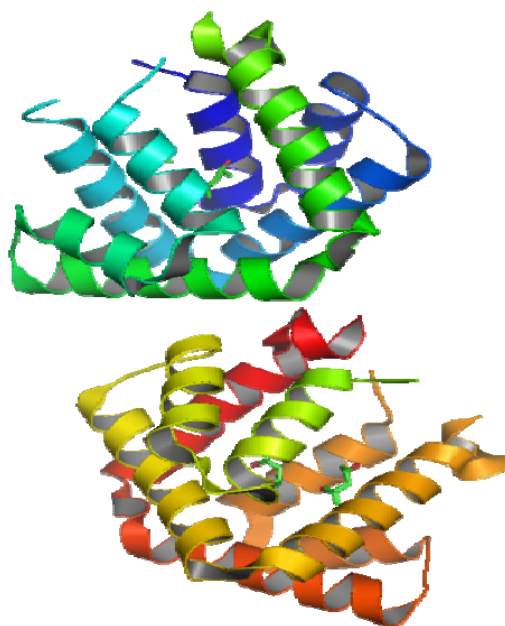


Hyposensibilisering med katteallergenekstrakter, en litteraturstudie



5. års oppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Julia Madeleine Martinsen – MK03

Veileder: Overlege/Førsteamanuensis Roald Bolle

Tromsø – vår/sommer 2008

Innholdsfortegnelse

•	Forside	1
•	Innholdsfortegnelse	2
•	Resymé	3
•	Introduksjon.....	4
•	Metoder.....	5
•	Resultat.....	7
	- Historikk.....	7
	- Fel d 1.....	8
	- Spesifikk Immunterapi, kliniske resultater.....	11
	- Praktisk utførelse.....	16
	- Kasuistikk	19
•	Diskusjon.....	22
•	Tabeller.....	26
•	Illustrasjoner.....	30
•	Referanser.....	32

Resymé

Denne litteraturstudien omhandler spesifikk immunterapi (SIT) med katteallergenekstrakter. Ved SIT (også benevnt ”hyposensibilisering” eller ”allergivaksine”) tilføres pasienten ett eller flere allergen over tid med formål å minske pasientens følsomhet ovenfor aktuelle allergen. SIT administreres subcutant (SCIT) eller sublingualt (SLIT)

Felint protein D 1 (Fel d 1) er vanligste årsak til immunresponsen mot katt. Det er et svært potent allergen grunnet sin unike struktur og størrelse.

Viktigste funn: SIT med katteallergenekstrakter er en effektiv behandling av allergi mot katt når behandlingen gjennomføres etter gitte retningslinjer. Fel d 1 har en lav molekylvekt i forhold til andre allergener. Dette gjør at Fel d 1 lett blir luftbåren og lett fester seg til overflater og stoffer for videre spredning til miljøer der katter aldri har oppholdt seg. Fel d 1 finnes overalt hvor folk ferdes, derav vil personer som er overfølsom for dette allergenet ofte kunne oppleve allergiske symptomer selv ved fravær av katt i området.

Hovedkonklusjon: Fel d 1 har flere egenskaper som gjør det til et svært potent allergen som vanskelig kan unngås i det daglige liv. SIT med (katte)allergenekstrakter er en behandling som bør tilbys en større andel selekterte pasienter på et tidligere tidspunkt i livet, både for å behandle grunnsykdommen og for å forebygge astma og andre allergier senere.

Introduksjon

Etter å ha tilegnet meg førstehånds kunnskap om hyposensibilisering som pasient over flere år, ønsket jeg å gjøre dette til min 5.årsoppgave. Jeg ønsket at denne oppgaven skulle oppleves som berikende og interessant, ikke som en plikt og nødvendighet. Jeg valgte derfor temaet hyposensibilisering med katteallergenekstrakter, et område i medisinen som er lite allment kjent.

Formålet med oppgaven er en litteraturstudie som tar for seg artikler som omhandler hyposensibilisering med allergenekstrakter. Fokuset ligger på Fel d 1, både som allergenekstrakt og dens svært interessante egenskaper som potent allergen og protein. Dette er for å tilegne meg større teoretisk kunnskap og forståelse for et felt innenfor medisin som har fanget min interesse.

Litteraturstudien baseres på artikler, Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon og personlige meddelelser. En representativ pasientkasuistikk ble valgt ut for å illustrere hvordan teori blir praksis.

Metoder

Artikler ble innhentet fra MEDLINE, Det norske legetidsskrift, Ugeskriftet og Läkartidningen. Søkeord som ble brukt ; Fel D1, Cat, Cat Allergy, SCIT/Subcutane immunotherapy, Sublingual Immunotherapy/SLIT, Specific Immunotherapy/SIT

Kriterier for artikkelutvalg:

1. Artiklene skal være skandinavisk og/eller engelskspråklig. Litteratur som har skandinavisk opphav vil prioriteres, ettersom dette vil være mer relevant.
2. Artiklene som inneholder stoff om hyposensibilisering med Fel D 1, både subcutant og sublingualt.
3. Artikler som omhandler proteinet Fel D 1 i sin helhet med og uten relevans til hyposensibilisering.
4. Artikler som omhandler Fel D 1 sin rolle og forekomst i miljøet og hva som kan forbygge dette.
5. Artikler som omhandler Fel D 1 sin rolle i sykdomsutvikling.
6. Ved artikler som sammenfatter flere allergener, skal fokus være på den delen av artikkelen som omhandler Fel D 1.

Personlig meddelelse ble innhentet fra: (i) Overlege/Førstemanuensis Roald Bolle (ii) En pasient som har gjennomført SIT med katteallergenekstrakt på Pediatrisk Poliklinikk i Tromsø (iii) ALK Abèllo, produsent og distributør av allergenekstraktene som brukes i Norge.

Praktisk veileder i Allergivaksinasjon ble brukt for å illustrere praktisk gjennomførelse av behandlingen.

Resultater

Historikk:

I 1873 var en lege kalt Blackley den første som assosierte gresspollen med høyfeber. Det skulle gå 30 år før hans forskning skulle videreføres til begynnelsen av allergibehandling med ekstrakter. I 1903 identifiserte William Dunbar et albumin fra en proteinfraksjon som utgjorde den aktive/reaktive delen av pollen. Han hadde også en teori om komplement deviasjon i serum hos personer med høyfeber. Han utførte eksperimenter med å tilføre pollenekstrakter i øyene til personer med høyfeber og graderte resultatene. Dunbar, som selv led av høyfeber, kom etter hvert i kontakt med den anerkjente Sir Almroth Wright. Wright var direktør av ”Inoculation Department” på St. Mary’s hospital i London og en pioner i immuniseringsfeltet. I samarbeid med Wright, ble Dunbar injisert med gresspollenekstrakt i behandlings- og forskningsøyemed, noe som resulterte i en alvorlig anafylaktisk reaksjon hos Dunbar.

Metoden ble skrinlagt, og det ble igangsatt mer forskning på St. Mary’s.

Under Wright jobbet to senere kjente personer: Leonard Noon og John Freeman. Noon presenterte i 1911 den første vitenskapelige artikkelen om allergivaksiner, kort etterfulgt av Freeman. Samme år ble verdens første allergologiske klinikk opprettet på St. Mary’s, hele 4 år før den første amerikanske klinikken.

I 1912 ble injeksjon av pollen akseptert som behandling av høyfeber. På den tiden hadde pasientene et fåtall mer eller mindre risikable medikamenter tilgjengelige for symptomlindring: Epinephrine, atropin, acetylsalisylsyre, eter, morfin og i ekstreme tilfeller også kokain. Efedrin ble ikke tilgjengelig før i 1924.

I 1923 begynte P. C. T. Barfod i Danmark å jobbe med allergenekstrakter, noe som senere skulle utvikle seg til å bli ALK-Abèllo slik vi kjenner det i dag. Dette allergenekstraktet, som fortsatt finnes utstilt i dag, er et hvitt pulver som inneholdt ekstrakt av gåsedun.

I Danmark i 1947 begynte den aller første produksjonen av allergivaksiner. Dette i regi av det som senere ville bli ALK-Abèllo.

I 1976 begynte det første arbeidet på å standardisere ekstrakter til bruk i behandlingen.

I 1990 ble den første sublinguale immunoterapibehandlingen tilgjengelig i de sørlige delene av Europa.

I 1998 ble det utformet en WHO-rapport som anbefalte SIT som behandling av allergiske tilstander.

I 2006-2008 ble Grazax, den første sublinguale tablett med ekstrakt av gresspollen, tilgjengelig.

40% av Norges befolkning har allergiske reaksjoner en eller flere ganger i livet. Mer alvorlige allergier finnes hos 10-20% av befolkningen. (Tall hentet fra Norges Astma og Allergiforbund) I dag behandles omtrent 6000 personer i Norge med SIT med allergenekstrakter. Hundre og femti av disse behandles med katteallergenekstrakt (personlig meddelelse, Roger Inbryn for ALK Abèllo Norge.) (1-4)

Felint Protein D 1

Felint Protein d 1 (Fel d 1) er et protein i secretoglobinfamilien (5). Det er et 17 kDa heterodimer med to disulfid-linkede peptidkjeder. Kjede 1 har 70 aminosyrer og kjede 2 har 90-92 aminosyrer (6). Til sammen gir dette et 35 kDa tetramerisk glycoprotein formet av to

heterodimerer (7) som er årsak til 90-95% av IgE-mediert immunrespons hos pasienter med allergi mot katt.(figur b) Fel d 1 har en struktur som er svært lik uteroglobin. Uteroglobin er et steroid-induserende cytokin-lignende molekyl med anti-inflammatorisk og immunmodulerende egenskaper (5,7). Steoider induserer og kontrollerer ekspresjonen av både uteroglobin og Fel d 1 på epitelceller. Det har blitt utarbeidet en teori at anti-Fel d 1 antistoffer kryssreagerer med uteroglobin, derav nedsetter de antiinflammatoriske egenskapene til uteroglobin. Hypotesen er at dette resulterer i en forverring av den allergiske sykdommen (8). Denne likheten forslår også at Fel d 1 innehar cytokin-lignende egenskaper som gjør det i stand til å modulere den immunologiske responsen (5). Uteroglobin sekreterer et humant protein kalt Clara Cell 16 (CC16). Hos mennesker produseres dette proteinet hovedsakelig i lungene. CC16 har en beskyttende mekanisme mot flere patogener og deltar i inflammasjonskontroll. Hos pasienter med allergisk rhinitt har det blitt funnet nedregulerte nivåer av CC16 (9,10). Det humane secretoglobingenet er lokalisert på kromosom 11. I samme region av kromosom 11 har det tidligere blitt foreslått en sammenheng med astma/bronkial hyperreaktivitet og atopiske lidelser (11). Fel d 1 har høy varmestabilitet, og viser kun 30% denaturering ved 60 minutter på 140 grader celsius (12).

Fel d 1 er som tidligere nevnt, et svært lite protein. Grunnet den lave molekylære vekten, kan proteinet holde seg luftbåren over lengre tid. Fel d 1 blir transportert rundt i luften av små partikler som er mellom 1-10 mikrometer i diameter. Derfor vil den minste forstyrrelse i innemiljøet gjøre Fel d 1 luftbåren i lengre tid. Analyser av husstøv viser at Fel d 1 finnes i store mengder i hus med katt(er) i. De største reservoarene finnes i polstrede møbler og tepper. Mindre, men likevel signifikante mengder finnes også i husstøv fra hjem der katter aldri har oppholdt seg. En annen karakteristisk egenskap er at disse partiklene kan feste seg til alle slags overflater som vegger og klær. Dette gjør at allergenet lett blir spredt til alle

samfunnets hjørner, som i skoler, kollektivtransport, og andre offentlige bygg som teoretisk sett ikke skal huse allergenet (13). Denne indirekte spredningen og forekomsten av Fel d 1 gjør at pasienter med overfølsomhet mot allergenet kan oppleve allergiske reaksjoner og symptomer når de oppholder seg i miljøer der det aldri har oppholdt seg katter. Gennaro D'Amato et al (14) viste at klær fra katteiere er en viktig distributør av Fel d 1 til kattefrie miljøer.

Det finnes flere myter, påstander og strategier om hvordan man reduserer Fel d 1 i private hjem og i nærmiljøet. Ved katteallergi hos en gitt katteier, ville det første og mest naturlige ville være å fjerne katten fra hjemmet. Det finnes ingen dokumenterte rapporter på effektiviteten og bedring av kliniske symptomer ved fjerning av katt fra hjemmet (6).

Undersøkelser viser at pasienter ofte er uvillige til å fjerne katten fra hjemmet, selv etter legens anbefaling. Flere pasienter ønsker å beholde sine dyr selv etter påvist allergi mot katt (15-16). Fjerning av Fel d 1 fra et kontaminert innendørs miljø må ofte skje med katten in situ. Intensive prosedyrer som kan taes i bruk er fjerning av polstrede møbler, vegg til vegg tepper, gulvtepper, pledd sammen med nedvasking av huset samt gå til innkjøp av semi-stasjonære luftfiltreringsapparater. Dette vil kunne fjerne en signifikant andel av Fel d 1, men aldri sanere det fullstendig (6). På bakgrunn av dette har det blitt utført en rekke studier på andre metoder for å Fel d 1 nivået ned. Liccardi et al (17) viste at Fel d 1 at kjemisk rens ("drycleaning") av ull-materialer reduserte Fel d 1 nivået signifikant, men fjernet det ikke fullstendig. Samtidig ble noen av testmaterialene som ikke var eksponert for katt forurenset med Fel d 1 under kjemisk rens. Euan R. Tovey et al undersøkte effektiviteten av vaskemiddel i fjerning av Fel d 1 og Der p 1 (husstøvmidd allergen) fra støv fra sengetøy (18).

Undersøkelsen viste at nesten alle allergener ble fjernet ved 5 minutter vask i 25 grader celsius vann, med eller uten såpe. En økning til 60 grader celsius viste en noe økning i

fjerning av Fel d 1 og denaturering av Der p 1. Charles V. et al (19) undersøkte effekten av vask av katt, Allerpet-C spray (kommersielt produkt som skal påføres kattens pels med en klut 1 gang per uke for å fjerne Fel d 1) og acepromazine (et narkosemiddel for katt som det er trodd skal nedsette produksjonen av Fel d 1) I følge deres resultater er ingen av disse metodene effektive til å redusere utskillelsen av Fel d 1 fra katt. Matthew S. Perzanowski et al undersøkte også Allerpet-C spray (20). I følge deres resultater er Allerpet-C spray like effektivt som å bruke en klut med vann, og fem ganger mindre effektivt enn å vaske hele katten. David B. Avner et al. (21) undersøkte forskjellige teknikker for vask av katt og kvantifiserte fjernede allergener fra katten og effekten det hadde på luftbåren Fel d 1. Deres konklusjon var at katter bærer store mengder Fel d 1 i pelsen, hvorav kun en liten del blir luftbåren (0,002 % / time) mens en større andel akkumuleres i tepper og møbler. Vask av katt vil fjerne signifikante mengder Fel d 1, men etter 1 uke er verdiene tilnærmet tilbake til utgangspunktet. Jose Jalil-Colome et al. undersøkte kjønnsforskjell i Fel d 1 produksjon hos katt (22). Deres resultat viste at hunnkatter produserer omtrent to tredjedeler Fel d 1 enn hannkatter. T. A. Platt Mills et al. (23) undersøkte den paradoksale effekten av å eie bl.a. katt. Som konklusjon viste det seg at det å eie bl.a. katt kan virke beskyttende mot utvikling av allergi. Sitat: "At a simple level, avoiding having a cat cannot be recommended as a method of preventing sensitization, since children living without an animal in the home are more likely to develop positive skin test responses to animal allergens. Furthermore, children who develop positive skin prick test responses or IgE antibodies are at increased risk of asthma whether they live in a house with an animal or not. [...] The new findings in relation to domestic animals provide an opportunity to understand the aspects of the allergic response that create risk for asthma; the mechanisms by which high exposure to a foreign protein (ie, the allergens in animal dander) can give rise to tolerance; and also, the factors that control the prevalence of allergic disease."

Spesifikk Immunterapi; Kliniske resultater.

I 1998 ble det utformet et WHO-dokument som skulle fungere som retningslinjer for SIT med allergenekstrakter (24). Det finnes flere artikler og undersøkelser på effekten av SIT, men målet i 1998 var å lage en konsensusrapport med hjelp fra leger og vitenskapsmenn som jobbet innenfor dette feltet verden over. En kort oversikt over resultatene:

- Så langt det er mulig skal det brukes standardiserte allergenekstrakter.

- Kontrollerte studier viser at SIT med allergenekstrakter er effektiv hos pasienter med allergi ovenfor bi- og vepsestikk, allergisk rhinitt/konjunktivitt og allergisk astma. Det ble funnet få studier som viste effektiviteten av SIT med katteallergenekstrakter.

- Dosering ble diskutert med tanke på forholdet mellom effekt og risiko for bivirkninger. For katt (og flere andre) ble en dose på 5-20 mikrogram anbefalt.

- Grunnet faren for anafylaksi, skal SIT med allergenekstrakter kun utføres av eller under oppsyn av en lege med tilstrekkelig erfaring.

- Indikasjoner for SIT med allergenekstrakter er reelle 1) når antihistaminer ikke fungerer på en tilfredsstillende måte, 2) når pasienten ikke ønsker å motta tradisjonell medikamentell behandling, 3) når medikamentene er opphav til uønskede bivirkninger, 4) når pasienten

uttrykker bekymring for langvarig medikamentell behandling, og 5) når pollensesongen er lang og pasienten er sensitiv ovenfor flere pollentyper.

- Ved katteallergi er førstehånds behandling å unngå allergenet. I samfunnet i dag har det vist seg å være vanskelig å fullstendig unngå å komme i kontakt med Fel d 1 selv i miljø der katter aldri har oppholdt seg (6). SIT med katteallergenekstrakter kan igangsettes når slik unngåelse ikke er praktisk mulig, som ved spesielle arbeidssituasjoner og når pasienten nekter å fjerne katten fra hjemmet.

- Varighet av behandlingen er vanligvis 3-5 år. Det er ennå ukjent hva den optimale behandlingstiden er. Man bør individualisere tiden for behandlingsstopp.

- De siste årene har det blitt undersøkt og utviklet andre måter å administrere allergener; nasal, sublingual og oral. Undersøkelser viser at nasal og sublingual immunoterapi med allergenekstrakter er et alternativ til SCIT. I 1998 fantes det ikke studier som verifiserte effekten og sikkerheten av oral SIT, og ble derfor ikke anbefalt. Sublingual Fel d 1 finnes i Europa, men er ikke tilgjengelig i Norge (personlig meddelelse, ALK-Abello Norge).

- Nye teknologier har utviklet nye typer allergener som bør undersøkes.

- Det er behov for mer forskning innen flere felt.

Det har vært gjort flere undersøkelser som har sett på effekten av SIT med katteallergenekstrakter.

Emilio Alvarez-Cuesta et al. i Madrid undersøkte i 1994 en placebo-kontroll, randomisert, dobbel-blind studie for å evaluere risiko/fordel kvotienten ved en vedlikeholdsdose på 13,2 µgram Fel d 1 (25). Ekstraktet var standardisert og kvantifisert med monoklonale antistoffer. Tjueåtte pasienter med hypersensitivitet (rhinokonjunktivitt og astma) mot katt deltok (14 placebo og 14 aktive). Pasientene ble behandlet med SCIT i 1 år. Før behandlingsstart og etter fullført behandling ble 2 subjektive (pasient egnevaluering og symptom-medikament score) og 4 objektive tester (prikktest, konjunktival provokasjonstest, metacholin bronkoprovokasjonstest og allergen bronkoprovokasjonstest) utført. I forhold til placebogruppen, viste den aktive gruppen viste forbedringer i alle subjektive og 3 av 4 objektive tester etter 1 års behandling. Metacholin bronkoprovokasjonstesten viste seg ikke å være statistisk signifikant.

Gunilla Hedlin et al. (Stockholm, Sverige/Hørsholm, Danmark) presenterte i 1995 en langtids oppfølging av pasienter som mottok 3 års katt eller hund SCIT behandling (26). Subjektive (pasientenes egenrapport) og objektive (IgE serumverdi og histamin bronkialprovokasjonstest) tester ble utført før oppstart av behandling, etter fullført behandling og 5 år etter fullført behandling. Resultatene for pasientene som ble behandlet mot katteallergi viste at pasientenes egen evaluering av astmasymptomer korrelerte med histamin bronkialprovokasjonstest (BHR). BHR viste en fortsatt økt toleranse for Fel d 1. Spesifikk serum-IgE var fortsatt lave.

V. A. Varney (Southampton, UK) undersøkte i 1997 effektiviteten av SIT med katteallergenekstrakt (27). Tjueåtte pasienter med hypersensitivitet mot katt ble oppdelt i en aktiv gruppe (n=13) og en placebogruppe (n=15). Effektiviteten ble målt ved objektiv symptom-score og PEF før og etter kontakt med katter i et katterom, prikktest og konjunktival

provokasjonstest. I denne undersøkelsen fant man signifikant forbedring i alle parametre hos den aktive gruppen.

Jérôme Pène et al. (Montpellier, Frankrike) undersøkte i 1998 om SIT med Fel d 1 peptider nedsatte utskillelsen av IL-4 i humane T-celler (28). 31 pasienter ble inndelt i 4 grupper: En placebogruppe (n=6) og 3 aktive grupper (Lavdose; 7,5 µgram Fel d 1, medium dose; 75 µgram Fel d1 og høydose; 750 µgram Fel d 1) Effektiviteten ble målt ved bronkial provokasjonstest (BPT), Fel d 1-spesifikk serum-IgE og in vitro produksjon av IL-4 og IFN γ . I denne undersøkelsen fant man ut at medium- og høydosegruppene hadde signifikant bedre resultat ved BPT. IL-4 nivåene til høydosegruppen ble signifikant redusert. IFN γ , IgE og IgG nivåer i serum var uforandret i alle gruppene. Det ble konkludert med at det var ingen korrelasjon mellom forbedring i BPT og produksjon av IL-4.

Penelope A. Ewbank et al. (Denver, USA) gjorde i 2002 en placebo-kontroll, dose-respons studie med SIT med standardisert Fel d 1 (29). Dette var for å belyse spørsmålet om optimal vedlikeholdsdose. Undersøkelser i forkant viste at flere klinikker i USA ikke brukte den anbefalte vedlikeholdsdosen på 15 µg. Tjueåtte personer ble delt inn i 4 grupper med n=7; En placebogruppe og 3 aktive grupper som mottok en vedlikeholdsdose med hhv 0,6 µg/3,0 µg/15 µg Fel d 1. Effektiviteten ble målt ved hjelp av prikktest, serumspesifikk IgE og IgG4, nasal provokasjonstest med påfølgende måling av mRNA, IL-4, IL-5 og IFN γ og in vitro Fel d 1 stimulering av lymfocytter med påfølgende måling av IL-4, IL-5 og IFN γ . Resultatet viste signifikant dose-repons resultat ved prikktest, spesifikk serum IgG4 og in vitro lymfocytstimulering. Det viste seg at 15 µg Fel d1 gav den mest konsekvente immunologiske responsen og ser ut til å være den best klinisk egnede vedlikeholdsdosen.

I den senere tid har det blitt utført en rekke kliniske SCIT-studier som tar i bruk kortere Fel d
1 peptider. Der har det blitt funnet en signifikant reduksjon i senfasereaksjoner sammen med
en reduksjon i T-celle proliferasjon, Th2 cytokiner og IFN- γ med en økning i IL-10 (30).

Praktisk utførelse

I Norge har man utarbeidet et kvalitetssikringsdokument for utførelse av SIT/SCIT; ”Praktisk
veileder i allergivaksinasjon” (31). I dette avsnittet er all tekst referert fra dette dokumentet
om intet annet er oppgitt.

Kvalitetssikringsdokumentet ble utgitt i 2002 med ”Hensikt å gi praktiske retningslinjer for
sikker behandling, dokumentasjon og oppfølging i en felles norsk protokoll.”

Ansvarsforholdet i behandlingen påfaller avdelingslege/seksjonsoverlege/ privatpraktiserende
spesialist eller annen kompetent lege som har tilstrekkelig erfaring og opplæring i faget. Selve
behandlingen kan utføres av lege eller sykepleier med tilstrekkelig erfaring og kunnskap om
faget i samarbeid og tilstedeværelse med ansvarlig lege. Behandlingen må foregå i egnede
lokaler der det bør legges til rette for åpen kommunikasjon mellom personalet og pasienten
for god overvåkingen i etterkant av injeksjon. Grunnet faren for anafylaktiske reaksjoner må
det være umiddelbar tilgang til akuttrom minuminsutrustning (tabell I) for behandling av
dette.

Primærhelsetjenesten kan bistå i vedlikeholdsbehandlingen når det er hensiktsmessig. Ved dette må primærlege og personalet ha tilstrekkelig opplæring og pasienten kommer til årlig oppfølging ved poliklinikk/spesialist som startet behandlingen.

Indikasjoner for oppstart av SIT ved (hunde-, midd- og) katteallergi er 1) der pasienten ikke oppnår tilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak. 2) har behov for regelmessig steroidbehandling. For andre indikasjoner, se tabell II. For kontraindikasjoner, se tabell III. For virkningsmekanismer, se tabell IV

Før oppstart av SIT må det gjøres en god allergologisk utredning (Tabell V). Blodtrykk, puls og hjerterytme bør være registrert. Sanering av allergener bør gjennomføres så langt som praktisk mulig. Pasienten bør også forhindre unødvendig eksponering mot aktuelle allergen i behandlingsperioden. Det er nødvendig med god pasientinformasjon (Tabell VI).

Behandlingen påløper mellom 3 og 5 år, og pasientcompliance bør vurderes i forhold til pasientens nåværende og fremtidige livsstil. God pasientinformasjon øker sikkerhet og compliance.

Det finnes to typer allergenekstrakter for bruk i Norge: 1) Vannløselig ekstrakt (Aquagen-SQ): Frysetørket ekstrakt for hurtige oppdoseringsregimer. 2) Depotekstrakt (Alutard SQ): Aluminiumhydroksid-presipiterte ekstrakter for kluster og konvensjonelle behandlingsregimer.

Standardisert katteallergenekstrakt er tilgjengelig i begge typer. Allergenekstraktene skal oppbevares i kjøleskap og har en holdbarhet på 6 måneder etter åpning. Ekstraktet klargjøres og trekkes opp av sykepleier etter leges ordinasjon og injiseres dypt subkutant (Figur 1).

Behandlingsprinsippet ved SCIT består av repeterte subkutane injeksjoner, der det skilles mellom oppdoseringfase og vedlikeholdsfase. Det finnes 3 forskjellige regimer for oppdosering: Hurtigregime, Klusterregime og Konvensjonelt regime. Det er anbefalt at klusterregime benyttes som standard regime i Norge (Tabell VII). Ved katteallergi kan oppdosering foregå året rundt.

Før injeksjonen gis, skal sikkerhetsprosedyrer gjennomgås og pasientens tilstand kontrolleres. Veilederen inneholder en detaljert oversikt over flere aktuelle variabler (tidsoverskridelse, infiltratstørrelse, sykdom, bivirkninger, allergeneksponering, astma) som assisterer personalet i fastsettelse av dagens dose. Etter injeksjonen skal pasienten overvåkes i minimum 30 minutter. Pasientene må instrueres i å ta kontakt med personalet umiddelbart ved tidlige tegn på systemiske bivirkninger. Det skal være lav terskel for adrenalininjeksjon ved mistanke om begynnende anafylaktisk sjokk. Etter 30 minutter skal injeksjonsstedet undersøkes (infiltratdiameter måles) og lungefunksjon måles tre gang. (PEF) En undersøkelse fra USA, som ble publisert i 2004, kunne melde om fatale reaksjoner ved 1 per 2,5 millioner injeksjoner med 3,4 dødsfall per år. (32)

Vedlikeholdsbehandlingen starter når toppdosen i aktuelle regime eller høyeste tolererte dose er oppnådd. For katt (og andre inhalasjonsallergener) er toppdose vanligvis 100 000 SQ-E (tabell VII). Fel D 1 er et potent allergen, og enkelte pasienter klarer ikke å nå standard toppdose (Personlig meddelelse, Roald Bolle) Overgangen mellom oppdoseringfasen og vedlikeholdsfasen skjer ved at vedlikeholdsdosen gis ved gradvis økende intervaller inntil et intervall på 8+/- 2 uker er oppnådd.

Etter at toppdosen er oppnådd, anbefales det at behandling med katteallergenekstrakter (og andre inhalasjonsallergener) pågår i 3 år. Det er bevist at det er en klar sammenheng mellom toppdose, behandlingstid og den langvarige effekten av behandlingen. Ved dårlig pasientcompliance, manglende effekt eller vedvarende systemiske bivirkninger bør man vurdere å avslutte behandlingen på et tidligere tidspunkt.

Kasutistikk

Pasienten (kvinne, født 1958) som gjennomgikk SIT med katteallergenekstrakter fra 2002/2003 til 2007.

Pasienten vokste opp på gårdsbruk sammen med foreldrene og 3 søstre. Ingen av foreldrene hadde astma eller allergi. Alle søsknene har allergi, hvorav en har uttalt astma helt fra barnsalder og en annen har høysnue. Alle søsknene reagerer på katt. Pasienten har diagnosen astma, men bruker ingen faste medikamenter i dag. Hun opplever tungpust når hun utsetter seg for allergener hun er overfølsom mot. Har milde reaksjoner på enkelte matvarer, som nøtter og eple.

Pasienten forteller at foreldrene ble anbefalt av legen å kvitte seg med familiens katt da hun var spedbarn, ettersom hun hadde noe som i ettertid kan tenkes å være atopisk eksem. Pasienten selv ble ikke bevisst på sin egen allergi ovenfor katt før i 15-årsalderen. Hun hadde en lærer på skolen og en venninne som eide katt. I løpet av 20-årene utviklet hun astmatiske symptomer, spesielt ved kontakt med venninnens katt. Hun brukte da ingen medisiner, men unngikk katt så langt det lot seg gjøre.

I 2000-2001 var hun og hennes familie bosatt i Frankrike. Nærområdet rundt boligen var hjem til en rekke hunder og katter. Pasienten begynte dette året å oppleve en økende grad av nattlig hoste.

Ved hjemkomst til Norge bosatte familien seg i et bofellesskap. Nærmeste nabo anskaffet seg katt. Denne katten oppholdt seg mye rundt pasientens bolig og bofellesskapets fellesområder, og klarte ved enkelte tilfeller å komme seg inn i pasientens bolig (bl.a. soverommet) via åpne vinduer. I tillegg til denne eksponeringen, delte pasienten kontor på jobben sammen med en kollega som hadde katt hjemme. Hun ble derav eksponert for Fel d 1 store deler av døgnet.

Hennes nattlige hoste tiltok. Hun følte seg utmattet, tyngre i pusten, hadde nedsatt almenntilstand og rhinokonjunktivitt. Hun ble sendt til Pediatrisk poliklinikk for allergiutredning med prikktest og blodprøver. Spesifikk IgE for katt viste seg å være kraftig forhøyet.

Hun ble i utgangspunktet behandlet med Ventoline, Flutide og Aerius, etter hvert også Serevent.

Etter en lang og tøff prosess kvittet naboen seg med katten. Pasienten hadde fortsatt symptomer, spesielt på arbeidsplassen. Det var ikke mulig å tilrettelegge forholdene på jobben slik at hun kunne få sitt eget kontor. Det ble da bestemt at det skulle igangsettes SIT med katteallergenekstrakter.

Spesifikk immunterapi ble stratet opp i hendhold til Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon. Klusteregime, der man tok sikte på å komme opp i full dose, 100 000 SQ en heter i løpet av syv uker med en ukes intervall for deretter å øke intervallet til 2-4-6 uker og så fortsette hver 6.-8. uke i til sammen tre år.

På grunn av symptomer hos pasienten med generelt ubehag og anamnese på suspekt bronkialkonstriksjon og hyperreaktivitet i både øvre og nedre luftveier, brukte man cirka 30 prosent lengre tid enn gjennomsnittet for å komme opp i full dose. Det kom aldri anafylaksisuspekterte episoder. Etter hvert som behandlingsforløpet skred frem, rapporterte hun gradvis økende toleranse for katteeksponering.

Pasienten ble behandlet i over 3 år. Hun har merket en god subjektiv forbedring av symptomene. Under forløpet sluttet hun å hoste, deretter kunne hun seponere medikamentene. Etter cirka 2 år kunne hun overnatte hos nære slektninger med katt uten plagsomme symptomer. Hun kan nå jobbe sammen med kollegaer som eier katt uten besvær. Ved lengre direkte eksponering opplever hun sliming og hoste. Under denne tidsperioden har pasienten også flyttet til ny bolig.

Diskusjon

I forhold til forekomsten av astma og allergi i samfunnet, er SIT med allergenekstrakter en behandling som ikke forekommer særskilt ofte. Med tanke på hvilken kostnad pasienter med allergi og astma påfører samfunnet, er det mulig at SIT med allergenekstrakter vil være kostnadseffektivt? Fel d 1 er et svært potent allergen som lett vil forårsake allergi hos disponerte individer og som vanskelig lar seg fjerne eller unngå. Grunnet Fel d 1's potens som allergen, er SIT med (katte)allergenekstrakter en behandling som bør tilbys en større andel selekterte pasienter på et tidligere tidspunkt i livet, både som behandling av grunnsykdommen og for å forebygge utvikling og/eller forverring av astma og utvikling av andre allergier senere i livet.

SIT med allergenekstrakter er en behandling som har eksistert i snart 100 år (3). Grunnprinsippet er uendret, men det jobbes stadig med å utbedre allergenekstraktene for å gi en bedre effekt og samtidig gi mindre bivirkninger (33). Selv om forskningen på nye varianter av allergenekstrakter virker lovende, vil det ta lang tid før de kan tas i bruk. ALK Abellø Norge fortalte at allergenekstraktene som ble brukt i deres produkter var standardiserte og har vært like i mange år. Et nytt allergenekstrakt ville ikke bli tilført deres eksisterende produkt, uten å skape et helt nytt produkt. (personlig meddelse Roger Inbryn, ALK-Abellø Norge)

Som nevnt i WHO-rapporten (24), er immunoterapi effektiv i behandlingen av ikke bare den allergiske sykdommen i seg selv, men også for å minske symptomer på allerede oppstått astma og forebygge utvikling av astma og andre nyoppståtte allergier senere i livet. For en gruppe pasienter vil dette være med på å skape en betydelig økt livskvalitet som ung voksen/voksen, ettersom astma og allergi er en fysisk og psykisk belastende lidelse.

Hyposensibilisering av barn og unge gir oss en mulighet for muligens å forbedre deres fremtid.

Kasuistikken som ble presentert i denne oppgaven er et godt eksempel på pasientgruppen som trenger denne type behandling. Pasienten var kommet i en situasjon hjemme og på jobb der medikamentell behandling og saneringstiltak var ikke tilstrekkelig. Hennes symptomer påvirket livskvaliteten hennes betydelig. Pasienten var også bekymret for de store mengdene medisiner hun brukte hver dag. Dette gjorde det riktig å igangsette behandling.

Pasienten gav uttrykk for å være svært fornøyd med behandlingen, tross i oppstartsproblemer. Kost/effekt ratio for denne pasienten i kroner og øre kan tenkes å gå i samfunnets favør ettersom pasienten hadde mulighet til å seponere alle medikamentene som følge av behandlingen. Livslang medikamentell behandling og oppfølging fra primærlege og spesialist er svært kostbart. Hva utkommet hadde blitt for pasienten selv personlig og jobbmessig om denne behandlingen ikke ble igangsatt, blir kun spekulasjoner, men det kan tenkes at det ville ha blitt svært problematisk.

Fel d 1 er som tidligere nevnt et svært potent allergen som vanskelig kan unngås. Det var ingen studier å oppspore om primærlegers viten om Fel d 1 og hyposensibilisering. Jeg kan anta at den gjennomsnittlige primærlege ikke har tilstrekkelig viten om Fel d 1 og effekten av behandlingstilbudet med hyposensibilisering. Pasienter med allergiske plager som har fått påvist høy titer av spesifikk IgE mot Fel d 1 bør informeres og veiledes godt for å optimalisere medikamentell behandling og for å gjøre riktige tiltak hjemme og på jobb. Økt viten hos lege og pasient om Fel d 1's egenskaper, spesielt i innemiljø, vil mulig kunne hjelpe flere pasienter til å forbedre sin allergi. Et eksempel ville være familien som nylig har

omplassert katten sin grunnet barnas astma og allergi. Som nevnt i tidligere viste en undersøkelse vil effekten av kun å fjerne katten fra hjemmet være begrenset (6). Familien bør informeres om kilder i hjemmet som fortsatt kan inneholde store mengder Fel d 1; Stoffsofa, senger, dyner, puter, teppegulv, tepper, gardiner og lignende. Vask i vann med eller uten såpe på 25 grader (6) har vist å fjerne store mengder Fel d 1. Et lite ressurskrevende tiltak vil være å vaske alle mulige overflater og stoffer. Nytt innkjøp av større møbler vil være kostbart, men vil kunne minske barnas symptomer. Ved å øke primærlegers viten om slike enkle tiltak, vil flere allergiske personer kunne få hjelp.

Det finnes en rekke praktiske implikasjoner ved SIT med (katte)allergenekstrakter. Det er en kostbar og tidsmessig omfattende behandling som bør foregå innenfor rammer som per i dag ikke kan tilbys over hele landet. Kost/effekt ratio er ikke fullstendig klarlagt, men behandlingen i seg selv er kostbar. Med dagens nedskjæringer i helsesektoren, vil det være naturlig å anta at slik behandling ikke blir prioritert før det blir konkludert med en gunstig kost/effekt ratio. Pasientcomplicane på slik tidsmessig omfattende behandling er ikke alltid like god. Behandlingen er heller ikke ufarlig. Systemiske reaksjoner og påfølgende dødsfall forekommer, men er dog sjeldne. Det forekommer 1 dødsfall per 2,5 millioner injeksjoner. (32) Disse tallene kommer fra USA. Som nevnt tidligere, følges ikke alltid protokollen med sikkerhetsprosedyrer og dosering som er utarbeidet av WHO i USA. Grunnet dette vil det være å anta at risikoen for alvorlige systemiske reaksjoner og død være lavere i Norge. Ved å følge "Praktisk Veileder for Allergivaksinasjon" vil risikoen for alvorlige systemiske reaksjoner og død være minimale.

Selv etter 100 år står mange spørsmål ubesvarte. WHO-rapporten (24) belyser mange viktige punkter som bør forskes på i fremtiden. De nevner SLIT som et viktig felt. Mine tanker rundt

SLIT er at denne behandlingen muligens kan ha en bedre kost/effekt ratio enn SCIT, sett at SLIT viser seg å være minst like sikkert og effektivt som SCIT. Behandlingen foregår for det meste i pasientens eget hjem, uten å forbruke like mye ressurser som SCIT. Behandlingen, uansett administrasjonsmåte, bør beholde eller øke sin sikkerhet og effektivitet, samtidig som den bør være mer tilgjengelig, brukervennlig og billigere. Å fokusere forskningen på dette vil belyse mange av problemstillingene WHO-rapporten legger vekt på.

Tabeller

Tabell I. Hentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon.

1. akuttbrett med:
 - adrenalin til subkutan (1 mg/ml = 0,1 %) og intravenøs (0,1 mg/ml = 0,01 %) injeksjon
 - β -2-agonister administrert ved forstøverapparat, dosespray med spacer eller pulverinhalator
 - glukokortikosteroider til per oral og/eller intravenøs administrasjon
 - antihistaminer til per oral og/eller intravenøs administrasjon
 - eventuelt også leukotrienreceptorantagonister til per oral administrasjon
 - kanyler og sprøyter for injeksjon av legemidler
2. tilgang på personell som kan behandle anafylaktiske reaksjoner.

Indikasjoner for SIT

Bi- og vepseallergi

Indikasjonsstillingen ved alvorlige reaksjoner på insektstikk er:

SIT skal tilbys

- barn og voksne med generelle reaksjoner som omfatter respirasjons- og sirkulasjonsorganene

SIT kan tilbys

- voksne med generell reaksjon i form av urtikaria, særlig ved kjent eller mistenkt hjertesykdom (kardiosklerose mm)

Luftveisallergi

Følgende hovedregler er veiledende for indikasjonsstillingen ved luftveisallergi:

SIT kan tilbys ved:

A. Tre- og gresspollenallergi

- der pasienten ikke oppnår tilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak og optimal anti-inflammatorisk behandling
- der pasienter med rino-konjunktivitt begynner å få et innslag av bronkial hyperreaktivitet/astma
- for å redusere risiko for utvikling av astma hos barn med rino-konjunktivitt
- for å redusere risiko for sensibilisering mot flere allergener

B. Hunde-, katte- og middallergi

- der pasienten ikke oppnår tilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak og
- har behov for regelmessig steroidbehandling

Andre allergier

I sjeldne tilfeller kan det være indikasjon for SIT ved andre allergier, f. eks. i jordbruk og dyrehold, veterinærtjeneste mm.

Tabell II. Innhentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon.

Kontraindikasjoner mot SIT

Følgende tilstander og situasjoner kan representere forskjellige grader av kontraindikasjon mot SIT og må vurderes nøye i det enkelte tilfelle:

- Alvorlige hjerte- karsykdommer
- Alvorlig atopisk dermatitt eller astma som ikke er under kontroll
- Mangeårig astma med irreversible forandringer i bronkiene
- Andre alvorlige lungesykdommer
- Immunologiske sykdommer
- Malignitet
- Barn under 5 år
- Svangerskap
- Behandling med β -receptorblokker
- Dårlig pasientcompliance

Tabell III Innhentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon.

Virkningsmekanismene ved SIT er i løpet av de siste årene gradvis blitt bedre kartlagt. Slik har en nå gode holdepunkter for at SIT:

- reduserer mastcellers og basofile granulocytters evne til frigjøring av histamin og andre mediatorer ved allergen stimulering. Derved dempes inflammasjonsresponsen, pasienten blir klinisk bedre og følsomheten overfor allergen målt med hudtest, provokasjonsforsøk og histaminfrigjøringstest minker.
- påvirker IgE syntesen bl.a. ved at produksjonen av IL-12 øker. Derved forskyves balansen fra Th-2 lymfocytter (som produserer IL-4, IL-13 m. fl.) til Th1-lymfocytter (som produserer IFN- γ). Den påfølgende langsiktige senkingen av IgE-nivået i serum, etter en forbigående initial stigning, kan være en forklaring på langtidseffekten av SIT.
- fører til stigning av IL-10. Det kan redusere T-cellenes reaktivitet på allergen *in vitro* (dvs. T-celleenergi) og er en annen mulig forklaring på effekten av SIT (9).

Tabell IV. Innhentet fra praktisk Veileder i Allergivaksinasjon.

Pasientinformasjon før oppstart av SIT:

1. hvor ofte han/hun skal møte under oppdosering og vedlikeholdsbehandling
2. hvor lang tid hvert besøk beregnes å ta
3. at astmasykdom skal være godt regulert
4. unngå eksponering for kjente/sensibiliserende allergener dagene før injeksjon
5. injeksjon gis ikke ved infeksjonssykdom
6. forordnet antiallergisk/antiastmatisk medikasjon skal opprettholdes
7. hvordan bivirkninger/allergiske reaksjoner ytrer seg og hvordan de behandles
8. melde fra umiddelbart hvis symptomer på allergisk sykdom opptrer
9. observasjon i minimum en halv time etter hver injeksjon
10. kontroll av injeksjonssted og lungefunksjon før pasienten forlater poliklinikken
11. unngå større fysiske anstrengelser injeksjonsdagen
12. notere senreaksjoner etter injeksjonen
13. kontakte ansvarlig lege eller nærmeste legevakt ved alvorlige senreaksjoner

Tabell V. Innhentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon

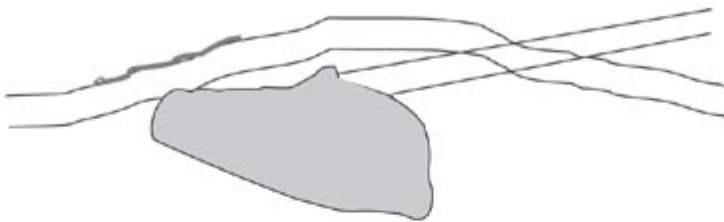
Klusterregime						
Hetteglass	Biologisk styrke	Injeksjon	Dag	Uke	Volum	Dose
Nr	SQ-E/mL	Nr	nr	nr	mL	SQ-E
1	100	1	1	1	0,1	10
2	1000	2	1	1	0,1	100
3	10 000	3	1	1	0,1	1 000
3	10 000	4	8	2	0,2	2 000
3	10 000	5	8	2	0,2	2 000
3	10 000	6	15	3	0,5	5 000
3	10 000	7	15	3	0,5	5 000
4	100 000	8	22	4	0,2	20 000
4	100 000	9	29	5	0,4	40 000
4	100 000	10	36	6	0,6	60 000
4	100 000	11	43	7	1,0	100 000

Tabell VI. Innhentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon.

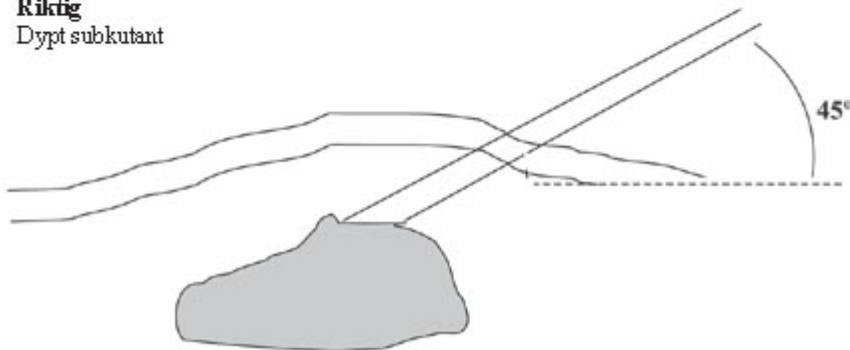
Illustrasjoner

Dyp subkutan injeksjonsteknikk ved SCIT:

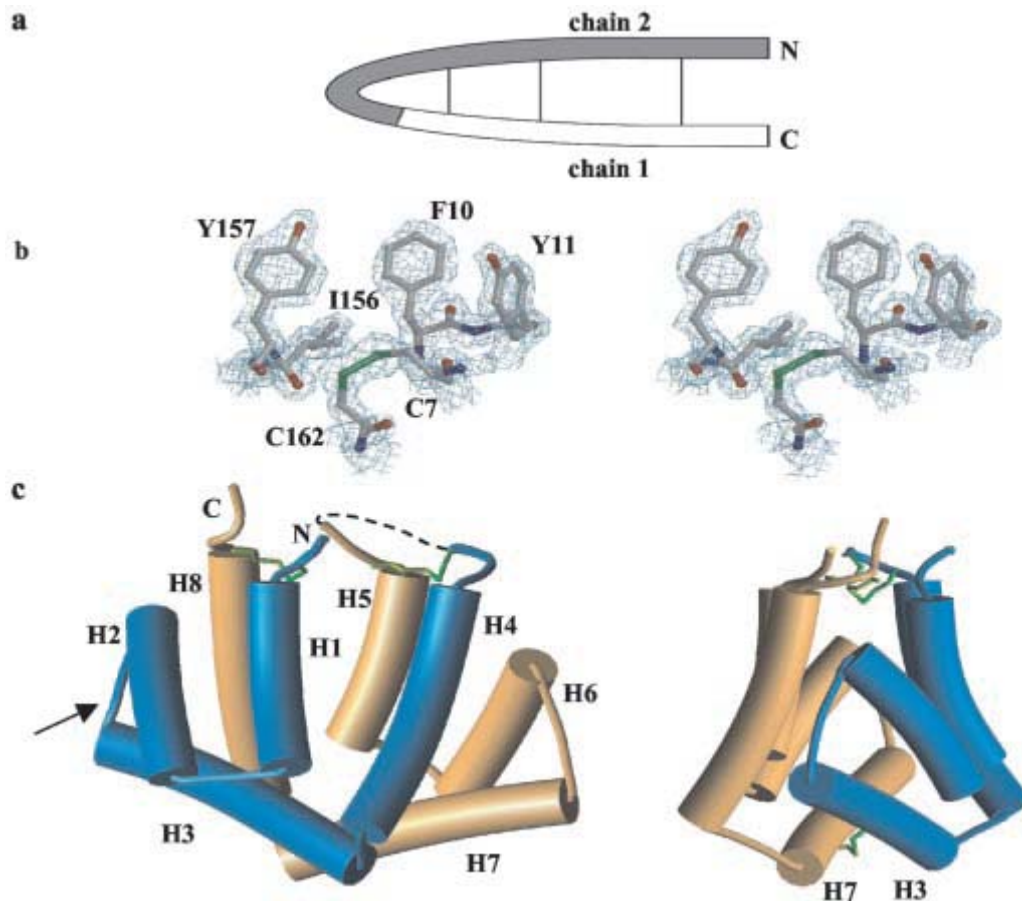
Galt
Overflatisk



Riktig
Dypt subkutan



Figur 1. Innhentet fra Praktisk Veileder i Allergivaksinasjon



Overall structure of Fel d 1. *a*, arrangement of chain 2 and 1 in recombinant Fel d 1. *b*, stereo view of a representative portion of the refined $2F_o - F_c$ electron density map of Fel d 1, contoured at 1.5 σ . The disulfide bond between residues Cys-7 and Cys-162 is colored in *green*. *c*, schematic diagram of the Fel d 1 monomer. The monomer is displayed from two different orientations, with a rotation of about 90° around the vertical axis. The helices corresponding to chains 2 and 1 are colored in *blue* and *gold*, respectively. The *dotted line* indicates the disordered loop (residues 75 to 92). The three disulfide bridges that link chains 1 and 2 are displayed in *green*

Figur 2. Innhentet fra The Crystal Structure of the Major Cat Allergen Fel d 1, a Member of the Secretoglobin Family (b)

Referanser

(1) Noon and Freeman on prophylactic inoculation against hay fever.

Murray Dworetzky, Sheldon G. Cohen

The Journal of Allergy and Clinical Immunology

May 2003 (Vol. 111, Issue 5, Pages 1142-1144)

(2) <http://www.alk-abello.com/NO/Allmennhet/OmALK/Pages/Welcome.aspx>

(3) Noon L., Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1;1572-3

(4) Freeman J., Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic injections of pollen vaccine.

Lancet 1911;2;814-7

(5) Liselotte Kaiser, Hans Grönlund, Tatyana Sandalova, Hans-Gustaf Ljunggren, Marianne van Hage-Hamsten,

Adnane Achour, Gunter Schneider

The Crystal Structure of the Major Cat Allergen Fel d 1, a Member of the Secretoglobulin Family. *J. Biol. Chem.*,

Vol. 278, Issue 39, 37730-37735, September 26, 2003

(6) Gennaro Liccardi et. al

Focus on Cat Allergen (Fel d 1): Immunological and Aerodynamic Characteristics, Modality of Airway

Sensitization and Avoidance Strategies.

Int Arch Allergy Immunol 2003;132:1-12

(7) Liselotte Kaiser et. al

Structural Characterization of the Tetrameric form of the Major Cat Allergen Fel d 1.

J. Mol. Biol. (2007) 370, 714-727.

- (8) Zhang Z. Kim SJ. Chowdhury B. Wang J. Lee YC. Tsai PC. Choi M. Mukherjee AB. Interaction of uteroglobin with lipocalin-1 receptor suppresses cancer cell motility and invasion. [Journal Article. Research Support, N.I.H., Intramural] *Gene*. 369:66-71, 2006 Mar 15.
- (9) Pilon, A. L. (2000) Rationale for the development of recombinant human CC10 as a therapeutic for inflammatory and fibrotic disease. *Ann. N Y Acad. Sci.* 923, 280-299
- (10) Benson M., Jansson L. Adner M. Luts A. Uddman R. Cardell LO. Gene profiling reveals decreased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in nasal fluid cells from patients with intermittent allergic rhinitis. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Clinical & Experimental Allergy*. 35(4):473-8, 2005 Apr.
- (11) Doull IJ. Lawrence S. Watson M. Begishvili T. Beasley RW. Lampe F. Holgate T. Morton NE. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 153(4 Pt 1):1280-4, 1996 Apr
- (12) Cain G. Elderfield AJ. Green R. Smillie FI. Chapman MD. Custovic A. Woodcock A. The effect of dry heat on mite, cat, and dog allergens. [Journal Article] *Allergy*. 53(12):1213-5, 1998 Dec
- (13) Custovic A. Simpson A. Pahdi H. Green RM. Chapman MD. Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Thorax*. 53(1):33-8, 1998 Jan.
- (14) D'Amato G. Liccardi G. Russo M. Barber D. D'Amato M. Carreira J. Clothing is a carrier of cat allergens. [Comparative Study. Journal Article] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 99(4):577-8, 1997 Apr.
- (15) Coren S. Allergic patients do not comply with doctors' advice to stop owning pets. [Letter] *BMJ*. 314(7079):517, 1997 Feb 15

- (16) Herring S. McGeady SJ. Jones JD. Mansmann HC Jr. The maintenance of pets in allergic families. I. A survey of health beliefs. [Journal Article] *Annals of Allergy*. 46(1):24-9, 1981 Jan.
- (17) Liccardi G. Russo M. Barber D. Gilder JA. Di PF. Parmiani S. D'Amato M. D'Amato G. Efficacy of dry-cleaning in removing Fel d 1 allergen from wool fabric exposed to cats. [Journal Article] *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 88(3):301-5, 2002 Mar.
- (18) Tovey ER. Taylor DJ. Mitakakis TZ. De Lucca SD. Effectiveness of laundry washing agents and conditions in the removal of cat and dust mite allergen from bedding dust. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 108(3):369-74, 2001 Sep.
- (19) Klucka CV. Ownby DR. Green J. Zoratti E. Cat shedding of Fel d I is not reduced by washings, Allerpet-C spray, or acepromazine. [Comparative Study. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 95(6):1164-71, 1995 Jun.
- (20) Perzanowski MS. Wheatley LM. Avner DB. Woodfolk JA. Platts-Mills TA. The effectiveness of Allerpet/c in reducing the cat allergen Fel d 1. [see comment]. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 100(3):428-30, 1997 Sep.
- (21) Avner DB. Perzanowski MS. Platts-Mills TA. Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. [see comment]. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 100(3):307-12, 1997 Sep.
- (22) Jalil-Colome J. de Andrade AD. Birnbaum J. Casanova D. Mege JL. Lanteaume A. Charpin D. Vervloet D. Sex difference in Fel d 1 allergen production. [Comparative Study. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 98(1):165-8, 1996 Jul.

(23)Platts-Mills TA. Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization.[see comment][comment]. [Comment. Editorial. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] JAMA. 288(8):1012-4, 2002 Aug 28.

(24)Bousquet J. Lockey R. Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. [Review] [58 refs] [Consensus Development Conference. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.. Review] Journal of Allergy & Clinical Immunology. 102(4 Pt 1):558-62, 1998 Oct.

(25)Alvarez-Cuesta E. Cuesta-Herranz J. Puyana-Ruiz J. Cuesta-Herranz C. Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] Journal of Allergy & Clinical Immunology. 93(3):556-66, 1994 Mar

(26)Hedlin G. Heilborn H. Lilja G. Norrlind K. Pegelow KO. Schou C. Lowenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. [Journal Article] Journal of Allergy & Clinical Immunology. 96(6 Pt 1):879-85, 1995 Dec.

(27)Varney VA. Edwards J. Tabbah K. Brewster H. Mavroleon G. Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. [Clinical Trial. Comparative Study. Journal Article. Randomized Controlled Trial] Clinical & Experimental Allergy. 27(8):860-7, 1997 Aug

(28)Pene J. Desroches A. Paradis L. Lebel B. Farce M. Nicodemus CF. Yssel H. Bousquet J. Immunotherapy with Fel d 1 peptides decreases IL-4 release by peripheral blood T cells of patients allergic to cats. [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] Journal of Allergy & Clinical Immunology. 102(4 Pt 1):571-8, 1998 Oct.

(29)Ewbank PA. Murray J. Sanders K. Curran-Everett D. Dreskin S. Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 111(1):155-61, 2003 Jan.

(30) *Allergy and Allergic Diseases*, second edition, page 1560. Wiley-Blackwell 2008.

(31)Sten Dreborg, Erik Florvaag, Sverre Steinsvåg, Roald Bolle ;

Praktisk veileder i allergivaksinasjon. Publisert 12.06.2002 Den norske legeforening

(32) Twelve-year survey of fatal reactions to **allergen** injections and skin testing: 1990-2001

David I. Bernstein, Mark Wanner, Larry Borish, Gary M. Liss, the **Immunotherapy** Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

The Journal of Allergy and Clinical Immunology

June 2004 (Vol. 113, Issue 6, Pages 1129-1136)

(33) T. Saarne, L. Kaiser et. al

Rational designs of hypoallergen applied to the major cat allergen Fel d 1.

Clin. Exp. Allergy 2005, 35:657-663

((f) van Ree R. van Leeuwen WA. Bulder I. Bond J. Aalberse RC. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 104(6):1223-30, 1999 Dec

(m) Munir AK. Einarsson R. Schou C. Dreborg SK. Allergens in school dust. I. The amount of the major cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial

symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 91(5):1067-74, 1993 May
(y)Bousquet J. Demoly P. Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. [Review] [40 refs]
[Journal Article. Review] *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 87(1 Suppl 1):38-42, 2001 Jul.)