinal çalışmaya uygun olmayışı nedeniyle MASK, kesitsel bir analizde günleri kullanmıştır [1].

AR teşhisi bir doktor tarafından onaylanmamış olsa da kullanıcıların çoğunun riniti olması muhtemeldir (allerjik veya allerjik olmayan) [1].

Bununla birlikte, mobil teknoloji AR' yi daha iyi anlamak ve yönetmek için önemli bir araç haline gelmekte ve diğer yöntemlerle elde edilemeyen yeni bilgiler sağlamaktadır [1,45,46].

Mobil teknolojiyi kullanan diğer gerçek dünya kanıt çalışmaları: Bildiğimiz kadarıyla, farklı ilaçların etkinliğini büyük ölçüde değerlendiren başka bir mobil sağlık çalışması yoktur.

Hasta ve doktor bakış açıları arasındaki kopukluk

Hekim reçetesi ile polen ilişkili AR tedavisi için hasta davranışı arasında tam bir kopukluk vardır. Allerji uzmanlarının çoğunluğu, tüm mevsim için ilaçlar reçete eder ve hastanın, az semptomlu günlerde bile düzenli olarak kullanılmasını tavsiye ederler. Diğer yandan, hastaların çoğunluğu ise AR'leri kontrol altında olmadığında rehberlere uymayarak ilaçlarını kullanmaktadır [1,47]. Kendileri hasta olduklarında hekimler AR'lerini tedavi ederken hastalar gibi davranır ve yazdıkları reçeteye uymazlar [48].

Yeni jenerasyon ARIA GRADE kılavuzu

Algoritma, gerçek yaşam ve allerjen odası çalışmaları ile işlenmiş AR ilaçlarının seçimi için GRADE önerilerine dayalı aşamalı bir yaklaşım önermiştir (Tablo 4).

Önerilen yaklaşım, AR için çoğu GRADE önerilerinin geçerliliğini onaylar, bazı şartlı kanıtların RWE tarafından desteklenmesini sağlar ve bazı yeni bilgiler sunar. Özellikle,

Table 4. Yeni jenerasyon ARIA GRADE kılavuzu

	GRADE önerileri	Mobil sağlık RWE	Oda çalışmaları
Oral H1-antihistaminikler INKS'den daha az etkilidir	[21]	[25]	
Fakat biçok hasta oral ilaçları tercih eder	Hastanın tercihi hakkında net bilgi yok	Hastanın tercihi hakkında net bilgi yok	
İntranazal H1-antihistaminikler INKS'den daha az etkilidir	[21]	[25]	
Burun içi H1-antihistaminikler dakikalar içinde etkilidir	[21]		[35, 39]
INKS güçlü ilaçlardır	[21, 23]	[25]	
INKS'nin etkisi birkaç saat ila birkaç gün sürer (daha hızlı olan 'ciclesonide' hariç)	[21]		[38, 49]
INKS ve oral H1-antihistaminiklerin kombinasyonu INKS'e göre avantaj sağlamaz	[22, 23]	[25]	
INKS ve intra-nazal H1-antihistaminiklerin kombinasyonu INKS'den daha güçlüdür	Orta-şiddetli hastalarda EVET: [23] Masraflara bağlı bir miktar kısıtlama ile: [22]	[25]	
INKS ve intra-nazal H1-antihistaminiklerin kombinasyonu dakikalar içinde etkilidir			[36, 48, 41]
Lökotrien antagonistleri, INKS'den daha az etkilidir	[21, 23]		

INKS: İntranazal kortikosteroid

- Oral H1-antihistaminler ve INKS kombinasyonunun tek başına INKS'den daha etkili olmadığı bulunmuştur [49].
- İntranazal H1-antihistaminler ve INKS kombinasyonu tek başına INKS'den daha etkili olduğu bulunmuştur.
- İntranazal H1-antihistaminikler içeren ilaçlar dakikalar içinde etkilidir.
- Belirtiler başka şekilde kontrol altına alınmadığında, INKS ve intranazal H1-antihistaminik fiks kombinasyonu yüksek maliyete rağmen tercih edilebilir [22].

Genel olarak, GRADE ve AR rehberleri bazı önemli hususlarda hemfikirdir [21-23,26]

Alerjik rinit için farmakoterapi önerileri

- Oral veya intranazal H1-antihistaminikler, tüm rinit semptomlarının kontrolü için intranazal kortikosteroidlerden (INKS) daha az etkilidir [21,50-52]. Bununla birlikte, hafif/orta şiddette hastalığı olan birçok hastada etkilidirler ve birçok hasta oral ilaçları intranazal olanlara tercih eder.
- Oral ve intranazal H1-antihistaminikler arasındaki karşılaştırmalar öneriler arasında farklılık gösterir ve kesin sonuçlara ulaşılmamıştır.
- Şiddetli riniti olan hastalarda, INKS ilk basamak tedaviyi sunar. Ancak, tam olarak etkili olabilmeleri için birkaç güne ihtiyaçları vardır.
- Bir oral H1-antihistaminik ve INKS kombinasyonu, yaygın uygulanmasına rağmen, tek başına INKS'den daha iyi bir etkinlik sunmaz [22,23].
- Tek bir cihazda kombine intranazal FP (fluticasone propionate) ve Azelastin (Aze) olan MPAzeFlu, monoterapiden daha etkilidir ve monoterapinin yetersiz olduğu [22,23,29,53-56] doğrulanan ciddi AR ya da hızlı semptom yanıtı isteyen hastalarda gereklidir [22,23]. Bir allerjen odası çalışması, kombinasyonun etki başlama hızını doğrulamıştır [36,57].
- Önerilen tüm ilaçların normal dozda güvenli olduğu kabul edilir. Ancak birinci kuşak oral H1-antihistaminikler sakinleştirici etkilidir ve uzun süreli nazal vazokonstriktör kullanımından da kaçınılmalıdır [58].
- İntramüsküler depo kortikosteroidler AR için kontrendikedir.

2019 Allerjen İmmunoterapisinde (AIT) Tedavi Yolları

Sublingual (SLIT) ve subkutan (SCIT) yoldan uygulanan 'Allerjen İmmünoterapisi' (AIT) AR ve /veya astım tedavisinde kanıtlanmış bir tedavisi seçeneğidir [21,59-64]. Çift kör, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalarla (DB-PC-RCT) gösterilen etkinliği reçetelerin kaydedildiği veri tabanları kullanılarak yapılan çalışmalarla doğrulanmış ve böylece gerçek hayatta da etkinliği kanıtlanmıştır [65]. Birçok ülkede, AIT, AR ve astım için kullanılan tıbbi tedavilerden daha pahalıdır [66,67] ve bu nedenle kademeli bir yaklaşımla değerlendirilmelidir [68]. Birçok AIT rehberi vardır [11,59-64,69] ancak bu rehberlerde kullanılan kanıta dayalı metodoloji birbirinden farklılık gösterir; birçoğu son derece karmaşıktır ve rehberlerden hiçbiri ICP önermez. ARIA 2019 hem SCIT hem de SLIT için bu makalede özetlenen ICPleri önermektedir.

Kullanılacak allerjenler

Uygun özütler (ekstreler): Hastalara AIT uygulanması konusunda alınacak karar, semptomların allerjenle karşılaşma sonucu ortaya çıkmasına, hasta duyarlılığının gösterilmesine, iyi kalitede ve mümkünse standardize allerjen özütlerinin varlığına dayandırılmalıdır [60,70].

Sınanmamış ürünlere yapılan çıkarımlar: AIT de kullanılan ürünler, resmi sağlık mevzuatlarında gerekli görülen etkinlik ve güvenlik koşullarını karşılamalıdır [71-73]. Allerjen özütleri jenerik olarak değerlendirilemezler. Avrupa Birliği'nde, her bir ürün (tek veya karışım), Avrupa Tıp Dairesi'nin (European Medical Agency, EMA) veya Paul Ehrlich Enstitüsü'nün kabul ettiği istisnalar dışında, kendi etkinliğini kanıtlamalıdır [71]. Bu konuda tanınan istisnalar, aralarında önemli derece çapraz reaksiyon gösterilen homolog gruplardan olan allerjenlerle ilgilidir [71].

Özütleri karıştırma: Farklı allerjenleri karıştırmanın, aynı allerjenlerin tek tek uygulanmasıyla benzer etki gösterdiğini kanıtlayan bir veri yoktur. Allerjenleri karıştırma, seyrelemeye ve allerjenlerin yıkımına yol açabilir. EMA allerjen karışımlarını yalnızca homolog grup antijenleri için önermektedir [71]. Yakın zamanda NIH'in desteklediği bir AIT çalıştayı bu konuda var olan önemli bilgi boşluğu konusunda ne tür çalışmalar yapılması gerektiğinden söz etmektedir [74].

Hasta isimlerinin yazılı olduğu ürünler: Birçok ülkede tedaviyi bireye özgü kılmak için üzerlerinde hasta isimlerinin yazıldığı ürünler kullanılmaktadır. Fakat bunun için, bu uygulamanın geçerliliğini kanıtlayan çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine gereksinim vardır. Hasta isimlerinin yazılı olduğu ürünler ancak Avrupa yasalarının öngördüğü istisnalar çerçevesinde piyasaya sürülebilmektedir [73,75].

Çoklu duyarlı hastalar: Hastalar sıklıkla birden çok allerjene duyarlıdırlar (IgE) ama bu duyarlılıkların hepsi klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle yalnızca hastada allerjik bulgular yaratan allerjen kullanılmalı; duyarlı olunan ancak klinik bulgularla ilişkisi olmayan allerjenler kullanılmamalıdır [76-78].

Güvenlik

Subkutan immünoterapi (SCIT)

Tipik bir reaksiyon (lokal reaksiyon) enjeksiyon bölgesinde hemen enjeksiyonun ardından veya birkaç saat sonra oluşan kızarıklık ve şişliktir. Bazen hapşırma, burun tıkanıklığı ve kurdeşen döküntüleri ortaya çıkabilir (sistemik reaksiyon) [79]. Enjeksiyonlardan sonra ciddi reaksiyonlar çok nadirdir ancak derhal tıbbi müdahale gerektirir. Reaksiyonların büyük çoğunluğu enjeksiyondan sonraki 30 dakika içinde gelişir, bu nedenle hastaların enjeksiyondan sonra en az 30 dakika doktor gözetiminde tutulması önerilir.

Sublingual immünoterapi (SLIT)

Allerjen damlaları veya tabletlerinin güvenlik profili enjeksiyonlara göre daha iyidir. SLIT doktor gözetiminde uygulanan ilk dozdan sonra evde uygulanabilir. İstenmeyen etkileri büyük çoğunluğu lokaldir (ağızda kaşıntı, dudak şişmesi, bulantı) ve uygulamanın ilk birkaç gününden sonra geçer. Lokal reaksiyonların ağırlığı, reaksiyonun ne kadar sürdüğüne ve hastanın yaşam kalitesine olan etkisine bakılarak derecelendirilir [80]. Avrupa dışındaki bazı ülkelerde SLIT tabletlerinin paketlerine olası ağır reaksiyonlarla ilgili uyarı yazısı konur ve her hastaya adrenalin oto-enjektörü önerilir.

Hasta bakış açısı
Hastalarla ortak karar alınabilmesi için hastaların bakış açısı mutlaka göz önüne alınmalıdır. AIT bilgisi, algısı, beklentisi ve memnuniyetini değerlendiren gerçek yaşam çalışmaları birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya koymuştur [81,82]. Ancak, allerjik hastalarda bilgi eksikliği sık rastlanan bir durumdur ve hastaların bilgisini ve memnuniyetini artırmaya yönelik iletişim artırılmalıdır [83,84].

AITnin etkin olabilmesi için hasta uyumu son derece önemlidir. Tedavi programına uyumsuzluk ve tedavinin erken bırakılması AITde sık rastlanan durumlardır [85]. AITye uyum oranı konusunda çelişkili sonuçlar vardır ama genel olarak uyum düşük denebilir [86]. Allerji uzmanıyla iyi organize edilmiş bir AIT programı tedavinin güvenliğini artırmaktan başka yakın izlem olanağı sağlayarak tedavi uyumunu da artırır [85].

AITde hasta ile hekimin ortak karar alması mediko-legal açıdan da uygulanması gereken bir durumdur. Ayrıca, hekimin mesleki standartlara uygun olarak hastayı tedavi seçenekleri, riskler ve yararları konusunda bilgilendirme zorunluluğu vardır [87,88].

Eczacı bakış açısı
Hastaların birçoğu hekimleriyle yeterince ilişki kurmadığından ARi kendi tedavi eder. Eczacılar halkın en kolay ulaşabildiği sağlık çalışanlarıdır ve AR eczacıların sıklıkla tedavi ettiği hastalıkların başında gelir [89,90]. AIT ürünleri ülkelerin çoğunda eczanelerde bulunur ve eczacılar bu tedavi konusunda iyi derecede bilgi sahibi olmalıdır. Eczacılar hasta uyumu, AIT tedavisine bağlılık, tedavinin yarar ve riskleri hakkında hasta eğitiminde önemli rol oynayabilirler.

Genel pratisyen bakış açısı
Birçok ülkede allerjik hastalıkların tanı ve tedavisi hemen tamamen birinci basamakta gerçekleşir [91,92]. Birinci basamak hizmetine sürekli ve kolay ulaşım ve birinci basamak hizmetinin bütüncül yaklaşımı ve rolü AR tedavisinde ve hasta odaklı ortak karar verme mekanizmalarında hayati önem taşır [93,94]. Fakat genel pratisyenlerin yalnızca çok az bir kısmı tıp fakültesinde veya mezuniyet sonrasında resmi bir allerji eğitimi alırlar [95]. SCIT bazı ülkelerde birinci basamakta da uygulanabilir ve bazı riskleri olmakla beraber, SCIT enjeksiyonları için uygun hastaların özenle seçilmesi ve enjeksiyonların eğitimli bir pratisyen tarafından sistemik anaflaksi reaksiyonlarını tedavi etmeye uygun bir ortamda verilmesiyle bu riskler en aza indirgenebilir [96,97].

Allerjen İmmünoterapi'de Hasta Seçimi İçin Pratik Yaklaşım
Allerjen immünoterapi bir uzman tarafından verilmelidir. Paylaşımlı karar alma (SDM) mekanizması allerjen immünoterapi için şarttır. Allerjen immünoterapi birçok ülkede pahalı bir tedavi yöntemidir ve seçilmiş hastalara önerilmelidir. Ayrıca, hastalar Allerjen İmmünoterapi'nin kendi sağlık sistemleri veya sigorta şirketleri tarafından karşılanıp karşılanmadığını bilmeli ve kısmi cepten maliyet üretip üretmeyeceğini veya tamamen kendisinden ödeme gerekip gerekmediğini de bilmelidir.

Allerjen immünoterapi için alerjik hastaların seçilmesi
Bir allerjen immünoterapi rejimi seçiminde kişiselleştirilmiş tıbbın rolü bir uzman toplantısında önerilmiştir (Tablo 5) [98]. Ağır veya kontrolsüz astımda kesinlikle önerilmez [99].

Tablo 5. Allerjen immünoterapide kişiselleştirilmiş tıp, [68] ve [98]'den uyarlanmıştır.

- Geçmiş öyküsü ile kesin tanı, cilt prick testleri ve/veya spesifik IgE ve eğer gerekirse, in vitro diagnostik çözüm [99]. Bazı nadir durumlarda provokasyon testlerine ihtiyaç duyulabilir.
- Kanıtlanmış endikasyonlar: allerjik rinit, konjonktivit ve/veya astım.
- Allerjik semptomlar ağırlıklı olarak ilgili allerjene maruz kalma sonucu ortaya çıkar.
- Hasta Seçimi: Allerji mevsiminde tedaviye ve/veya doğal allerji geçmişinin değişmesine bağlı olarak rehberlere uygun farmakoterapiye rağmen semptomların zayıf kontrolü. Mobil teknoloji, hastaları seçimi için önemli bir değer kazanabilir (mHealth biomarker).
- İlgili çalışmalar ile ürün için etkinlik ve güvenliğin gösterilmesi.
- Paylaşımlı karar verme (SDM): Hastanın görüşleri temel bir bileşeni temsil eder.

Allerjik hastalıklarda kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının akış şeması önerilmiştir (Şekil 4) [68,98]. Bazı durumlarda, çevresel koşullar nedeniyle astım krizi gelişebilecek fırtına astımı hastalarında olduğu gibi AR'ı farmakoterapi ile kontrol edilen hastalarda da allerjen immünoterapi önerilebilir [100,101]. Allerjen immünoterapi ayrıca, hafif/orta AR'de, özellikle polen mevsiminde astım alevlenmeleri olan ve coğrafi olarak risk altındaki bölgelerde yaşayan hastalarda düşünülmelidir.

Ergenlerde ve yetişkinlerde rinit ve rinokonjonktivit
AR farmakoterapisi için uzmanlar tarafından hazırlanan rehberlerde özetlenen yaklaşımlar önerir. Önerilen tüm ilaçlar, kaçınılması gereken birinci jenerasyon oral H1-antihistaminikler ve intra-müsküler depo kortikosteroidleri hariç normal dozajda güvenli olarak kabul edilir [58].

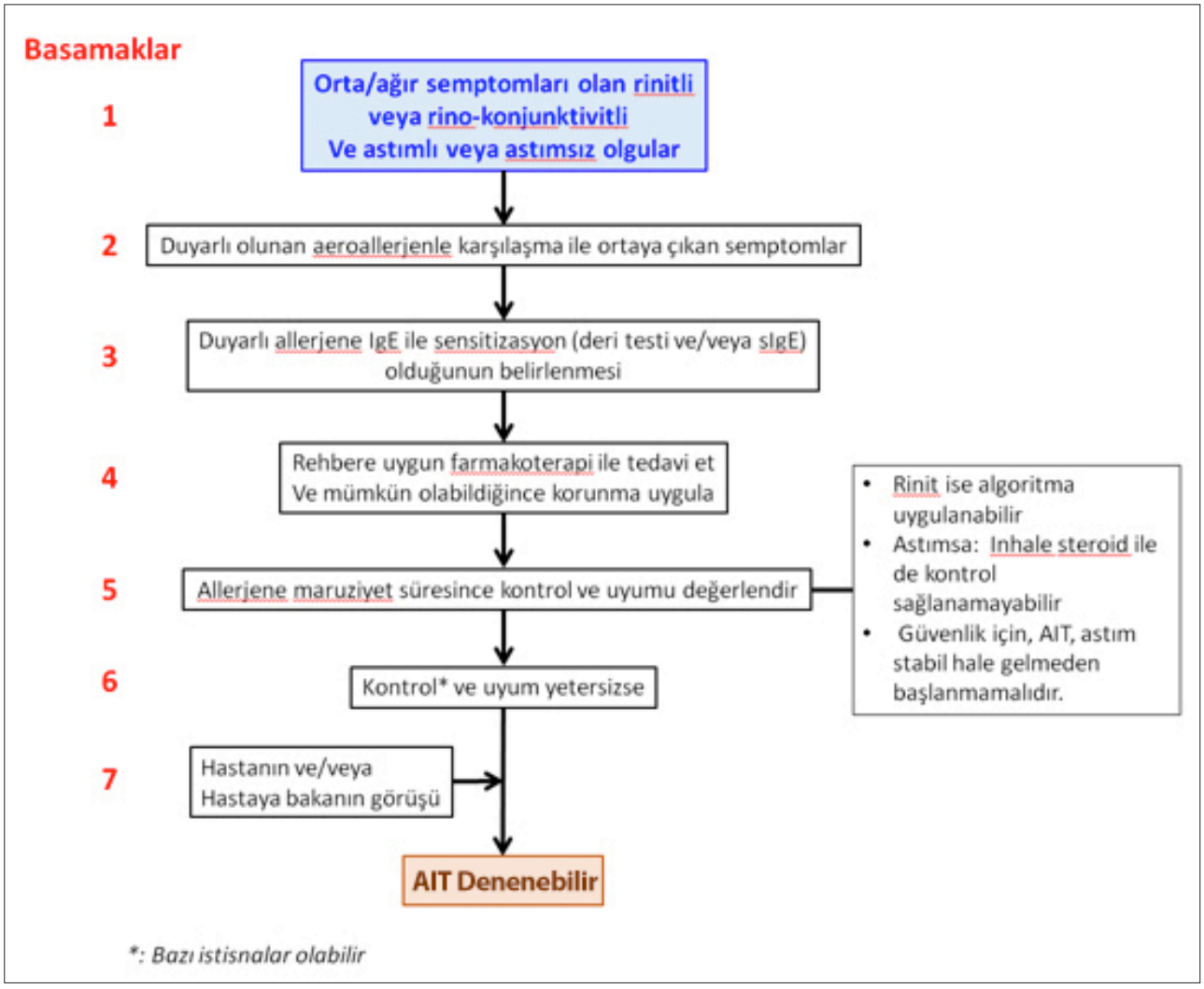
Basamak yükseltme ve düşürme yönetimi için, MACVIA tarafından basit bir algoritma geliştirilmiştir (Şekil 3a, b) [26].

Ergenlerde ve yetişkinlerde astım
Allerjen immünoterapi ağır ve/veya kontrolsüz astımlı hastalar için düşünülmemelidir [102]. Şiddetli astımda biyolojik tedavi ve allerjik hastalıklarda allerjen immünoterapi iki farklı popülasyonu hedef almaktadır.

Astım için bir algoritma henüz mevcut değildir. GINA (Küresel Astım Girişimi) ev tozu akarı-astımı için astımda sublingual immünoterapi'yi (SLIT) onaylamıştır [103].

Onaylı SLIT ev tozu akarı tableti için hastanın AI başlamasının son 3 ayında ciddi bir astım alevlenmesi olmamalıdır.

Astımlı ve akut bir solunum yolu enfeksiyonu yaşayan hastalarda, enfeksiyon iyileşene kadar tedavinin başlatılması ertelenmelidir. Akut alevlenmelerin tedavisi için allerjen immünoterapi verilmez ve astımları aniden kötüleşirse, hastalar derhal tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Akar allerjen immünoterapi başlangıçta kontrol



Şekil 4. Allerjen immünoterapi için kişiselleştirilmiş tedavi akışı, ([68] ve [98]'den uyarlanmıştır.

tedavisine ek tedavi olarak kullanılmalı ve astım kontrolünde azalma doktorun gözetiminde rehberlere göre basamağa uygun olarak yapılmalıdır.

AB'de astım için birincil bir gösterge olarak başka hiçbir allerjen immünoterapi ürünü onaylanmamıştır.

Multimorbidite

Aynı hastada birden fazla allerjik hastalığın birlikteliği olan multimorbidite, allerjik hastalıklarda çok yaygındır ve astımlı hastaların %85'inde AR de vardır. Öte yandan, AR'lı hastaların sadece %20-30'unda astım vardır. AR multimorbiditesi astımın şiddetini arttırır [104]. Allerjen immünoterapi, AR, konjonktivit ve astım multimorbiditesini kontrol edebilir. Bir SLIT akar tabletinin uygulanması için multimorbidite olması daha iyi bir gösterge olarak kabul edilir [105].

Çocuklar

Allerjen immünoterapi çocuklarda etkilidir [106] ve tedavi durduktan sonra uzun süreli bir etkisi olabilir [107]. Yakın zamanda yapılan bir sublingual immünoterapi (SLIT) [108] çalışması, daha önce yapılan bir çim poleni SCIT çalışması [109] ve bir meta-analiz [110] çalışması, allerjen immünoterapi'nin rinitli çocuklarda astımın başlamasını geciktirebileceğini veya önleyebileceğini gösteren bazı kanıtlar sağlamıştır. Bununla birlikte, meta-analiz, uzun vadede net olmayan bir fayda ile sınırlı astım gelişme riskinin azaldığını da göstermiştir [110]. Böylece, allerjen immünoterapi, farmakoterapi ile kontrol edilmeyen orta/şiddetli AR'li çocuklarda başlatılabilir. Astımı olmayan bu tür çocuklarda, korunmamış bir endikasyon için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, astımın başlamasının önlenmesi olasılığı da dikkate alınmalıdır [59].

Yaşlılarda allerjen immünoterapi

Yaşlı allerjik hastaların immünolojik ve allerjik özellikleri, orta yaşlı yetişkinlerinkinden farklıdır. Sınırlı araştırmalar, allerjen immünoterapinin bu popülasyonda etkili olabileceğini göstermiştir [111]. Daha fazla veri gerekmektedir.

Allerjen İmmünoterapi Kişiselleştirilmiş Tıp Yaklaşımında Mobil Sağlık (mHealth)

Cep telefonları [25,112] veya diğer mHealth araçlarıyla elde edilen elektronik günlükler kullanılarak hasta katmanlaşması kolaylaştırılabilir. Tek bir yıllık araştırmadan sonra, doktorlar orta-şiddetli kontrolsüz hastalığın olup olmadığını, semptomların polen mevsimi veya diğer allerjene maruz kalma ile ilişkili olup olmadığı, farmakolojik tedaviye uyumun sağlanıp sağlanmadığı, kontrolsüz semptomların süresi ve iş veya okul üretkenliği üzerindeki etkisini değerlendirebilirler. Elektronik

bir klinik karar destek sistemi gelecekte allerjen immünoterapisi için hastalarının seçimine yardımcı olabilir [27].

Allerjen immünoterapi altındaki hastaların takibi: Etkinliği değerlendirmek için allerjen immünoterapili hastaların takibinde de aynı yaklaşım önerilebilir [113].

SONUÇ

Allerjen immünoterapi, inhale allerjenlerin neden olduğu allerjik hastalıklar için etkili bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, kullanımı genellikle rehberlere göre uygun farmakoterapiye yanıt vermeyen, etkili ve uygun maliyetli allerjen immünoterapinin mevcut olduğu dikkatle seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – J.B.; Design – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Supervision – J.B.; Resources – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Materials – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Data Collection and/or Processing – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Analysis and/or Interpretation – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Literature Search – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Writing Manuscript – J.B., A.A.Y., B.G., A.F.K., Ö.K.; Critical Review – A.A.Y., B.G., C.C., Ö.K., A.F.K., C.B., P.H., O.P., H.J.S., D.W., A.B., W.C., J.B.; Other – B.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. Clin Transl Allergy 2018;8:45. [CrossRef]
2. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. Clin Transl Allergy 2018;8:36. [CrossRef]
3. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. Clin Transl Allergy 2019;9:44. [CrossRef]
4. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health Policy 2018;122:4-11. [CrossRef]
5. Bousquet J, Addis A, Adcock I, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). Eur Respir J 2014;44:304-23. [CrossRef]
6. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. Clin Transl Allergy 2019;9:16. [CrossRef]
7. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). Clin Transl Allergy 2017;7:49. [CrossRef]
8. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. J Allergy Clin Immunol 2019;144:135-43. [CrossRef]
9. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. Am J Rhinol Allergy 2010;24:364-70. [CrossRef]
10. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 2016 Güncellemesi. Turkish Thoracic J 2016; 17(Suppl): 1-74.
11. Gurkan F, Davutoglu M, Bilici M, et al. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. Allergol Immunopathol (Madr) 2002;30:25-9.v [CrossRef]
12. Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, et al. Burden of rhinitis in children with asthma. Pediatr Pulmonol 2005;40:235-40. [CrossRef]
13. Gemicioglu B, Bayram H, Cimrin A, et al. Asthma control and adherence in newly diagnosed young and elderly adult patients with asthma in Turkey. J Asthma 2019;56:553-61. [CrossRef]
14. Civelek E, Soyer OU, Gemicioglu B, Sekerel BE. Turkish physicians' perception of allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy 2006;61:1454-8. [CrossRef]
15. Yorgancioğlu A, Kalayci O, Kalyoncu AF, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The Turkish perspective. Tuberk Toraks 2008;56:224-31.
16. Yorgancıoğlu A, Özdemir C, Kalaycı Ö, et al. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) achievements in 10 years and future needs. Tuberk Toraks 2012;60:92-7. [CrossRef]
17. Yorgancıoğlu AA, Kalaycı Ö, Cingi C, et al. ARIA 2016 executive summary: integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. Tuberk Toraks 2017;65:32-40. [CrossRef]
18. Yorgancıoğlu AA, Gemicioğlu B, Kalaycı Ö, et al. MASK (Mobile Airways Sentinel networK) in Turkey-the ARIA integrated mobile solution for allergic rhinitis and asthma multimorbidity. Tuberk Toraks 2018;66:176-81. [CrossRef]
19. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:682-8. [CrossRef]
20. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med 2016;375:2293-7. [CrossRef]
21. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76. [CrossRef]
22. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8. [CrossRef]
23. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:489-511. [CrossRef]
24. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. Allergy 2018;73:1622-31. [CrossRef]
25. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. Allergy 2018;73:1763-74. [CrossRef]
26. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2016;138:367-74. [CrossRef]
27. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. Clin Exp Allergy 2018;48:1640-53. [CrossRef]
28. Horak F, Bruttmann G, Pedrali P, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. Arzneimittelforschung 1988;38:124-8.
29. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:168-73. [CrossRef]
30. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in

the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med 2001;161:2581-7. [CrossRef]
31. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD) 2013.
32. "Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products", Food and Drug Administration, CDER. Available from: URL: http://wwwfdagov/cder/guidance/indexhtm. 2000.
33. Allergic Rhinitis: developping drug products for treatment. Guidance for industry.U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2016 Clinical/Medical Revision 1. Available from: URL: https://wwwfdagov/downloads/drugs/guidances/ucm071293pdf. 2016.
34. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? Allergy Asthma Proc 2009;30:595-604. [CrossRef]
35. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. Am J Rhinol 2007;21:499-503. [CrossRef]
36. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1726-32. [CrossRef]
37. Patel P, Roland PS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;137:918-24. [CrossRef]
38. Salapatek AM, Lee J, Patel D, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2011;32:221-9. [CrossRef]
39. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. Curr Med Res Opin 2006;22:151-7. [CrossRef]
40. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. Curr Med Res Opin 2008;24:1833-40. [CrossRef]
41. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2015;45:1346-55. [CrossRef]
42. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. Allergy 2019;74:1292-306. [CrossRef]
43. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. Clin Transl Allergy 2016;6:47. [CrossRef]
44. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. J Aging Res 2015;2015:682503. [CrossRef]
45. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. Curr Opin Pulm Med 2017;23:21-6. [CrossRef]
46. Pizzulli A, Perna S, Florack J, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2014;44:1246-54. [CrossRef]
47. Price D, Scadding G, Ryan D, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. Clin Transl Allergy 2015;5:39. [CrossRef]
48. Bousquet J, Murray R, Price D, et al. The allergic allergist behaves like a patient. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:741-2. [CrossRef]
49. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, et al. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ear Nose Throat J 2008;87:340-53. [CrossRef]
50. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008;122(2 Suppl):S1-84. [CrossRef]
51. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013;68:1102-16. [CrossRef]
52. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy 2017;47:856-89. [CrossRef]
53. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1282-9 e10. [CrossRef]
54. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. Allergy Asthma Proc 2013;34:301-11. [CrossRef]
55. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152:197-206. [CrossRef]
56. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152(1 Suppl):S1-43.
57. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. Clin Transl Allergy 2018;8:25. [CrossRef]
58. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy 2010;65:459-66. [CrossRef]
59. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:728-45. [CrossRef]
60. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. Allergy 2018;73:816-26. [CrossRef]
61. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-98.[CrossRef]
62. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy 2019; 74:2087-102. [CrossRef]
63. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int 2014;23:282-319. [CrossRef]
64. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. Allergy 2018;73:739-43. [CrossRef]
65. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy 2018;73:165-77. [CrossRef]

66. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. Health Econ 2004;13:437-52. [CrossRef]
67. 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 Technol Assess 2013;17:1-322. [CrossRef]
68. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
69. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. Allergy 2018;73:664-72. [CrossRef]
70. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. Allergy 2018;73:64-76. [CrossRef]
71. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008.
72. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Organ J 2016;9:33. [CrossRef]
73. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World Allergy Organ J 2015;8:29. [CrossRef]
74. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1711-26. [CrossRef]
75. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:401-5. [CrossRef]
76. Didier A, Malling HJ, Worm M, 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;120:1338-45. [CrossRef]
77. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, et al. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. Allergy 2013;68:252-5. [CrossRef]
78. Durham SR, Emminger W, Kapp A, 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;129:717-25. [CrossRef]
79. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol 2010;125:569-74. [CrossRef]
80. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. J Allergy Clin Immunol 2013;132:93-8. [CrossRef]
81. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. Respir Med 2013;107:361-7. [CrossRef]
82. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. Patient Prefer Adherence 2017;11:381-7. [CrossRef]
83. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. Clin Mol Allergy 2017;15:1. [CrossRef]
84. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, Immunotherapy, and RhinoconjunctivitiS (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2014;35:219-26. [CrossRef]
85. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. Curr Med Res Opin 2019;35:1027-31. [CrossRef]
86. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:205-13. [CrossRef]
87. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. Allergologie 2016;39:381-8. [CrossRef]
88. Kuehl BL, Abdulnour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. SAGE Open Med 2015;3:2050312115595822. [CrossRef]
89. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. J Asthma 2018;55:684-94. [CrossRef]
90. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. Allergy 2019;74:1219-36.
91. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014;69:708-18. [CrossRef]
92. Finlay I, Egner W. Allergy--will we ever meet the unmet need? J R Soc Med 2010;103:430-1. [CrossRef]
93. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. Allergy 2017;72:1297-305. [CrossRef]
94. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. Prim Care Respir J 2010;19(Suppl 1):S1-20. [CrossRef]
95. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. Prim Care Respir J 2007;16:16-21. [CrossRef]
96. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61(Suppl 82):1-20. [CrossRef]
97. Landi M, Meglio P, Praitano E, et al. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. Clin Mol Allergy 2015;13:15. [CrossRef]
98. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. World Allergy Organ J 2015;8:31. [CrossRef]
99. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J 2013;6:17. [CrossRef]
100. Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. Respir Med 2017;132:146-8. [CrossRef]
101. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:126-8. [CrossRef]
102. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy 2015;70:897-909. [CrossRef]
103. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). Available from: wms-GINA-2018-report-V13-002pdf. 2018.

104. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. Clin Transl Allergy 2018;8:13. [CrossRef]
105. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency. Available from: URL: https://mricts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf. 2016.
106. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. Allergy 2018;73:2352-63. [CrossRef]
107. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. Curr Treat Options Allergy 2018;5:275-90. [CrossRef]
108. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, 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 2018;141:529-38. [CrossRef]
109. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6. [CrossRef]
110. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:18-29. [CrossRef]
111. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozlowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Clin Transl Allergy 2017;7:43. [CrossRef]
112. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. Allergy 2018;73:505-10. [CrossRef]
113. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854-67. [CrossRef]