Új immunterápiás készítmény fűpollen-allergiásoknak?

NINCS ÚJ A NAP ALATT

Dr. Endre László[1], Frenkel Maja (V. éves orvostanhallgató)[2]

[1]Vasútegészségügyi Központ, Budapest

[2]Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Új gyógyszer megjelenése várható?

Két cikk is megjelent ugyanarról a vizsgálatról az *Allergy* 2025. évi júliusi lapszámában[1,2], és adta hírül, hogy a fűpollenre allergiás felnőttek specifikus immunkezelésére hamarosan gyógyszertári forgalomba kerül egy új készítmény. Mindkét közlemény szerzői között megtalálhatók a Bencard Allergie GmbH és az Allergy Therapeutics munkatársai is. Arról írnak, hogy kifejlesztettek egy olyan, szubkután adható, hat injekcióból álló sorozatot, amely 13 különböző fűféle mikrokristályos tirozinhoz és monofoszforil lipid A-hoz kötött, módosított allergénjét tartalmazza. Mindkét közleményben ugyanaz az 555 fűpollen allergián alapuló rhinoconjunctivitisben szenvedő 18–65 éves felnőtt vett részt. 278-an az aktív anyagot, 277-en az ehhez teljesen hasonló, injekciós formájú placebót kapták. A vizsgálatot kettős vak, placebóval ellenőrzött, randomizált módszerrel, 24 amerikai és 65 európai allergológiai központban végezték (magyar nem volt köztük) a pollenszezon előtt. Az első három oltást hetente adták (növekvő adagban: 900, 2700, 6000 SU egységgel), az utolsó hármat négyhetenként 6000-es fenntartó dózissal. A fűpollen szezon alatt valamennyi résztvevő elektronikus naplóba jegyezte fel a tünetei súlyosságát és az esetlegesen felhasznált gyógyszerek nevét és mennyiségét. Az elsődleges végpont a tüneti pontszám és az alkalmazott gyógyszerek mennyiségének változása volt. Másodlagos végpontként a rhinoconjunctivitises életminőség kérdőívre adott pontszámok alakulását és a vérből kimutatott allergén-specifikus IgG4, IgA1 és IgA2 változását vizsgálták. Mindezeket a kiindulási (kezelés előtti időből származó) értékekkel és a kontrollcsoport adataival összehasonlítva. Kiemelt figyelmet fordítottak a mellékhatások pontos rögzítésére is. Az elsődleges végpont a kezeltek között 20,3%-kal jobb lett, mint a placebo csoport betegein (erősen szignifikáns különbség: p=0,0005). A másodlagos végpontban 20,2% lett a különbség a kezeltek javára (p=0,0002). Az IgG4 szint ötszörösére emelkedett (p=0,00001). Az allergén-specifikus IgE szint a kezelést követően nőtt, a kontrollknál nem változott. A fűpollen-specifikus IgA1 és IgA2 szint is szignifikánsan emelkedett a kezelt csoportban. A kezeltek 74,9%-ánál és a kontrollok 31,9%-ánál lépett fel helyi mellékhatás (az injekció helyén erythema, fájdalom, viszketés), valamint orrváladékozás és tüsszögés. A kezelt csoportból hat, a kontrollok közül négy betegnél alakult ki súlyos általános mellékhatás, de epinephrin adására senkinél nem volt szükség. Mindezek alapján a kezelést hatékonynak, gyorsnak és biztonságosnak ítélik meg, és a szublingvális immunkezelés (SLIT) alternatívájaként ajánlják[1]. A szerkesztőséghez címzett levélben össze is hasonlították a saját, most közölt eredményeiket két korábban forgalomba hozott SLIT készítménnyel végzett kezeléssel, és azt találták, hogy nincs lényeges különbség a kettő között[2].

Jobb utánanézni minden újnak hitt felfedezésnek

Mindez nagyon szép és jól hangzik (a cikkek végén még azt is megemlítették, hogy éppen most folyik a gyermekeken végzett hasonló vizsgálat), de azt nem tartották fontosnak közölni, hogy voltak már eddig is az övékéhez nagyon hasonló készítmények.

[Személyes megjegyzés: Jómagam egyszer már szégyenben maradtam azzal, hogy 2023-ban úgy mutattam be az mRNS-be „csomagolt" allergénnel végzett hiposzenzibilizálást, mintha az valami vadonatúj eljárás lenne, és olyan nagyképű voltam, hogy ezt a cikkemet[3] elküldtem *Karikó Katalinnak* is (akkor még nem volt Nobeldíjas). Ő olyan aranyos volt, hogy nemcsak elolvasta a firkálmányomat, hanem finoman felhívta a figyelmemet arra a jó néhány kutatócsoportra, akik már évekkel azelőtt is foglalkoztak ezzel a lehetőséggel. Ennek alapján aztán megírhattam a korrigált cikket[4] is (arra már nem reagált…). Szóval most nem akartam így járni, ezért kitűnő könyvtáros és orvostanhallgató munkatársaim segítségével kicsit visszakalandoztam a régmúltba.]

A bemutatandó készítmény előzményei

Nem kellett nagyon messzire visszamenni. 2023-ban (csaknem ugyanezek a szerzők) közöltek egy cikket[5] (szintén az Allergy-ben) tökéletesen ugyanerről az injekciós készítményről, melyben 119 szénanáthás felnőtt részvételével azt vizsgálták, hogy mi a jobb: ha hetente adják mind a hat injekciót, vagy az első három után áttérnek a négyhetenkénti adagolásra. Ebben a közleményben részletesen ismertették a készítményüket. Eszerint az aktív összetevőt úgy állították elő, hogy a 13 különböző fűpollen vizes kivonatát glutáraldehiddel kezelték, mely az azokban lévő epszilon-amino lizin csoportok kb. 85%-ával keresztkötésbe lépve létrehozta a polimer allergoidot. Ez a készítmény tolerogén lett, regulatorikus T és B sejteket és blokkoló ellenanyag képzést indukált. Immunogén aktivitását tovább fokozták a hozzáadott mikrokristályos tirozinnal és monofoszforil lipid A-val. Ez utóbbi a Salmonella Minnesota baktérium sejtfalából készített detoxikált endotoxin glikolipid, amely toll-like 4 aktivátorként segíti a blokkoló immunitás kifejlődését.

Kiderült, hogy az a legjobb, ha a hat injekció összesített adagja eléri a 27 600 SU-t, és ha az első három után áttérnek a négyhetenkénti adagolásra. A kezeltek minden vonatkozásban szignifikánsan jobban javultak, mint a placebo csoport tagjai. Mellékhatás (tüsszögés, orrváladékozás, orr- és szemviszketés) a kezeltek 12,5%-ában és a placebósok 17,9%-ában fordult elő.

A most említett, 2023-ban megjelent cikkből kiderült, hogy ugyanezzel a készítménnyel (PQ Grass) ugyanők már 2019-ben is végeztek (fázis II) vizsgálatokat (csak annak eredményét nem az Allergy-ben és nem nyomtatásban közölték…). Ebben ugyancsak megállapították, hogy a készítmény akkor a leghatékonyabb, ha a hat injekció összesített dózisa 27 600 SU lesz[6].

Az Allergy Therapeutics munkatársai ugyanennek az internetes újságnak 2019 szeptemberében küldött – egy kicsit más név (Grass MATA MPL) alatt szereplő, de igen nagy valószínűség szerint ugyanezt a készítményt vizsgáló – közleményükben azt állapították meg, hogy még 35 600 SU összdózisban sem toxikus, és nincsenek súlyos mellékhatásai[7]. A kezelést megelőzően és utána egy héttel összesen 179 gént vizsgáltak, és azt találták, hogy 49 gént befolyásolt az immunkezelés. A korai fázisban az IL-27, IL-10, IL-4, TNF, IFN-gamma és a TLR4 voltak a legfontosabb génexpressziót befolyásoló molekulák. Ebből a cikkből tudtam meg azt is, hogy vérkeringésünkben legalább három különböző fajta dendritikus sejt van, melyeket a rajtuk lévő markerek alapján meg is lehet különböztetni. A DC1 a Th1-es limfociták kialakulását vezényli, a DC2 a proallergiás Th2-es választ segíti elő, míg a DCreg a regulatorikus T sejtek differenciálódását indítja be.

2017-ben *Starchenka és mtsai*. a 12 fajta fűpollen keverékéből általuk létrehozott hatékony allergoid részletes, háromdimenziós képét és az ahhoz vezető utat mutatták be, ugyancsak az előző cikkeket közlő szaklapban[8].

Nagyon hasonló készítmény 2000-ből

Naivan azt gondoltam, hogy bizonyára ez az első cikk a 2025-ben az Allergy-ben vadonatújként bemutatott készítmény létrejöttéhez. Tévedtem. 2018-ben jelent meg egy másik cikk[9], melyben német allergológusok egy teljesen hasonló készítménnyel végzett nagyon jó eredményükről számoltak be. Csakhogy azt a készítményt – Pollinex Quattro (Bencard) néven – már 2001 óta használják! Csupán annyiban tér el a 2025-ben újként bemutatottól, hogy nem hat, hanem négy injekcióból áll.

Hogy jogos kíváncsiságomat kielégítsem, elkezdtem visszafelé haladni az időben. Egy 2013-ban (német szerzők által) közölt cikkben már hat irodalmi utalást találtam a Pollinex Quattróval történő kezelésekről[10]. Ezekből megtudtam, hogy ugyanúgy glutáraldehiddel módosított 13 fűpollen kivonatát tartalmazza, éppen úgy tirozinhoz van adszorbeálva, mint a 2025-ben újként beharangozott, és adjuvánsként ez is monofoszforil lipid A-t tartalmaz.

A négy injekciót emelkedő adagban (300, 800, 2000, 2000 SU) hetente kell beadni a szezon előtt úgy, hogy az utolsó injekciót a várható szezon kezdet előtt 2–4 héttel kapja meg a beteg.

Az általuk hivatkozott cikkekből egy 2011-ben megjelentet[11], személyes érintettségem okán (az ott első szerzőként szereplő *DuBuske* több előadásom és cikkem szerzőtársa volt) kikerestünk, és abból kiderült, hogy Amerikában a Pollinex Quattrót abban az időben Grass MATA MPL-nek hívták. Ennek alapján elképzelhető, hogy a *Strachenkáék* által 2019-ben írott cikkben[7] Grass MATA MPL-nek nevezett készítmény valójában nem a 2025-ben újként beharangozott, hanem a sokkal régebbi Pollinex Quattro volt…

A 2001-től 2025-ig eltelt évek alatt nemcsak a fűpollen ellen fejlesztettek ki teljesen azonos elven működő hiposzenzibilizáló oltóanyagokat, hanem például a parlagfűvel szemben is[12].

Mi volt a Pollinex Quattro?

Ezek után tényleg érdekelt, hogy mikor írták le először ezt a tirozinhoz kötött allergoid és monofoszforil lipid A kombinációt. Kiderült, hogy vagy 2001-ben, vagy már 2000-ben. 2000-ben szlovákul jelent meg egy közlemény, amelyben Pollinex Grass volt a készítmény neve, ezért inkább a 2001-ben megjelentet ismertetjük.

Drachenberg és Wheeler (valamint két osztrák munkatársuk) 2001-ben számolt be először a később Pollnex Quattrónak elnevezett készítménnyel szénanáthás betegeken végzett kezelésük eredményéről[14]. Talán nem érdektelen megjegyezni, hogy abban az időben *Drachenberg* a német Bencard Allergie GmbH, *Wheeler* pedig a brit Allergy Therapeutics Ltd. alkalmazottja volt…

Természetesen részletesen leírják az általuk használt készítményt. Eszerint 12 különböző fű és a tenyésztett rozs pollenjét tették glutáraldehid kezeléssel allergoiddá, majd ezt tirozinhoz adszorbeálták, és az egészet deacetilált monofoszforil lipid A-val (mint adjuvánssal) egészítették ki. Ebből különböző erősségű injekciókat készítettek. A „leggyengébb" 300, a következő 800, a „legerősebb" 2000 SU módosított allergént tartalmazott. Azt is leírták, hogy a 2000 SU 24 µg módosított fűpollen allergénnek felel meg. A négy injekcióval összesen közel 60 µg allergént adtak be. A 74 aktívan kezelt felnőttnek az összesített tüneti pontszáma is és a kiegészítő gyógyszer használata is sokkal jobb lett (p=0,03), mint az 50 placebo injekciót kapóé. Az allergén specifikus IgG szintjük a kiindulási érték háromszorosára nőtt (a kontrolloké nem változott). Helyi reakció (az oltás helyén fájdalom, viszketés) csaknem minden aktív oltás után fellépett, az általános reakciók a szénanátha tüneteinek feleltek meg. Anaphylaxia nem fordult elő. Az összefoglalójuk utolsó mondatában azt írják, hogy a vakcinájuk Pollinex Quatro néven már számos országban kapható. („The vaccine is now available in a number of countries as Pollinax Quatro"). Közleményük az Allergy 2001. februári számában jelent meg.

1998-ban írta le *Ulrich és Wheeler*[15], hogy a depóként használt tirozin és a monofoszforil lipid A (mint immunogén) szinergista módon erősítik egymás Th1-et indukáló hatását, és még ugyanebben az évben világszabadalmat is kértek a felfedezésükre.

A vakcinakutatás története

A párizsi Pasteur Intézetben dolgozó *Gaston Ramon* 1924-ben közölt megfigyelésének köszönhető, hogy léteznek olyan anyagok, az „adjuvánsok", amelyek a vakcinálás által kiváltott immunválaszt felerősítik. Ő vette észre, hogy azoknál lesz a legmagasabb az ellenanyag szint, akiknél az injekció helyén egy nem kívánatos helyi gyulladás, tályog alakult ki[16].

1942-ben *Freund és McDermott* leírták az állatkísérletekben mai napig használt „Freund adjuvánst"[17]. Ennek lényege, hogy a vízben oldott antigént ásványi olajban emulzifikálják, majd hozzáadják az elölt saválló baktériumokat és még egy lanolinszerű anyagot („Falba" vagy „Aquaphor"). Manapság az utóbbit használjuk és ők is ezt használták.

Elsőként *Kulka és Hirsch* alkalmazták ezt az adjuvánst patkányok és tengerimalacok parlagfűpollennel történő immunizálása során[18]. Ők a parlagfűpollen mellé adjuvánsként az elölt tbc baktériumokat „Aquaphor" és paraffin keverékében szuszpendálták. Élő embereken először *Henle és Henle* használta az előbb említett adjuvánst influenza elleni immunizáció során[19]. Azok, akik így kapták az oltást, hatszor magasabb ellenanyag szintet értek el, mint a szokványos oltást kapók, és még fél év múlva is magas maradt a titerük. Addigra már kitapasztalták, hogy az elölt saválló baktérium nem okvetlenül szükséges komponense ennek az adjuvánsnak, elég ha az antigént ásványi olajban és „Falbában" (mint tudjuk ez egy lanolinszerű anyag) szuszpendálják.

Az allergia immunkezelése adjuvánst tartalmazó oltóanyaggal

Mary Hewitt Loveless merte először használni allergénnel végzett immunkezelés során a fent leírt egyszerűsített adjuvánst[20]. Ő annak a *Cook*nak a laboratóriumában dolgozott, aki rájött arra, hogy a *Coca* által reaginnak elnevezett ellenanyag (amit ma allergén-specifikus IgE-nek hívunk) mellett – az immunkezelésen átesett betegeken – egy másik, gátló hatású ellenanyag is keletkezik, amit ő nevezett el „blokkoló" ellenanyagnak (ma is így hívjuk). *Loveless* 33 parlagfűpollenre allergiás betegnek adta az általa készített szuszpenziós allergén-injekciókat, és bebizonyosodott, hogy kevesebb injekcióval és rövidebb idő alatt hasonló eredményeket tudott elérni, mint előtte a vizes kivonatokkal. 13 beteg csaknem teljes tünetmentességről számolt be, 10-nek pedig „excellent" volt a parlagfű szezonban az állapota. Fontos tudnivaló, hogy *Loveless* New Yorkban, a Cornell Egyetemen dolgozott, ahol már abban az időben (1947-ben) is a parlagfűpollen volt a leggyakoribb légúti allergén. Életet veszélyeztető súlyos mellékhatás vagy tályog az injekció helyén nem fordult elő.

Ezután még évtizedekig használtak egyedileg készített, szuszpenzióval kevert allergéneket immunkezelésre. Mint érdekességet említem, hogy még 1962-ben is használt ilyet Liverpoolban *Macaulay*[21]. A történet különlegességét fokozza, hogy külön az ő kérésére a Bencard munkatársai (a bostoni *Brown* módszerét felhasználva[22]) csináltak egy 720 beteg kezelésére elegendő, fűpollenes, csapadékos oltóanyagot (fecskendőkbe kiszerelve).

Ha már szóba került a „bostoni Brown", megérdemli, hogy kiírjuk a teljes nevét: *Ethan Allan Brown*. Azzal vívta ki a megkülönböztetett tiszteletemet, hogy 383 fűpollenre, 722 parlagfű pollenre és 594 háziporra allergiás betegnek adott szubkután immunkezelést, és nem az egész élete alatt, hanem csupán 1958-ban! Az sajnos nem derült ki a cikkéből[22], hogy az oltóanyagokat honnan szerezte. Valószínűleg a Beecham Pharmtól, mert 1969-ben már velük dolgozott.

E téren az igazi áttörést *Fuchs és Strauss* 1959-ben megjelent cikke jelentette. Ők „találták fel" az alumíniumhoz kötött allergénnel történő immunkezelést. A piridin-bikarbonátos parlagfűkivonathoz 2%-os nátrium-alumínium szulfátot és ¼ normál kénsavat adtak, majd a keletkezett, allergológiailag aktív (vízben nem oldódó) precipitátumot használták (háromszori mosás után) az injekciós kezelésre[23]. Később ebből lett az Alavac és az Allpyral. Alaposságukra és tisztességükre jellemző, hogy ismerték *Zoss és mtsai.* 1937-ben megjelent cikkét[24], melyben már írtak az alumíniumos parlagfű-precipitátumról, sőt az azzal történő kezelésről is.

1962-ben *Kerr és Murchison* 20 fűpollen-allergiás beteget kezelt eredményesen alumíniumos, csapadékos oltóanyaggal[25]. Ők már leírták, hogy az oltóanyagokat a Beecham kutatólaboratórium Bencard Allergy egységétől kapták.

Magyarországon az első, asztmás gyermekeken Allpyral oltóanyaggal végzett immunterápiáról 1969-ben *Osváth Pál és Endre László* (akkor még ötödéves orvostanhallgató) számoltak be az Orvosi Hetilapban[26]. *Mezei Györgyi* irodalomkutatása szerint hazánkban ez volt a legelső immunterápiát ismertető cikk. 1971-től *Endre László* még sok éven át *Osváth Pál* munkatársa volt, és ezalatt sok száz gyermeknek adott immunterápiát, ami akkoriban a betegek számára térítésmentes volt[27].

Új depó az L-tirozin

Kétségtelen, hogy a csapadékos oltóanyagoknak számos előnyös tulajdonságuk van a vizes kivonatokhoz képest. Kevesebb injekcióval nagyon jó eredményeket lehet elérni, és az allergén lassúbb felszívódása miatt jóval kisebb az anafilaxiás reakció veszélye. Hátrányuk, hogy az injekció helyén sokáig kimutatható az alumínium és általában nem jelentéktelenek a helyi reakciók. Ez indította a Beecham kutatóit más depó hatású vivőanyag keresésére. Ennek eredményeként *Brown* 1969-ben szabadalmaztatta az erre a célra kifejlesztett L-tirozint[28]. A tirozin nem esszenciális aminosav, a normál humán plazmában 10 mg/l, az emberi testben kb. 0,5 mg/kg koncentrációban van jelen. A fél életideje két nap. További előnye az alumíniummal szemben, hogy míg az Th2-es immunválaszt, IgE- és IL-4 képzést is beindít, a tirozin nem. A mikrokristályos tirozin nem csupán depóként szolgál, hanem emellett nagyszerű adjuváns is, és kitűnően adszorbeálódnak hozzá az allergének[29].

A felfedezését és szabadalmaztatását követő két évben *Miller* és *Tees* már fűpollen-allergiás betegeket – 1970-ben 65, 1971-ben 115 beteget – kezelt eredményesen[30]. Összehasonlították az alumíniumot tartalmazó készítménnyel (Alavac) is, és azt találták, hogy 29 Alavacot kapó beteg közül 9-nek, a tirozinos készítményt

kapó 50 közül 13-nak lett általános tünete (csalánkiütés, nehézlégzés, nátha) az injekciók beadása után. Az eredményességben nem találtak szignifikáns különbséget.

1976-ban a Bencard Allergy Clinic munkatársai már 28, háziporatka-allergiában szenvedő beteg tirozinos kezeléséről számoltak be (a készítmény neve Migen volt). A kezelést 24-en fejezték be, és az első hat injekció után már kellő mértékű javulás volt[31].

Allergoidok előállítása

Már az 1960-as évek végén rájöttek arra, hogy jó lenne olyan oltóanyagot használni, amelyiknek lecsökkenthetnék az allergiás reakciót okozó tulajdonságát, miközben a blokkoló ellenanyagot termelő képessége megmaradna. Ez 1969-ben a California Institute of Technology munkatársainak sikerült is. A fűpollen legfontosabb (I-es csoportba tartozó) allergénjét 0,06 M-os formaldehiddel kezelték, aminek hatására az allergenitása az eredeti 0,3%-ára csökkent, miközben az immunogenitása megmaradt. Ezt először az Amerikai Allergológiai Akadémia 1969. évi kongresszusán mondták el, majd 1970-ben az Immunology-ban le is közölték[32]. Azt is megállapították, hogy allergoidot valószínűleg nemcsak a formalinos kezeléssel lehet előállítani (igazuk lett, később ez glutáraldehiddel is sikerült).

Érdekesség, hogy ebben a cikkben teremtettek meg egy sor ma is használatos kifejezést: „allergoid" = az allergenitását nagyrészt elvesztett allergén; „allergenic" = olyan antigén, amely allergiát tud okozni; „immunogenic" = az antigénnek az a tulajdonsága, mellyel specifikus ellenanyag választ tud kiváltani; „reactogenic" = az antigén azon képessége, melynek segítségével a vele szemben képződött ellenanyaggal képes reagálni.

A cikk további érdekessége, hogy az első szerző (*Marsh*) a felfedezésük után elment a baltimore-i Johns Hopkins egyetemi kórház allergológiai osztályára dolgozni (némi vonzerőt jelenthetett, hogy abban az időben ott dolgozott az IgE-t csupán néhány évvel korábban felfedező *Ishizaka* házaspár is…).

A 2025-ben újként ismertetett oltóanyag

A 2025-ben ismertetett „új", hiposzenzibilizálásra gyártott oltóanyagban adjuvánsként előfordul a monofoszforil lipid A is. Ezzel sem kellett feltalálniuk a spanyol viaszt, mert ezt *Ulrich és Myers* 1995-ben már kézikönyvben ismertette[33]. Ugyanez az *Ulrich, Wheelerrel* közösen 1998-ban már világszabadalmat kértek arra a felfedezésükre, hogy a tirozin és a monofoszforil lipid A – ugyanabban az oltóanyagban együtt használva – szinergista módon fokozzák a Th1-es immunválaszt[15].

Néhány bekezdéssel ezelőtt említettük, hogy a 2001-ben megjelent cikkükben *Drachenberg és mtsai*. már azt írták a tirozinhoz adszorbeált, glutáraldehiddel módosított, 13 különböző fűpollen-allergoidot és monofoszforil lipid A adjuvánst tartalmazó (akkor Pollinex Quattro néven forgalmazott) készítményről, hogy az már akkor sok országban közgyógyszertári forgalomban hozzáférhető volt[14]. A 2025-ben (az *Allergy*-ben) ismertetett készítmény[1,2] ettől legfeljebb annyiban tér el, hogy az „újban" hat, a régiben pedig négy injekció szerepelt… Mindezek ismeretében joggal kérdezhetjük: Van új a nap alatt?

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk *Gyergyák Edinának és Feketéné Babolcs Csillának*, az MHEK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik a szakirodalmat számunkra hozzáférhetővé tették.

IRODALOM

1. Zielen S, Bernstein JA, Sturm GJ, et al. Six injections of modified adjuvanted PQ Grass is effective and well-tolerated in a pivotal Phase III Trial. *Allergy* 2025; 80: 1982-1994.

2. Zielen S, Bernstein JA, Pfaar O, et al. Meta-analysis of PQ Grass 27600 SU efficacy and quality of life from Phase III Trial. *Allergy* 2025, 80: 2055-2058.

3. Endre L. Az allergén messenger ribonucleinsavát tartalmazó lipid nanorészecskék lehetséges szerepe az allergia gyógyításában. *Med Thor* 2023; 76(4): 195-198.

4. Endre L. Az allergia mRNS-sel történő kezelésének előzményei. *Amega* 2023; 30(5): 11-23.

5. de Kam PJ, Zielen S, Bernstein JA, et al. Short-course subcutaneous treatment with PQ Grass strongly improves symptom and medication scores in grass allergy. *Allergy* 2023; 78: 2756-2766.

6. Zielen S, Kuna P, Aberer W, et al. Strong dose response after immunotherapy with PQ Grass using conjunctival provocation testing. *World Allergy Organ J* 2019; 12: 100075.

7. Starchenka S, Heath MD, Lineberry A, et al. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy. *World Allergy Organ J* 2019; 12: 100087.

8. Starchenka S, Bell AJ, Mwange J, et al. Molecular fingerprinting of complex grass allergoids: size assessments reveal new insights in epitope repertoires and functional capacities. *World Allergy Organ J* 2017; 10: 17.

9. Pfaar O, Lang S, Pieper-Fürst U, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 187-195.

10. Rosewich M, Lee D, Zielen S. Pollinex Quattro: An innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Human Vaccines Immunother* 2013; 9(7): 1523-1531.

11. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 239-247.

12. Patel P, Holdich T, von Weikerstahl-Drachenberg KJF, et al. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 121-129.

13. Wheeler AW, Lees B. Standardisation of tyrosine-adsorbed glutaraldehyde-modified grass pollen extract (Pollinex Grass). *Klin Immunol Allergol* 2000; 10: 38-42.

14. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, et al. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001; 56: 498-505.

15. Ulrich JT, Wheeler AW. Allergen formulation. 1998 World Patent (PCT) WO 98/44947

16. Ramon G. The toxin and anatoxin of diphteria. Flocculating power and immunizing properties. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1924; 38: 1-10.

17. Freund J, McDermott K. Sensitization of horse serum by means of adjuvans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 49: 548-553.

18. Kulka AM, Hirsch D. Sensitization to ragweed-extract and the production of antibodies by means of adjuvants. *J Immunol* 1945; 50: 127-141.

19. Henle W, Henle G. Effect of adjuvants on vaccination of human beings against Influenza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945; 59: 179-181.

20. Loveless MH. Application of immunologic principles to the management of hay fever, including a preliminary report on the use of Freund's adjuvant. *Progr Med Sci* 1947; 214(5): 559-567.

21. Macaulay DB. Hyposensitization with emulsified pollen extracts in Britain. *Int Arch Allergy* 1965; 28: 12-20.

22. Brown EA. Treatment of grass pollinosis with a simple annual injection of emulsified extract, *IV. Ann Allergy* 1958; 16: 510-520.

23. Fuchs AM, Strauss MB. The clinical evaluation and the preparation and standardisation of suspensions of a new water-insoluble whole ragweed pollen complex. *J Allergy* 1959; 30: 66-82.

24. Zoss AR, Koch CA, Hirosa RS. Alum-ragweed precipitate: preparation and clinical investigation, preliminary report. *J Allergy* 1937; 8: 329.

25. Kerr JW, Murchison LE. A controlled trial of pollen adsorbate in the treatment of hay fever. *Scot Med J* 1963; 8: 485-488.

26. Osváth P, Endre L. Asthma bronchialés gyermekek kezelése alumíniumhidroxidhoz adszorbeált kivonatot tartalmazó (Allpyral) oltóanyaggal. *Orv Hetil* 1969; 110: 1549-1551.

27. Endre L, Osváth P. A vizes allergén kivonatokkal és Allpyrallal végzett deszenzibilizálás eredményeinek összehasonlítása asthmás gyermek beteganyagon. *Rheumat Balneol Allergol* 1972; 13: 51-56.

28. Brown EA. Injectionable Substances. British Patent No. 1,155,036. (1969)

29. Baldrick P, Richardson D, Wheeler AW. Review of L-tyrosine confirming its safe human use as an adjuvant. *J Appl Toxicol* 2002; 22: 333-344.

30. Miller ACML, Tees EC. A metabolizable adjuvant: clinical trial of grass pollen-tyrosine adsorbate. *Clin Allergy* 1974; 4: 49-55.

31. Miller ACML, Hart AP, Tees EC. D. pteronyssinus-tyrosine adsorbate: biological and clinical properties. *Acta Allergol* 1976; 31: 35-43.

32. Marsh DG, Lichtenstein M, Campbell DH. I. Assay of allergenicity and antigenicity of formalinized rye group I. component. *Immunology* 1970; 18: 705-722.

33. Ulrich JT, Myers KR. Monophosphoryl lipid A as an adjuvant. Past experiences and new directions. In: Powel MF, Newman MJ editors, Vaccine design: the subunit and adjuvant approach. New York: Plenul Press. 1995: 495-524.

A tesztkérdések a 42. oldalon találhatók.

2026/június

AMEGA TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM – JELENTKEZÉSI LAP

Jelentkezem a PTE ÁOK/2026.I/00099 számon **szabadon választható távoktatásként** akkreditált Amega Továbbképző Tanfolyamra, melynek díja **20 000 Ft / félév**.

A regisztrációs díjat átutalom a Grandani Kft. bankszámlájára: **BinX 30400001-00000000-98410426**

Név: .....

Lakcím: .....

Számlázási név: .....

Számlázási cím: .....

Pecsétszám: ..... Szakvizsga: .....

Telefonszám: ..... E-mail: .....@.....

Dátum: ....
aláírás, pecsét

Jelentkezzen közvetlenül az OFTEX-en (www.oftex.hu) – vagy olvassa be a sarokban lévő QR-kódot – vagy küldje vissza a jelentkezési lapot szerkesztőségünkbe postán (Grandani Kft., 7624 Pécs, Barbakán tér 3. II./4.).

KÉRJÜK, HOGY A JELENTKEZÉSI LAPOT NE AJÁNLOTT LEVÉLBEN KÜLDJE VISSZA!