

Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
Allergiás betegségek immunterápiája

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002165
Megjelenés dátuma:	2024. január 30.
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR.....	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések	6
3. Bizonyítékok szintje.....	7
4. Ajánlások rangsorolása	8
V. BEVEZETÉS	8
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	8
2. Felhasználói célcsoport.....	10
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	10
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	11
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	51
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	51
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája.....	52
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok.....	53
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	53
IX. IRODALOM	53
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	57
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	57
2. Irodalomkeresés, szelekció	57
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja.....	57
4. Ajánlások kialakításának módszere	57
5. Véleményezés módszere és dokumentációja	57
XI. MELLÉKLET.....	58
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	58

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss Emese belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, reumatológus, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Balogh Katalin, fül-orr-gégész, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Csoma Zsuzsanna, tüdőgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Gáspár Krisztián, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Prof. Dr. Novák Zoltán, gyermekgyógyász, gyermekpulmonológus, társszerző

Dr. Mezei Györgyi, gyermekgyógyász, gyermektüdőgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Nagy Adrienne, gyermekgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Papp Gábor, gyermekgyógyász, gyermekpulmonológus, társszerző

Prof. Dr. Réthy Lajos Attila, gyermekgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Fül-orr-gégészeti Tagozat

Dr. Lujber László, audiológia, fül-orr-gégegyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező

2. Tüdőgyógyászat Tagozat

Dr. Bogos Krisztina, belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, véleményező

3. Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat

Prof. Dr. Wittmann Tibor, belgyógyászat, gasztroenterológia szakorvosa, elnök, véleményező

4. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, nefrológus, klinikai farmakológus, elnök, véleményező

5. Bőr- és nemibetegségek Tagozat

Prof. Dr. Szegedi Andrea, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, elnök, véleményező

6. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat

Dr. Kovács Tamás csecsemő- és gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermek kardiológus, neonatológus, elnök, véleményező

7. Foglalkozás orvostan Tagozat

Dr. Nagy Imre, foglalkozás-orvostan, háziorvostan, munkahigiéné, közegészség-tan-járványtan szakorvos, elnök, véleményező

8. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltak egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezetek tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott szakmai irányelvek tudományos vizsgálatok által igazoltan javítják az ellátás minőségét. A szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár a szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek a szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	immunterápia
Ellátási folyamat szakasza(i):	diagnosztika, kezelés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	allergiás betegségben szenvedő gyermekek és felnőttek
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0109 allergológia és klinikai immunológia 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat 0504 gyermek-tüdőgyógyászat 0505 gyermek-gasztroenterológia 0509 csecsemő és gyermek fül-, orr-, gégegyógyászat 0600 fül-orr-gégegyógyászat 0800 bőr-, és nemibeteg-ellátás 1900 tüdőgyógyászat 6301 háziiorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I., II., III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Allergén immunterápia: az allergiás betegségek oki terápiája, amelynek során a tüneteket kiváltó allergénre adott immunválaszt változtatjuk meg azáltal, hogy toleranciát építünk fel a betegben az adott allergénnel szemben.

Allergén: olyan antigének – fehérjék vagy glikoproteinek – amelyek a szervezettel történő első találkozás során IgE termelést indukálnak (szenzitizáció). Az allergénnel történő következő találkozás klinikai tüneteket okozó allergiás reakciót vált ki.

Allergia: az egyébként ártalmatlan, idegen antigénekkal (allergénekkal) szemben fellépő, immunológiai mechanizmussal (antitestek és/vagy sejtek által) közvetített azonnali, vagy krónikus gyulladásos *válaszreakció*, melynek hátterében az immunrendszer genetikailag meghatározott eltérése áll. A folyamat alapját képező gyulladás lokális vagy szisztémás funkciózavart okoz. A lokális allergiás reakció leggyakrabban a bőrön, a nyálkahártyákon (konjunktíva, alsó és felső légutak, gasztrointesztinális traktus) okoz tüneteket, de egyszerre több szervet is érinthet.

Allergiás nátha: az orrnyálkahártya IgE által közvetített allergiás gyulladás, amely klinikailag akkor állapítható meg, ha a jellegzetes tünetek, úgy, mint tüsszögés, orrfolyás, orrdugulás és orrvizketés közül legalább kettő (a kettő közül az egyik az orrdugulás vagy az orrfolyás), hetente több napon át, naponta legalább egy órán keresztül fennáll. A gátolt orrlégzés, mint egyedüli tünet nem elégséges a definícióhoz.

Anafilaxia: akutan jelentkező, több szervrendszert érintő, szisztémás tünetekkel járó, potenciálisan életet veszélyeztető túlérzékenységi reakció.

Asztma: Az asztma heterogén betegség, amelyet rendszerint légúti gyulladás jellemez. A kórtörténetben légúti tünetek szerepelnek – sípolás, nehézlégzés, mellkasi feszülés és köhögés –, amelyek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak. A tünetek hátterében változó kilégzési áramláskorlátozottság áll. Az asztmás légúti gyulladás következményes légúti hiperreaktivitással jár, amelynek eredményeként visszatérő sípoló légzéssel, nehézlégzéssel, mellkasi feszüléssel és köhögéssel járó epizódok alakulnak ki. A tünetek leginkább éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak, és kiterjedt, de változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, amely spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására gyakran reverzibilis.

Atópiás dermatitisz: veleszületett atópiás hajlam alapján kifejlődő, multifaktoriális úton öröklődő, gyakori, viszketéssel, száraz bőrrel járó, recidiváló, idült bőrgyulladás, amelyben a genetikai hajlam mellett immunregulációs eltérések és az epidermális barrier funkció károsodása egyaránt szerepet játszanak. A betegség lefolyását, fellángolását számos külső és belső tényező befolyásolja: hormonális, emocionális, éghajlati tényezők, infekciók, inhalatív allergének, kontakt allergének, bizonyos élelmiszerek.

Biomarker: „biológiai jelzőanyag”, olyan vegyület, amely többek között jelzi egy-egy betegség jelenlétét, illetve annak súlyossági fokát, tehát indikátorként használható egy állapot jellemzésére.

Urtikária: a csalánkiütés bármely életkorban előforduló, lokalizáltan vagy generalizáltan jelentkező, igen gyakori kórkép. Elemi jelensége a dermis felső rétegének ödémája miatt kialakuló, jól körülhatárolt, erythemás, máskor halványosuló, változatos méretű csalángöb. Ha a dermis alá is betérjed, angioödémának hívják.

Rovarméreg allergia: A méh- és darázsmerg allergia, ezen hártvány szárnyú (*Hymenoptera*) rovarok mérgeivel szemben fennálló, IgE mediált túlérzékenységi reakció, ami potenciálisan lehet allergiás reakció méhek, darazsak és hangya csípést követően. Hazánkban elsősorban a méh és darázs csípés okozhat életveszélyes reakciót.

Speciális fogalmak

Adrenalin autoinjector (AAI): Önbelövős készenléti adrenalin injekció.

Allergén kivonatok: Az allergén források részei, - pl. rovarméreg - vízben vagy más specifikus oldószerben oldódnak. A fő probléma velük az, hogy a keverékben többféle allergén molekula van jelen, egyik-másik azonban irreleváns klinikai szempontból, ezen felül a gyakori kereszt-reakció jelei diagnosztikus kérdést vetnek fel.

Allergén/komponens: Olyan molekula, mely IgE-vel felismerhető epitópokkal rendelkezik (WAO consensus 2020).

Az *E. coli* által termelt ún. rekombináns allergénekben viszont nincsenek jelen CCD-k, így lehet tisztázni velük a valódi allergént. Az allergéneken jelenlévő CCD-k, önmagukban szinte soha nem váltanak ki klinikai tüneteket.

Depot rovarméreg készítmény: Rovarméreg készítmény alumínium-hidroxidhoz vagy L-tyrosinhez adszorbeálva.

Kereszt-kötés: Az IgE képessége szignifikáns szekvencia homológiát mutató allergénekkel való kötődésre.

Keresztreakáló szénhidrát determinánsok/oldalláncok (cross reactive carbohydrate determinants, CCD-k): A méh- és darázsmergek nagy része glikoprotein. A mérgek komponens fehérje részéhez kötődve egy vagy több oligoszacharidot tartalmaznak. Ezek a szénhidrátok gyakran kapcsolódnak fukóz rezidumokkal az N-glycan magon, melyet csak rovarok vagy növények tartalmaznak, ezek nem léteznek az emlősökben. A CCD-k, a gerincesek szervezete számára nagymértékben immunogének, így IgE termelésre sarkallja az ember szervezetét is. Mivel csak a természetben előforduló allergénekben vannak CCD-k, azok az emberek, akik szenzitizáltak

CCD-vel szemben, a kivonat alapú, azaz természetesen előforduló méh/darázs allergénből nyert diagnosztikumok „hamis” pozitív eredményt adhatnak, mert az IgE-jük CCD-oldallánccal reagálhat.

Kereszt-reaktivitás: Allergia, melyet a primer allergénnel szembeni, kereszt-kötésű szenzibilizáció okoz.

Kereszt-szenzibilizáció: A szenzibilizációt nem egy primer expozíció okozza, hanem a szignifikáns szekvencia homológia miatti allergénnel szemben termelt IgE kereszt-kötése. A kereszt-szenzibilizáció klinikailag irreleváns lehet. Ha tünetet okoz, akkor kereszt-reaktivitásként azonosítható.

Klinikailag releváns allergén: mely szinte mindig tünetet vált ki (pl. darázs Ves v5 komponense)

Marker allergén: Néhány méhméreg komponens allergén jelen van a méh natúr mérgeiben, mégpedig specifikusan csak a méhméregben, ugyanakkor darázsban nincs belőle, és fordítva is előfordult, ezek mutatják a genuin/specifikus szenzibilizációt (1. számú táblázat).

Molekuláris allergén nomenklatura: Kódrendszer, mely leírja a molekuláris allergéneket. Például rApi m 1 esetén az előtag a rekombináns (r), vagy természetes (n) kifejezést rövidíti. Az első három betű a genus, azaz Apis (méh) nevéből Api, a magában álló betű a faj nevéből származik („m” a mellifera rövidítése). Az ezutáni számok a felfedezés sorrendjét, az izoallergént, és variánsait jelölik.

Rekombináns allergén: Leggyakrabban *E.coli*-ban expresszált, génmanipulációval létrehozott allergének, melyek nem glikoziláltak, és nincs rajtuk CCD molekula.

Rovarméreg/venom immunterápia (VIT): Olyan allergén immunterápia, melyben a rovarméreg készítményt subcután injekciós sorozatban alkalmazzák, hogy eliminálják a rovarcsípést követő szisztémás allergiás reakciókat.

Tisztított természetes allergén: Amennyiben a méhméreg természetes kivonatából - mely egy összetett anyag - egyetlen allergént (pl. foszfolipáz nevű enzim) izolálnak kémiai, vagy fizikai módszerrel, akkor ez a tisztított természetes allergén is használható in vitro diagnózisra. A legtöbb tisztított allergén kivonat tartalmaz CCD-t. Használatuk megkerülhetetlen a rovardiagnosztikában (1. számú ábra). A hagyományos kivonat alapú tesztet újabban a legtöbb in vitro tesztet gyártó dúsította Ves v5 rekombináns allergénnel, így nagyobb szenzitivitást mutat, mint a hagyományos módszerek.

Tisztított rovarméreg készítmény: Olyan rovarméreg készítmény, melyből az irritáló alacsony molekulású (< 1000 Dalton) komponenseket eltávolították.

Vizes rovarméreg készítmény: Liofilizált rovarméreg, melyet albumin tartalmú sóoldatban oldanak fel.

2. Rövidítések

AAI:	adrenalin autoinjektor
AB:	asthma bronchiale
AC:	allergiás conjunctivitis
ACEI:	angiotenzin konvertáló enzim inhibitor
AIT:	allergén immuntherápia
AHR:	légúti hiperreaktivitás (airway hyperresponsiveness)
AJSZ:	allergológiai jártas szakorvos
AR:	allergiás rhinitis
ASZ:	allergológus és klinikai-immunológus szakorvos
BAT:	basophil aktivációs teszt
CCD:	cross reactive carbohydrate determinants
CRD:	komponens-alapú diagnosztika
CSMS:	combined symptoms and medication score
DNS:	deoxiribonukleinsav
EAACI:	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA:	European Medicines Agency
EPIT:	epikután immunterápia
FDA:	Food and Drug Administration

FEV₁:	erőltetett kilégzési másodperctérfogat
GINA:	Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma
H1A:	non szedatív H1 antihisztamin
HDM:	háziporatká (house dust mite)
IgE:	immunglobulin E
ICS:	inhalációs kortikoszteroid (inhaled corticosteroid)
IL-4R:	interleukin-4 receptor
IL-5R:	interleukin-5 receptor
INS:	intranasalis szteroid
LABA:	hosszú hatású inhalációs béta-2-receptor-agonista (long acting beta-agonist)
LLR:	nagy helyi reakció (large local reaction)
LTRA:	leukotrién-receptor-antagonista
OCS:	orális kortikoszteroid
OFC:	orális provokációs tesztek
OIT:	orális immunterápia
PNIF:	nasalis inspiratórikus csúcsáramlás
PPV:	pozitív prediktív érték
RR:	vérnyomás
SA:	súlyos asztma
SABA:	rövid hatású béta-receptor-agonista (short acting beta-agonist)
SCIT:	subcután immunterápia
SIT:	specifikus immunterápia
SLIT:	szublingvális immunterápia
SR:	szisztémás reakció
TCSMS:	kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score
TMS:	teljes tüneti gyógyszerhasználati score
TSS:	összesített tüneti score
Ves v5:	darázs antigén 5
VIT:	venom immunterápia
WAO:	World Allergy Organization
WHO:	Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintje

Ahol ez jelzésre kerül, ott az adaptált nemzetközi Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021 UPDATE GINA irányelv bizonyítékszint-besorolását változtatások nélkül vette át a fejlesztőcsoport [1]. A forrásirányelv bizonyítékszintjének besorolási módja:

A bizonyítékok szintje	Forrás
A	Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok. Nagy adatmennyiség áll rendelkezésre.
B	Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok. Korlátozott adatmennyiség áll rendelkezésre.
C	Nem randomizált vizsgálatok. Obszervációs vizsgálatok.
D	Tudományos testületek véleménye.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása	Ajánlások [2]
A fokozat:	Az I. szintű bizonyítékokon alapulnak.
B fokozat:	A II. és III. bizonyossági szintű vizsgálatoknak és az I. szintűek extrapolációi lehetnek.
C fokozat:	IV. szintű vizsgálatok vagy a II., III. bizonyossági szintű vizsgálatok eredményei alapján megállapított következtetések.
D fokozat:	V. bizonyossági szint, vagy bármely szintű zavaró belső ellentmondást vagy nem meggyőző vizsgálatokat mutatnak be bármely szinten.

Az allergiás betegségek immunterápiás ajánlásainál az alábbi ajánlási erősségi szintek jelennek meg:

Erős ajánlás: Kétségek alacsony esélyét tükröző vizsgálatokon alapuló bizonyítékok/magas színvonalú tanulmányok, az ajánlás betartásával az elérendő kívánt hatások egyértelműen felülmúlják a mellékhatásokat.

Mérsékelt ajánlás: A bizonyítékok kételyek mérsékelt esélyére utalnak/mérsékelt minőségű vizsgálatokon alapulnak. A fejlesztő csoport meggyőződése szerint betartásával az elérendő kívánt hatások feltehetően felülmúlják a mellékhatásokat.

Gyenge ajánlás: magas kockázata van a kétségeknek, torzításoknak, alacsony minőségű vizsgálatok.

A javaslatokat az ajánlások erőssége szerint határozzák meg (EAACI 2018 [3]).

erős: „**ajánlott**”

mérsékelt: „**ajánlható**”

gyenge „**ajánlható specifikus körülmények között**”

Az ajánlások betartásának kötelezősége a megfogalmazásban és pl. a „kell”, „nem szabad”, „szükséges” szavak használatában tükröződik. Azok az ajánlások, amelyeknek a gyakorlati alkalmazása *általában javasolt*, de lehetnek olyan helyzetek, amikor a döntéshelyzetben lévőknek kell választania a teendők közül pl. „javasolt”, „ajánlott”, „célszerű”, „érdemes”, „megfelelő”, „alkalmas” kifejezésekkel jelzik ezt a megfogalmazásban. Azok az ajánlások, amelyek csak felvetnek egy lehetőséget, de az alkalmazásuk a körülmények figyelembevételével eldönthető pl. az „alkalmazható”, „valószínű”, „lehet” kifejezéseket használják.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Az allergiás betegségek gyakorisága világszerte továbbra is növekszik, és az allergiát sokan korunk pestisének tartják. Becslések szerint a világ lakosságának több, mint egyharmadánál észlelhető legalább egy allergiás betegség:

- 300-350 millió ember szenved asztma miatt
- 200-250 millió ételallergiás
- 400 millió szénanáthás
- a felnőttek közel egynegyedének valamikor életében egy urtikáriás epizódja is előfordul.

Az allergia Magyarországon is komoly egészségügyi és gazdasági problémát jelent, hazánkban a lakosság 20-25%-ára tehető az allergiások száma. A WHO előrejelzése alapján ez a tendencia folytatódik, és egyes vélemények szerint 2050-re minden második ember allergiás náthában szenvedhet [4]. Az asztma gyakori megbetegedés lényeges humán és gazdasági kihatásokkal. Világszerte több, mint 300 millió esetet érintve jelentős népegészségügyi probléma. Prevalenciája növekvő mértékben főként a városi környezetben élőket érinti. Az ebben a populációban megfigyelt tendenciákat vizsgálva, 2025-re további 100 millió esettel számolnak. Az asztma ilyenformán a világ egyik leggyakoribb krónikus betegsége, előfordulási gyakoriságát az átlag populáció 5-10%-ára becsülik. A felnőttkori asztmások kb. felénél, a gyermekkori esetek kétharmadánál az asztma allergiás eredetű. Az allergiás nátha előfordulása a populációban 10-20%. Az asthma bronchiale a rhinitis nélkülieknél 2% alatti, míg a rhinitiseselek között 10-40%-os előfordulást mutat. Az asztmások többségének van

rhinitise. A mérsékelt, súlyos rhinitiseselek, perzisztáló rhinitiseselek gyakrabban asztmások, mint az intermittáló rhinitis allergiások. A rhinitis független kockázati tényező allergiás asztmára nézve. A rhinitis kontrollja asztmás betegben az életminőség optimalizációjához vezet. A pollen szenzibilizáció független rizikó tényező allergiás náthára és allergiás náthával kombinálódott asztmára nézve. A lakáson belüli allergének közül a háziporátka szerepe a legjelentősebb, allergiás betegségekkel való összefüggése 1920 óta ismert. A háziporátka allergia előfordulása igen magas arányú is lehet asztmában, jóllehet a földrajzi, hőmérsékleti viszonyok és a páratartalom függvényében a gyakoriságban a régiók között különbségek vannak.

Az allergiás légúti betegségek, így az asztma és még kifejezettebben az allergiás rhinitis gyakori gyermekkori problémát jelentenek. Az asztma prevalenciája gyermekeknél és kamaszoknál egy egész világra terjedő felmérés szerint 2009-ben 5-10%-os. A prevalencia platóhoz közeledő növekedését közlik jelenleg is. 2013-ból származó hazai adatok szerint 6-12 évesek körében az orvos által diagnosztizált asztmás csoportból (6,3%) és az elmúlt évben asztmás tüneteket mutató, még nem diagnosztizáltakból képzett egyesített csoport úgynevezett kumulatív asztma prevalencia 12,6%. Idősebbeknél ez az arány magasabb, 7 kamaszkorúból egynek van asztmája. Az asztmások 80%-ának pedig van allergiás náthája. A kumulatív allergiás náthás tünetek prevalenciája ugyanabban a vizsgált populációban 34,8% (ebből orvos által diagnosztizált allergiás rhinitis 11,2%). A rhinitis allergiában komorbiditásként jelenlévő allergiás kötőhártyagyulladás jelei 93,9%-osak. A fenti adatokból is látható, hogy nehéz rhinitis vagy conjunctivitis nélküli asztmás gyermekkorú beteget találni, s rájuk még inkább érvényes, hogy csak a komorbiditásokkal együtt, holisztikusan kezelhetjük őket, lakáson belüli és lakáson kívüli allergének tekintetében is. Az asztmás gyermekek nagy része szenzibilizált inhaláns allergénnel.

Az allergiás rhinitis allergiás conjunctivitis-szel vagy nélkül (AR) korunk leggyakoribb allergiás kórképe, az allergén tolerancia kisiklásának betegsége. Szezonális vagy perenniális allergének által provokált tüsszögés, orrfolyás, orrdugulás, orrvizketés, és az esetleg társuló viszkető, könnyező, piros szemek, valamint életminőség romlás jellemezhetik a kórképet, mely hátterében az orr nyálkahártya eosinofil gyulladása áll. Szezonális vagy egész évben előforduló allergiás asthma bronchiale (AB) is társulhat a kórképhez. Az AR előfordulása felnőtteknél 10-30%-ra, gyermekkorban hazai felmérés szerint közel 40%-ra tehető [11, 79, 80]. Ez a prevalencia már népbetegség szintű.

A táplálékallergiák előfordulási gyakorisága világszerte magas, különösen gyermekek körében. Az Egyesült Államokban a gyermek lakosság 8%-a, Európában kb. 5%-a érintett [62], [63]. A leggyakoribb kiváltó élelmiszerek a tej, tojás, földimogyoró, olajos magvak, búza, szója, hal és kagylók/rákok. Ezek közül gyermekkorban a földimogyoró az anafilaxia leggyakoribb kiváltó allergénje [64], [65]. Külön problémát jelent, hogy amíg a tej, tojás, szója és búza allergiát a gyermekek 80-85%-a általában „kinövi”, a mogyoró, olajos magvak, halak, rákok okozta allergia éppen fordítva, 80-85 százalékuknál megmarad [66].

Hártyásszárnnyúak csípése az élet során felnőttben 56,6-94%, gyermekben 14 éves korig 37,5%-ban fordult elő. A szenzitizációs arány (pozitív bőrteszt vagy specifikus IgE pozitivitás): 9,3-28,7% közötti a felnőtt populációban. Gyermekeken végzett vizsgálat 3,7%-osnak találta a hártáásszárnnyú rovarokkal (leggyakrabban méhhe) szembeni szenzibilizációt bőrteszttel vizsgálva.

Nemzetközi adatok szerint a rovarcsípések 0,3-7,5%-a végződik szisztémás allergiás reakcióval felnőtteknél, ezek között az anafilaxiás shock gyakorisága 0,6-42,8%. A szisztémás reakciók 70%-ában felnőtteknél légúti és kardiovaszkuláris tünetek jelenhetnek meg. A nagy kilengési tartomány a konszenzus hiányát mutatja az anafilaxia definícióját tekintve.

Általánosságban elmondható, hogy a betegségek kezelésében, amikor csak lehetséges, a betegségek okának megszüntetése, azaz az oki terápia áll orvosi munkánk középpontjában. Az allergiás betegségekben a legfontosabb a kiváltó allergének eltávolítása lenne a beteg környezetéből, ez azonban néha nagyon nehéz, bizonyos allergének esetében egyáltalán nem is lehetséges. A gyógyszeres kezeléskor döntően a tünetek csökkentésére korlátozódik tevékenységünk, és megfelelőnek tartjuk az egyébként valóban jó hatású, és kevés, vagy mellékhatással egyáltalán nem járó tüneti szerek adását. Ugyanakkor, ezekben az esetekben is rendelkezésre áll oki terápia. Az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2011-es deklarációja leszögezi, hogy az azonnali típusú, IgE mediált immunreakciókon alapuló allergiás betegségek oki kezelését egyedül az immunterápia jelenti [5]. A specifikus immunterápia (SIT) specifikus immuntolerancia révén a shock szervtől függetlenül csökkenti az allergiás gyulladást és az atópiás kórkép egészére kedvező

hatású. A kezelés során a tisztított és standardizált allergén kivonatot meghatározott, emelkedő adagban kapja a beteg, melyet egy egyénileg titrált, meghatározott fenntartó adagú kezelés követ éveken át.

Az immunterápia alig több mint 10 éve ünnepelte felfedezésének 100 éves évfordulóját. Az első leírások Noon és Freeman 1911-es közleményeiből származnak, akik fűpollen kivonatóval kezeltek allergiás betegeket és megfigyelték, hogy a tünetek jelentősen csökkentek [6]. Azóta különböző allergiás kórképekben számos kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat igazolta a kezelés hatékonyságát, mutatta ki az immunterápia mellett a klinikai tünetek, a különböző tüneti scorok javulását. A kezelés hatására nemcsak a klinikai tünetek javulását lehetett megfigyelni, hanem a tüneti gyógyszerek is csökkenthetőek voltak, és meg lehetett előzni a betegségek progresszióját. A kezelés elterjedését jelzi, hogy a tüneti szublingvális immunterápiából is több milliárd adagot alkalmaztak már emberen. Az immunterápia hazánkban is 30 éve alkalmazott eljárás.

Az immunterápia különböző formái:

- szubkután (SCIT)
- szublingvális (SLIT)
- orális, nazális, bronchiális – ezekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, és ezek nem terjedtek el a klinikai gyakorlatban.

A specifikus immunterápia mechanizmusa

Az allergén-specifikus immunterápia antigén-specifikus tolerancia kialakításához vezet és így hat. Szubkután alkalmazáskor a kezelés szupprimálja az allergiás T helper (Th) 2 sejtek által mediált gyulladást, indukálja a T regulátoros sejteket, elősegíti a T-sejtek irányított sejthalálát, apoptózist. Szublingvális immunterápia során a bejuttatott allergének percekben belül kötődnek a szájnyálkahártya epithel sejtjeihez. Ezt követően 10-15 percre van szükség ahhoz, hogy átjussanak a nyálkahártyán, kapcsolódjanak az antigén prezentáló sejtekhez, így a Langerhans sejtekhez és a mieloid dendritikus sejtekhez. Ezután 12-24 óra alatt eljutnak a környéki nyaki nyirokcsomókba, ahol elősegítik a naív CD4+ T-sejtek differenciálódását Th1 és T regulátoros (Treg) sejtekké. Ehhez 2-5 napra van szükség. Majd ezek a sejtek áramlanak a vérkeringésbe és vissza a nyálkahártya szöveteibe, és kialakítják az immuntoleranciát, valamint csökkentik a Th2 sejtválaszt.

2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy segítséget nyújtson a különböző szervrendszereket érintő, és végleges, **oki terápiát** igénylő, vagy tüneti kezelésre nem megfelelően reagáló allergiás betegségben szenvedő betegek, gyermekek és felnőttek ellátásában kompetens szakembereknek, továbbá, hogy a betegek országszerte egységes, a legújabb tudományos bizonyítékoknak megfelelő immunterápiás ellátásban részesüljenek. Az egészségügyi szakmai irányelvek útmutatásai alapján végzett kezelés költségkímélő, a korszerű terápiával az allergiás betegek jelentős hányada tünetmentessé tehető, a megfelelő klinikai kontroll a betegek nagy részében elérhető és hosszútávon fenntartható. Immunterápia mellett csökkenthető az allergiás betegek tüneti gyógyszer igénye, betegségük kontrollja, életminősége jelentősen javul, hamarabb visszakerülnek a tanulás, illetve munka világába.

Konkrét cél:

- a megfelelő allergia kontroll elérése
- csökkenjen a költséges ellátást igénylő súlyos allergiás reakciók gyakorisága
- csökkenjen az allergiás tünetek miatti sürgősségi vizitek száma
- csökkenjen a súlyosabb allergiás tünetek miatt kórházi kezelésre szoruló betegek száma
- az állapot rosszabbodás megelőzhető legyen
- csökkenjen az allergia miatti táppénzes napok (iskolai hiányzás, munkahelyi hiányzás) száma
- a betegek életminősége javuljon.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Tudományos szervezet: Cím:	AAAAI - American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131 : 1288- 1296. http://www.aaaai.org/
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	
Tudományos szervezet: Cím:	ACAAI - American College of Allergy, Asthma and Immunology Allergen immunotherapy: A practice parameter third update <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2011 http://www.acaai.org/
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	
Tudományos szervezet: Cím:	EAACI - European Academy of Allergology and Clinical Immunology P Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2015; 136 : 556- 568. http://www.eaaci.org/
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	
Tudományos szervezet: Cím:	WAO - World Allergy Organization Bachert, C., Larché, M., Bonini, S. <i>et al.</i> Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. <i>World Allergy Organ J</i> 8 , 1–4 (2015). https://www.worldallergy.com/
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	
Tudományos szervezet: Cím:	GINA The Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. május http://www.ginasthma.org/
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvvel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002188
Cím:	Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2022. év 1. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

VI.1. Diagnosztikus ajánlások AIT-ben

Ajánlás1

Az allergiás betegség diagnózisának a felvetése az alapellátás vagy társszakmák feladata, azonban a diagnózis megállapítása és megerősítése allergológiában jártas szakemberek, allergológus és klinikai-immunológus, tüdőgyógyász, fül-orr-gégész, bőrgyógyász, gyermekgyógyász, gyermektüdőgyógyász szakorvosi feladat. (ajánlott)

Amikor allergén immunterápiát javasolunk a betegünknek, akkor a diagnosztikus eljárásainkkal a lehető legpontosabban kell beazonosítani a kiváltó allergént. A hosszan tartó oki kezelés ugyanis csak akkor lehet sikeres, ha a megfelelő allergénnel szemben kezdjük el az allergén immunterápiát. Az esetek többségében az alap allergológiai vizsgálati módszerek (prick teszt, speciális IgE meghatározás) a megfelelően felvett kórelőzménnyel elegendőnek bizonyulnak. Bizonyos esetekben, további diagnosztikus eljárásokat (főleg molekuláris allergológiai tesztek, ritkábban basophil aktivációs tesztet, speciális esetekben más kiegészítő

módszereket pl. intrakután vagy epikután tesztelést) is igénybe kell vennünk. Mivel az allergia alap-diagnóza és az immunterápia kezdete között az esetek többségében több év is eltelik, az allergiás rhinitises és asztmás betegek többsége *több allergénre is* szenzibilizáltságot mutathat. Igen lényeges ebben az esetben is célzott immunterápia előtt a releváns allergén azonosítása.

Ajánlás2

A klinikailag releváns, (klinikai tüneteket kiváltó), specifikus IgE-vel reakcióba lépő allergén azonosítása (légúti, étel, venom) a legfontosabb lépés az immunterápia megkezdése előtt. (ajánlott)

Ajánlás3

Pontos anamnézis felvétel szükséges. Mint minden diagnosztikus eljárásnál az alapos anamnézis sokat segít a kiváltó allergén azonosításában. (ajánlott)

A kérdéseknek ki kell terjednie a diagnosztika alfejezetben felsoroltakra.

- A gondos anamnézis felvétele sokszor egyértelműsíti a lehetséges allergént
 - étel allergia esetén a kiváltó étel és a súlyos tünetek fellépte közötti időbeli kapcsolat;
 - beazonosítható rovar csípése és az allergiás reakció közötti időbeli kapcsolat;
 - jól elkülöníthető virágzási időszakhoz kapcsolódó allergiás tünetek (pl: nyírfa, fűpollen allergia).
- Az esetek nagyobb részében azonban a kiváltó allergén és az allergiás reakció közötti kapcsolat nem ennyire egyértelmű
 - poliallergia;
 - pollen szezonok átfedése;
 - étel allergiánál a reakció lefolyásának a változékonysága.

Ajánlás4

Hazánkban az inhalatív allergének beazonosítása céljából elsősorban a prick teszt, a hagyományos extraktum alapú illetve a molekuláris IgE vizsgálatok jönnek szóba és javasoltak. (ajánlott)

Az IgE típusú allergiás szenzibilizáció igazolására javasolható módszerek az immunterápiát megelőzően.

1. Prick teszt, pollen, atka, penészgomba, rovar és étel allergia gyanú esetén.
2. Szérum specifikus IgE meghatározás hagyományos, extractum alapú tesztekkel.
3. Specifikus IgE meghatározás molekuláris allergia teszttel (komponens-alapú diagnosztika CRD).
4. Basophyl aktivációs teszt (BAT).
5. Intrakutén teszt speciális esetben (venom, gyógyszer allergia).

Ajánlás5

Indirekt (prick teszt) és/vagy direkt (specifikus IgE) tesztekkel kimutatott monoallergia, ha jó egyezőséget mutat az anamnézissal, és a lehetséges egyidejű más allergén hatása kizárható, úgy a célzott allergén immunterápia lehetőségét megerősíti. (ajánlott)

A várható terápiás hatás pontos megítéléséhez a nemzetközi ajánlások a molekuláris allergia tesztet javasolják – főként a terápiás hatékonyságot erősen rontó profilin illetve polkalcin – hatás kizárására. Ameddig sem az immunterápia, sem a molekuláris allergia vizsgálatok jelenleg nem közfinanszírozottak, addig a beteg megfelelő tájékoztatása után, öt bevonva hozható meg a döntés a további lépésekről.

A prick teszt értékelésekor az alábbi szempontokat kell figyelembe vennünk:

- 3 mm-nél nagyobb reakció pozitívnak számít [7], [9] a pozitív és negatív kontrollok figyelembevételével.
- A reakció nagysága és a klinikai tünetek között a kapcsolat szoros [7].
- A pozitív prediktív érték (PPV) 55%-tól (penészgombák és állati szőrök) – 85-90%-ig (pollenek, háziporatkák) terjed [9].
- Rhinoconjunctivitis panaszok esetén a legszorosabb (80-90%-os klinikai relevancia) a prick teszt eredménye és a klinikai tünetek közötti kapcsolat. Ennél kevésbé szoros eredményt találunk asthma bronchiale (40-50%-os klinikai relevancia atópiás dermatitisz és étel allergia esetén [9].
- Monoszenzitizáció és jól elkülöníthető, különböző taxonómiai csoportokhoz tartozó oligoszenzitizáció (pl: atka és penész, atka és nyírfa, állati szőrök és parlagfű stb.) és a klinikai tünetek jó egyezősége esetén a bőrteszt diagnosztikus értéke magas [10], [11].

- Rokon taxonómiai csoportokat magában foglaló poliszzenzitizáció esetén a klinikai tüneteknek való megfeleltetés nehézségekbe ütközik.
 - El kell különítenünk a valódi multi-szenzitizációt a „pseudo” multi-szenzitizációtól. Javasolt ilyenkor natív allergének mellett a 2 fő panallergénnel (profilin és polcalcin) is elvégezni a prick tesztet.
 - Tisztított profilin és polcalcin allergén hazánkban nem elérhető. A profilin allergia kizárására jól használható a datolyapálma allergénje (Pho d 2) amelyet profilin marker allergénjének tartanak [12].
 - Komponens specifikus IgE vizsgálat elvégzése javasolt.
- A klinikai tünetek nélküli (csendes) szenzibilizáció esetén további gondos követés javasolt, mert 30-60 %-ban a későbbiekben megjelennek az allergiás tünetek [12].

Ajánlás6

Ha az extraktum allergénekkel végzett tesztek és az anamnézis között ellentmondás van, több és ritkább allergént is magában foglaló kiterjesztett specifikus IgE vizsgálatok (multi-allergén teszt) elvégzése javasolható. (ajánlható)

Az extraktumokkal dolgozó hagyományos allergológiai tesztek (prick teszt, hagyományos specifikus IgE meghatározás) legnagyobb hátránya, hogy a natív allergén több major, minor és panallergént is magában foglal, így a releváns betegség- okozó allergén multiallergia esetén nehezen határozható meg.

Ajánlás7

A molekuláris allergológiai tesztek (CRD) a fő és panallergének szétválasztásánál jelentenek segítséget az allergén immunterápia indikálásában. (ajánlott) [13]

Az Európai allergológiai társaság (EAACI) kétféle tesztelési módszert javasol. [13]

1. „Top-down” módszer: a hagyományosabb megközelítést javasolja, amikor az anamnézis, majd a klasszikus allergológiai tesztek elvégzése után jutunk el a molekuláris allergológiai tesztekig.
2. „Bottom-Up” módszer: ebben az esetben egy multiplex allergia teszttel kezdünk, majd a klinikai kép és kórelőzmény ismeretében kiértékeljük.

A molekuláris allergia tesztnél az AIT szempontjából két fő allergén típusba sorolhatóak az allergén fehérjék.

1. Releváns allergének – betegség okozó allergének, amelyekkel szemben az AIT akár 90%-ot is meghaladó arányban sikeres, ha ezek igazolhatóak CRD vizsgálattal.
2. Panallergének – azok az általános allergének, amik több különböző rendszertani besorolású natív allergén forrásban is előfordulnak. Amennyiben releváns allergén a CRD teszttel nem kimutatható (csak panallergén), úgy az immunterápia várható hatékonysága 20% alatti, így annak elvégzése nem javasolt.
Főbb típusaik:
 - a. profilin
 - b. polcalcin

Ajánlás8

Allergén immunterápia elkezdése csak a klinikai tünetekkel összeköthető, releváns allergén pozitivitás esetén javasolt. (ajánlott)

Ajánlás9

Nem releváns és/vagy panallergén pozitivitás esetén allergén immunterápia nem javasolt. (ajánlott)

Ajánlás10

Releváns allergén és panallergén pozitivitás együttes fennállása esetén az AIT elkezdése javasolt, azzal a kitételrel, hogy ilyenkor várhatóan a hosszabb időtartamú AIT kezelésre érdemes számítani (3 helyett 5 év javasolt). (ajánlható)

Ajánlás11

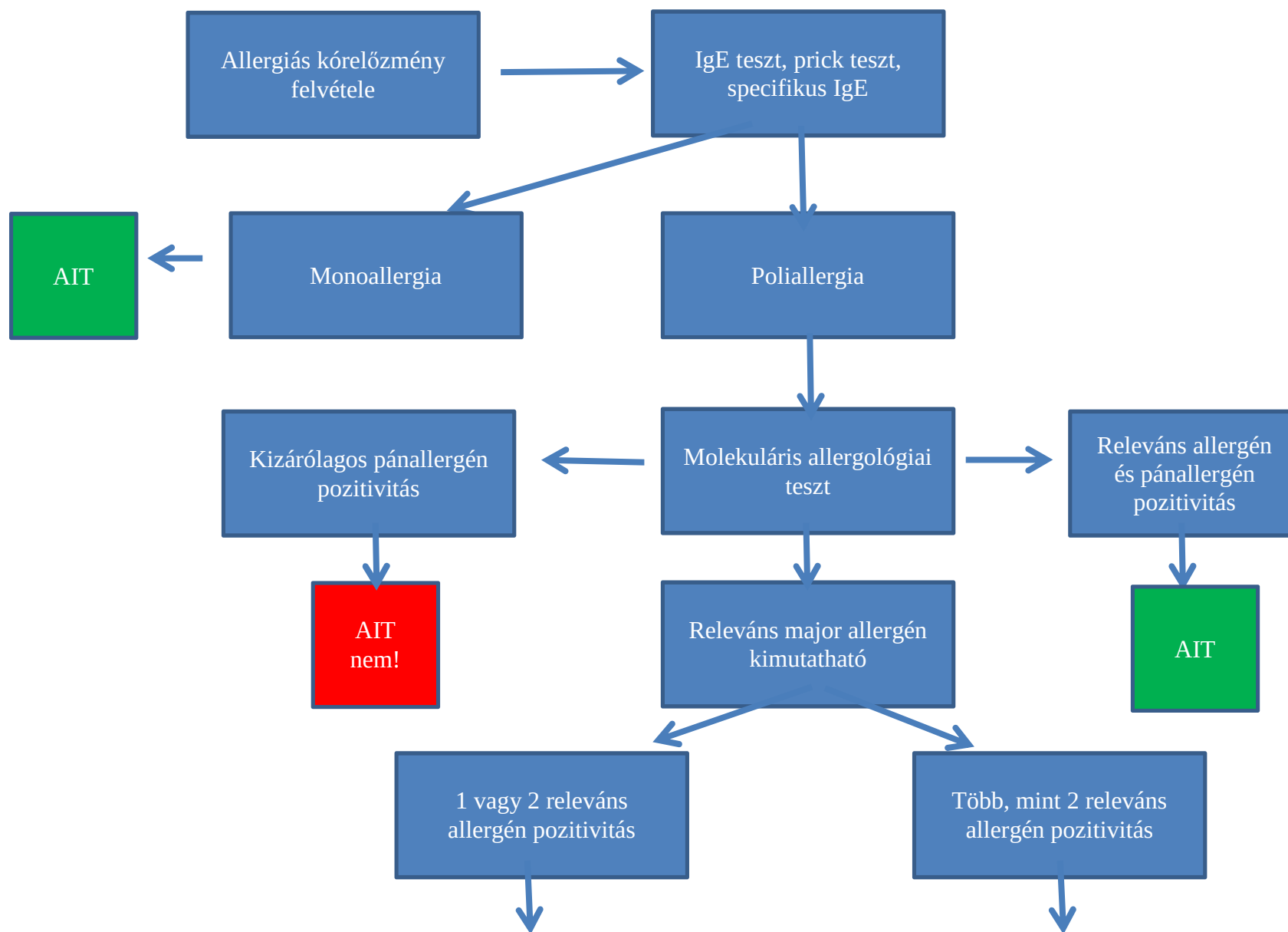
Több releváns, major allergén pozitivitás esetén a tüneti napló vezetése segíthet a legerősebb tüneteket kiváltó allergén kiválasztásában. (ajánlott) [14]

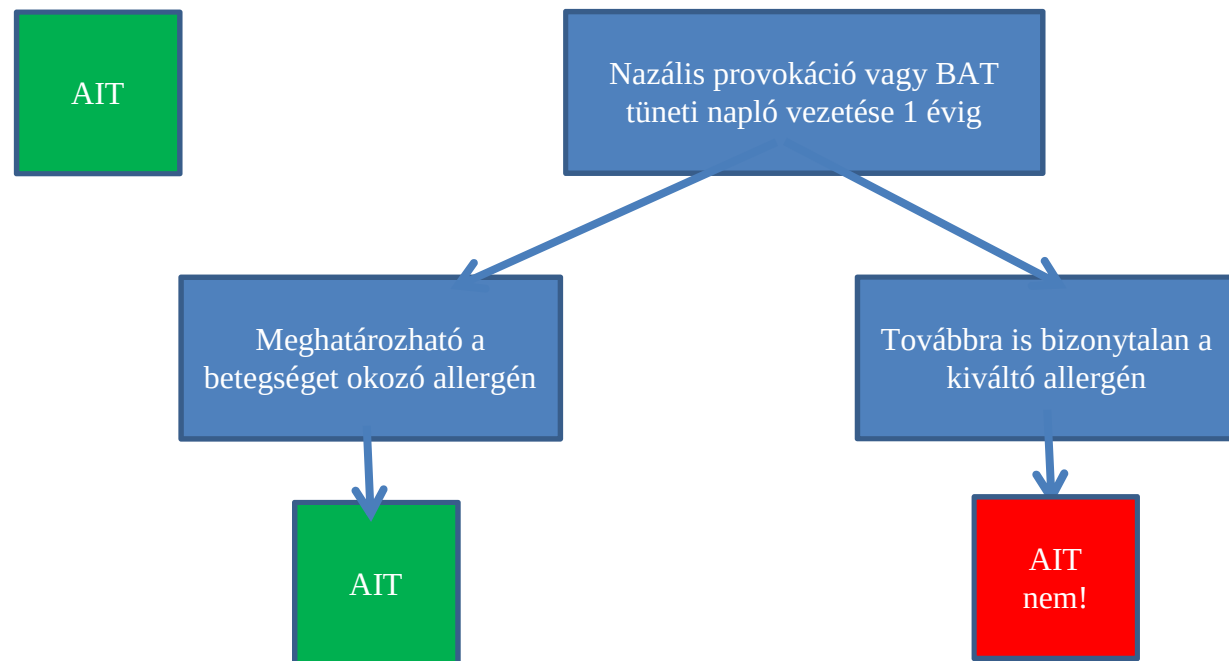
1. A tüneti napló lehet
 - a. manuálisan vezetett,
 - b. mobil telefonokra írt applikáció formájában.

Ajánlás¹²

Az AIT alkalmazását az 1. ábra szerinti diagnosztikus folyamatábrát követve kell megkezdeni, illetve javasolni. (ajánlott)

1. ábra: Diagnosztikus lépések AIT indikálásához [15], [16]





Ajánlás13

A diagnosztikus bizonytalanság feloldásában segíthet a basophyl aktivációs teszt (BAT).

A BAT elvégzése javasolt:

1. ha az allergén ismerten álpozitív reakciót okoz a prick tesztnél.
2. ha nem áll rendelkezésünkre megfelelő allergén kivonat a bőrteszt és a specifikus IgE teszt elvégzéséhez.
3. ha az egyéb tesztek (bőrteszt, spec IgE, molekuláris allergia) és az anamnézis között ellentmondás van.
4. ha a beteg anamnézise alapján feltételezhetjük, hogy a bőr teszt elvégzése szisztémás reakciót válthat ki.
5. provokációs vizsgálatok elvégzése előtt az allergén meghatározására.
6. több releváns allergén jelenléte esetén a provokációs vizsgálatok kiváltására. (ajánlott)

Magyarországon jelenleg csak néhány kiemelt centrumban elérhető, ezért általános gyakorlatra nem javasolható, de a diagnosztikus bizonytalanság feloldásában segíthet a basophyl aktivációs teszt, a BAT.

1. táblázat: Gyakoribb, célzott immunterápia indikációját megerősítő inhalatív komponens-allergének [12], [17], [18], [21]

allergén forrás	extraktum allergén	releváns allergén
nyír	Bet v	Bet v 1
mogyoró	Cor a	Cor a 1
fűvek 1: réti komócsin	Phl p	Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6
fűvek 2: angolperje	Lol p	Lol p 1
kőris	Fra e	Fra e 1
olajfa	Ole e	Ole e 1
fekete üröm	Art v	Art v 1, Art v 3
parlagfű	Amb a	Amb a 1
atka 1: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p	Der p 1, Der p 2, Der p 23
atka 2: <i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f	Der f 1, Der f 2
macskaszőr: <i>Felis domesticus</i>	Fel d	Fel d 1, Fel d 2
kutyaszőr: <i>Canis familiaris</i>	Can f	Can f 1, Can f 3
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a	Alt a 1

VI.2. AIT asthma bronchialeban

Az asztma diagnózisának gyanúja a jellemző tünetek alapján merül fel. Tünetes periódusban alátámasztásához a reverzibilis légúti obstrukció légzésfunkciós vizsgálattal/vizsgálatokkal történő igazolása (akut vagy krónikus reverzibilitási teszt segítségével), tünetmentes periódusban a légutak kaliberingadozásának dokumentált detektálása vagy a légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges.

Ezekkel egy időben valamennyi komorbid allergiás betegség rögzítésére is szükség van: allergiás nátha, conjunctivitis allergica, étel allergia, atópiás dermatitisz.

Az asztma allergiás eredetének diagnózisa

Az allergológiai diagnosztika asztmában a jellegzetes kórelőzmény (atópiás dermatitisz, allergiás rhinitis az anamnézisben), a pozitív családi anamnézis igazolása mellett az allergén-specifikus IgE kimutatásán alapul, in vivo bőrpróba (prick teszt) és in vitro (szérum allergén specifikus IgE-meghatározás) módszereket alkalmazva.

A diagnosztikában a bőrpróba elvégzése az elsődleges opció, ami gyors, szenzitív és azonnal eredményt ad. A szérum allergén-specifikus IgE meghatározás költséges, megbízhatósága nem múlja felül a bőrpróbáét, így annak elvégzése csak akkor javasolt, ha a bőrpróba kontraindikált vagy nem értékelhető: így kisgyermekkorban, kiterjedt atópiás dermatitisz, terhesség esetén, vagy olyan gyógyszeres szükséglet mellett, ami nem függeszthető fel és a bőrpróba értékelhetőségét korlátozza. A bőrpróba előtt a szisztémás antihisztamin kezelést legalább 3-7 napra fel kell függeszteni.

Egyértelmű, szoros kapcsolat van a felső és alsó légutak között, melyek egyetlen funkcionális egységet képeznek. Ez a direkt, indirekt és idegrendszeri kapcsolatban is számos módon dokumentált. Nemcsak a sejtes gyulladás, de a szöveti gyulladás és remodelling tekintetében is jelen van. A légutak kezelésvezetésének helyes módja az lehet, ha egyaránt megcélozza az optimális kontrollt a légutak felső- és alsó részein is. Az asztmásoknak, ha súlyosabb rhinitisük, rhinosinuszitisük van, nagyobb esélyük van a súlyos asztma fellángolásra és ezzel párhuzamosan a súlyos asztma alig fordul elő konkomitáló rhinosinuszitis nélkül. Ezért fontos az optimális lokális kezelések mellett a szisztémás úton ható, régi és új biológiai kezelések segítségével, a betegség korai stádiumában figyelembe venni a komorbiditások súlyosságát is.

Az asztma nem gyógyítható betegség, azonban a fenntartó kezelés fejlődése eredményeképpen napjainkban rendelkezésre állnak azok a készítmények, amelyek alkalmazásával a tünetek kialakulása a betegek jelentős részében megelőzhető.

A kezelés sarokkövét az inhalált szteroid (ICS) képezi, önmagában vagy hosszú hatású béta-agonistával (LABA) kombinálva. Az ICS kis-közepes dózisa mellett a mellékhatások valószínűsége alacsony. Súlyosabb eseteknél a kielégítő asztma kontroll eléréséhez leukotrién antagonistával, hosszú hatású anticholinergicummal, theophyllinnel, anti-IgE vagy más biológiai kezeléssel – például IL-5, IL-5 receptor és IL-4receptor antagonistákkal – történő kiegészítés jön szóba. A jelenlegi farmakoterápia a viszonylag rövid távú tüneti kontrollt célozza, melynek nincs hosszú távú hatása az immunpatológiai folyamatokra, ha a gyógyszeres kezelés elmarad, a tünetek visszatérhetnek.

Az AIT jelenleg jórészt az egyetlen kezelési mód, amely azt a potenciális lehetőséget rejti, hogy a betegség természetes lefolyását befolyásolni tudjuk. Az AIT így terápiás lehetőség lehet az allergiás asztma válogatott eseteiben, a tünetek gyakoriságának és súlyosságának, a tüneti gyógyszeres kezelés mérséklésével, valamint a rhinitis asztmába történő progressziójának kivédésével.

Az AIT allergiás asztma kezelésében betöltött szerepét érintően sokáig nem volt szakmai konszenzus, az ajánlások többsége nem adott célzott iránymutatást például a háziporátka allergia talaján kialakult betegségnél. A legtöbb esetben az AIT lehetősége perzisztáló allergiás asztma esetén merült fel, szelektált betegeknél (felnőtt, gyermek), társuló allergiás rhinitis mellett, a gyógyszeres kezelés kiegészítéseként. Ennek megfelelően az AIT az asztma gondozásában kevésbé elterjedt kiegészítő kezelési mód, jóllehet a gyógyszeres kezeléssel (beleértve a biológiai terápiákat is) nem megfelelően kontrollálható esetek a mai napig szakmai kihívást jelentenek. Bár a kettes típusú immunválasz által fenntartott gyulladás alapvető az allergiás asztma eseteiben, a háttér folyamatok komplexitása okán a betegség számos endotípusával kell számolni, ami az egyénre szabott terápia igényét jelenti, magába foglalva az AIT lehetőségét is.

A sikeres AIT kezelés fontos előfeltétele az AIT-re legvalószínűbben reagáló betegek kiválasztása és az olyan allergén kivonatok és deszenzibilizáló protokollok használata, melyek hatásosságát bizonyították. A mai napig csak a háziporátka AIT bizonyult egyértelműen kifejezett hatásúnak felnőtteknél olyan kritikus végpontok, mint az asztma fellángolások, asztma kontroll és biztonságossági szempontok alapján.

A környezeti allergének eltávolítása az asztma kezelésében nem mindenütt általános stratégia, így mint további és egyedüli oki terápia, az AIT jelentősége is felértékelődhet. Hiányoznak azonban, vagy nem egyértelműen meggyőzőek azok a megfelelő minőségű vizsgálatok, amelyek arra irányulnak, hogy kijelöljék azokat a betegcsoportokat, ahol ez esetlegesen előnyös lehet.

Az AIT költséghatékonyasága az asztma kezelésében nem egyértelmű. Kevés vizsgálati eredmény áll rendelkezésre, ezek további elemzését is metodikai korlátok nehezítik. Eredményeik szerint ugyanakkor úgy tűnik, hogy a SLIT költséghatékony lehet olyan betegeknél, ahol allergiás asztma mellett rhinitis is fennáll.

Az asztma nemzetközi ajánlása, a Global Initiative for Asthma (GINA) 2017-ben említi első alkalommal a szublingvális immunterápiát (SLIT) kiegészítő kezelési lehetőségként, a hármas és négyes asztma terápiás lépcsőn, felnőtteknél, és 12 év felettieknél, igazolt háziporátka túlérzékenységben, komorbid rhinitis allergica és

asztma esetén. A későbbiekben a potenciális kezelési kört kiterjesztették a 2-es terápiás lépcsőn álló asztmásokra is.

2019-ben az Európai Allergia és Klinikai Immunológia Akadémia (EAACI) is megjelentette háziporatká allergia hátterű asztma immunterápiás kezelésével kapcsolatos állásfoglalását, amely külön tárgyalja a háziporatká allergén immunterápia szubkután és szublingvális adagolási módjait, gyermek és felnőtt asztma esetén. Felnőtteknél a szublingvális tablettából történő allergén bevitelnél talált meggyőző bizonyítékokat a kritikus végpontok – így az exacerbáció, az asztma kontroll és a biztonságosság – tekintetében.

Az AIT-tal kapcsolatos eredmények heterogenitása részben abból adódik, hogy a különböző vizsgálatokban általános standard nem érvényesült. A legtöbb allergén immunterápia asztmában kifejezett hatását célzó vizsgálat klinikai szempontból releváns paraméterek, – mint a tünetek, gyógyszereléssel kapcsolatos mutatók, ezen belül hangsúlyosan a kortikoszteroid spóroló hatás – alakulását mérte. Azon korlátozott számú vizsgálatok, melyek asztma mutatókat követték – mint a validált asztma kontroll kérdőív, légzőfunkciós paraméterek, exacerbációs ráta, ez utóbbit általában per os szteroid vagy kórházi felvétel szükségességével definiálva – negatív vagy vegyes eredményeket adtak. Egyértelmű, hogy jól tervezett, harmonizált, valid mutatókat elemző vizsgálatokra van szükség a háziporatká allergia hátterű asztma immunterápiájával kapcsolatban. Az exacerbációk számának, frekvenciájának alakulása, az asztma kontrollt célzó kezelés alacsonyabb igénye és a kislégutakat leképező funkcionális felmérés legyen az elsődleges végpont. Ezen túl kiegészítő mutatóként a szteroid-spóroló hatás és az exacerbációk csökkenése jön még szóba.

Ajánlás14

Kiegészítő terápiaként javasolt az AIT részlegesen kontrollált vagy kontrollált háziporatká allergiás asztma kezeléseként. (ajánlható)

Az ajánlások megfogalmazásában a GINA és az EAACI is egy szakmai keretet határoz meg, melyen belül az adott országok hatáskörébe helyezi az állásfoglalások helyi viszonyokra történő adaptálásának lehetőségét.

A hazai asztma ellátás irányelve a GINA ajánlásain alapul, így a fejlesztőcsoport az asztma immunterápiával kapcsolatos kezelésének szempontjait is ennek megfelelően fogalmazta meg.

A GINA a 11 évesnél idősebb gyermekek ellátását a felnőttekével együtt tárgyalja, vagyis mindazok a szempontok melyek felnőtteknél megállapításra kerülnek, érvényesek a serdülőkorú gyermekekre is.

Differenciáldiagnosztika

A háziporatká allergián alapuló asztma diagnózisának pontos meghatározása két tényezőn alapul:

(a) háziporatká allergiás szenzitizáltság igazolása,

(b) a háziporatká expozíció és az asztma tünetek, asztma kontroll összefüggésének kórtörténeti igazolása.

Az allergén-specifikus IgE jelenléte csak akkor tekinthető klinikailag relevánsnak, ha a kérdéses allergén szerepe egyértelműen alátámasztható az asztma kialakulásban, fenntartásban, az asztmás rohamok vagy exacerbációk megjelenésében. Legalább egy éves rendszeres tüneti megfigyelés lehet az egyik módszer a háziporatká allergián alapuló asztma diagnózisának megerősítésében. Ezen túl arany standard-nak tekinthető a teljes asztma kontroll megvalósulása atka-mentes környezetben. Allergén provokáció szükségessége is felmerülhet. A jelenlegi EMA útmutató a provokációs tesztek csak „koncepció bizonyítására” vagy II. fázisú dózis kereső vizsgálatban tartja elfogadottnak. Az „egységes légutak” koncepciója alapján nazális vagy conjunctivalis allergén provokáció is szóba jöhet bizonyos körülmények között, főként a magas rizikójú betegeknel. Meg kell jegyezni azonban, hogy a provokációs vizsgálatok nem feltétlenül mutatják a természetes expozíció hatását, ezen túl pedig a módszer standardizálása, és a mindennapi gyakorlathoz való adaptálása (biztonságossági szempontok) szükséges, ezért az eljárás a hazai mindennapi gyakorlatnak nem része.

Az aeroallergének különböző típusai és szenzibilizációs profiljai különböző klinikai képekkel társulhatnak (rhinitis, rhinoconjunctivitis asztmával vagy anélkül), különböző klinikai tünetekkel, és különböző súlyossági fokkal. Az immunterápiás vakcinák általában különböző allergén komponensből állnak, legtöbbször a major allergéneket tartalmazzák vagy azokra standardizáltak. A legtöbb beteg viszont poliszzenzibilizált a bőrteszt alapján. A molekuláris diagnosztika azonosíthatja a klinikailag relevanciával bíró major allergéneket és ennek következtében az allergénforrásokat, melyek megfontolásra kerülhetnek az AIT tervezésekor. A molekuláris allergológia azonosítani tudja azokat az egyéneket, akik minor vagy kereszt-reagáló allergénekkal szenzibilizáltak, és akik ezért különböző immunválaszt mutathatnak. Ez lehetővé teszi az AIT összetevőinek

jobb meghatározását is, s ez a betegek részére nagyobb előnnyel járhat. Előnye lehet: az egyénre szabott terápia beállításában, néhány betegben az adverz esemény kockázatát is előre jelezheti, és megtakaríthatja a betegnek/egészségügynek, hogy többszörös terápiát kapjon a beteg, vagy allergén kerüléssel nem szükséges életmódbeli változásokat léptessen életébe.

A molekuláris diagnózis hasznos lehet a poliszzenibilizáltaknál a szenzibilizáció világos azonosításában, a minor allergénnel szenzibilizáltak azonosításában. A molekuláris allergológiai tesztek nagy léptű fejlesztésével, könnyebb elérhetőségével ezek értékelését is szükséges megismernünk.

A háziporátka kutatás jelenleg ott tart, hogy 10 fajt és 82 atka allergén komponenst tart számon. Az atka 1, 2 és 23-as komponensei a dominálok allergológiai szempontból. A Der p 1, Der f 1 allergének proteáz aktivitásúak, és potenciálisan elpusztítják az epithel szoros kötődésű pontjait. A 2-essel jelölt csoport (Der p 2, és Der f 2 allergének a Toll like receptor 4 koreceptor MFD-2-hatását utánozhatják. A Der p 23 egy újabban felfedezett major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergén, mely reagál a D. peron. allergiás betegek IgE antitestével.

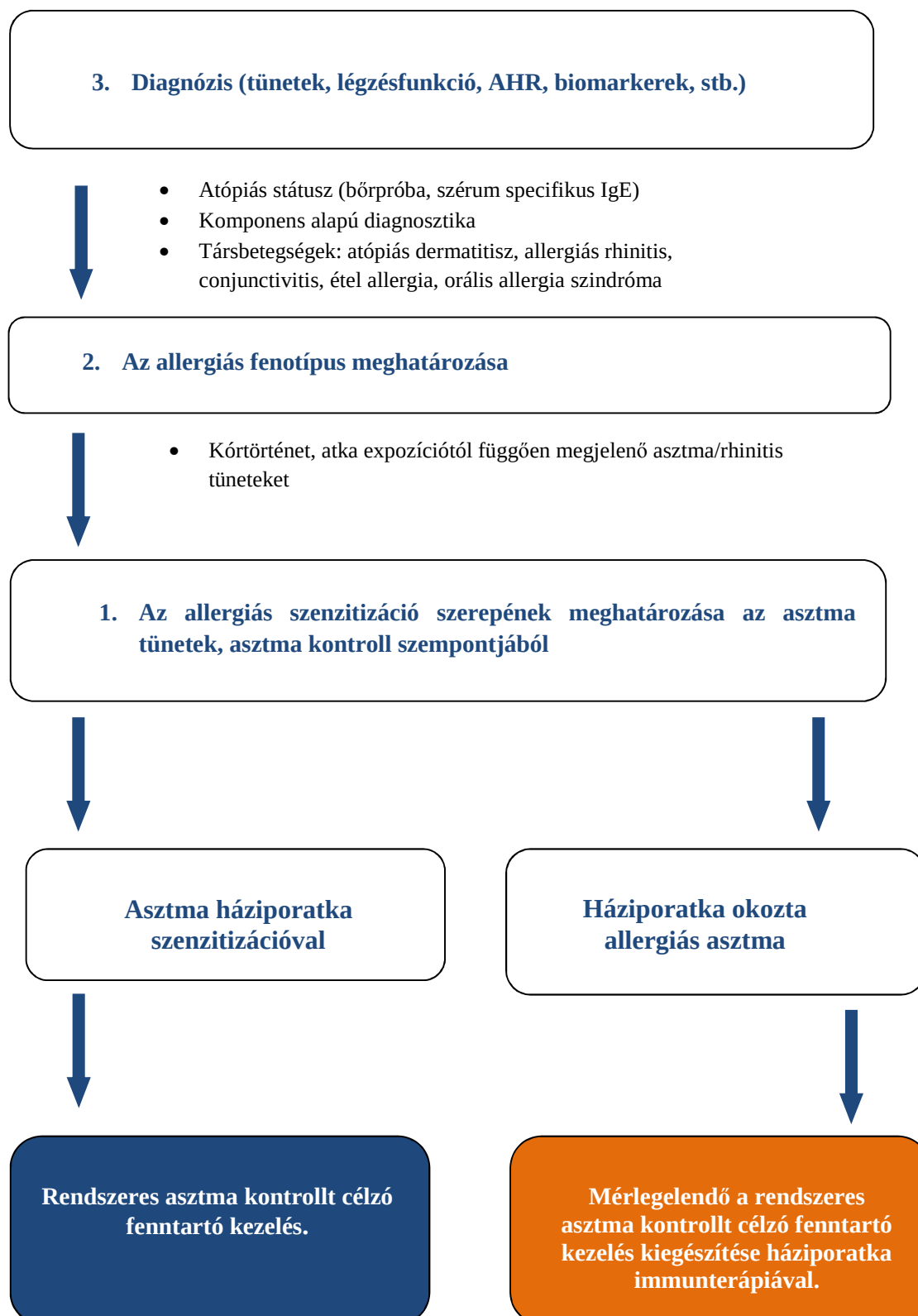
A Der p 23 alul reprezentált a természetes kivonatokból előállított AIT készítményekben, mert ez a komponens alacsony mennyiségű az atka széklet részecskéiben. A Der p 1, 2, 23 komponens korai gyermekkori jelenléte asztma esélyre utalhat. A későbbiekben asztmássá válók több komponensre szenzibilizáltak, mint az asztma nélküli allergiások. Ha a beteg molekuláris tesztjében az atka Der p 10 dominál, az ételallergia gyanút vet fel.

A háziporátka allergián alapuló asztma és a háziporátka allergén szenzitizációval kísért asztma klinikai elkülönítését a 2. ábra algoritmus mutatja, mely a gyakorlatban a legtöbb betegnél lehetővé teszi az elkülönítést és segít eldönteni a terápiát.

Ajánlás15

Az allergián alapuló és a háziporátka szenzitizációval kísért, egyéb háttérű asztma elkülönítése a 2. ábra algoritmus szerint történjen. Eldönthetetlen helyzetben, vagy speciális immunterápiás kérdésben a komponens alapú tesztek ezeken túl (nem ezek helyett) is szóba jöhetnek (ajánlott).

2. ábra: A háziporátka allergiás asztma diagnosztikája [25]



Az AIT lehetséges módozatai asztmában

A háziporatka AIT adagolása lehet szubkután és szublingvális, ez utóbbinál cseppek vagy tableta formájában. Alternatív adagolási módozatokkal – így az intra-limfatikus allergén bejuttatással – kapcsolatban a vizsgálatok még nem zárultak le. A GINA háziporatka SLIT alkalmazását támogatja felnőttek és 12 év feletti gyermekek asztmájában, ugyanakkor a témával kapcsolatos irodalom ismételt feldolgozását tervezik SCIT-re vonatkozó további evidenciák alapján. A 2021-es GINA frissítésben a fő kezelési táblázatban a tüneti szerekhez adott háziporatka SLIT a kontrolláló lehetőségekhez adva jelenik meg a 2-4. lépcsőn.

A SCIT és SLIT esetében is hasonló terápiás mechanizmusok – így az allergén-specifikus IgG4 és az IgE-t blokkoló IgG antitestek termelődése, T-sejt tolerancia kialakulása és a Th2 válasz csökkenése –, kerültek leírásra. A HDM AIT molekuláris szinten megvalósuló módosító hatását is igazolták, szélesebb körű blokkoló repertoár, és gátolt epitóp-spredding megjelenésével (2. táblázat).

2. táblázat: A T és B regulátoros sejtek közvetítette immuntolerancia mechanizmus az allergén immunterápia során [28]

T-reg-közvetített mechanizmusok
regulátoros cytokin felszabadulás [IL-10, TGF- β (transforming growth factor)], IL-35
tolerogén dendrikus sejt (DC) csoportok
innate lymphoid sejtek (innate lymphoid cells type 2, ILC2) csökkenése
allergén specifikus Th2 lymphocyták aktivációjának szupprimálása
hízósejteken lévő FCER1 receptorok (magas affinitású receptor az IgE Fc régiójához) expressziójának csökkentése
allergén specifikus IgE szintézis csökkentése
B-sejtek IgG4 antitest termelésének elősegítése
B-reg közvetített mechanizmusok
regulátoros cytokin felszabadulás (IL-10, TGF- β)
IgG4 blokkoló antitestek szintézisének indukciója
effektor T lymphocyták aktivációjának és proliferációjának gátlása
Th2-függő gyulladás szuppressziója
Fox p3 (forkhead borsz p3) T-sejt expressziójának-, és a funkcionális Treg sejtek képződésének elősegítése

Ajánlás16

Háziporatka allergián alapuló felnőtt és kamaszkori asztma vagy rhinoconjunctivitis allergicával társuló asztma esetén az allergén immunterápia szublingvális adagolási módja ajánlott. (ajánlott)

Az AIT indikációi háziporatka allergia kiváltotta asztmában

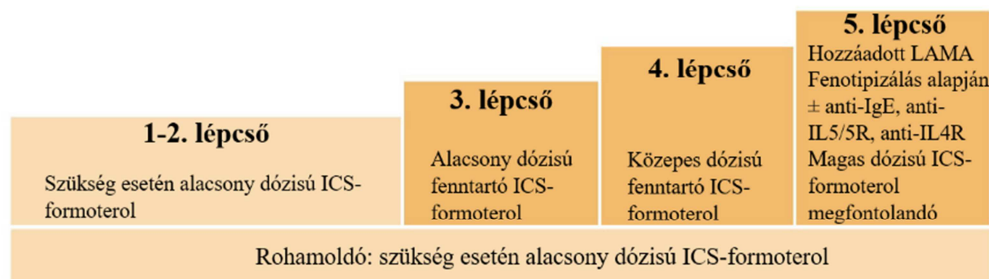
Ajánlás17

Háziporatka SLIT kiegészítő kezelési lehetőség a kettős, hármas és négyes asztma terápiás lépcsőn, felnőtteknél és 12 év felettiéknél, igazolt háziporatka túlérzékenységben, allergiás rhinitis és kis-közepes adag ICS kezelés mellett perzisztáló tüneteket mutató asztma együttes fennállása esetén, ha a beteg funkcionális állapota kielégítő, vagyis a forszírozott kilégzési másodperc térfogat (FEV₁) a prediktív érték 70%-ánál magasabb (3. ábra) (ajánlott) [25]

3. ábra: Az asztma kezelési lépcsők, HDM SLIT lehetőségével [25]

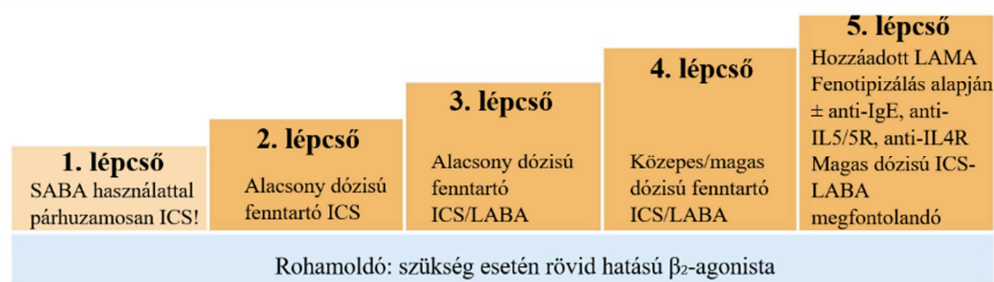
Fenntartó és preferált rohamoldó terápia

Az ICS-formoterol rohamoldó alkalmazása alacsonyabb exacerbációs rizikóval jár, mint a SABA-rohamoldó használata



Fenntartó és alternatív rohamoldó terápia

A SABA rohamoldót alkalmazó terápiás útvonal indikálása előtt szükséges arról meggyőződni, hogy a beteg várhatóan jó adherenciával fogja alkalmazni a napi fenntartó kezelését.



Egyéb opciók fenntartó kezelésre bármelyik útvonalon

SABA használattal párhuzamosan ICS, vagy LTRA naponta, vagy HDM SLIT hozzáadása	Közepes dózisú ICS, vagy LTRA hozzáadása, vagy HDM SLIT hozzáadása	LAMA vagy LTRA vagy HDM SLIT hozzáadása, vagy váltás magas dózisú ICS-re	Azithromycin (felnőtteknek) vagy LTRA, vagy alacsony dózisú OCS hozzáadása – mellékhatások!
---	--	--	---

A SLIT mérsékelt hatása volt kimutatható a felnőtt és gyermekkori asztmára vonatkozó közlemények szisztematikus feldolgozása során, jóllehet számos értékelte vizsgálat tervezése nem volt optimális. A lényeges mutatók – mint az exacerbációk, életminőség – változására vonatkozó adatok meglehetősen korlátozottak. Mindössze néhány vizsgálat érintette a SLIT és az asztma gyógyszeres kezelésének összehasonlítását. Egy a SLIT-et háziporátka allergián alapuló asztma és rhinitis esetén vizsgáló tanulmány nagy allergén dózisok mellett az ICS adagjainak mérsékelt csökkenését igazolta [27]. Egy másik vizsgálat, szintén a fentieknek megfelelő betegcsoportnál kis-közepes ICS-t SLIT-tel kiegészítve a nem optimálisan kontrollált asztmás betegek ICS adagjának csökkentésével az exacerbáció kialakulásának időbeli kitolódását írta le [28].

Mindezek alapján a GINA 2021 ajánlása:

Háziporátka SLIT kiegészítő kezelési lehetőség a kettes, hármas és négyes asztma terápiás lépcsőn, felnőtteknél és 12 év felettiéknél, igazolt háziporátka túlérzékenységben, allergiás rhinitis és kis-közepes adag ICS kezelés és megfelelő környezetrendezési intézkedések mellett perzisztáló tüneteket mutató asztma együttes fennállása esetén, ha a beteg funkcionális állapota kielégítő, vagyis a forszírozott kilégzési másodperc térfogat (FEV₁) a prediktív érték 70%-ánál magasabb. Ugyanakkor a várható előnyök és az esetleges mellékhatások kockázatának mérlegelése szükséges, a hosszú távú kezeléssel kapcsolatos kellemetlenségek, valamint költségterhek figyelembevételével [24].

Az AIT időtartama asztmában

Ajánlás18

Háziporátka allergián alapuló asztma HDM allergén immunterápiájánál 3 éves kezelés javasolt. (ajánlott)

Háziporátka allergián alapuló asztma esetében az egy éves HDM AIT kedvező hatását is bizonyították már, ugyanakkor a hosszú távú hatékonyság szempontjából, függetlenül az allergén adagolás módjától jelenleg a három éves kezelés az általános gyakorlat. Asztma esetében hosszabb, öt éves kezelés sem jár további terápiás előnnyel.

Az immunterápia hatékonyságának ellenőrzése asztmában

Ajánlás19

Egy év kezelés után a háziporátka AIT hatékonyságának ellenőrzése javasolt asztma és a fennálló allergiás nátha esetén a rhinitis allergica szempontjából is. Amennyiben az első év végén a kezelés hatékonysága nem igazolható, annak felfüggesztése ajánlott. Abban az esetben, ha a kezelés hatástalansága felmerül, javasolt a terápia indikációját, a beteg allergiás státuszát, a tünetek háziporátka szenzitizáltsággal való összefüggését és az atkakerülést célzó eljárások végrehajtását, valamint a terápiás compliance-t újra megvizsgálni. (ajánlott)

Egy év kezelés után a háziporátka AIT hatékonyságának ellenőrzése javasolt. Mivel nincs specifikus, az allergiás asztmára vonatkozó kritériumrendszer a terápia hatékonyságának megítélésére, az asztma kontrollt célzó gyógyszeres kezelésnél alkalmazott módszer ajánlott. Amennyiben az első év végén a kezelés hatékonysága nem igazolható, annak felfüggesztése javasolt. Abban az esetben, ha a kezelés hatástalansága felmerül, javasolt a terápia indikációját, a beteg allergiás státuszát, a tünetek háziporátka szenzitizáltsággal való összefüggését, atkakerülést célzó eljárások végrehajtását és a terápiás compliance-t újra megvizsgálni. Egyelőre nincs olyan bizonyíték, amely alapján az ilyen esetekben ajánlható lenne váltás másik immunterápiás készítményre, eltérő adagolási módra, terápiás protokollra vagy dozírozásra. Mivel a háziporatkások nagy részének allergiás náthája is van, ajánlott az AIT hatását a rhinitist illetően is értékelni, mérlegelni. Igazolták, hogy a rhinitis allergica javulásával az asthma is javul.

A kezelés potenciális hatékonyságának prediktív markere

Ajánlás20

Az allergén immunterápiával kapcsolatos döntéseknél – indítás, felfüggesztés – a klinikai mutatókra (asztma kontroll, asztma jövőbeni kockázat, komorbiditások kontrollja) ajánlott támaszkodni. (ajánlott)

Számos markert vizsgálnak. A hatékonyság prediktorának tartják a betegek tüneti pontját, a tüneti gyógyszer használat igényt.

A bazális szérumban specifikus IgE segít az AIT indikációjában allergiás náthában, asztmában. Néhány vizsgálat azt mutatja, hogy az emelkedett specifikus IgE/totál IgE arány az AIT válasz potenciális biomarkere lehet, de használatát nem validálták még.

Egyelőre nem áll rendelkezésre olyan biomarker, amely meggyőzően mutatná a HDM AIT potenciális hatékonyságát és így módon használható lenne a kezelés indításának vagy felfüggesztésének eldöntésénél.

Az AIT és biológiai kezelés együttes alkalmazása

Ajánlás21

Háziporátka allergián alapuló asztma allergén immunterápiájával kapcsolatban nem áll rendelkezésre olyan bizonyíték, amely az AIT mellékhatásainak csökkentését célzó kiegészítő biológiai kezelést indokolna/javasolna. (ajánlott)

Több vizsgálat történt az omalizumab SCIT-et megelőző vagy párhuzamos adagolásával, a kezelés dózis emeléssel járó, felépítő fázisának biztonságát célozva.

Háziporátka allergián alapuló asztma immunterápiájával kapcsolatban nincs olyan bizonyíték, amely alapján a biológiai kezeléssel való kiegészítés javasolható lenne.

Az AIT lehetséges mellékhatásai

Háziporátka SCIT esetében a klinikai vizsgálatok és a háziporátka légúti allergiás betegségek poszt-surveillance adatainak elemzése alapján a mellékhatások/adverz események incidenciáját kb. 0,5%-ra teszik. Az eddigi eredmények alapján a súlyos mellékhatás előfordulása alacsony arányú, de igen gyakoriak a lokális, injekció környéki reakciók. A ritkább életveszélyes anafilaxiás reakcióig terjedő spektrumba beletartozik a lokális viszketés, urticaria, bőr kipirulás, rhinitis, conjunctivitis, orrdugulás, köhögés, bronchospasmus, sípolás, nehézlégzés, hasfájás, hasmenés, hypotonia. A fatális allergiás reakcióra a SCIT alatti nem kontrollált asztma a legfőbb kockázati tényező. 5 millió beadott injekció mellékhatás összesítése alapján: egy életveszélyes reakció esik 1 millió beadott injekcióra. Figyelembe kell venni azonban azt a tényt, hogy a legtöbb súlyos és halállal végződött esemény a több allergénből készített keverékek alkalmazása során történt, elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban, melyek alkalmazása Európában nem elfogadott.

SCIT esetében a várható előny és a mellékhatások kockázatának mérlegelése szükséges, a tartós kezeléssel kapcsolatos kellemetlenségeket – beleértve a minden egyes allergén injekció utáni legalább 30 perces rendelői várakozást – és költségeket is figyelembe véve. A SCIT nem adható otthon, hanem csak direkt klinikai felügyelet mellett, hogy minimalizáljuk a kockázatokat. A SCIT kezdéskor, felépítés alatt és a fenntartó kezelés alatt is kontroll alatt legyen az asztma.

Ajánlás²²

A SLIT esetén döntően lokális, szublingvális vagy gastrointestinális mellékhatásokkal kell számolni. Ugyanakkor javasolt a potenciális előny/kockázat és a költségterhek (beteg/egészségügy) mérlegelése. (ajánlott)

A SLIT esetén gyakran, akár az esetek 30-80%-ában is lokális szublingvális mellékhatásokkal kell számolni, bár adverz reakciók a placebo csoportokban is gyakran megfigyelhetők. Gastrointestinális mellékhatásokat is leírnak. A mellékhatások ajak, száj, nyelv irritáció, szemviszketés, kipirulás, duzzanat, hányinger, hányás, hasi görcsök, hasmenés, orrviszketés, tüsszögés, orrdugulás, asztma, urticaria és angioödéma.

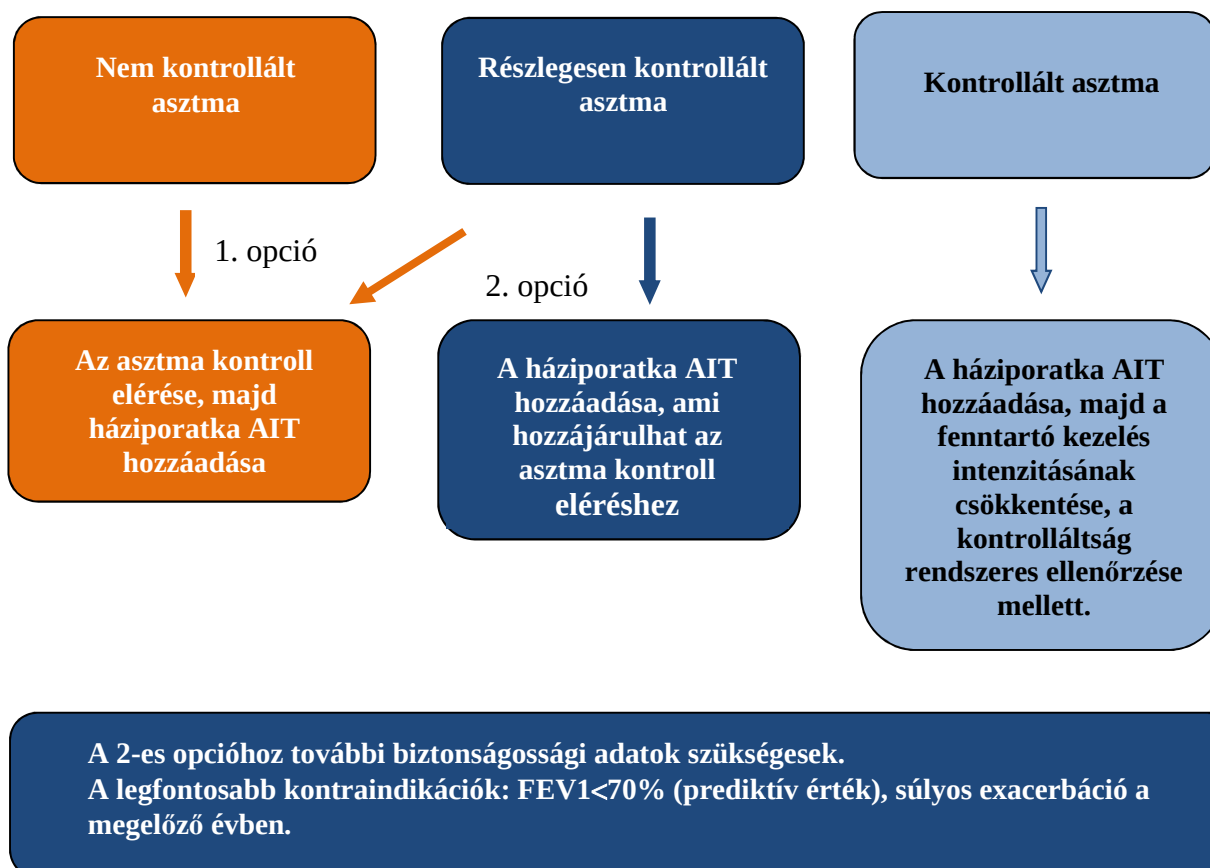
Mint minden kezelésnél, a SLIT-nél is fontos a potenciális előny/kockázat és a költségterhek (beteg/egészségügy) mérlegelése.

A háziporatka AIT kontraindikációi asztmában

Ajánlás²³

A háziporatka AIT kontraindikált nem kontrollált asztmában és csak körültekintő mérlegelés után adható részlegesen kontrollált asztmában. A döntés menete a 4. ábrán feltüntetett algoritmus szerint ajánlott. (ajánlott)

4. ábra: Az immunterápia beillesztése a háziporatka allergia hátterű asztma kezelésébe a betegség kontrolláltsági szintjének figyelembe vételével [8]



Az AIT biztonságos kiegészítő kezelés kontrollált háziporátka allergián alapuló asztmában. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a biztonságossági adatok többsége allergiás rhinitisben végzett vizsgálatok eredményeit tükrözik, amelyekbe kontrollált asztmás betegek kerültek bevonásra, 70%- feletti FEV₁ értékekkel. Kevés adatunk van izoláltan allergiás asztmára vonatkozóan, illetve közép-súlyos, súlyos asztmában. A nem kontrollált asztma a súlyos és fatális mellékhatás független rizikófaktor, így a SCIT és a SLIT legfőbb kontraindikációja. Súlyos, de kontrollált asztma válogatott esetei alkalmasak lehetnek a háziporátka AIT-ra.

A fentiekén túl a legfőbb kontraindikációk, figyelmeztetések az alábbiak:

- HDM AIT kontraindikált nem kontrollált asztmában.
- HDM AIT körütekintő mérlegelése szükséges részlegesen kontrollált asztmánál (SLIT HDM tabletta nem fokozta a major mellékhatások kockázatát részlegesen kontrollált asztmában a klinikai vizsgálatokban, de a 70% alatti FEV₁ érték, és a súlyos exacerbáció a megelőző 3 hónapban alap kizárási kritérium volt).
- AIT indítása nem javasolt váradósság idején (de a megkezdett kezelés folytatható).
- AIT indítása nem javasolt aktív vagy nem kontrollált autoimmun betegségben.
- AIT indítása nem javasolt aktív malignus betegségben.
- AIT körütekintő mérlegelése szükséges kontrollált asztmában béta-blokkoló vagy angiotenzin konvertáló enzim-inhibitor kezelés esetén.
- AIT nem ajánlott immundeficienciában, aktív fertőzésekben és nem kontrollált belgyógyászati betegségek – mint például diabétesz, gyulladásos bélbetegségek, gyomorfekély – esetén.

Az alkalmazott készítmény dokumentációjában feltüntetett kontraindikációkat/különleges figyelmeztetéseket is érdemes figyelembe venni, mert ebben lehetnek termékre specifikus szempontok is.

A SLIT esetén gyakran akár az esetek 30-80%-ában is lokális szublingvális mellékhatásokkal kell számolni, bár adverz reakciók a placebo csoportokban is gyakran megfigyelhetők. Gastrointestinális mellékhatásokat is leírnak. A mellékhatások ajak, száj, nyelv irritáció, szemviszketés, kipirulás, duzzanat, hányinger, hányás, hasi görcsök, hasmenés, orrvizketés, tüszőgég, orrdugulás, asztma, urticaria és angioödéma.

Mint minden kezelésnél, a SLIT-nél is fontos a potenciális előny/kockázat és a költségterhek (beteg/egészségügy) mérlegelése.

Gyermekkorai szempontok

AIT gyermekkorai asztmában

A hazai első, asztmás gyermekek SCIT allergén kezelés hatásosságáról Osváth Pál számolt be 1969-ben az Orvosi Hetilapban [34].

Napjainkban az egyedüli betegség modifikáló kezelés stratégia allergiás rhinitis és asztma esetén is az allergén immunterápia (AIT). Bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy az AIT javítja az allergiás rhinitist és az asztmát is, azaz csökkenti a tünetek súlyosságát, és a gyógyszerhasználatot, és javítja az életminőséget a kezelés befejezése után hosszabb távon is.

Ajánlás24

Segédanyag allergia, béta blokkoló kezelés, egyidejű fizikai terhelés, láz, aktív fertőzés asztmás fellángolás esetén nem javasolt az adása. (ajánlott)

Bizonyított, hogy az AIT megelőző hatást fejthet ki az allergiás rhinitis asztmává alakulására gyermekkorúakban, és az új szenzitizációkra is.

A kórkép modifikáló stratégián kívül a hosszan tartó, a kiváltó okot speciálisan célzó immunológiai és klinikai tolerancia elérésének lehetősége különösen fontossá teszi gyermekeknél, fiataloknál az AIT-ot. Náluk még az asztma természetes lefolyásának megváltoztatása is ígéretet jelenthet, a hosszútávú előnyök megtérülésére hatványozottan számítani lehet gyermekeknél.

A legfontosabb szabályozó hatóságok, így a Food and Drug Administration (FDA) és az European Medicines Agency (EMA) is jóváhagyta az AIT-ot. Az utóbbi 2011-ben kijelentette, hogy a gyermekeket, amint lehet, kezelni kell a kórkép modifikáló immunterápiával, hogy az "atópiás menetelést" kivédhessük.

Kivizsgálás gyermekkori szempontjai

A gyermekek kivizsgálása megegyezik a felnőttekével. A “precíziós medicina” korában alapvetőnek tűnik az egyén betegségének fenotipizálása, hogy minden beteg megkaphassa az individualizált kezelését. Ez a koncepció fokozatosan növekvő jelentőségűvé válik az allergiák kezelésében.

Az allergén specifikus IgE antitestek értékelésére a rekombináns és natív allergének biológiai tervezésének, biológiai “gyártásának” köszönhetően, mára már lehetséges a beteg egyéni szenzibilizációs profiljának megismerése. Az pedig lehetővé teszi az allergológus számára az IgE válasz primer kiváltójának azonosítását, ezzel pedig a legjobb kezelési lehetőség kiválasztását. A szenzibilizációs profilok longitudinális fejlődését számos tanulmány leírta gyermekeken (molecular spreading, molekuláris (ki)terjedés, azaz az allergén forrás idővel szélesedő allergén spektruma). Az egyéni rizikó becslést nagyban segíti légúti allergiák esetén is. Az immunterápia döntéshozatalában segíthet és ezen felül a jövőbeli vizsgálatok preventív stratégiáinak útját is szélesíti.

Atka allergia esetén a leggyakoribb komponensek az IgE szenzibilizációban a D p 1, 2 és 23, gyermekeknél és felnőtteknél. Allergiás gyermekeknél 76-79% közötti a szenzibilizáltság a három fent nevezett major allergénnel. Az asztmás gyermekek, különösen azok, akik perzisztáló mérsékelt és súlyos fenotípusúak, gyakrabban szenzibilizáltak mind a három allergénnel szemben. A teljes atka szenzibilizáció (azaz D p 1, 2 D f 1, 2 és a D p 10 valamint egyéb ritkább atka allergénekkal szembeni szenzibilizáció) esetén volt a legmagasabb odds-arány asztmára nézve. A szélesebb szenzibilizációs szinten állóknak nagyobb volt az esélyük az atkával kapcsolatos allergiás rhinitisre, asztmára vagy mindkettőre, mint a nem szenzibilizáltaknak. Az ötéveseknél és fiatalabbaknál talált Der p 1 és/vagy a D p 23 az iskoláskor után kialakuló asztma esélyét magas rizikóval jelzi előre.

Immunterápia kezdésének időpontja gyermekkorban

Bár jelenleg még nem elérhetők a kereskedelembe, de az egyénre szabott immunkezelések, beleértve azt is, hogy csak azzal az allergénnel kezelünk, amivel a beteg szenzibilizált, ígéretes lehetőségnek tűnik a kezelés hatásosságát és biztonságosságát tekintve. Még nincs világos ajánlás az immunterápia legjobb kezdési időpontjáról, a “molekuláris spreading” alapján feltételezik, hogy “a minél előbb annál jobb”, lenne a leghelyesebb.

A jelenlegi gyermek vizsgálatok azt sugallhatják, hogy bár a betegség megelőzése nem lehetséges, de kialakulása késleltethető és a tünetek mérsékelhetők, a gyermekkortól: az asztma tekintetében, akár meg is előzhetők.

Allergén elimináció

Gyermekeknél igen nagy hangsúlyt helyezünk atka allergia és szenzibilizáció esetén a lakáson belüli viszonyokra (páratartalom, penészesedés, nem mosható berendezési tárgyak, kedvenc állatok, növények jelenléte).

A növekvő számú klinikai vizsgálatok nyilvánvalóvá tették az atka AIT hatékonyságát és biztonságosságát allergiás asztmában. A GINA legutóbbi 2021 májusi irányelvei a háziporotka SLIT-et az asztma kiegészítő kezeléseként ajánlják már a 2-3-és 4-es terápiás lépcsőn is a felnőtt és 12 év feletti kamaszkorúaknak is. A GINA irányelvek közeli tervei között szerepel a SCIT és SLIT bizonyítékok újabb értékelése, frissítése gyermekekre és más allergénekre vonatkozóan is.

Ajánlás²⁵

A SLIT gyermekkori rhinitis allergiával társuló asztmában a GINA ajánlása szerint jelenleg 12 év felettieknek javasolt háziporotka allergia esetén. Az alkalmazási előiratok és az EAACI általában 5 éves életkort jelölnek meg az AIT kezdésre alkalmasnak. (ajánlott)

Az EAACI perenniális allergén esetén egy év megfigyelési idő után javasolta az AIT kezdést, egy alap tüneti szint felmérés után (előnyösebb, mint a retrospektív tüneti felmérés). Ha az allergén elimináció, és megfelelő tüneti kezelés ellenére nem volt kontroll alá vonható a betegség, akkor tartják indokoltnak az AIT bevezetését. A hatásosságot és a biztonságosságot speciálisan, külön gyermekek számára tervezett vizsgálatok elvégzéséhez kötik.

A SCIT korlátait jelenti a gyakori injekciózás, (minimum 3 évig) periodikus orvosi vizitek, és a betegeknek potenciálisan fellépő súlyos szisztémás reakciók. A SCIT-et gyermeknek is lehet, és bizonyos speciális esetekben kell is adni (például asztmás gyermekek venom immunterápiája esetén) megfelelő orvosi környezetben, az anafilaxia elhárítására kiképzett klinikusok jelenlétét igényli a SCIT. A SCIT szisztémás reakcióinak esélye gyakoribb a nem kontrollált asztmában, és a gyorsított felépítő kúrákban gyermekeknél is.

A SLIT főleg gyermekeknél jelent megbízható alternatívát, mivel otthon is adagolható a légúti allergiákban, a súlyos szisztémás reakciók esélye minimális. Az AIT alkalmazás módja számos tényezőtől függ a gyermekkorúakra vonatkozó alkalmazási előirat szerint, így: az alkalmazás geográfiai helyszínétől, a költségtől, az orvos és legfőképpen a beteg preferenciáitól.

AIT indikáció gyermekkorban légúti allergiákban

Az AIT indikált olyan allergiás conjunctivitissal vagy anélkül fellépő allergiás nátha, és/vagy asztma esetén, amikor dokumentált a kiváltó allergénnel szembeni valódi allergia. AIT jelöltek azok a betegek, akiknek a tünetei nem kontrolláltak megfelelően a gyógyszerekkel és az allergénnek megfelelő környezetrendezési intézkedésekkel, vagy azok, akiknek elfogadhatatlan adverz reakciójuk van a szokásos gyógyszerektől, illetve, akik csökkenteni szeretnék a hosszú távú gyógyszereszedést. Ha a gyermek már kooperál, náluk is a kornak, hosszak megfelelő normák szerint értékelt nyugalmi légzésfunkciós értékeknek 70%-ot meg kell haladni az AIT alkalmazásakor. Mivel a SLIT egyszerűbben alkalmazható, előnyben kell részesíteni gyermekeknél.

A gyermekkori asztmában a felnőttekhez hasonlóan az asztma terápia célja jelenleg az asztma kontroll. Alá kell húzni, hogy a standard farmakoterápia csupán tüneti kezelés, a felfüggesztése után a tünetek, és a gyulladás újra megjelenhet. A felnőtteknél igazolt háziporátka SLIT tablettás kezelés a fenntartó terápiák mellé adagolva javította az ICS igényt vagy az ICS csökkentés során az első exacerbációig eltelt időt. A SLIT kezelés az általános asztma kontrollt javította.

Metaanalízisek szerint a kombinált allergiás rhinitis és asztma tüneti-, és gyógyszer-szkórok szignifikánsan csökkentek a SLIT után olyan asztmás gyermekeknél, akiknek komorbid allergiás náthájuk volt [32]. Ezen kívül javult a sürgősségi ellátás, kórházba kerülési arány, az iskolai hiányzás az AIT után. Prospektív vizsgálatok kevesebb asztma epizódot, rohamoldó használatot, és javuló légzésfunkciókat mutattak asztmás gyermekeknél az AIT utáni 5. évben is.

Biztonságosság gyermekkorban

Ha az AIT felírás és alkalmazás az előírásoknak megfelelően történik, leginkább a SLIT esetén bizonyos, hogy biztonságos és jól tolerált asztmás gyermekekben is. A lokális mellékhatások hasonlóak, mint felnőtteknél, általában maguktól elmúlnak, a kezelést kapók 30-40%-át érintik. Szisztémás adverz reakciók SLIT esetén nem gyakoriak.

Gyakorlati szempontok gyermekeknél

A molekuláris allergológia feltárt ismeretei alapján a felnőttekkel ellentétben a gyermekkori atka allergiában igen nagy jelentősége van már a szenzibilizáltaknál is az atka kerülési ajánlások figyelembevételének, lehetőség szerinti komplex megvalósításának. Bizonyították, hogy egyetlen módszer/beavatkozás nem elegendő. Több-célpontúnak, sokrétűnek kell lennie a stratégiának. Figyelembe kell venni az atkák életciklusának megfelelő szaporulatot, ezért csak a rendszeres, folyamatos atka visszaszorítási lehetőségek lehetnek hatásosak. Az atka szint hatásos csökkentése a szülő feladata, de a szülővel történő megbeszélés, az atkák biológiai feladatának ismertetésétől kezdve a lehetséges eliminációs módzatok feltárásán át az egészségügy, asztma nőrszök és/vagy allergológusok feladata. Ez általában több ülés után vezet részleges, vagy a gyermek allergiás tüneteinek csökkenésével is mérhető eredményre.

Ajánlás26

Gyermekeknél a lakásban vegyszeres kezelést nem ajánlunk. (ajánlott)

Gyermekekori atka szenzibilizáltaknál érdemes megfontolni az allergén elimináció előnyeit és költségeit, és esetleges eddig kevésbé ismert hátrányait, ha lehet, még “az allergiás menetelés” kialakulása előtt.

Az asztma gondozás fejlődése azzal az ígérettel jár gyermekkorban, hogy korán felismerjük a betegséget, korán és egyre hatékonyabban beavatkozhatunk tovább csökkentve az asztma morbiditást és mortalitást.

Ajánlás27

Háziporátka allergia hátterű asztma SLIT immunterápia esetén az alábbi teendőket kell követni:

- Beleegyező nyilatkozat aláírása.
- A kezelés indítása orvosi felügyelet mellett, a sürgősségi ellátás feltételeit biztosítva.
- Leglább 30 perces megfigyelés.
- A beteg oktatása és írásos cselekvési terv arra vonatkozóan, hogy:
 - hogyan ismerje fel és lássa el a mellékhatásokat,
 - mikor vegye fel a kapcsolatot a gondozó centrummal, esetleg sürgősségi betegellátó egységgel a mellékhatás miatt,
 - kezelési intervallumok,
 - olyan események, amelyek módosíthatják a kezelés menetét (például új gyógyszer bevezetése, betegség),
 - hogyan pótolja a kihagyott adagot,
 - mikor hagyja ki a kezelést.
- Gyulladásos folyamatok esetén, – mint szájüregi fekély, lichen planus, stomatitis aphthosa vagy foghúzás – a teljes gyógyulásig a SLIT-et fel kell függeszteni.
Fogselyem használata, egyéb szájhygiénés eljárások a gingiva átmeneti vérzéséhez vezethetnek. Ilyen esetekben a SLIT-et néhány órával halasztani kell.
Fogtisztítás esetén a SLIT 24 órával azt követően javasolt.
- Javaslat arra vonatkozóan, hogy milyen helyzetekben hagyja ki a kezelést egy potenciális szisztémás mellékhatás elkerülése végett.
- Rendszeres allergológiai-pulmonológiai ellenőrzés, az asztma kontroll, a légzésfunkciós és a kezelés biztonságosságának értékelésével. (ajánlott)

Az ellenőrzések gyakorisága

Ajánlás28

Rendszeres ellenőrzés az immunterápiában részesülő betegek esetében az asztma kezelési protokollnak megfelelően valósul meg, ezen túl az AIT megkezdését követően 2, majd 4 héttel, végül 3 havonta történik. (ajánlott)

Gondozási teendők

Ajánlás29

Az ellenőrzés része az asztma kontroll felmérése, a légzésfunkció, az exacerbációk és a bázisterápia dokumentálása, a terápiás adherencia ellenőrzése. (ajánlott)

VI.3. AIT allergiás rhinitisben szenvedő gyermekek és felnőttek számára

Bevezetés

Allergiás rhinitisben az allergén karencián és tüneti kezelésen kívül már a betegség korai intermittáló középsúlyos vagy enyhe perzisztáló fokozatától érdemes az allergén immunterápiát (AIT) alkalmazni, mint jelenleg az egyetlen oki terápiát, mely a betegség patomechanizmusának korrekciójával, mint aktív allergén vakcinációval kíséri meg a tartós tünetcsökkenés elérését. A kezelésnek egyrészt rövidtávú, a kezelés alatti tünetcsökkentő hatása érezhető, másrészt a kezelés abbahagyása után is hosszan megmaradó hatása van mind a tünetek, a tüneti gyógyszerigény csökkenése, mind az új allergiák kialakulásának prevenciója, illetve az asztmába való progresszió megelőzése tekintetében.

Jelen fejezet elsősorban az Európai Allergia és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) ajánlására támaszkodik [3], valamint az irodalomjegyzékben feltüntetett hazai ajánlásra is. (Egészségügyi szakmai irányelv – az allergiás rhinitis ellátásáról. Klinikai egészségügyi szakmai irányelv)

Az ajánlás célja, hogy a célcsoport orvosainak munkáját segítse az AIT indikációinak, kontraindikációinak, kivitelezés módjainak meghatározásával, a kompetenciákra vonatkozó ajánlás tételével.

Diagnosztika

Az allergiás rhinitis az orrnyálkahártya IgE által közvetített I. típusú allergiás gyulladás, amelyet egy vagy több allergén vált ki. Négy jellegzetes tünetet (orrfolyás, orrdugulás, orrvizketés, tüsszögés) közül legalább kettőnek több napon át és naponta legalább fél-egy órán keresztül fennállásával definiálható a rhinitis.

Az AR diagnózisát a típusos klinikai tüneteken kívül a prick bőrpróba, allergén specifikus IgE vizsgálat, ezek valamelyikének pozitivitása esetén a pontosító molekuláris allergia vizsgálat segíti a gyakorlatban. A nasális

vagy conjunctivalis allergén provokációs tesztek kellő erejű bizonyítékok hiányában nem terjedtek el. Differenciáldiagnosztikai lépésekkel az AR-t el kell különíteni a virális náthától, kötőhártya gyulladástól, illetve a nem allergiás, nem infekció provokált náthától, mely lehet neurogén, hormonális, gyógyszer vagy irritáns indukálta, atrófiás vagy egyéb okú, illetve idiopáthiás. Az AIT csak az igazolt AR-re és az esetleg társuló allergiás asztmára hatékony, melyekben a tüneteket kiváltó releváns allergén vagy allergének meghatározásra kerültek.

Az allergiás nátha súlyossági besorolása 2 szempontú. Súlyosság szerint: Enyhe vagy közepes-súlyos illetve időbeliség alapján intermittáló vagy perzisztáló.

Súlyossági besorolás:

Enyhe: a tünetek mellett megőrizhető a normál napi aktivitás, munka, iskolai tanulmányok, sport és a nyugodt alvás. A tünetek tolerálhatóak.

Közepes-súlyos: Egy vagy több az alábbiakból: Negatív hatás a napi aktivitásra, munkára, sportra, tanulásra, alvásra. Tünetek nehezen tolerálhatóak.

Időbeliség szerinti besorolás:

Intermittáló: Heti kevesebb, mint 4 napon vannak tünetek, vagy rövidebb, mint 4 héten át tartanak.

Perzisztáló: Heti több, mint 4 napon át vannak tünetek és több, mint 4 héten át perzisztálnak.

A tünetek súlyosságának meghatározásához további lehetőség a PNIF (nasalis inspiratórikus csúcsáramlás mérés), rhinomanometria, akusztikus rhinometria, szaglás vizsgálat, életminőség felmérés alkalmazása).

Az AR súlyossági és időbeliségi besorolása fontos az AIT indikáció meghatározásához.

Csak az AR-re jellegzetes és a súlyosság, időbeliség szempontjából besorolt klinikai tünetek és az in vivo és/vagy in vitro tesztek összevetéséből állapítható meg az allergia, illetve az a releváns allergén, amely a legtöbb tünetért felelős. A pozitív prick teszt vagy a kóros specifikus IgE lelet önmagában nem jelent allergiát, csak a szenzibilizációt jelzi.

Az AIT az AR egyetlen oki kezelési módja, mely a klinikai tünetek csökkentésén kívül a kisiklott allergiás immunválaszt helyreállíthatja, az allergénekkal szembeni hosszú távú toleranciát kiépítheti.

Indikációk AR-ben

Már 2008-ban az ARIA dokumentum kimondta és 2010-ben megerősítette, hogy az allergén immunterápiát nemcsak a terápiás sikertelenség utolsó eshetőségeként indikáljuk, hanem azt a betegség korai fázisában, az enyhe perzisztáló, illetve a közepes-súlyos intermittáló fázistól érdemes adni [36], [37].

Kevésbé súlyos esetben is indikálható, ha a beteg a hosszú távú tünetcsökkenést, az asztmába való progressziót kívánja megelőzni ezzel [32].

Egyes ajánlások az AR-ben bizonyított hatékonysága alapján az AIT használatát javasolják, ha az elérhető [38], [39].

A 2018-as EAACI ajánlás fentieket összefoglalva csak a közepes-súlyos tünetekkel rendelkezőknek javasolja, amennyiben az allergén kerülés nem megoldható vagy a tüneti gyógyszerelés sikertelen [3].

Az EAACI 2020-ban megjelent, az AIT-ot használók útmutatója szerint az AIT indikációjának a gyakorlatban már nincsenek merev szabályai. Az alábbiak közül bármely pont fennállása esetén javasolható az AIT [40]:

1. Néhány tünetes szezon elég, amennyiben a betegnél a következő szezonban is súlyos szénanáthás és/vagy allergiás asztmás tünetek várhatóak.
2. Asztmás tüneteket okozó szezon, ami tüneti szerekkel nem kontrollálható.
3. Hosszan tartó tünetes szezon, mely hosszan tartó tüneti gyógyszerigénnyel.
4. Két „rossz” allergia szezon hosszú tüneti gyógyszerigénnyel.
5. Egész évi légúti allergiás tünetek jelenléte és gyógyszerigénye.

Ajánlás30

Allergén immunterápia (AIT) allergiás rhinitis közepes-súlyos intermittáló és enyhe perzisztáló fokozatától vagy ennél súlyosabb esetekben ajánlott. (ajánlott)

Az AIT AR-t és/vagy allergiás asztmát is provokáló szezonális outdoor (pollenek, szálló gombák) vagy perennális indoor (háziporatká, állati szőr, toll, penészgombák) allergénekkal történhet.

Bizonyítékokon alapuló indikáció 5-65 év között áll rendelkezésre.

Az AR-hez társuló allergiás conjunctivitis (AC) és/vagy atópiás bőrtünetek az AIT hatására javulhatnak, azonban AR nélkül AC-ben vagy atópiás dermatitiszben nem indikálható AIT.

Allergiás náthához 30%-ban allergiás asztma is társul, megfigyelések szerint allergiás asztma esetén kb. 80%-ban van jelen allergiás rhinitis azonos allergén esetében. Az AR-re adott AIT az allergiás asztma tüneteit is jelentősen mérsékelheti. AR nélküli allergiás asztmában azonban nem indikálható AIT.

Az AIT alkalmazása mellett az allergének lehetőség szerinti távoltartása, szükség esetén tüneti szerek használata továbbra is ajánlott.

Ajánlás31

Egyéni elbírálás alapján AIT-ot indikálható, amennyiben a szénanáthát okozó allergén asztmás tüneteket is provokál szezonálisan vagy egész évben. (ajánlható specifikus körülmények között)

Kontraindikációk

Abszolút és relatív kontraindikációk ismerete mellett az egyes termékek alkalmazási előírásainak figyelembevétele is szükséges.

- **Abszolút kontraindikációk**
 - I. nem kontrollált vagy súlyos asztma
 - II. aktív szisztémás vagy terápia rezisztens autoimmun betegség
 - III. súlyos immunhiány, immunszuppresszió
 - IV. aktív malignus betegség
 - V. aktív szervrendszeri betegség
 - VI. AIT indítás terhesség alatt
 - VII. anamnézisben AIT-ra adott súlyos mellékhatás
 - VIII. túlérzékenység az adott készítmény segédanyag összetevőjére
 - IX. rossz compliance
- **Relatív kontraindikációk, előny, kockázat figyelembevétele szükséges**
 - I. részlegesen kontrollált asztma
 - II. súlyos kardiovaszkuláris betegség, például koronária betegség
 - III. remisszióban levő vagy szervspecifikus autoimmun betegség
 - IV. súlyos pszichiátriai kórkép
 - V. gyenge terápiás adherencia
 - VI. primer vagy szekunder immunhiányos állapot
 - VII. Béta blokkoló használat
 - VIII. allergia a mellékhatás elhárítására szolgáló gyógyszerekre (adrenalin allergia, béta mimetikum allergia)
 - IX. eosinofil oesophagitis SLIT esetén

Ajánlás32

AIT kontraindikált a nem kontrollált és/vagy súlyos asztmában, aktív szisztémás vagy terápia rezisztens autoimmun betegségben, aktív malignus betegségben, súlyos szervrendszeri betegségben, a készítmény bármely összetevőjére adott súlyos mellékhatás esetén és elégtelen compliance esetén. AIT indítása kontraindikált terhességben. (ajánlott)

Tekintettel arra, hogy a relatív kontraindikációk csak gyenge evidenciával bírnak, esetről esetre személyre szabott döntéshozatal szükséges.

Szüneteltetés

Átmeneti AIT szüneteltetés szükséges lázas állapotban, akut infekcióban, a beadás helyén levő hám vagy nyálkahártya sérülés esetén (pl. szájseb), asztmás roham esetén, védőoltás beadásakor. Védőoltáshoz viszonyított szünet hosszát az adott készítmény alkalmazási előírása határozza meg. Akut gastroenteritis esetén is javasolt a szüneteltetés gyógyulásig különösen szublingvális AIT-nál.

Ritkán az AIT készítmény okozta mellékhatás is szüneteltetést igényel.

A szüneteltetés utáni AIT folytatás a szünet hosszától függően dóziscsökkentést vonhat maga után, melyről az ASZ vagy AJSZ dönt.

Allergén anyagok

Az AIT gyógyszernek azokat az allergéneket vagy allergén származékokat kell tartalmaznia, amelyekre az illető beteg allergiás. Amennyiben több allergénre allergiás a beteg, a leginkább tünetet okozó, úgynevezett releváns allergénnel indítjuk a kezelést. Csak bizonyítottan hatékony, standardizált AIT termékkel történhet a kezelés. Az

allergén anyagok lehetnek tisztított natív allergének, rekombináns technikával előállított allergének, vagy olyan módosított allergének (allergoidok), melyek a kémiai módosítás következtében kevesebb mellékhatással bírnak a terápiás hatékonyságuk megtartása mellett.

AR-ben a tüneteket kiváltó allergének alapján az AIT a következő allergénekkal végezhető jelenleg: fű, fa, gyom pollenek, háziporatkák, állat szőrök, tollak, kültéri, beltéri gombák.

Rekombináns B sejtes epitóp alapú vakcinákkal, rekombináns fű keverék és hepatitis B domén felszíni Pre-S protein kombinációkkal, DNS-alapú allergén vakcinákkal, vagy peptid anyagokkal vagy Toll-like receptor agonistákkal fuzionált allergénekkal végzett kísérletek eredményei még nem érték el a bevezetéshez szükséges evidencia szintet.

A hatás növelése céljából a gyártók engedélyezett adjuvánsokkal egészíthetik ki a készítményt (pl. alumínium-hidroxid, lipopoliszacharid, monophosphoryl-lipid-A, CpG-motívumot tartalmazó DNS-szekvenciák, stb.). Bár több tanulmány hivatkozik az AIT más immunmoduláns szerekkel való kombinációjára, például biológiai terápiákkal (anti IgE kezeléssel, anti IL4, anti IL5 vagy anti IL4 receptor, anti IL5 receptor stb. kezeléssel), D3-vitaminnal, probiotikummal, azonban a jelen egészségügyi szakmai irányelv nem tesz ajánlást az AIT mellett alkalmazható immunmoduláló kezelésekre azok változó erősségű evidencia szintjei miatt.

A különböző allergének egy készítménybe való keverése nem ajánlott (pl. pollen és házipor), azonban a taxonómiaiilag homológ allergének (pl. pázsitfűvek) egy készítményben is hatékonyak maradnak.

Ajánlás33

Az AIT-ot a tünetet okozó releváns allergénnel végezzük. Több releváns allergén esetében a legerősebb tünetet okozóval kell indítani a kezelést. (ajánlott)

Ajánlás34

Első kezelési évben egy allergénnel vagy egy allergéncsoporttal ajánlott az AIT-ot végezni. További években maximum 3 allergénnel vagy allergéncsoporttal végezhető az AIT. (ajánlható)

Ajánlás35

Az AIT kúra perennális allergének esetében 3-(5) évig, szezonális allergéneknél 3-(5) pre- és koszezonális időszakban történik. (ajánlott)

Perennális allergénnel az év bármely szakaszában indítható az AIT, szezonális allergia esetében az adott pollenszezon előtt 60-90 nappal érdemes kezdeni, pollenszezon alatt folytatni, átívelve a pollenszezont. Egyéni elbírálás alapján, szükség esetén a pollenszezon csúcán csökkenthető a fenntartó adag. SCIT esetében a virágzás csúcsidejében szüneteltetendő a fenntartó injekció beadása [41]. A pollenszezonhoz túl közeli SLIT indítástól enyhébb hatás várható, de nem ellenjavallt. Bár az AIT tünetcsökkentő és tüneti gyógyszerhasználatot visszaszorító hatása már az első kezelési évben érezhető, az AIT abbahagyása utáni hosszútávú hatás eléréséhez minimum 3 éves AIT kezelés javasolt AR-ben [3].

A beteggel kapcsolatos valamennyi információ birtokában levő allergológus gyógyító szabadsága azon készítmény kiválasztása, mellyel a beteg terápiás sikere leginkább elérhető. A készítmények közötti váltás a jobb terápiás siker érdekében megengedett. A kezelés idő előtti abbahagyásának nincsenek mellékhatásai. Azonban a magas kumulatív dózis jobb hatékonyságot mutatott.

A bevitel módjai és kompetenciái

A subcutan és szublingvális AIT (SCIT és SLIT) bír a legtöbb magas evidenenciájú vizsgálati háttérrel.

A subcutan bevitelnél a felkar feszítő oldalába adjuk vékony tűvel az allergén anyagot, szublingvális bevitel esetében a nyelv alá helyezzük a gyorsan oldódó allergén tablettát vagy nyelv alá juttatjuk a folyékony allergén cseppeket, melyeket 1-2 percig szükséges a nyelv alatt tartani, majd lenyelni. További minimum 5 percig nem ehet, ihat a beteg.

Az AIT beadása után – néhány készítmény alkalmazási előírásában szerepel, hogy – 1-2 óráig kerülni kell az értágulattal járó hatásokat, például az intenzív sportot, szaunát, alkohol vagy forró italok fogyasztását a készítmény fokozott felszívódási lehetősége miatt.

A subcután bevitel csak intézményben történhet az anafilaxia ellátás személyi és tárgyi feltételeinek jelenlétében 30 perces megfigyeléssel. A szublingvális bevitelnél csak a legelső adag beadása és a használat betanítása történik intézetben. A beteg allergológiai oktatást követően a készítmény alkalmazási előírásának megfelelő protokoll szerint otthon folytatja a kezelést és rendszeres allergológiai kontrollon jelenik meg.

Intra oculáris, intra brochialis, intra lymphaticus, oralis, epicutan beviteli módszerek evidenciája légúti AIT-ban kicsi. Nem terjedtek el a gyakorlatban.

Az AIT csoportosan (pl. iskola) nem végezhető, mindig személyre szabottan, egyénenként lehet csak alkalmazni.

Ajánlás36

Törekedni kell arra, hogy az AIT típusának és beviteli módjának kiválasztását SCIT és SLIT esetében is allergológiaiában jártas szakorvos végezze, és SCIT esetén olyan intézményben, ahol az anafilaxia elhárításának személyi és tárgyi feltételei biztosítottak. (ajánlott)

Ajánlás37

SCIT a beteg otthonában, oktatási intézményében vagy munkahelyén nem végezhető. (Kivétel az a beteg, aki anafilaxia elhárítására alkalmas intézetben dolgozik, mint egészségügyi személyzet). SLIT további adagjainak használata folytatható a beteg otthonában, ha a beteg az indító viziten elsősorban allergológus szakorvos (ASZ) vagy allergológiaiában jártas szakorvos (AJSZ: alapszakvizsgájából adódóan allergiás nátha szakellátására jogosult szakorvos) által nyújtott oktatásban, betanításban, mellékhatás elhárításra vonatkozó képzésben részesült, azt megértette és együttműködése biztosított. (ajánlott)

Ajánlás38

Az AIT-ot rendelőben beadó személy lehet orvos (ASZ, AJSZ) vagy folyamatos jelenlétében az erre elméletben és gyakorlatban szakképzett asszisztens vagy ápoló. A beadás helyszínén az anafilaxia vagy enyhébb allergiás reakció elhárításának minden tárgyi és személyi feltételének jelen kell lenni. (ajánlott)

A kezelés menete

Ajánlás39

A kezelést mindig meg kell előznie a beteg vagy szülő/gondviselő részletes tájékoztatása a kezelés céljáról, technikájáról, a várható hatásáról, esetleges mellékhatásáról, a kezelés időbeliségéről, a kontroll vizsgálatok szükségességéről. A kezelés csak a tájékoztatást követő szóbeli és írásos beleegyezés után indítható. (ajánlott)

Ajánlás40

Az AIT készítmény alkalmazási előírásnak megfelelően különböző hosszúságú kezdő és fenntartó szakaszból áll. Ettől az AIT-ot végző szakorvos a beteg érdekében és nagyobb biztonsága érdekében eltérhet. A beteg orvosi jóváhagyás nélkül nem változtathat az adagoláson. (ajánlott)

Ajánlás41

Az AIT-ot le kell állítani, ha abszolút kontraindikáció vagy szüneteltetési ok alakul ki, újraindítható, ha a kontraindikáció, szüneteltetési ok megszűnt. Az újraindítást az AIT-ot végző kezelőorvos egyéni elbírálás szerint dozírozza és időzíti. (ajánlott)

A kezelést szüneteltetni kell, ha kontraindikáció alakul ki vagy a beteg belázasodik, asthma exacerbációja van, védőoltást kap, SLIT esetében a szájüregben (pl. vérző fogászati beavatkozás, száj nyálkahártya gyulladás) seb keletkezik.

A készítmények különböző alkalmazási előírásai más-más kihagyási időt javasolnak a fenti események kialakulása esetében. A kihagyott dózisokat nem szabad kumulatív módon pótolni. Folytatható a kezelés, ha a beteg gyógyult és elérte ismét az indikáció feltételeit. A kihagyás hossza meghatározza, hogy a kezelés folytatásakor vissza kell-e lépni a dozírozásban. Ezt a kezelőorvos személyre szabottan az adott készítmény alkalmazási előírásával összhangban határozza meg.

A megkezdett AIT várandósság fellépésekor is folytatható, ha a kismama már a fenntartó terápiás időszakban van. Amennyiben a várandósság kialakulása során az AIT kezdő, dózisznövelő szakában van a kismama, akkor az AIT-ot le kell állítani. Szoptatás alatt az allergológus egyéni elbírálás alapján indíthatja, vagy újraindíthatja az AIT-ot.

Ajánlás42

A relatív kontraindikáció kialakulásakor egyéni elbírálás szükséges. (ajánlható speciális körülmények között)

Ajánlás43

Gyorsított „rush” protokoll alkalmazása szorosabb megfigyelést, SCIT esetében kórházi obszervációt tesz szükségessé. (ajánlott)

Befolyásoló tényezők

- a. Az AIT hatékonyságát befolyásolják társbetegségek és környezeti tényezők.

Például az obesitás, masztocitózis, a dohányzás, a környezet szennyezettsége, nyálkahártyát irritáló anyagok jelenléte előnytelenül befolyásolja az AIT hatékonyságát. A kontrollált asztma társulása AR-hez nem befolyásolja az AR-ra indikált AIT jó hatékonyságát, sőt az allergiás asztma javulását okozhatja.

- b. Monoallergia, poliallergia

A szenzibilizáltság és a tüneteket okozó valós allergia elkülönítésében a molekuláris allergia diagnosztika segít. Monoallergiában alkalmazott AIT hatékonysága felülmúlja a poliallergiában alkalmazott releváns, legtöbb tünetet okozó egy allergénnel végzett AIT hatékonyságát.

Poliallergiában alkalmazott mono AIT csak arra az allergénre hatékony, amivel az AIT-ot végezték. Ritkán jótékony hatású más allergiákra is, de ennek alacsony az evidencia szintje.

Ajánlás44

Poliszenzibilizált egyén monoallergiája esetén a tünetet okozó allergénnel ajánlott az AIT kezelés. (ajánlott)

Poliszenzibilizált egyén homológ allergénekre való poliallergiája (pl. korai fa pollenek) esetén a homológ allergénekkel való AIT indokolt. (ajánlható)

Amennyiben a poliallergiás egyén nem homológ allergénekre allergiás, SCIT esetén az allergéneket 30-60 perc különbséggel és más helyre javasolt adni. (ajánlható)

Például jobb felkar, bal felkar, vagy nyelv alatti jobb oldali, bal oldali régió. SLIT esetén más-más napszakban adandó.

- c. A terápiás adherencia és a jó compliance is a terápiás siker feltétele, melyet a kiváló orvos-beteg kapcsolat tud erősíteni. Az elektronikus betegnaplók, pollenjelentések és az erre irányuló applikációk segítik a beteg egészségtudatosságát és kitartását a hosszú kezelési időszakban.
- d. Bár egyes egészséggazdasági tanulmányok költséghatékonyságot igazolnak hosszú távon (kb. 6 év), az országok közötti társadalmi, gazdasági különbségek a vizsgálatok eredményeinek összehasonlíthatóságát nehezítik. Azokban az országokban, ahol az AIT nagyfokú társadalombiztosítási támogatást élvez, több allergiás beteg használja és jut így oki terápiához.

Biztonságosság, mellékhatások

Ajánlás45

A kezelés megkezdése előtt részletes szóbeli és lehetőleg írásos felvilágosításban is részesüljön a beteg, mely kitér a kezelés céljára, várható eredményeire, a kezelés technikájára, a lehetséges mellékhatásokra és azok elhárítására vonatkozó teendőkre és a kontroll vizsgálatok szükségességére és gyakoriságára. Kellő időt szükséges biztosítanunk a kérdések feltételére és megválaszolására. A beteg, szülő/gondviselő beleegyező nyilatkozatot írjon alá, melyből egy példányt megkap. (ajánlott)

Az AIT készítményeknek lehetnek enyhe vagy súlyos mellékhatásai. A készítmény beadása (SCIT minden adagja, SLIT első adagja) csak orvosi rendelőben vagy kórházban történjen, ahol a mellékhatások elhárításának feltételei adottak. Az anafilaxia felismerésének és elhárításának minden személyi és tárgyi feltételeinek jelen kell lennie.

Ajánlás46

Minden beadott SCIT után és az első SLIT beadása után 30 perces megfigyelés szükséges a rendelőben. Bármely fokú mellékhatás elhárítására fel kell készülni. Az anafilaxia felismerésének és elhárításának minden személyi és tárgyi feltételeinek jelen kell lennie. (ajánlott)

Amennyiben kezelésre szoruló mellékhatás jelentkezik, a beteg csak a teljes tünetmentesség elérése után 1 órával engedhető haza. Anafilaxia esetén az anafilaxia elhárítása után akkor is 24 órás kórházi megfigyelés szükséges, ha a beteg a kezelés hatására jobban van, vagy tünetmentessé vált. Ugyanis előfordulhat az anafilaxiának második fellángolása. (ajánlott)

A beteg vagy szülő/gondviselő távozásakor nyilatkozatot ír alá: „panaszmentesen távozott” vagy megfigyelési idő vége előtti távozása esetén: „felvilágosítás ellenére távoztam”.

A mellékhatások az allergén bevitel módjától függően eltérőek lehetnek.

SCIT esetében az injekció helyén kisméretű bőrpír duzzanat, fájdalom, melegség érzet a leggyakoribb mellékhatás. Amennyiben a helyi reakció nem növekszik és a betegnek nincsen más tünete, hazaengedhető.

Súlyos lokális reakció, urticaria, asthma exacerbáció esetén szisztémás antihisztamin és szteroid adása, illetve rövid hatású béta agonista inhaláció indokolt.

Súlyos asztmás tünetek, életet nem veszélyeztető egyéb szisztémás reakció esetén először i.m. adrenalin, vénabiztosítás majd fenti tüneti szerek adása szükséges szoros obszerváció mellett.

Anafilaxia esetén azonnali adrenalin beadás után mentő hívása vagy helyi intenzív osztály értesítése, életfunkciók biztosítása és fenti szerek, mint kiegészítő terápia szükségesek. (3. táblázat)

3. táblázat: AIT lehetséges mellékhatásai és ellátásuk [saját szerkesztés]

Mellékhatás súlyossági fokozat	Tünetek	Ellátás
I.	enyhe lokális reakció, diszkomfort érzés	általában kezelést nem igényel
II.	súlyosabb lokális reakció AR, enyhe asthma exacerbáció	lokális vagy orális antihisztamin, béta 2 agonista inhalálás, szisztémás szteroid
III.	életet nem veszélyeztető szisztémás reakciók: pl. urticaria, súlyos asztmás tünetek PEF <60%	i.m. adrenalin, vénabiztosítás, majd fenti tüneti szerek, szoros obszerváció
IV.	súlyos asztmás fulladás, súlyos szisztémás urticaria, vérnyomás esés, gyengeség, hányinger, hányás, hasi görcs, hasmenés, tachicardia, tudatbeszűkülés valamelyike	i.m. adrenalin, és intenzív ellátás, a segítség érkezéséig az életfunkciók biztosítása és a fenti tüneti terápia

SLIT esetében a leggyakoribb mellékhatások lokálisan a szájban, ajkakon érezhető viszketés, torokkaparás, fülviszketés, ajak vagy nyelv alatti duzzanat, émelygés, ritkán a szublingvális adagtól távol jelentkező allergiás tünetek; csalánkiütés, asztma. Az anafilaxia irodalmi ritkaság SLIT-ben.

A lokális mellékhatások percekben belül múlnak, a kezdő kúra első heteiben jellemzőek. Amennyiben a lokális mellékhatások perzisztálnak, életkornak és testsúlynak megfelelő dózisú antihisztamin adható és ASZ vagy AJSZ javaslatára átmeneti dóziscsökkentés jöhet szóba egyéni elbírálás alapján.

A súlyosabb mellékhatások kialakulására nagyobb az esély, ha a betegnek magas fokú az adott allergénre a szenzibilizáltsága, allergiája, zajló allergiás tünetei vannak, nagy a külső allergén expozíció, túl gyors a dózistitrlás az AIT kezdő szakaszában, rush protokollok alkalmazása során, AIT túlادagolás esetén, helytelen injekciós technika miatt, AIT beadást követő intenzív fizikai terhelés során, vagy ha anamnézisében szerepelt SCIT-et vagy SLIT-et követő szisztémás reakció vagy a beteg masztocitózisban szenved. Természetes allergén kivonatokkal végzett AIT esetében több mellékhatást észleltek, mint rekombináns vagy módosított, pl. allergoid készítmények esetében. A SCIT során alkalmazott vizes oldatok gyakrabban idéznek elő mellékhatást, mint a depo készítmények. SCIT beadás után megjelenő 10 cm-nél nagyobb lokális reakció esetén a következő adag dózismódosítására és preventív antihisztamin profilaxisra lehet szükség. Az antihisztamin azonban nem védi ki a súlyos szisztémás reakció vagy az anafilaxia fellépését.

Ellenőrző vizitek

Ajánlás⁴⁷

Az AIT hatékonyságát AR-ben elsősorban a kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score (4. táblázat) használatával ajánlott mérni. (ajánlott)

Az ellenőrző vizitek célja a beteg állapotának felmérése, terápiás adherencia erősítése, társbetegségek megjelenésének figyelembe vétele, életminőség ellenőrzése, oki és tüneti terápia további indikálása vagy változtatása, valamint a jó compliance és az orvos-beteg kapcsolat erősítése.

SLIT esetében az alkalmazás helyes módját, a szüneteltetés okait, újraindítás lehetőségeit és a mellékhatás elhárításhoz szükséges teendőket minden viziten szükséges átismételni.

Sem a SCIT, sem a SLIT hatékonyságának rendszeres (éves) ellenőrzésére nem alkalmasak az össz IgE, a specifikus IgE szintek mérése, prick tesztek végzése, ezért finanszírozásuk sem javasolható ilyen gyakorisággal. A nemzetközi irodalom és gyakorlati tapasztalatok alapján a 0-3-ig terjedő teljes tüneti score (TSS) és teljes

tüneti gyógyszerhasználati score (TMS) súlyozott átlagából számolt kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score (TCSMS) alkalmazása vált be.

Az AIT hatékonyságát mérő egyéb biomarkerek vizsgálata (basofil aktiváció csökkenés, ILC2 csökkenés, DCCreg aktiváció változás, a Th1, Th2, Treg asszociált specifikus DNS promóter régiók metiláltság- változásának mérése, stb.) a klinikai gyakorlatban még nem kaptak szerepet [11].

A hosszú terápiás időszak miatt a beteg állapotának nyomon követése (score-ok) és a terápiás adherencia támogatása szükségessé teszi az évi többszöri kontrollt akkor is, ha a beteg technikailag helyesen használja otthon a SLIT készítményt.

4. táblázat: Kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score [3]

Tüneti score

0: nincs tünet

1: enyhe tünet, könnyen tolerálható

2: közepesen súlyos tünet: kellemetlen, zavaró, de könnyen tolerálható

3: súlyos tünet: nehezen tolerálható, zavarja a nappali aktivitást és az éjszakai alvást

Tüneti score (TSS) számolása		
Tünet		score
Orrtünet		
	viszkető orr	0-3
	tüsszögés	0-3
	orrfolyás	0-3
	orrduugulás	0-3
Szemtünet		
	viszkető/piros szem	0-3
	könnyezés	0-3
Teljes napi tüneti score	fenti tüneti score-ok átlaga	0-18
TSS (Total daily symptom score)		0-3

Gyógyszerhasználati score (TMS) számolása	
Gyógyszer	score
H1A: non szedatív H1 antihisztamin orális vagy szemcsepp	1
INS: intranasalis szteroid orális vagy szemcsepp H1A-val vagy nélkül	2
orális kortikoszteroid INS-sel vagy nélkül H1A-val vagy nélkül	3
Teljes gyógyszerhasználati score	0-3
TMS (total medication score) max. 3	

Kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score CSMS (combined symptoms and medication score) számolása	
CSMS = TSS+TMS súlyozott átlaga max. 3	0-3

Ajánlás48

Szezonális SLIT-ben részesülő betegnek az indító vagy újraindító szakorvosi viziten kívül lehetőleg 3 havonta ajánlott, de minimum félévente javasolt megjelennie annál a szakorvosnál, aki az immunterápiát végzi, vagy azonos szervezeti egységben (osztály, szakrendelő) dolgozó allergológiában jártas szakorvosnál. Perennális allergénnel végzett SLIT esetén is 3 havonta ajánlott, de minimum fél évente javasolt ellenőrző vizit fenti szakorvosoknál. (ajánlható)

A hosszú terápiás időszak miatt a beteg állapotának nyomon követése (score-ok) és a terápiás adherencia támogatása szükségessé teszi az évi többszöri kontrollt akkor is, ha a beteg technikailag helyesen használja otthon a SLIT készítményt.

Ajánlás49

A SCIT-ben részesülő betegnél az oltások beadásakor kontroll/ellenőrző vizsgálat is javasolt. (ajánlható)

Ajánlás50

Pandémiás időszakban törekedni kell a SCIT helyett a SLIT beadási módra, melyet a beteg otthonában tud folytatni. Szükség esetén a személyes vizitek telemedicinás (videós, telefonos) vizitekkel helyettesíthetők, azonban, amikor a járványügyi helyzet lehetővé teszi, törekedni kell a személyes találkozásokra és ellenőrzésekre. (ajánlható)

Gyermekkori, időskori AIT

Gyermekkorban is hasonló diagnosztikus módszerek alkalmazhatóak, mint felnőtteknél. 3 éves kor alatt a prick teszt nehezen kivitelezhető volta miatt az in vitro módszer ajánlott. 5 éves kor felett már minden diagnosztikus módszer megbízhatóan használható. Az indikációk és a dózisok azonosak a felnőttekével. 5 éves kortól alkalmazható AIT AR-ben [43].

Ajánlás51

Az injekciós forma helyett a gyermekek szívesebben használnak otthon fájdalomtalan SLIT készítményt, ezért ezt a beviteli módot előnyben kell részesíteni. (ajánlott)

Ehhez a szülő gondossága, megbízhatósága és a rendszeres orvosi kontroll elengedhetetlen. Már korábbi tanulmányok szerint is a gyermekkorban indított AIT hatékonyabban segít megelőzni a poliallergia és az asztmába való progresszió kialakulását és ezt a hatást tartósan mérték [44], [45], [46].

Rovarméreg allergiában 5 éves kor alatt is adható AIT erre kijelölt centrumban. E témával más ajánlások foglalkoznak. AR-ben AIT adása 2-5 év között előny és kockázat mérlegelése után adható.

Kevés tanulmány foglalkozik 65 év felettiek AIT-jával a társbetegségek és szerteágazó gyógyszerhasználat moduláló hatása miatt. E korra jellemző atrophias rhinitis tünete is befolyásolhatja a tüneti score meghatározását. Néhány tanulmány az allergiás náthán kívül egyébként egészséges 65 év felettieknek javasolja az AIT-ot.

Ajánlás52

Mind gyermekkorban, mind időskorban a felnőttekével azonos dózisu AIT-ot adunk. (ajánlott)

Készítmények elérhetősége

A készítmények: subcutan injekciók, nyelv alatti cseppek, nyelv alatti spray-k vagy nyelv alatt olvadó tabletták nagy többsége Magyarországon törzskönyvezett és receptköteles szer. Néhány, hazánkban még nem törzskönyvezett készítmény esetében az elbírálásra kijelölt szakintézet véleményezése és határozata szükséges a külföldről való egyedi behozatalra vonatkozóan.

Az AIT erre, az egyik leggyakoribb allergiás kórképre, az AR-re nyújt oki megoldást. A helyesen felállított diagnózis és a célzott terápia mind gyermek, mind felnőtt korban a kisiklott immuntolerancia helyreállításának esélyével az allergiából való kigyógyulás lehetőségét nyújtja. A kezelés a szabályok betartása mellett hatékony, biztonságos és jól tolerálható.

A standardizált allergén készítmények folyamatos technológiai fejlesztésének célja a terápiás hatékonyság növelése, a mellékhatások lehetőségének csökkentése, a betegbarát beviteli módok fejlesztése mellett a terápiás időszak rövidítése. A patomechanizmus, a biomarkerek pontosabb ismeretével a jövőben endotípus alapján lehet indikálni az AIT-ot. Az endotípusokat viszont a genom, epigenom, mikro- és makrokörnyezeti hatások, allergének, irritánsok összessége határozza meg. Már jelenleg is az AIT mind a szekunder, mind a terciér prevenció hatékony eszköze, fenti tudás figyelembevételével elérhetővé válhat az AIT finomhangolása, a személyre szabott, precíziós, oki allergia gyógyítás.

VI.4. Rovarméreg allergia allergén immunterápiája

A rovarméreg allergia és az esetlegesen kialakuló anafilaxia bejelentési kötelezettséggel nem jár, így teljeskörű adatbázis nem áll rendelkezésre. Az anafilaxiát kiváltó különböző okokat is rögzítő új BNO kódolás előkészületben van.

Több mint 600 rovarméreg allergia miatt vizsgált és kezelt beteg anamnesztikus adataiból nyert eredmények rámutatnak az alábbiakra [47], így:

- A betegek egyharmadánál az allergológiai vizsgálat előtt több alkalommal is előfordult szisztémás reakciót okozó rovarcsípés, az első szisztémás tünet és az allergológiai kivizsgálás között eltelt idő átlaga kb. 2,5 év volt.
- A sürgősségi ellátásnál alkalmazott gyógyszerelés csak az esetek 28%-ánál volt ismert, az allergiás krízis állapotok ellátásában a szakmai ajánlásokban első lépésként megjelölt adrenalin legritkább (31%) alkalmazásával. Hibás az a gyakorlat, mely szerint szteroidot és antihisztamint adnak a betegnek, bár a gyakorlat az idővel egyre javul [47].
- Az anafilaxiás reakción átesett betegek kevesebb, mint 25%-a kapott az allergológiai vizsgálatát megelőzően készenléti adrenalint egy esetlegesen ismétlődő reakció ellátására.

A rovarméreg allergia diagnózis

A méh-, és darázméreg allergia diagnosztikája az anamnéziséből felderíthető tünetekre és az anamnézisnek megfelelő méreg-specifikus IgE ellenanyagok jelenlétének kimutatására épül. A molekuláris allergológia fejlődésével, sok új ismeret gyűlt össze, melyek a rovarméreg allergia precíziós diagnosztikáját segítik.

A kórtörténet felvétele során részletesen tisztázni kell a csípés körülményeit, az előző csípés óta eltelt időt, lehetőleg azonosítani kell a rosszulletet okozó rovar, a tünetek fellépésének időpontját és súlyosságát, a rosszullet ellátásának módját, az esetleges kísérő betegségeket és gyógyszerelést. Annyi releváns információt kell beszerezniünk, amennyi csak lehet, fel kell ismerni a potenciális kockázati tényezőket is, melyek a súlyos reakciókra hajlamosítanak. Nagyon fontos magáról a rovarról begyűjtött információ is: hány csípés volt, előző csípések lezajlása, a kiváltott helyi reakció nagysága, szisztémás összes tünet felsorolása.

Ajánlás53

A hártáásszárnyúak (méh, darázs) csípését követő szisztémás reakció után diagnosztikus tesztet kell végezni. (ajánlott)

Rovarcsípést követően mikor nem indikált diagnosztikai teszt végzése:

- A csípést követő „normális” (10 cm-nél kisebb) bőrreakció esetén.
- Méh vagy darázméreg allergia szempontból pozitív családi anamnézisű egyénnél.
- Azon egyéneknél, akik indokolatlanul félnek a szisztémás reakció esélyétől.
- A média fatális anafilaxiáról beszámoló hírei után sem indikált.
- A populáció szűrésére sem végzünk tesztet.

Csípést követő nagy lokális reakciójú betegeknél választható a tesztelés akkor:

- Ha nem meggyőzően lehet azonosítani a „tettes” rovar (differenciál diagnosztikai eszközként vonható be a teszt).
- Meggyőző anamnézis és az alap tesztek negatív eredménye birtokában a komponens alapú diagnosztika magasabb szenzitivitása, mint a nem rekombináns allergéneket alkalmazó kivonat alapú teszt.
- Masztocitózisos betegeknél.

A bőrpróba szenzitív és specifikus vizsgálati módszer a méreg-specifikus IgE kimutatására. Biztosabban különíti el a méh és darázméreg érzékenységet, mint az in vitro teszt, jobban korrelál a klinikummal, továbbá azonnal eredményt adó vizsgálat. A bőrtesztek rovarméreggel végezve általában biztonságosak még mastocytosis esetén is. Az elővigyázatosság mégis fenntartandó, különösen a súlyos anafilaxiás reakciónál és a hízósejt betegségben szenvedőknél. Hátrányuk, hogy szisztémás reakciót provokálhatnak, ezért kizárólag olyan centrumban végezhető, ahol az anafilaxia ellátására fel vannak készítelve [55].

Mikor mérünk szérumspecifikus IgE antitestet?

Szérumspecifikus IgE-t mérünk olyan helyzetekben, amikor a bőrpróba nem végezhető: dermographizmus, súlyos atópiás dermatitisz, vagy a bőrpróbát befolyásoló gyógyszerek: antihisztaminok, a bőrpróba helyén antihisztamin alkalmazás egy héten belül, nagyobb adagú szisztémás szteroid, hosszú hatású szteroid, benzodiazepin, omalizumab, triciklikus antidepresszáns, promethazin használat esetén.

A hagyományos szerológiai tesztek szenzitivitása darazsak esetén alacsonyabb, mint a méhmérgeké. A méh esetén a szenzitivitás 98-100% és a darázs teszteké 83-97% közötti.

Módszer	Teszt típusa	Megfontolások
in vivo	bőrteszt	- arany standard Hymenoptera méreg allergiában - fals negatív eredmény elkerülésére legalább két héttel a csípés után végezzük, ha negatív, 1-2 hónap múlva ismétlés - általában biztonságos, még masztocitózisban is, ha kiképzett személyzet végzi, biztonságos környezetben
	prick teszt	- intracutan teszttel kell integrálni, még akkor is, ha pozitív
	intracutan teszt	- titrációs koncentrációval, a növekvő koncentrációt csak akkor alkalmazni, ha negatív
in vitro	szérum IgE	- validált tesztet kell előnyben részesíteni, rovarméreg allergia esetén a specifikus IgE meghatározáshoz
	komponens alapú tesztelés	- poliszzenzibilizáltban vagy abban az esetben, ha negatív a teszt és az anamnézisben szisztémás reakció van
	CAP - inhibíció	- többszörös szenzibilizáció megkülönböztetésére, ha a komponens eredményekkel nem jutunk egyértelmű döntésre
	bazofil aktivációs teszt	- nagyon specifikus diagnosztikai technika speciális laborokban, speciális helyzetekben (pl. kettős pozitivitás esetén, amikor nincs azonosítható egyértelmű rovar) - ellentmondásos a használata hízósejt betegségben, ha negatív a rovarméreg specifikus IgE
	bazális szérum triptáz szint	- szisztémás reakció esetén kell mérni, különösen ha súlyos a reakció - ha ismételten magas a bazális szint, hízósejt betegségre utal, további vizsgálatokat kell végezni
mindkettő	- bőrteszt - szérum spec. IgE	- nem korrelál a betegség súlyosságával és a szkórokkal - nincs prediktív értéke az újra csípés reakcióját illetően

Társbetegségként diagnosztizált pollinoziszban, atópiás dermatitiszben nagyon magas lehet az össz-IgE. Az össz-IgE-nek a rutinban önmagában nincs bizonyított diagnosztikus vagy prognosztikai értéke [55], [56].

Szérum triptáz szint

Kétféle helyzetben mérjük, tünetmentes állapotban, ezt **bazális triptáznak** nevezzük.

Ajánlás54

A bazális triptáz szintet lehetőség szerint ellenőrizni kell minden szisztémás reakciójú rovarcsípett betegnél, az addig nem felismert klonális hízósejtbetegség azonosítására. (ajánlott)

A csípésre anafilaxiával reagáló betegek egy jelentős hányadában ugyanis a szérum bazális triptáz szint az esemény után is magas ($>11,4 \mu\text{g/L}$). Ezeket a betegeket javasolt tovább vizsgálni szisztémás masztocitózis, illetve monoklonális hízósejt aktivációs szindróma irányába. A betegek többségében nincsenek szignifikáns klinikai jelei a szisztémás/cutan masztocitózisnak. A magas bazális triptáz szint, szisztémás masztocitózissal vagy anélkül, kockázatot jelent a súlyos, döntően kardiovaszkuláris anafilaxiás reakcióra. A bazális triptáz szint emelkedett hematológiai malignitásban, parazita fertőzésben, végállapotú krónikus vesebetegségben, abdominális aorta aneurizmában is.

Anafilaxiás esemény alatt a triptáz szint jelentősen megemelkedik. Ezért a súlyos esemény alatt is – ha nem késlelteti a beteg ellátását – célszerű triptáz szintre vért félretenni.

Ajánlás55

Súlyos csípési reakciójú, bőrtünet nélkül, hypotensióval zajló rosszullettnél, ha emelkedett a szérum triptáz, különösen, ha $25 \mu\text{g/ml}$ fölötti, akkor hízósejt betegség gyanú miatt további tesztet kell végezni (bőrtünetek és biopszia, csontvelő-, és somatikus c-kit mutáció vizsgálat). Ilyen irányú vizsgálatot a fenti tünetek esetén még normális triptáz szintnél is el kell indítani. (ajánlott) [56]

A bazális triptáz szintet lehetőség szerint ellenőrizni kell minden szisztémás reakciójú rovarcsípett betegnél, az addig nem felismert klonális hízósejtbetegség azonosítására.

Venom immunterápia előtt, és a kezelés alatt kialakuló szisztémás mellékhatások rizikó becslésére is hasznos az alap triptáz szint ismerete.

Gyermekeknél ritkábban tapasztalható emelkedés a bazális triptáz szintben, mint felnőtteknél. Gyermekeknél még bizonytalan a triptáz érték normális határa.

Anafilaxiát utánzó tünetcsoport diagnosztikájában is ajánlott a triptáz szint mérése. Hasznosnak tartják még a terápia sikerének előrejelzésére is, főleg méhmemreg allergiában.

Komponens alapú/molekuláris diagnosztika

Az allergológiában forradalminak tartható a szérum specifikus-IgE egyes összetevőinek, komponenseinek mélyebb megismerésével lehetővé váló, már a klinikumba is bevezetett molekuláris diagnosztikai alkalmazást komponens/molekuláris alapú diagnosztikának nevezték el.

A rovarallergia diagnosztika szintjei

Ajánlás56

Rovarméreg allergiában az első szint a részletes anamnézisen, illetve a rovar azonosításon kívül, a szokásos naturális kivonat alapú, méh és darázméreg specifikus IgE teszt, valamint a triptáz meghatározás. Ha az eddigi adatok egybehangzóan igazolják az egyik vagy másik rovar allergiáját, az immunterápia el is dönthető. (ajánlott)

A kezdő dózis felmérésére és a terápia majdani hatásának követésére elvégezzük a méh és darázs titrációs bőrpróbát is. Különösen fontos lehet azoknál, akiknél a bőrpróbák voltak a perdöntők a terápia megkezdésében. Előnyös, ha a bőrpróbát ugyanazzal a validált kivonattal végezzük, melyet az immunterápia során használunk.

Ajánlás57

Második lépcsőben a darázs- és méhmemreg allergia elkülönítésére, ha szükséges rekombináns komponens alapú tesztet használunk, CCD elleni IgE-vel kiegészítve, ha addig az első lépésben még nem történt meg. (ajánlható)

Ajánlás58

Ha diszkrepancia van az anamnézis, a bőrtesztek és a szerológiai tesztek között, a WAO legújabb ajánlása már első szinten javasolta a CCD meghatározást. (ajánlható) [57]

Singleplex vagy multiplex panel is elérhető, melyekben a szakértői ajánlások szerint, jelenleg az 1. táblázatban megadott molekuláris allergének szerepelnek, idővel ezek további finomítása várható, melyek magukba foglalják a régióknak megfelelő problémát okozó rovarok allergénjeit. A természetes méh-darázs tisztított kivonatokat és a

rekombináns komponenseket is egyszerre meghatározzák. A panelre felhelyezett allergének köre pedig egyre bővül.

A tesztek közül kb. 95%-os eséllyel „kirakható” a „szenzibilizációs profil”, azonban, ha a beteg nem látta, vagy nem ismeri fel a rovar, akkor a „tettes” ismeretlen maradhat. Eldönthetetlen az eset, ha kettős a szenzibilizáció, ekkor a CCD vizsgálatától egyelőre nem lehet eltekinteni.

- A **méhméregből** az Api m 1 (foszfolipáz A2) komponens, Api m 2 (hialuronidáz), Api m 4 (melittin, mely nem tartalmaz CCD-t, valamint fajspecifikus, de nem major allergén), Api m 10 (icarapin) javasolt jelenleg, az Api m 3 mint fajspecifikus (marker) allergén opcionális (1. táblázat). Az Api m2 nem specifikus marker, ugyanis a Ves v2 darázssallergénnel kereszt-szenzibilizációt jelent, a méhméreg diagnózisában mégis fontos allergén, mert nincs keresztreaktáló szénhidrát determinánsa. Két méhméreg allergén komponens (Api m1 és Api m 10) használata 86,8%-ban lehetővé teszi a méhméreg diagnózisát, 6 allergén komponensé (Api m 1-2-3-4-5-10) 94,4% szenzitivitással [59].
- A közönséges **darázs esetén** a Ves v 1 (foszfolipáz A1B), és a Ves v5 (antigén 5) - elleni specifikus IgE-t vizsgáljuk, ezek együttes jelenléte több mint 95%-ban azonosítja a darázsméreg allergiákat.

Rovarméreg allergiában is használhatók a **singleplex**, speciálisan az allergológus által rendelt egyedi allergének tesztjei, vagy a fentebb említett, nagyszámú allergénnel működő **multiplex** technológiák (chip technológián alapuló allergén sorok, panelek). Rovar allergiában kivételes esetben segíthetnek csak a ritkább allergének felkutatásával a nagyon nagyszámú allergént alkalmazó technikák, viszont ismeretlen okú anafilaxiában akár rovar allergia gyanú esetén is, szélesebb körű allergénkeresésre alkalmasak [59].

Még a fent említett természetes és rekombináns tesztek elvégzése után is előfordul néhány olyan helyzet, amelyben eldönthetetlen az immunterápia szükségessége, vagy a rovar fajtája. Korábban a betegek, szülők preferenciáit vettük figyelembe, illetve kettős immunterápiát javasoltunk, az új tesztek bevezetése óta, ez sokkal ritkábbá vált.

A rovarméreg diagnosztika egyik legfőbb nehézsége a **kettős szenzibilizáció** (előfordulása 25-40%), mely főleg azoknál jelent problémát, akik nem tudják azonosítani a rovar.

Ajánlás59

A kettős szenzibilizációnak három oka lehet, a kereszt-reaktivitást a viszonylag drága és nehezen interpretálható CAP-inhibícióval is meg lehet határozni, elsősorban a Vespula-Polistes koszenzibilizációban. (ajánlható) [56]

A kettős szenzibilizáció okai:

- Valós szenzibilizáció mindkét rovarral, ugyanis előzőleg mindkét rovar megcsípte, és mindkettő ellen termel IgE-t. A beteg anamnézise ezt tartalmazhatja is.
- Keresztreaktáló homológ rovar allergének elleni IgE-szenzibilizációból is eredhet a kettős szenzibilizáció. Ezt egyik vagy másik rovar csípése idézheti elő.
- A látszólag kettős szenzibilizáció leggyakoribb oka a kivonat alapú szerológiai tesztben és a bőrpróbában is kimutatható méh és/vagy rovarméreg komponenseken elhelyezkedő CCD elleni – ember szérumában mérhető – specifikus IgE. A kettős szenzibilizáció mintegy 50%-áért felel a CCD jelenléte, de a két szenzibilizációból általában csak az egyik a klinikailag releváns. A kettős szenzibilizáltakban mérni kell ezeket a struktúrákat (pl. a torma peroxidáz, vagy a broméliák (MUXF3) glikán struktúráját). A CCD jelenléte nem zárja ki a klinikailag releváns fehérje epitóp elleni szimultán szenzibilizációt sem [55], [56].

Celluláris teszt

Ajánlás60

A diagnosztikai gyakorlatban szelektált esetekben, ma a következő szinten a bazofil aktivációs teszt (BAT) a legjobban elterjedt Európában. (ajánlható) [55]

A leggyakrabban áramlás citometriát használnak, mely olyan molekulákat azonosít, melyeket az aktivált bazofilek a felszínükön expresszálnak. A bazofil aktiváció bizonyos korlátok között dózisfüggő, és az allergénnel szembeni szenzibilizációt jelzi.

Kettős pozitívknál, akikenél egyéb tesztekkel nem egyértelmű a diagnózis, BAT vizsgálat segíthet. Ezeken kívül, olyan sajátos esetben indokolt, ha hízósejt betegség vagy annak gyanúja áll fenn, és/vagy negatív a bőrteszt és a rovar specifikus IgE is. Specifitása és szenzitivitása hasonló a bőrpróbához és a specifikus IgE-éhez.

Mivel a BAT tesztet is befolyásolja a CCD jelenléte, CCD-mentes rekombináns allergének használata nagyobb diagnosztikus pontosságot jelent. Magasan specializált laboratóriumok végzik, a teszt nagy kötési kapacitás miatt igen pontos meghatározást tesz lehetővé, bár rutin használatukhoz még további vizsgálatok szükségesek. Költségesség és időigényesség miatt rutin vizsgálatokra nem használjuk, de már hazánkban is elérhető.

Provokáció rovar csípéssel

Ajánlás61

Jelenleg az az általános vélemény, hogy diagnosztikus célból nem lehet élő rovar provokációt végezni a szisztémás reakció veszélye és alacsony negatív prediktív értéke miatt. Egyesek szerint a tolerancia indukció mérésre alkalmazható, illetve tudományos célú vizsgálatokban. Gyermekeknél nem végezzük. (ajánlott) [55]

Ajánlás62

A komponens alapú tesztek el tudják különíteni a primer szenzibilizációt a kereszt-reaktivitástól a teljes mérge kivonatával végzett tesztben kettős pozitívítást mutató betegekben, lehetővé téve, hogy az allergológus a legmegfelelőbb VIT-et választhassa, elkerülve a kettős VIT-et. (ajánlott)

A döntés azonban nemcsak a molekuláris teszten alapul, hanem a reakció súlyosságát és a beteg általános egészségi állapotát is figyelembe veszi. A komponens alapú tesztek segítenek azoknak a betegeknek a diagnosztizálásában, akik anamnézisében szisztémás reakció és negatív standard teszt eredmények vannak.

Jelenleg rovarmérge allergiában a klasszikus úgynevezett top-down diagnosztikus megközelítést alkalmazzuk. A diagnosztikus procedura a beteg részletes anamnézisével és a bőrtesztel kezdődik. Az allergén források kivonatával mérik ezután a szérum specifikus IgE-t. Ha még mindig hiányoznak adatok a diagnózishoz, az 5. táblázatban felsorolt tesztek logikai sorrendben alkalmazzák. Válogatott esetekben BAT vagy egyéb módszerek is szóba jönnek.

Differenciáldiagnosztika

Mérge okozta nem-allergiás manifesztációk

Egyidejűleg elszorított többszörös csípés ritkán toxikus reakciókat okoz: rhabdomyolysis, disszeminált intravaszkuláris koaguláció, haemolysis, nephropathia, coagulopathia, neurológiai betegségek fordulhatnak elő. Ezek patomechanizmusa nem ismert, nincs rá bizonyíték, hogy IgE-mediálta reakciókról lenne szó.

Betegség súlyosság

A csípés helyén kialakuló, 10 cm-nél nem nagyobb átmérőjű, enyhén fájdalmas duzzanat normálisnak tekinthető. Az ennél nagyobb, ödémás, erythemás, viszkető, úgynevezett nagy helyi reakció (large local reaction, LLR) általában 24-48 óra után javulni kezd, de előfordulnak elhúzódó, kiterjedt reakciók is. A lényeges kérdést, hogy nagy helyi reakció után mennyi a kockázata a szisztémás reakciónak (SR), pontosan megválaszolni a jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján nem lehet, de az ezt vizsgáló szerzők szerint a kockázat viszonylag csekély, felnőttek és gyermekek esetében egyaránt csupán 5-15%. Egy másik vizsgálat szerint a nagy helyi reakció nem fokozza szignifikáns mértékben az SR kockázatát.

A szisztémás azonnali allergiás (anafilaxiás) reakció klinikai megjelenése

A rosszullét típusos esetben a csípést követő 2–30 percen kezdődik, és különböző súlyosságú lehet. Enyhébb esetben csak bőrtünetek jelentkeznek, főként a tenyérre, talpra lokalizálódó pruritus, testszerte megjelenő, változó mértékű urticaria, rhinitis, conjunctivitis. Súlyosabb esetekben ehhez angioödéma, hasi görcsök, hasmenés, hányás, mellkasi szorítás, rekedtség, stridor, légszomj, kábultság, szédülés, halálfélelem társul. A legsúlyosabb esetekben vérnyomásesés, eszméletvesztés, légzés- és keringés leállás következik be. Az anafilaxia okozta halál leggyakoribb oka a gégeödéma.

Gyermekeknél a méregre túlérzékenyek többnyire nem atópiásak, fennálló táplálék allergia nem jelent nagyobb kockázatot. A nagy helyi reakció gyermekkorban általános és nem igényel további vizsgálatokat.

A SR prevalenciája gyermekpopulációban nem ismert. A legtöbb gyermekben a SR kizárólag bőrtünetekben manifesztálódik, csupán egy kis hányadukban jelenik meg súlyosabb formában. A fatális kimenetelű reakció ritka. Az első reakció súlyossága prognosztikai értékű. Az enyhe SR-t mutató gyermekek 91%-ában a következő csípés nem okozott SR-t, míg a mérsékelt vagy súlyos reakcióval reagáló gyermekek 32%-ában egy következő

csípés hasonló súlyosságú tünetekkel járt. A SR kockázata a következő csípésre idővel lassan csökken, bár az esetek kb. 20%-ában a kockázat hosszú távon fennáll.

Az akut anafilaxiás epizód lezajlása után 4-12 óra múlva, újracsípés nélküli tünetek megjelenése a bifázisos reakció, az esetek 0,4-14%-ában fordul elő, az adrenalin adás késlekedését tartják kockázati tényezőnek.

Ajánlás63

A kontraindikációk:

- Az aktív autoimmun betegség, valamint a várandósság idején VIT nem végezhető.
- A stabil megfelelően kezelt kardiovaszkuláris betegségek nem kizáró okai többé a VIT-nek.
- Kardiovaszkuláris kórképek
A fatalitásokat felmérő vizsgálatok azt mutatják, hogy különösen az idősebb rovarméreg allergiások kockázata emelkedett a csípés során bekövetkező fatalitásra. Ezért a rovar immunterápiát idősebb betegekben is általában kivitelezik. A kockázat/előny profil alapján, a kardiovaszkuláris betegség önmagában nem képezi a VIT kontraindikációját.
- Béta blokkolók
Megfelelő evidenciák vannak arra, hogy az anafilaxia nem gyakoribb a béta blokkolót szedők között. Ezeknek a betegeknek elméletileg növekedne az esélye a súlyos szisztémás reakciókra, és az adrenalin sürgősségi alkalmazása kevésbé hatásos. A kockázat/előnyt mérlegelve nem kontraindikált a VIT a béta blokkolókkal kezelt betegekben sem.
- Angiotenzin konvertáló enzim inhibitorral (ACEI) kezelték. (hipertónia, kardiális elégtelenség)
Néhány esetismertetés felvetette, hogy az ACEI kezelés alatt álló betegekben nőhet a szisztémás reakció kockázata és az immunterápia mellékhatásainak rizikója. Nagyszámú beteg részvételével azt találták, hogy az ACEI kezelés nem érintette a VIT biztonságosságát. Kisebb beteganyagban történő, erősen szelektált betegcsoportokon az ACEI esélyét túlbecsülték, ezért az EAACI új ajánlása szerint az ACEI kezelés folytatható a VIT alatt, de a betegeket tájékoztatni kell a lehetséges rizikóról. (ajánlható)

Ajánlás64

A masztocitózis rizikótényező a rovarméreg allergia kifejlődésére is és a súlyos reakcióra is. Sikeresen kezelhetők VIT-tel, mely általában jól tolerált, bár az adverz esemény gyakrabban fordul elő. Kérdéses, hogy az emelkedett triptáz szint önmagában növeli-e az adverz események esélyét. A VIT lehet, hogy kevésbé védi azokat, akiknek kezdeti súlyos szisztémás reakciójuk volt és masztocitózisosok és/vagy emelkedett triptáz szintjük ($>11,4 \mu\text{g/L}$) van. (ajánlott)

Hereditár-alfa-triptázémia egy nemrégiben felismert entitás, magas bazális triptáz értékkel, és allergiás fenotípussal jár, gyakori anafilaxia előfordulás jellemzi a családot. A masztocitózis gyakoribb körükben. Anafilaxiájuk hevesebb, ha a két betegség együtt jár. A triptáz is magasabb a roham alatt, mint a hereditár-alfa-triptázémia nélküli masztocitózisban. Génszintű eltérései már ismertek, bizonyos laboratóriumokban a géndiagnosztika elérhető. Adrenalinvaló ellátásuk anafilaxia esetén javasolt.

Ajánlás65

Biztonságossági okból elnyújtva, hosszan adják a VIT-et, egyes szakértők szerint a mastocytosisosoknak élethosszig kell kapniuk. (ajánlható)

Ajánlás nincs arra, hogy valamilyen időtartam után abbahagyható lenne a kezelés. Azokat a masztocitózisos betegeket is, akiknek anamnézisében csípés után SR előfordult, de a méreg specifikus IgE nem mutatható ki, javasolt ellátni készenléti adrenalinval.

A szisztémás masztocitózisos betegekben az anafilaxia különös megjelenésű lehet: súlyos kardiovaszkuláris tünetekkel (hipotenzióval, szinkopéval) és csak nagyon ritkán előforduló urticariával/angioödémával). Ezen megfigyelésen alapuló prediktív pontrendszert dolgozott ki a Spanyol Masztocitózis Hálózat (Red Española Mastocitosis), REMA szkörnak nevezték el, és anafilaxiásokon validálták.

VIT Immunterápia autoimmun betegségben

Ajánlás66

Aktív, nem kontrollált autoimmun betegség idején VIT nem kezdhető. Multiorgan autoimmun betegségben óvatosság szükséges, az aktív formákban ellenjavallt a VIT. Remisszióban relatív a kontraindikáció. (ajánlott)

Szervspecifikus autoimmun betegségeken, mint diabetes mellitus, Hashimoto-thyreoiditis, Crohn-betegség, ulceratív colitis, rheumatoid arthritis, ha a beteg állapota stabil, jól kontrollált, nem képez kontraindikációt, bár megfontolandó, hogy az immunosuppresszív szerek akár negatívan is befolyásolhatják a VIT hatását. Monoaminooxidáz szedés alatt nem kontraindikált a VIT, de az akut adrenalin kezeléskor okozhatnak hypertensiót és/vagy tachycardiát, adrenalin adás körülmények között, csak indokolt esetben javasolható. Akut malignus neoplazia relatív kontraindikáció, de magas rizikójú rovarméreg allergiásoknak, ha stabil a betegség, ajánlható.

Ajánlás67

Várandósság alatt a VIT kezelés újonnan történő bevezetése nem javasolt, de folyamatban lévő VIT során a már tolerált adagot kaphatja tovább a gravid nőbeteg. (ajánlott)

Öt év alatti gyermekek

Ajánlás68

Általában a súlyos szisztémás reakció (SSR) kevésbé gyakori gyermekekben 5 éves életkor alatt. A ritka SSR esetén egyénre szabottan kell megbecsülni a jövőbeli súlyos szisztémás reakció esélyét. Az immunterápia öt év alattiakra vonatkozó életkori limitet nem ajánlják. Négy év alattiaknál is folytattak sikeres VIT-et, így nincs specifikus életkori megfontolás az öt év alattiaknál sem. A generalizált bőrtünettel járó csípési reakciókat leszámítva az ajánlás ugyanaz, mint felnőtteknél: igazolható szenibilizáció a csípő rovarral szemben. (ajánlott) [55].

Életminőség

Bármilyen allergiás reakciónál, a legtöbb betegnek és családjának ijesztő tapasztalataik vannak, és a jövőbeli reakciójuktól való félelem miatt negatívan érintett az életminőségük. A VIT javítja az életminőségüket, még akkor is ha nem éri őket újabb csípés. Ezzel ellentétben, ha csak önbelövős adrenalin injekciót hordanak, kifejezetten károsodik az életminőségük. Nemcsak a légúti és keringési zavarokkal járó esetek, hanem a szisztémás bőrtünetet mutatók életminősége is jelentősen károsodik, viszont lényegesen javul a VIT után.

Szűrővizsgálatok

Ajánlás69

A mérge-specifikus IgE jelenléte az SR kialakulásának kockázati faktora, bár szérum szintje nem korrelál az SR súlyosságával. Alig detektálható szint mellett is előfordulhat súlyos anafilaxia és fordítva, pozitív bőrpróba vagy szérum mérge-specifikus IgE jelenléte esetén a csípés nem okoz klinikai tüneteket. Ez utóbbi miatt nincs értelme a lakosság szűrésének. (ajánlott)

A prognózis felmérése

A reakciók változó súlyosságának oka nem ismert, összefüggést mutat a csípések között eltelt idővel: minél hosszabb ez az időszak, annál kisebb a kockázat újabb SR-re. Függhet a csípéssel bekerülő mérge mennyiségétől, a beteg csípés alatti immunválaszától, és a csípés helyétől.

A szisztémás reakciót mutató betegek egy jelentős hányada (különböző tanulmányokban 20-100%-a) egy következő csípésnél nem mutat generalizált reakciót, azaz a spontán javulás általános. Az SR megjelenése kevésbé volt valószínű, ha a megelőző SR enyhe vagy mérsékelten súlyos volt, mint súlyos SR után. Gyermekek esetében a spontán javulási hajlam még kifejezettebb. Egy vizsgálatban enyhe generalizált reakció után a gyermekek 81%-a nem reagált a következő csípésre illetve a reakció nem volt súlyosabb, mint az előző.

A rutin klinikai gyakorlatban nehéz megbecsülni az anafilaxia kockázatát az enyhe és mérsékelten súlyos SR-t mutató betegek csoportjában. Ezzel kapcsolatos vizsgálatban egy következő csípés a betegek 12%-ában volt súlyosabb, mint a megelőző rosszullét, enyhébb lefolyású 45%-ban, előző reakcióhoz hasonló 43%-os volt.

Az egymást követő reakciók súlyossága változó lehet: többszöri generalizált reakció után előfordulhat, hogy egy újabb csípés nem okoz tünetet, majd egy következő ismét SR-rel jár. Ha az első SR enyhe (csak bőrtünetekkel), a prognózis felnőttekben jó: a következő csípés a betegek 98%-ában vagy nem okozott tünetet, vagy hasonlóan enyhe volt, mint előzőleg.

A túlérzékenység természetes lefolyását vizsgáló régebbi tanulmányok értékelése nehéz, tekintve, hogy ezek nem vettek figyelembe olyan, a reakció súlyosságát befolyásoló tényezőket, mint az emelkedett bazális triptáz szint.

A szenzitizáció és a szérum méreg-specifikus IgE szintje alapján nem jósolható meg a következő csípés okozta reakció valószínűsége és súlyossága. A rovarcsípéssel végzett provokációs vizsgálat prediktív értéke sem jobb, elvégzése a klinikai gyakorlatban ezért sem javasolt.

Ajánlás70

A VIT kezelés megkezdése előtt és alatt az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni (ajánlott):

A súlyos reakciók VIT előtti kockázati tényezői:

- Idősebb, >40 év feletti korcsoportban nagyobb az SR esélye;
- méhmemegnél nagyobb, mint darázsnál, méhészkedés kezdeti éveiben és a kevesebb csípést elszenvedőkben nagyobb;
- megelőző két hónapban (akár tünetmentes) csípés történt, nagyobb az esély;
- társuló keringési vagy légúti betegség;
- hízósejt betegség és/vagy emelkedett bazális szérum triptáz szint;
- a bőrtünetek hiánya anafilaxiában (urticaria és angioödéma hiánya indolens szisztémás masztocitózis bőrtünet nélküli formájára utal);
- a csípés és tünetek fellépése közötti idő rövid (<5 perc);
- ACE inhibitor és béta blokkoló kezelés vitatott, lehet hogy kockázatot jelent súlyos szisztémás reakcióra, de nem a reakció fellépésére.

Súlyos adverz reakciók VIT végzése alatti kockázati tényezői:

- méhmemeg esetén nagyobb, mint darázsméreg immunterápiában;
- felépítő fázisban gyakoribb, mint a fenntartó fázisban;
- klonális hízósejt betegség és/vagy emelkedett bazális szérum triptáz szint darázs VIT alatt a felépítő fázisban;
- dózis emelés módja, ultra rush protocol fokozza a kockázatot;
- előzetesen alacsony specifikus IgG antitestek.

A VIT alatti nem várt esemény azt mutatja, hogy nem védett a beteg, relapszus esélyével kell számolni. Ugyanakkor a legtöbb beteg védett lesz a dózis emeléstől.

A védelem esélye a VIT alatt csökkent

- méhmemeg allergia esetén;
- a kezdeti reakció súlyosságával csökken a védelem;
- VIT indukálta szisztémás reakció esetén;
- klonális hízósejt betegség és/vagy bazális szérum triptáz szint emelkedés esetén;
- ACE inhibitor használatban (egy vizsgálat).

A relapszus kockázati tényezői a VIT befejezése után:

- a VIT előtti súlyosabb reakció esetén;
- méhmemeg allergiában;
- VIT indukálta szisztémás reakciók esetén;
- ha nem érhető el a védelem VIT alatt;
- hízósejt betegség és/vagy emelkedett szérum bazális triptáz szint esetén.

Az ellenőrzések gyakorisága

Ajánlás71

Rendszeres ellenőrzés az immunterápiában részesülő betegek esetében a kezelési protokollnak megfelelően valósul meg, ami a dózis emelés fázisában általában heti, majd a fenntartó adagok mellett havi, később 6-8 hetenkénti gyakorisággal valósul meg. (ajánlott)

Ajánlás72

Az immunterápiában nem részesülő betegnél a sürgősségi önellátást szolgáló gyógyszerek évenkénti felülvizsgálata, frissítése szükséges. Azokat, akik kaptak VIT-et, de később súlyos újracsipésük volt, újra kell értékelni (3-5 évente), különösen ha új centrumba mennek. (ajánlott)

A VIT-et kapók compliance-a jobb, mint az egyéb allergén immunterápiában részesülőké [56].

Gondozási teendők

Betegoktatás és betegtájékoztató

Ajánlás73

A méh- és darázméreg allergiában szenvedők ellátásának fontos része a betegoktatás. Ennek ki kell terjednie olyan életmódbeli tanácsokra, amelyek ismeretében egy következő csípés lehetőségének kockázata csökkenthető. (ajánlott) [47],[49],[60],[61]

A betegoktatásnál az alábbiakra feltétlenül ki kell térni:

Mire figyeljen a darázs vagy méhméregre allergiás beteg?

Néhány életmódbeli változtatással csökkenthető a csípés valószínűsége:

1. Hordjon zárt ruházatot, zárt cipőt! Élénk színű holmik - mint a sárga, piros - viselése nem javasolt. Kertben, strandon, általában a szabadban soha ne járjon mezítláb!
2. Kerülje illatos kozmetikumok használatát!
3. Ha úgy érzi a hajába szállt valami, azt ne próbálja kezével eltávolítani, kérjen segítséget vagy hajkefével próbálkozzon!
4. Általában ne próbálja kézzel elhajtani a darazsat, a hadonászás támadásra ingerli a rovar.
5. Ne étkezzon a szabadban, soha ne igyon olyan üvegből, palackból ami már korábban nyitva volt. Mindig ellenőrizze a pohárba kitöltött innivalót is!
6. Gyümölcs, fagylalt, édes sütemény fogyasztása után mosson kezet és arcot!
7. Ne autózzon lehúzott ablakkal!
8. Mielőtt beül az autójába ellenőrizze az ülést, illetve hogy nincs-e a kocsitérben darázs vagy méh.
9. A házkörüli, padláson talált darázfészkek eltávolítását bízsa másra, nagyobb fészkek esetében hívjon szakembert!
10. Erdei kirándulásnál figyelni kell a földben, korhadt fakéregben, farakásokban megbújó esetleges darázfészkekre. Ezeket soha ne bolygassa meg!
11. Méhészek teljes védelmet biztosító öltözékben dolgozzanak, amennyiben nem hagynak fel a méhészkedéssel!

A kezelés típusa a reakció súlyosságától függ.

Mindig hordja magával a „készenléti” gyógyszer csomagot, amelyben a legfontosabb gyógyszer az adrenalin.

A szisztémás bőrreakciók esetén (urticarial/angioödéma más szisztémás érintettség nélkül), dupla dózisú antihisztamin szájon át történő adását és esetleg per os szteroid tablettát javasolunk.

A tárcájában legyen elhelyezve egy igazolás arról, hogy allergiás a darázs vagy méhcsípésre. Súlyos, több szervet érintő reakcióban felnőttek 0,3 mg adrenalin adjanak be maguknak mélyen izomba a comb közepő harmad, elülső-laterális terület határára. Mindenkit el kell látni adrenalin injekcióval, akinek anafilaxiája volt csípés után.

A beteg sok esetben, ha látta is a rovar, nem tudja pontosan megmondani, hogy darázs volt-e vagy méh, nem ismeri fel. Egyszerű a helyzet méhészek esetében, illetve ha a beteget darázfészkek megbolygatása közben éri a csípés. A darazsak élénk, sárga-fekete csíkos, karcsú testű rovarok, sokkal nagyobb arányban vannak jelen az ember környezetében, mint a méhek. A strandokon, piacokon, nyílt téri étkezés közben, szüreteken, városi lakásokban elszennvedett csípések általában darazsaktól származnak. A méhek a daráznál sötétebb színű, tömzsi testű rovarok, kevésbé agresszívek, fullánkjuk rendszerint bent marad a bőrben [49], ennek során el is pusztulnak.

Amennyiben az anamnézis egyértelműen szisztémás allergiás reakcióra utal, a beteget el kell látni ön-injekciózáshoz adrenallinnal. Ennek legegyszerűbb módja a fecskendőbe csomagolt adrenalin autoinjektor felírása, amely felnőttek részére 0,3 ml (0,3 mg) adrenalin tartalmaz. (Előkészületben van a 0,5 mg-ot tartalmazó pen hazai forgalmazása is). A 15-29 kg alatti gyermekek részére rendelkezésre álló önbelövő injekciós fecskendő adrenalin tartalma 0,15 mg, bár nekik a legtöbb ajánlás 0,3 mg-ot javasol, annál is inkább, mert a készítmény lejáratí ideje alatt, a gyermekek súlya növekedni fog. Ha a beteg csípés utáni rosszullet miatt adrenalin beadására kényszerül, hívjon azonnal orvosi segítséget is, ugyanis az adrenalin beadása nem jelent minden esetben teljes védelmet!

A készenléti gyógyszer csomagba az adrenalin tartalmú injekció mellett felnőtteknek 64 mg metilprednizolon tablettát és egy gyors hatású, lehetőleg szájon oldódó, víz nélkül is bevehető antihisztamin tablettát is

elhelyeztetünk. Nagyon fontos a beteg ismételt képzése, ennek ismételése, mert minél több szer van a betegnél, annál nehezebb a választás, hogy melyik gyógyszerből válasszon, és annál nagyobb a lehetősége arra, hogy nem jól választ.

Az akut események kezelésének fő célpontja az öngyógyszerelés, mivel a legtöbb újracsípés a lakáson kívül történik, távol a sürgősségi ellátástól, és a tünetek gyors kialakulása a csípés után késedelem nélküli kezelést igényel, a súlyos reakciók elkerülése érdekében.

Készenléti önbelövős adrenalin VIT alatt és után

Vitatják a szakértők, hogy adrenalin autoinjectort (AAI) kell-e készenlétkben tartani a VIT alatt és után. A legtöbb beteg védett a fenntartó dózisokon. Ezért rendszerint nem igényelnek AAI készenlétet, különösen ha a csípésre adott reakciójuk enyhe volt vagy tolerálták a csípést a természetben, vagy kórházi körülmények között a rovarprovokációt tünetmentesen viselték. Az AAI készenlétkben tartása negatívan befolyásolja az életminőséget.

Ajánlás74

Az EAACI útmutatók és állásfoglalások szerint a következő indikációi vannak az AAI felírásnak felnőttek és gyermekek részére:

1. Kezeletlen betegeknek, ha az anamnézisben szisztémás reakció volt, és nemcsak a bőrt érintették a tünetek, vagy magas rizikója van a reexpozíciónak (foglalkozási vagy rekreációs expozíciók).
2. VIT-tel kezelték: ha a csökkent védelem kockázati tényezői jelen vannak.
3. VIT-et befejezők, vagy abbahagyók: ha az inkomplett védelem esélyei fennállnak.
4. VIT-től függetlenül, klonális hízósejt betegségek és/vagy emelkedett alap szérum triptáz szint. (ajánlott)

Ajánlás75

Második AAI-t kell felírni a jelenlegi EAACI ajánlás szerint

1. a sürgősségi ellátástól távol eső helyen élő, dolgozó vagy kültéri aktivitást folytatóknak.
2. a súlyos reakciójúaknak, akik többszörös dózisú adrenalinot igényeltek a csípést követően.
3. Hízósejt betegségben szenvedők és/vagy emelkedett szérum triptáz szintűek esetében.
4. Obes betegeknek, és azoknak az egyéneknek, akik részére az elérhető AAI dózis alacsonyabb, mint az ajánlott. (ajánlott)

Ajánlás76

Gyermekekben testsúlyfüggő a beadott adrenalin dózis, a 15 kilogramm alattiaknak mégis csak a 0,15 mg-os fixált pediatriai dózis létezik, ugyanakkor >15kg-osoknak is lehet felnőtt dózist adni, mely néha túldozírozáshoz vezethet. Ezért nagyon fontos 15 és 30 kg közötti gyermekeknél a betegség súlyossága szerinti dozírozás. Felnőtt dózist kell felírni, ha előzőleg súlyos tünetek voltak és konkomitáló asthmában is. (ajánlott)

Az AAI beadásakor hezitálás vagy késlekedés általában a mellékhatásoktól való félelem miatt fordul elő. Hangsúlyozni kell a betegeknek az azonnali kezelés életfontosságú szerepét, mert az adrenalin mellékhatások (tachycardia, vasoconstriktio, tremor, idegesség) átmenetiek, és az anafilaxia potenciális fatális kockázatát az életmentő hatás felülmúlja.

Ajánlás77

AAI felírása sem a szívbetegeknek sem a bétablokkolót szedőknek nem ellenjavallt. A csökkent hatásosságot a sürgősségi osztályokon nem tudták megállapítani. Mivel a kardiális anafilaxia esélye nagyobb, éppen ezért fontos a VIT alkalmazása náluk is. (ajánlott)

Ajánlás78

Várandósoknál sem kontraindikált az adrenalin adás.

Minden készenléti önkezelés igénybe vétele után segítséget kell hívni, és azonnal a legközelebbi sürgősségi osztályra kell szállítani a beteget, az eseményt, a dózisokat dokumentálni, és ha lehet a triptáz szintre vért kell venni. A beteget 6-24 órán át meg kell figyelni, a súlyosságtól és komorbiditásoktól függően. (ajánlott)

Úgy látszik, hogy az azonnali adrenalin adás anafilaxiában, ellentétben a kortikoszteroidokkal, kivédheti a bifázisos anafilaxiát.

A VIT alatti szisztémás adverz esemény 8-20%-ra tehető.

Nem jelent kockázati tényezőt a súlyos adverz eseményre a

- súlyos kezdeti rovarcsípés-reakció,
- pozitív bőrteszt már az alacsony tesztkoncentrációnál.

Általános terápiás stratégia rovarméreg allergiában

Jelenleg a méreg-specifikus immunterápia jelenti az SR-rel járó rovarméreg allergia kizárólagos specifikus kezelési módját, az egyetlen betegséget modifikáló kezelési forma. A VIT hatásos és biztonságos, szelektív tolerancia kialakítására képes, a specifikus méreggel szemben (a védelem darázméreg allergiában az esetek 91-96%-ában, méhméreg allergiában a kezelték 77-84%-ában) alakul ki [56].

Hosszantartó védő hatása van, a kezelés befejezése után is a következő újracsípést kivédi és drámaian javítja az életminőséget.

- Gyermekeknél a kezelés hosszútávú hatásossága jobb, mint felnőtteknél és a kezelés befejezése után is hosszabban perzisztál.
- Azokban a betegekben, akiknél az IgE mediálta reakció mellett emelkedett bazális triptáz szint is kimutatható, az anafilaxia mechanizmusa kettős, a VIT csökkenti az SR, az esetleges fatális kimenetel kockázatát. Emellett fontos, hogy enyhíti a szorongást, ezzel javítja az életminőséget.

Ajánlás79

VIT indikált, amennyiben csípést követően szisztémás reakció alakul ki, mely a bőrön kívül más szervet (szerveket) is érint, és emellett bőrpróbával vagy specifikus IgE-vel mérhető a rovarméreg szenzibilizáltság. (ajánlott) [55]

Ajánlás80

Felnőttben generalizált bőrtüneteseknél szisztémás reakciók nélkül is VIT javasolt, ha az újracsípés esélye és/vagy az életminőség károsodása fennáll. (ajánlott)

Gyermekekben a VIT rendszerint nem ajánlott, ha csak a bőr érintett (urticaria, angioödéma), mivel az újracsípéskor a szisztémás reakció esélye alacsony (10%), kivéve ha a gyermek az újracsípésre nagy esélyű, és/vagy nagy a távolság a sürgősségi ellátáshoz, és/vagy a beteg és/vagy szülő/gondozó életminősége korlátozott.

Ajánlás81

A VIT nem javasolt az alábbi esetekben (ajánlott):

- Nagy helyi reakció (LLR) kezelésére (kivéve, ha visszatérő és különösen súlyos a nagy helyi reakciók esélye, számukra a VIT csökkentheti a tünetek kiterjedését).**
- Toxicus reakció, vagy szokatlan, nem azonnali típusú reakció (pl. thrombocytopeniás purpura, vasculitis, rhabdomyolysis, vagy többszörös csípést követő veseműködési zavar esetén).**
- Bármilyen szisztémás reakció, ha a méreg specifikus IgE nem mutatható ki.**
- A VIT nem kezdhető várandósoknál, de nem szakítható meg a már folyó és tolerált immunterápia.**
- Azoknak, akiknél szisztémás reakció nélkül véletlenül detektálták a szenzibilizációt, mert igen gyakori a tünet nélküli szenzibilizáció a populációban.**

A VIT indikációját módosíthatja, ha járulékos kockázati faktorok is fennállnak, pl. magas bazális triptáz szint, újabb csípés nagy valószínűsége (méhészek, kertészek, erdészek, stb.), az orvosi segítség elérhetősége, a betegség hatása az életminőségre, a beteg elvárásai és kísérő betegségek.

Az életminőség

Amellett, hogy a VIT a kezelt betegek jelentős hányadában sikeresen előz meg egy következő csípés okozta szisztémás reakciót, fontos, hogy enyhíti a szorongást, ezzel javítja az életminőséget.

Ez a jelenség még a kizárólagosan bőrt érintő – belszervi-, általános panaszokkal nem járó – allergiás reakciók esetén is kimutatható. A kezelés alatt elszenvedett tünetmentes csípés hasonló eredményt adhat. A betegek készenléti adrenalinnal történő ellátása elengedhetetlen gyakorlati fontosságú, de ez nem gyakorol a VIT-hez hasonló kedvező hatást az életminőségre.

A kezelés célja

Rovarméreg allergén-készítményt subcután injekciós sorozatban alkalmazva eliminálható a rovarcsípést követő szisztémás allergiás reakció.

Méh-és darázméreg terápiás vakcina oldatok

Ajánlás82

Az immunterápiához tisztított, immunkémiailag és biológiailag standardizált méregkivonatok használhatók. (ajánlott)

A hazai gyakorlatban alkalmazott vakcinák méreganyag tartalma µg-ban, vagy SQ egységben megadott (100 000 SQ egység 100 µg, nyers méreg allergén aktivitásának felel meg), újabban a tisztított mérgeket Venom Unit azaz VU- val jellemzik.

A méh-és darázméreg terápiás vakcina oldatok a felszívódásukat tekintve kétfélék:

- a) az úgynevezett vizes oldatok a szubkután bejuttatás után, hasonlóan a természetes csípéssel bekerülő méreghez - gyorsan felszívódnak, aminek hátránya a mellékhatások nagyobb kockázata, előnye a természetes csípéssel analóg helyzet, amiből következik, ha a beteg az egy csípéssel equivalens méregmennyiséget (kb. 50 µg) a vizes oldattal végzett immunterápia során mellékhatások nélkül tolerálja, úgy egy csípéssel szemben nagy valószínűséggel védettnek tekinthető.
- b) A depot oldatokban a méreg allergén általában AlOH-hoz vagy L-tyrosinhoz adszorbeált, amelyből a hatóanyag leadás lassú, ennek köszönhetően az allergén injekció okozta allergiás mellékhatások kockázata kicsi. Tekintve, hogy az allergén teljes felszívódása az injekcióból kb. 1 hét, újabb injekció 7 napon belül nem adható. A depot oldatok ezért csak a hagyományos ambuláns kezelési formában alkalmazhatóak, bőrtesztre nem.

A hazai gyakorlat részére jelenleg a vizes méh és darázméreg kivonatai érhetők el. A Venomenhal darázméreg kivonat egyaránt használható a kezeléshez a vespula és vespa fajokkal szemben fennálló allergia esetén, tekintve a köztük fennálló jelentős keresztreaktivitást.

A védettség illetve gyógyulás kialakulásának az esélye a vizes és depot oldatokkal folytatott kezelésekből azonos.

Kezelési sémák

Ajánlás83

Hagyományos ambuláns kezelési rend felépítő kúrában: heti 1x1 injekció.

Csoportosított ambuláns kezelési rend: heti egy napon, (30)-60 perces időközökben 3-4 injekció.

Gyorsított kórházi adagolás: 2-3 órás időközökben naponta 4-5 injekció. (ajánlott)

Egy nagy nemzetközi európai vizsgálatban, a gyors dózis emelés a mellékhatások kockázatának növekedésével járt. Ugyancsak kimutatták, hogy a méhméreggel folytatott VIT esetében az SR gyakorisága nagyobb, mint a darázméreg immunterápia során.

A vizes oldatok a liofilizált méregallergén hígításával nyerhetők, a depot oldatok nem hígíthatók! Az injekciók mindkét oldatból mélyen szubkután adandók.

Adagolás

Ajánlás84

A kezdő allergén dózis rendszerint 0,01 µg.

A dózis emelés általában a különböző koncentrációjú oldatokban lévő adagok növelésével történik.

Az úgynevezett „fenntartó adag” elérése után – aminek optimális adagja 100 µg – az injekciók ritkíthatók, eleinte havonta, majd 6-8 hetente adhatók. (ajánlott)

Sok szerző szerint az 50-100 µg-nál nagyobb fenntartó adagok (150-200 µg) alkalmazása akkor javasolt, ha a 100 µg-mal folytatott fenntartó kezelés ellenére a védettség nem alakul ki.

Ugyanakkor, ha 100 µg-nyi fenntartó adagot a beteg nem tolerál, óvatosan kell eljárni, a dózis csökkentendő. Ha a beteg a természetes csípésre vagy klinikai rovar provokációra továbbra is reagál, a dózis 200 µg-ra emelése ajánlható (egy esetkontrollos vizsgálat gyenge erősségű ajánlása). Amennyiben a kezelés során továbbra is SR jelenik meg, az immunterápiát meg kell szakítani. Azokban a betegekben, akikben magas bazális triptáz szint mérhető, a VIT során fellépő SR-ek oka kétféle lehet: a deszenzitizáció sikertelensége, másrésről, hogy a hízósejt abnormalitás független a specifikus IgE-től.

Antihisztamin premedikáció

A gyorsított immunterápiában az antihisztamin előkezelés csökkenti a helyi reakciók és az enyhe SR-ek gyakoriságát, de nincs preventív hatása az anafilaxiára.

Omalizumab

Az anti-IgE-vel (omalizumab injekcióval) kiegészített VIT terápia hasznos lehet a rovar immunterápia alatt ismétlődő szisztémás/igen súlyos reakciónál, bár támogatott terápiás indikációja jelenleg nincs.

A VIT időtartama

Ajánlás85

Az ajánlás szerint a VIT javasolt tartama legalább 3 év. Újabban súlyos kezdeti csípési reakciónál legalább 5 évig tartó kezelés ajánlott felnőtteknek és gyermeknek is. (ajánlott)

A harmadik VIT év után a betegek 83-100%-a védett a következő csípést követő SR-től, és ez a védettség a kezelés befejezése után 1-3 évig tart.

Ajánlás86

Szelektált esetekben (nagyon súlyos kezelés előtti anafilaxia, nagy kitettségű méhmemreg allergiások, hízósejtbetegség szisztémás csípés reakcióval, vagy akiknek a VIT alatt szisztémás adverz eseményük volt, nagy az esélyük a relapsusra) a beteg élete végéig folytatott VIT-et javasolnak. (ajánlható specifikus körülmények között)

Nem ismertek olyan biomarkerek, amelyek megbízhatóan jeleznek, hogy milyen hosszan folytatandó az adott beteg esetében a kezelés. Nem elfogadott egyértelműen az a vélemény, mely szerint a VIT végén kapott negatív bőrpróba (intracutan) eredmény hosszútávú védettséget jelez, tekintve hogy más szerzők szerint a kockázat a negatív bőrpróba mellett is fennáll.

A betegek többségében a 3-5 éves immunterápia után is kimutatható specifikus IgE, annak ellenére, hogy a betegek védettek egy következő csípéstől.

Hosszútávú, követéses vizsgálatok az SR kumulatív kockázatát felnőttekben a VIT befejezése után 5-13 évvel 5-15%-nak találták, míg gyermekekben 5%-nak.

Ajánlás87

- **Méreg-specifikus immunterápiát allergológus szakorvos végezhet, intenzív osztályos háttérrel rendelkező fekvőbeteg- intézményben.**
- **Gyermekekben a bőrpróba és immunterápia módja hasonló a felnőttekéhez.**
- **A gyorsított kezelési protokoll szerinti kezelés csak speciális centrumokban végezhető.**
- **A kezelés megkezdése előtt a beteg kapjon írásos betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozat aláíratása szükséges. (ajánlott)**

Ajánlás88

Az alábbi biztonsági intézkedések betartása javasolt: (ajánlott)

- a. **Minden injekció beadása előtt a beteget ki kell kérdezni az előző injekció okozta esetleges késői (helyi vagy szisztémás) reakcióról, továbbá hogy érte-e természetes csípés, és az milyen reakciót okozott.**
- b. **Gyorsított adagolási protokoll esetén az injekciók beadása előtt pulzus, RR és csúcsáramlás mérés javasolt.**
- c. **A beadandó allergén és aktuális dózisének ellenőrzése, beteg azonosítás. Ezt két személy – orvos és asszisztens – végezze.**
- d. **A beteg egészségi státuszában, illetve kísérő gyógyszerelésében bekövetkezett változás ellenőrzése.**
- e. **Aktív/súlyos infekció idején az allergén beadás halasztandó.**
- f. **Hasznos lehet a beadott allergén oldat azonosító számát a beteg kártyáján jelölni.**
- g. **Az injekciók szubkután adandók.**
- h. **Visszaszívással meg kell győződni, hogy nem intravascularisan történik-e a beadás. Az injekció beadása után minimum 30-60 percig obszerválni kell a betegeket, a mellékhatásokat, a lokális reakció méretét dokumentálni kell.**

Ajánlás89

Adagolási módosítások alkalmazása javasolt az alábbi esetekben (ajánlott)

- a. Ha a tervezett időpontban a beteg elmulasztja a vizítet.
- b. Nagy helyi reakció (>10 cm) esetén a dózist arra a szintre kell csökkenteni, ami reakciót még nem okozott. Ismétlődő nagy helyi reakciók esetén antihisztamin premedikáció javasolt, illetve az adott dózist két részre osztva, más-más helyre beadni.
- c. Ha az injekció SR-t okozott, a dózist jelentősen csökkenteni kell, és antihisztamin védelemben lassú, óvatos dózisemelés javasolt.
- d. Készítmény hiányban, ha másik termékre kell áttérni, a fenntartó adag általában biztonsággal folytatható. Kezdő sorozat esetén, célszerű újratekdeni az adagolást.

VI.5. Immunterápia lehetőségei táplálék-allergiákban

A táplálék allergiák kezelése

Az oki kezelést, akárcsak más allergiák esetében, a kiváltó allergénnel történő immuntolerancia-indukció jelenthetné a táplálékallergiák esetében is. Az immunterápiák azonban a hazai **gyakorlatban még nincsenek alkalmazásban**, néhány kiemelt, nemzetközileg elismert kutatóközpont úttörő tevékenységétől eltekintve.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Az egészségügyi szakmai irányelv ajánlásaiban az asztma immunterápiás kezelését illetően az ajánlás feltételei országosan megvannak. A szükséges diagnosztikus tesztek az asztmás betegeket ellátó allergológiai és pulmonológiai szakrendelések mindennapos tevékenységében használt módszerek. A SLIT szövödményi kockázata alacsony, az esetleges mellékhatások ellátására minden egységnek, ahol allergén bőrpróbát (és esetleg immunterápiát) is végeznek, készen kell állnia.

Az egészségügyi szakmai irányelv tartalmának megismertetése, oktatása a MAKIT éves kongresszusain, továbbképző előadásokon, szakorvosi képzés keretében, valamint szakmai értekezletek alkalmával valósulhat meg.

A betegekkel első körben találkozó háziorvosok és házi gyermekorvosok képzése szükséges az AIT lehetőségéről az AR tünetek súlyossági fokozatairól, az allergológushoz való irányítás szükségességéről, ahol a pontos diagnózis felállítása, a terápiás készítmény kiválasztása és beadása megtörténik. A háziorvosok és házi gyermekorvosok hosszú kezelési időszak alatt is gyakran találkoznak AIT-ban részesülő betegekkel, ezért a kontraindikációk, szüneteltetési okok megismertetése is fontos számukra, ezért a kommunikációjuk, kapcsolatuk erősítése az AIT-ért felelős orvosokkal ajánlott.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

1. A rovarméreg allergia jellegénél fogva több szakterület együttműködését teszi szükségessé, ezért fontos, hogy a betegek kivizsgálásában és gondozásában résztvevő szakterületek egységes elveket kövessenek.
2. Hazai viszonylatban a betegség diagnózisának megállapítása és a betegek követése elsődlegesen nagy, multidiszciplináris szakmák képviselőit magában foglaló centrum/egyetemi-klinikai egység hatáskörébe tartozik.
3. A gondozást végző allergológiai képzettséggel is rendelkező szakorvos irányítja a beteg kezelését, határozza meg a diagnosztikus teendőket. Cél, hogy a betegek a diagnózis megállapítása, a gondozási terv felállítása, a kezelés megtervezése és elindítása céljából megfelelő, kellő tapasztalattal és jártassággal rendelkező centrumba kerüljenek, ahol a kellő tapasztalattal rendelkező társszakmák képviselői rendelkezésre állnak (fül-orr-gégészet, pulmonológia, belgyógyászat, szemészet, bőrgyógyászat, gyermekgyógyászat). A komplikáltabb esetek kezelése és gondozása végig a centrumban kell hogy történjen. A társszakmák az egészségügyi szakmai irányelvben meghatározottak szerint végzik a szükséges vizsgálatokat és kezelést.

Szublingvális immunterápia esetén az intenzív osztályos háttér nem feltétlenül indokolt.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az immunterápia végzése speciális felkészültséget és gyakorlatot igényel, ezért csak az arra felkészült orvos végezheti. A szubkután alkalmazás csak olyan fekvőbeteg intézetekben végezhető, ahol felkészültek a súlyos allergiás reakciók (anafilaxia, gégeödéma, asztmás roham) ellátására.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátottak egészségügyi tájékozottságát, egyéni elvárásait az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazottak szerint fejleszteni, támogatni kell. A betegek és szüleik elkötelezettsége alapvető feltétel az allergiás betegek kezelésében, főleg az AIT stratégiában. Az allergológusnak meggyőzőnek kell lennie, a kezelést készségesen, részletesen meg kell beszélnie a gyermekkel és szülőjével, különös gondot fordítva a tinédzserekre. A kezelés hatásmechanizmusáról is tájékoztatást kell nyújtani, korrekt kivizsgálás során elmagyarázni a kezelés tartamát, biztonságosságát, költségét, hosszan tartó előnyét. Az allergológusnak segítenie kell, hogy választhasson a beteg az AIT bejuttatási módjai közül. Biztosítani kell a maximális adherencia céljából a gyakori és alapos viziteket, ha másképp nem lehet, akkor folyamatos kontaktus-, például telemedicinális segítséggel.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Prick teszt rovarméreggel és intracutan teszt rovarméreggel módszerek leírása a „XI. Melléklet”, „1. Alkalmazást segítő dokumentumok”, „1.5. Egyéb dokumentumok pontban” szerepel.

Prick teszt rovarméreggel

1. Intracutan teszt rovarméreggel
2. Immunterápia előtti tájékoztató
3. Az immunterápiás készítményekhez csomagolt betegtájékoztatók

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Gyakoribb, célzott immunterápia indikációját megerősítő inhalatív komponens-allergének [12], [17], [18], [21]
2. táblázat: A T és B regulátoros sejtek közvetítette immuntolerancia mechanizmus az allergén immunterápia során [28]
3. táblázat: AIT lehetséges mellékhatásai és ellátásuk [saját szerkesztés]
4. táblázat: Kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score [3]
5. táblázat: Gyakorlati megfontolások a hártácsszárnyú rovarok méreg allergiájának diagnózisához [56]

2.4. Algoritmusok

1. ábra: Diagnosztikus lépések AIT indikálásához [15] [16]
2. ábra: A háziporátka allergiás asztma diagnosztikája [25]
3. ábra: Az asztma kezelési lépcsők, HDM SLIT lehetőségével [25]
4. ábra: Az immunterápia beillesztése a háziporátka allergia hátterű asztma kezelésében a betegség kontrolláltsági szintjének figyelembe vételével [3]

2.5. Egyéb dokumentumok

5. ábra: Anamnesztikus kérdések gyűjteménye allergiás szénanátha és rovarméreg allergia esetén az alapellátásban dolgozó munkatársak számára [78]
6. ábra: Algoritmus a rovarcsípés tüneteinek ellátásához [78]
7. ábra: Betegoktatási területek a rovarcsípés megelőzése érdekében [78]
8. ábra: Immunterápia bevezetése allergiás szénanáthában [78]

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- Az extraktum allergénnel végzett tesztek és az anamnézis között ellentmondás esetén hány esetben végeztek a vizsgált időszakban több és ritkább allergént is magában foglaló kiterjesztett specifikus IgE vizsgálatot (multi-allergén tesztet)?
- Az immunterápia alatt és után előforduló exacerbációk, légzésfunkciós paraméterek, asztma kontroll és gyógyszerigény, különös tekintettel a szteroid spóroló hatásra.
- Betegek életminőségének felmérése (beleértve a társbetegségeként az esetek nagyobb részében jelenlevő allergiás rhinitist is).

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, a tervezett felülvizsgálata az érvényességének lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai immunológia és allergológia Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

- [1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. www.ginasthma.org
- [2]. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650):924.
- [3]. Roberts G, Pfaar O, Akdis C.A et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765-798.
- [4]. WHO Prevention of Allergy and Allergic Asthma Based on the WHO/WAO Meeting 8-9 January, 2002
- [5]. Calderon, Moises A et al. "EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy." *Clinical and translational allergy* vol. 2,1 20. 30 Oct. 2012,
- [6]. Noon L et al. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-1573
- [7]. Natural history of skin prick test reactivity
A 20-year prospective study of a random population sample of children and adolescents *Ann Allergy Asthma Immunol* 119 (2017) 184e188
- [8]. Molecular allergy diagnostic test: development and relevance in clinical practice, *Allergol select* 2017;1(2) 169-189
- [9]. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 608e613
- [10]. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing *Allergy*. 2014 Mar;44(3):407-16.
- [11]. Gyakorlati allergológia szerkesztette: Temesvári Erzsébet és Pónyai Györgyi 2021.
- [12]. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy organization position paper Ansotegui et al. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100080
- [13]. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020
- [14]. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update
- [15]. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases OLIVER PFAAR. *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.
- [16]. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis CA. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):556-68.

- [17]. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen R. Asero, R. Monsalve and D. Barbero *Clinical and Experimental Allergy*, 2008 38, 1033–1037
- [18]. EAACI, Molecular Allergology User's guide 2016
- [19]. Molecular Allergy Diagnostics J. Kleine-Tebbe and Thilo Jakob Springer 2017
- [20]. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model Giorgio W. Canonica et al. *Allergy*. 2021;76:1041–1052
- [21]. Basophil Activation as Marker of Clinically Relevant Allergy and Therapy Outcome Bernadette Eberlein* *Frontiers in Immunology* August 2020 |Volume 11| Article 1815
- [22]. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Giovanni Battista Pajno et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2017) 43:13
- [23]. *Pediatric Allergy and Immunology* 31 (Suppl. 25) (2020) 1–101 © 2020 The Authors. *Pediatric Allergy and Immunology* published by John Wiley & Sons Ltd.
- [24]. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy Domingo Barbero|Araceli Diaz- Peralas|Maria M. Escribese|Jörg Kleine-Tebbe|Paolo M. Matricardi|Markus Ollert|Alexandra F. Santos|Joaquin Sastre *Allergy*. 2021;76:3642–3658.
- [25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. www.ginasthma.org
- [26]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for the Diagnosis and Prevention; Global Initiative for Asthma: Fontana, WI, USA, 2020.
- [27]. Agache I, Lau S, Akdis C. A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite driven allergic asthma. *Allergy* 2019., 74, 855-873.
- [28]. Akdis C.A, Akdis M: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens WAO J. 2015. 8,17
- [29]. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP). In Proceedings of the Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases, London, UK, 20. November 2008.
- [30]. Tosca, MA, Olcese R, Licari A, Ciprandi G: Allergen immunotherapy and asthma *Ped. Allergy Immunol* 2020, 31 (Suppl 24) 46-48.
- [31]. Del Giudice MM, Licari A, Brambilla I et al. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic point of View *Children* 2020. 7. 58, doi: 10.3390/children7060058
- [32]. Halken S, Larenas-Linneman D, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention allergy *Pediatr. Allergy Immunol* 2017.28. 728-745.
- [33]. Dramburg S, Matricardi PM Molecular Diagnosis of Allergy: The Pediatric Perspective *Frontiers in Pediatrics* 2019. 7:369. doi: 10.3389/fped.2019.00369
- [34]. Osváth P, Endre L. Asthma bronchialis gyermekek kezelése aluminiumhidroxidhoz adszorbeált kivonatot tartalmazó (Allpyral) oltóanyaggal *Orvosi hetilap* 1969.110.1549-1551.
- [35]. Alvaro-Lozano M, Akdis C.A Allergen immunotherapy in Children User's Guide *Ped Al Immunol* 2020 31 (Suppl 25) 1-101
- [36]. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008;63 (Suppl.86) 8-160
- [37]. 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;126:466-476.).
- [38]. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pneumology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pulmonologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP) Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select* 2022;6:167-232.
- [39]. 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.

- [40]. Alvarao-Lozano M, Akdis C.A, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide: Pediatric Allergy and Immunology 31 (Suppl.25) 2020 1-101
- [41]. A Nemzeti Erőforrások Minisztérium szakmai protokollja allergiás betegségek allergén specifikus immunterápiával Egészségügyi Közlöny 18. sz. 2806-2820 Érv. 2013. június 30.
- [42]. Sindher S.B, Long A, et al The use of biomarkers to predict aeroallergen and food immunotherapy responses: Clin Rev Allergy Immunol 2018 Oct;55(2):190-204
- [43]. Arasi S, Corsello G et al. The future outlook on allergen immunotherapy in children 2018 and beyond: Italian J Pediatr 2018 Jul11:44(1):80 1-9
- [44]. Marogna M, Tomassetti D et al Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study Ann Allergy Asthma Immunol 2008.101 (2):206-211
- [45]. Möller C, Dreborg S et al Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study) J Allergy Clin Immunol 2002.109 (2):251-256
- [46]. Jacobsen L, Niggemann B et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007 Aug;62(8):943-8.
- [47]. Csoma Zs, Bánkuti B, Baráth Z. és mtsai Darázs- és méhméreg allergiás betegek diagnosztikai jellemzői és specifikus immunterápiájának eredményei. Medicina Thoracalis 2013; 66:178-185.
- [48]. Dhami S., Zaman H, Varga E-M., et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systemic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72:342-365, doi:10.1111/all13077.
- [49]. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L et al.: Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy (2011) 41, 1201-20.
- [50]. Muraro A, Roberts D (Eds) Anaphylaxis guidelines in Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines EAACI 2014. p: 2011-230.
- [51]. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions Allergy 2018.;73:1792-1800. doi>10.1111/all.13408
- [52]. 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
- [53]. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) Allergo J Int 2021;30 (1):1-25. doi:10.1007/s40629-020-00158-y
- [54]. Sahiner UM, Durham SR Hymenoptera allergy: How does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis from bee and Wasp Stings? Frontiers in immunology 2019. 10:1959. doi:10.3389/fimmu.2019.01959.
- [55]. Frontiers in immunology 2019. 10:1959. doi:10.3389/fimmu.2019.01959.
- [56]. Biló MB, Tontini C, Martini M et al. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and immunotherapy Eur Ann Allergy Clin Immunol 2019;51:244-257, doi:10.23822/EurAnn ACI.1764-1489.1131111/all13077

- [57]. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organization Journal 2020;13:100472.
- [58]. Sturm GJ, Varga EM, Robert G et al. EAACI guide lines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy Allergy 2018. 73:744-764 doi:10.1111/all.13262
- [59]. Ansotegui et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 World Allergy Organization Journal 2020. 13; 100091 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>
- [60]. Alfaya AT, Soriano GV, Soto MT, et al. (the Hymenoptera Allergy Committee of the Spanish Society of Allergology Clinical Immunology, SEAIC) Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1): 19-31
- [61]. Balogh K, Gáspár K. (szerk.) Útmutató az allergén specifikus immunterápia gyakorlatához 2018. felelős kiadó: T&G Health Kft Budai allergia központ, összeállította MAKIT immunterápiás munkacsoport Mezei Gy, Cserhádi E: Rovarméreg immunterápia pp. 14-21.
- [62]. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR et al.: The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics (2011) 128, e9–17.
- [63]. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al.: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy (2014) 69, 1008–25.
- [64]. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA.: Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol (2001) 107, 191–3.
- [65]. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA.: Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol (2007) 119, 1016–8.
- [66]. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA.: Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol (2011) 127, 558–73.
- [67]. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM et al.: A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. J Allergy Clin Immunol (2011) 127, 654–60.
- [68]. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M et al.: Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol (2014) 133, 468–75.
- [69]. Burks AW, Jones SM, Wood RA et al.: Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med (2012) 367, 233–43.
- [70]. Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T et al.: Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. Allergy Asthma Clin Immunol (2014) 10, 1.
- [71]. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW et al.: Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. J Allergy Clin Immunol Pr (2014) 2, 91–6.
- [72]. Manohar M, Nadeau KC.: The Potential of Anti-IgE in Food Allergy Therapy. Curr Treat Options Allergy (2014) 1, 145–56.
- [73]. Jones SM, Burks AW, Dupont C.: State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. J Allergy Clin Immunol (2014) 133, 318–23.
- [74]. Sheikh SZ, Burks AW.: Recent advances in the diagnosis and therapy of peanut allergy. Expert Rev Clin Immunol (2013) 9, 551–60.
- [75]. Mousallem T, Burks AW.: Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. Clin Exp Immunol (2012) 167, 26–31.
- [76]. Chin SJ, Vickery BP, Kulis MD et al.: Sublingual versus oral immunotherapy for peanut-allergic children: a retrospective comparison. J Allergy Clin Immunol (2013) 132, 476–8.
- [77]. Enrique E, Malek T, Pineda F et al.: Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. Ann Allergy Asthma Immunol (2008) 100, 283–4.
- [78]. Gáspár K, Nagy A, Szegedi A. Immunterápia allergiában. Mit tehet a háziorvos? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2019; 24:158-163.
- [79]. Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G, Mezei Gy, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2020; 16:98. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00495-1>. 3.
- [80]. Molnár D, Gálffy G, Horváth A, Tomisa G, Katona G, Hirschberg A, Mezei Gy and Sultész M. Prevalence of Asthma and Its Associating Environmental Factors among 6–12-Year-Old Schoolchildren in a Metropolitan Environment - A Cross-Sectional, Questionnaire-Based Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 13403. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413403>

[81]. Egészségügyi szakmai irányelv – az allergiás rhinitis ellátásáról. Klinikai egészségügyi szakmai irányelv. Egészségügyi Közlöny, . 2015. december 01 – 2017. December 31.
<https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésének megkezdésekor az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai immunológia és allergológia Tagozat elnöke kijelölte az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelőseit. Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az egészségügyi szakmai irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (EAACI, GINA) legfrissebb érvényben lévő ajánlásait és a hazai ajánlásokat és rendelkezéseket vette figyelembe. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakításának ugyancsak meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel a 2017 óta megjelent tudományos bizonyítékokra.

Az irodalomkeresés a PubMed és a Cochrane adatbázisban fellelhető angol nyelvű publikációk alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak, valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg:

Allergen immunotherapy, allergen specifik immuntherapy, recommendations, treatment, house dust mite allergy, asthma, rhinitis, guideline, venom immunotherapy.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyíték erősségi szinteket elfogadtuk. A fejlesztő csoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Valamennyi, a korábbi allergiás betegségek diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról szóló egészségügyi szakmai irányelvben szereplő e témára vonatkozó ajánlásnak a felülvizsgálata megtörtént. Ahol a fejlesztőcsoport szükségesnek ítélte, ott új ajánlások kerültek beillesztésre. Az új egészségügyi szakmai irányelv ajánlásai felülírják a kapcsolódó korábbi egészségügyi szakmai irányelv ajánlásait.

Az ajánlások rangsorolásánál két kategória kialakítására került sor. *Erős ajánlás*-nak tekintendő az, amelynek a betartásával az elérendő kívánt hatások egyértelműen felülmúlják a mellékhatásokat a fejlesztő csoport megítélése szerint. *Feltételes ajánlás*-nak tekintendő az, amelynek a betartásával az elérendő kívánt hatások feltehetően felülmúlják a mellékhatásokat a fejlesztő csoport meggyőződése szerint. A rangsorolások mellett feltüntetésre kerültek a bizonyíték erősségi szintek is. A rangsorolás figyelembe vette a hazai ellátórendszer jó gyakorlatát is. Az ajánlások kialakítása konszenzussal valósult meg.

5. Véleményezés módszere és dokumentációja

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértői véleményezésre nem került sor.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. Prick teszt rovarméreggel

A tesztelés prick-módszerrel indul a méreg tisztított, standardizált, vizes kivonatával (a terápiás vizes oldat is használható). A kezdő prick teszt koncentráció 0,1 µg/ml (venom unit, VU/ml), ha negatív, 15-20 percenként tízszeres töménységű oldatokkal folytatjuk a bőrpróbát. Húsz percenként emelt koncentrációval visszük tovább a tesztet a pozitívítás észleléséig. 1µg/ml-100µg/ml töménységű oldat tesztelhető. A szakértők megegyeznek abban, hogy a göbcséátmérőt kell mérni.

Intracutan teszt rovarméreggel

A prick teszt negativitása esetében a bőrpróba intrakután (ic. intracutan) teszttel folytatható.

Az intracutan tesztet pozitív prick esetén is elvégezhetjük, hogy felmérhessük a bőrreakció végponti hígítását (end-point), mely hasznos lehet a venom immunterápia (venom immun-therapy-VIT) utánkövetésében. A helyesen kivitelezett rovarméreg bőrteszt döntő fontossággal bír a korrekt diagnózisban és segíthet a VIT monitorizálásában. A prick teszt az esetek 49%-át, míg a prick és intradermális teszt kombinációja 94%-ukat azonosította.

A kezdő intrakután méreg mennyiség 0,02 ml a 0,001 (VU/ml)µg/ml-es koncentrációjú oldatból. 15-20 perc után leolvassa, negativitás esetében ugyanez a mennyiség a 0,01 µg /ml-es, majd a 0,1 µg /ml-es, végül az 1,0 µg/ml-es töménységű oldatból tesztelhető. Az ic. intracutan teszt kezdése kisebb koncentrációval mérlegelendő azon betegeknél, akik a csípéstől súlyos anafilaxiás reakciót mutattak. Gyermekeknél is az óvatosabb indítást ajánlják. A nagyobb rizikó esetén 0.0001 µg/ml –es hígítással is lehet kezdeni. A beadáskor képzett göbcsé legalább 3 mm legyen. Az 1,0 µg/ml-es koncentráció a végpont, az ennél töményebb oldatokkal végzett ic. próbák eredménye, a méreg aspecifikus irritáló hatása következtében ál-pozitív eredményt mutathat.

A bőrpróba eredményt pozitív és negatív kontroll oldat eredményéhez kell hasonlítani! A pozitívítás akkor dokumentálható, ha az eredeti göbcsé mérete legalább 3 mm-rel nő, és erythemával társul (EAACI). Az eredmények összehasonlítására morfológiai pontrendszert lehet alkalmazni, ehhez átlátszó celofánon vagy tapaszon átrajzoljuk a göbreakció nagyságát, a beadott allergén oldat nagyságát, és ha van a pseudopodiumot is. A teszt után mért ++ eredmény (legalább 3 mm átmérőjű göb) már elfogadható pozitívnek. A pozitív bőrreakcióban a göb nagyságát és a környező erythema méretét is érdemes jelölni, tekintve, hogy a terápia hatásának a le méréséhez is – szérumspecifikus IgE negatív esetekben – a bőrpróbát használhatjuk.

Mikor fordulhat elő negatív bőrteszt egyértelmű allergiára utaló anamnézis esetén?

- Anergias periódusban (csípést követően hetekig tarthat).
- Szenzitivitás elvesztésénél (évekkel a csípés után).
- Bőrpróba variabilitás esetén.
- A szérumhoz allergén specifikus IgE adása.
- Negatív bőrteszt esetén az intracutan teszt ismételése javasolt.
- Méhméreggel szembeni negatív bőrteszt oka az is lehet, hogy a diagnosztikus tesztekben és terápiás kivonatokban alacsony vagy hiányos mennyiségben van csak jelen néhány méreg allergén (komponens).

2. Immunterápia előtti tájékoztató

3. Az immunterápiás készítményekhez csomagolt Betegtájékoztatók

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Gyakoribb, célzott immunterápia indikációját megerősítő inhalatív komponens-allergének [12], [17], [18], [21]

allergén forrás	extraktum allergén	releváns allergén
nyír	Bet v	Bet v 1
mogyoró	Cor a	Cor a 1
fűvek 1: réti komócsiny	Phl p	Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6
fűvek 2: angolperje	Lol p	Lol p 1
kőris	Fra e	Fra e 1
olajfa	Ole e	Ole e 1
fekete üröm	Art v	Art v 1, Art v 3
parlagfű	Amb a	Amb a 1
atka 1: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p	Der p 1, Der p 2, Der p 23
atka 2: <i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f	Der f 1, Der f 2
macskaszőr: <i>Felis domesticus</i>	Fel d	Fel d 1, Fel d 2
kutyaszőr: <i>Canis familiaris</i>	Can f	Can f 1, Can f 3
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a	Alt a 1

2. táblázat: A T és B regulátoros sejtek közvetítette immuntolerancia mechanizmus az allergén immunterápia során [28]

T-reg-közvetített mechanizmusok
regulátoros cytokin felszabadulás [IL-10, TGF- β (transforming growth factor)], IL-35
tolerogén dendrikus sejt (DC) csoportok
innate lymphoid sejtek (innate lymphoid cells type 2, ILC2) csökkenése
allergén specifikus Th2 lymphocyták aktivációjának szupprimálása
hízósejteken lévő FC ϵ RI receptorok (magas affinitású receptor az IgE Fc régiójához) expressziójának csökkentése
allergén specifikus IgE szintézis csökkentése
B-sejtek IgG4 antitest termelésének elősegítése
B-reg közvetített mechanizmusok
regulátoros cytokin felszabadulás (IL-10, TGF- β)
IgG4 blokkoló antitestek szintézisének indukciója
effektor T lymphocyták aktivációjának és proliferációjának gátlása
Th2-függő gyulladás szuppressziója
Fox p3 (forkhead borsz p3) T-sejt expressziójának-, és a funkcionális Treg sejtek képződésének elősegítése

3. táblázat: AIT lehetséges mellékhatásai és ellátásuk [saját szerkesztés]

Mellékhatás súlyossági fokozat	Tünetek	Ellátás
I.	enyhe lokális reakció, diszkomfort érzés	általában kezelést nem igényel
II.	súlyosabb lokális reakció AR, enyhe asthma exacerbáció	lokális vagy orális antihisztamin, béta 2 agonista inhalálás szisztémás szteroid
III.	életet nem veszélyeztető szisztémás reakciók: pl. urticaria, súlyos asthmás tünetek PEF <60%	i.m. adrenalin vénabiztosítás majd fenti tüneti szerek szoros obszerváció
IV.	súlyos asthmás fulladás, súlyos szisztémás urticaria, vérnyomás esés, gyengeség, hányinger, hányás, hasi görcs, hasmenés, tachicardia, tudatbeszűkülés valamelyike	i.m. adrenalin, és intenzív ellátás, a segítség érkezéséig az életfunkciók biztosítása és a fenti tüneti terápia

4. táblázat: Kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score [3]

Tüneti score

0: nincs tünet

1: enyhe tünet, könnyen tolerálható

2: közepesen súlyos tünet: kellemetlen, zavaró, de könnyen tolerálható

3: súlyos tünet: nehezen tolerálható, zavarja a nappali aktivitást és az éjszakai alvást

Tüneti score (TSS) számolása		
Tünet		score
Orrtünet		
	viszkető orr	0-3
	tüsszögés	0-3
	orrfolyás	0-3
	orrdugulás	0-3
Szemtünet		
	viszkető/piros szem	0-3
	könnyezés	0-3
Teljes napi tüneti score	fenti tüneti score-ok	0-18
TSS (Total daily symptom score)	átlag max. 18 pont	0-3

Gyógyszerhasználati score (TMS) számolása	
Gyógyszer	score
H1A: non szedatív H1 antihisztamin orális vagy szemcsepp	1
INS: intranasalis szteroid oralis vagy szemcsepp H1A-val vagy nélkül	2
orális kortikoszteroid INS-sel vagy nélkül H1A-val vagy nélkül	3
Teljes gyógyszerhasználati score TMS (total medication score) max. 3	0-3

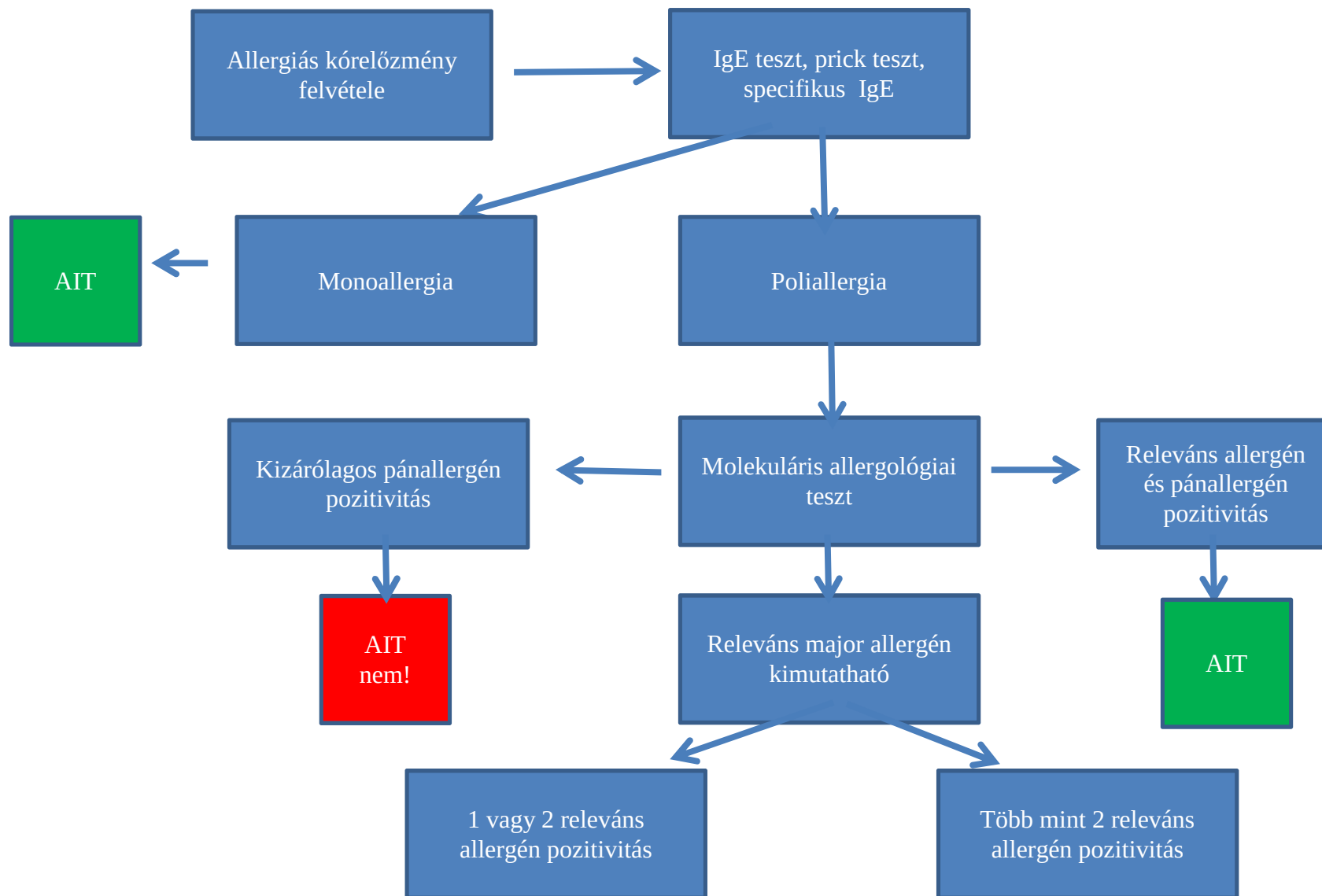
Kombinált tüneti és gyógyszerhasználati score CSMS (combined symptoms and medication score) számolása	
CSMS = TSS+TMS súlyozott átlaga max. 3	0-3

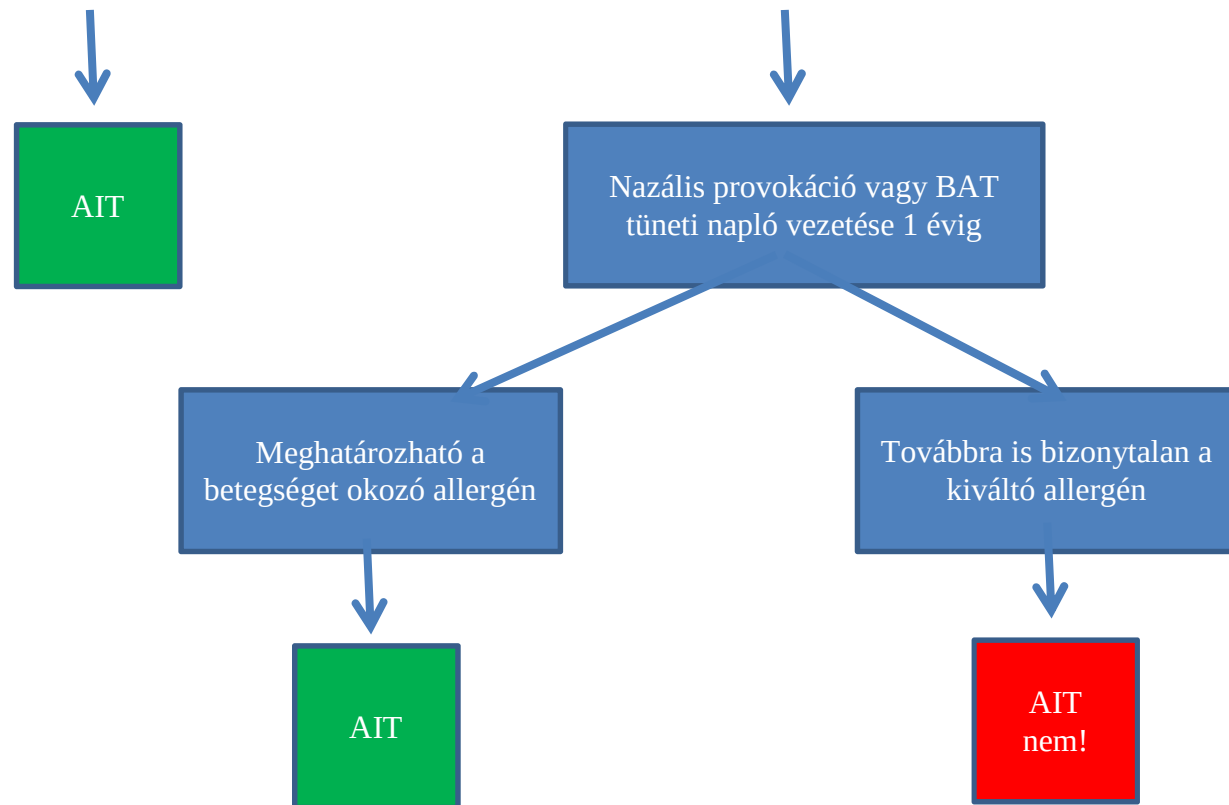
5. táblázat: Gyakorlati megfontolások a hártácsszárnyú rovarok méreg allergiájának diagnosztikához [56]

Módszer	Teszt típusa	Megfontolások
in vivo	bőrteszt	- arany standard Hymenoptera méreg allergiában - fals negatív eredmény elkerülésére legalább két héttel a csípés után végezzük, ha negatív 1-2 hónap múlva ismétlés - általában biztonságos, még masztocitózisban is, ha kiképzett személyzet végzi, biztonságos környezetben
	prick teszt	- intracutan teszttel kell integrálni, még akkor is, ha pozitív
	intracutan teszt	- titrációs koncentrációval, a növekvő koncentrációt csak akkor alkalmazni, ha negatív
in vitro	szérum IgE	- validált tesztet kell előnyben részesíteni, rovarméreg allergia esetén a specifikus IgE meghatározáshoz
	komponens alapú tesztelés	- poliszzenzibilizáltban vagy abban az esetben, ha negatív a teszt és az anamnézisben szisztémás reakció van
	CAP - inhibíció	- többszörös szenzibilizáció megkülönböztetésére, ha a komponens eredményekkel nem jutunk egyértelmű döntésre
	bazofil aktivációs teszt	- nagyon specifikus diagnosztikai technika speciális laborokban, speciális helyzetekben (pl. kettős pozitivitás esetén, amikor nincs azonosítható egyértelmű rovar) - ellentmondásos a használata hízósejt betegségben, ha negatív a rovarméreg specifikus IgE
	bazális szérum triptáz szint	- szisztémás reakció esetén kell mérni, különösen ha súlyos a reakció - ha ismételt magas a bazális szint, hízósejt betegségre utal, további vizsgálatokat kell végezni
mindkettő	- bőrteszt - szérum spec. IgE	- nem korrelál a betegség súlyosságával és a szkórokkal - nincs prediktív értéke az újra csípés reakcióját illetően

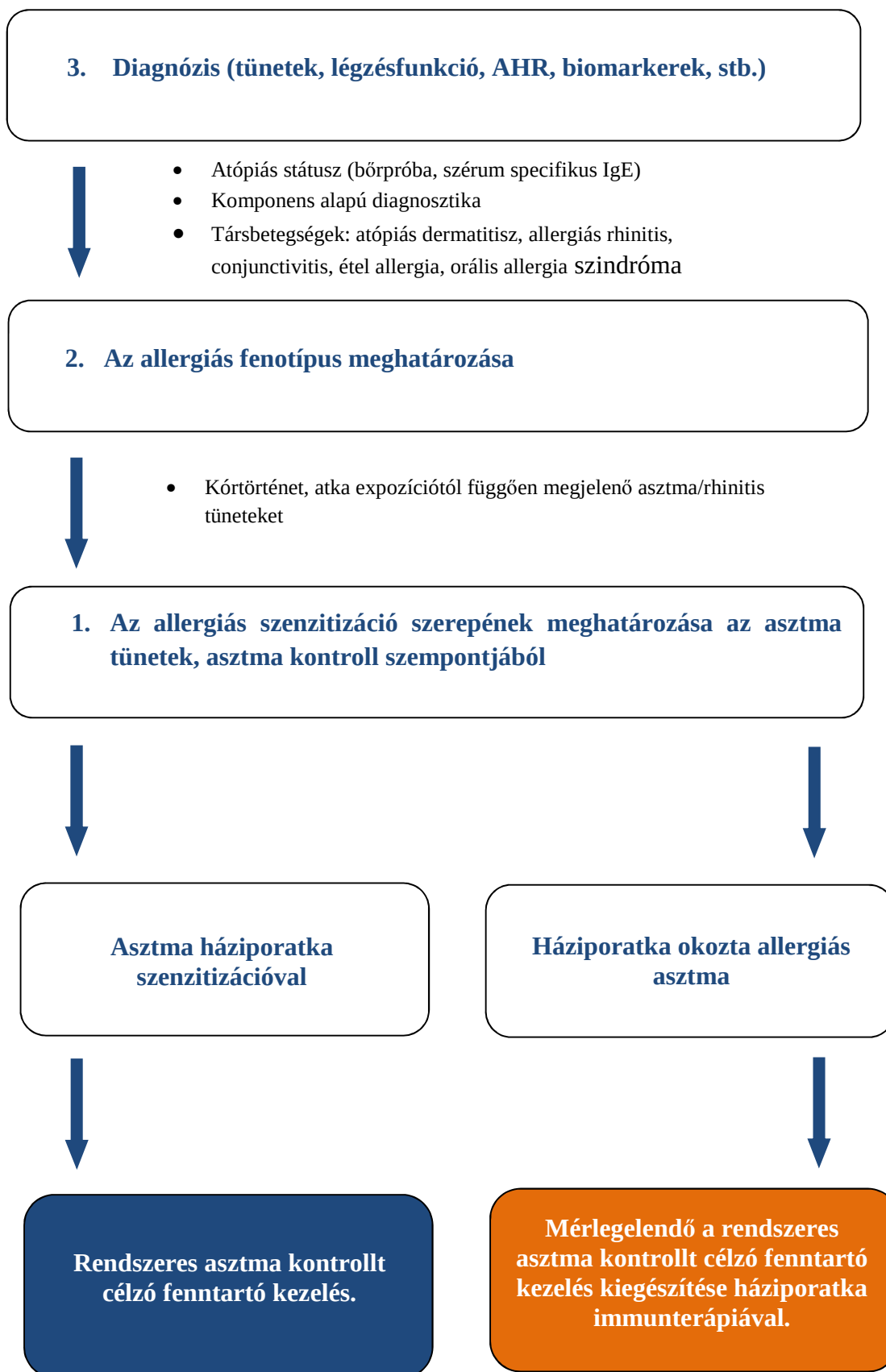
1.4. Algoritmusok

1. ábra: Diagnosztikus lépések AIT indikálásához [15] [16]

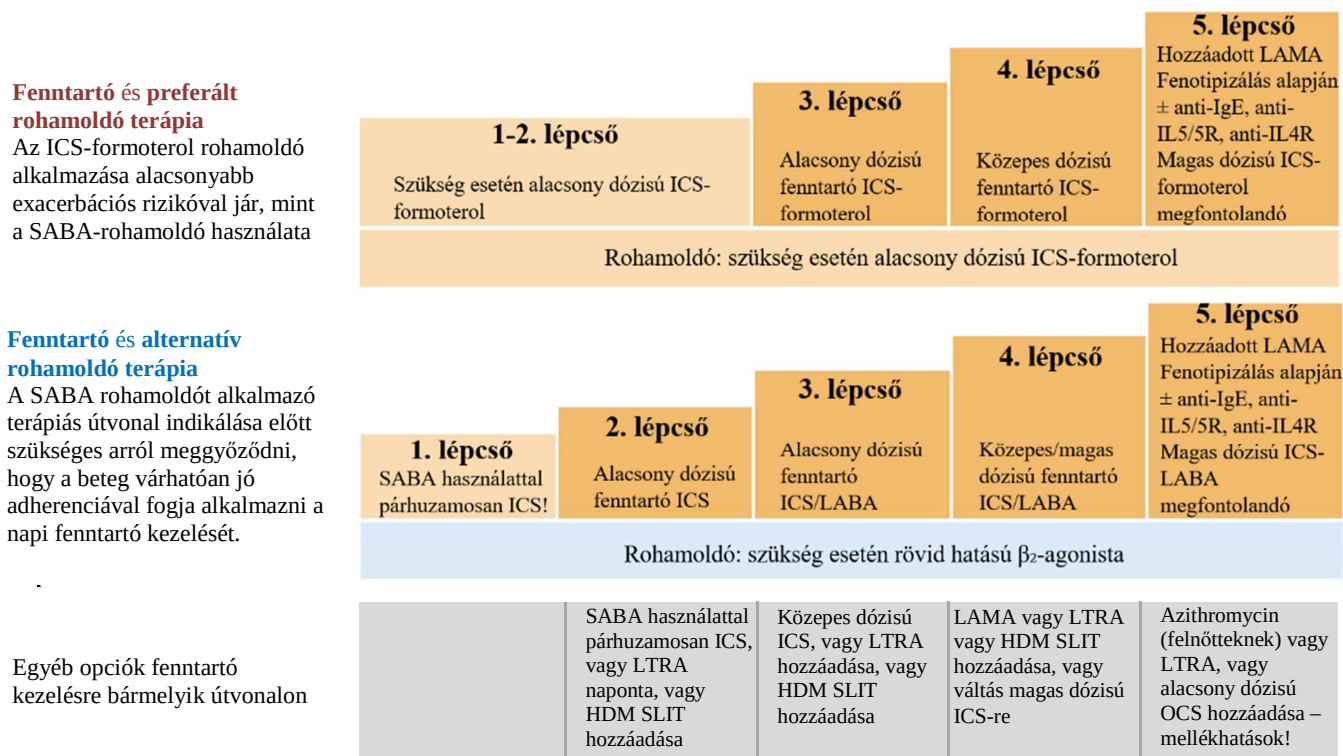




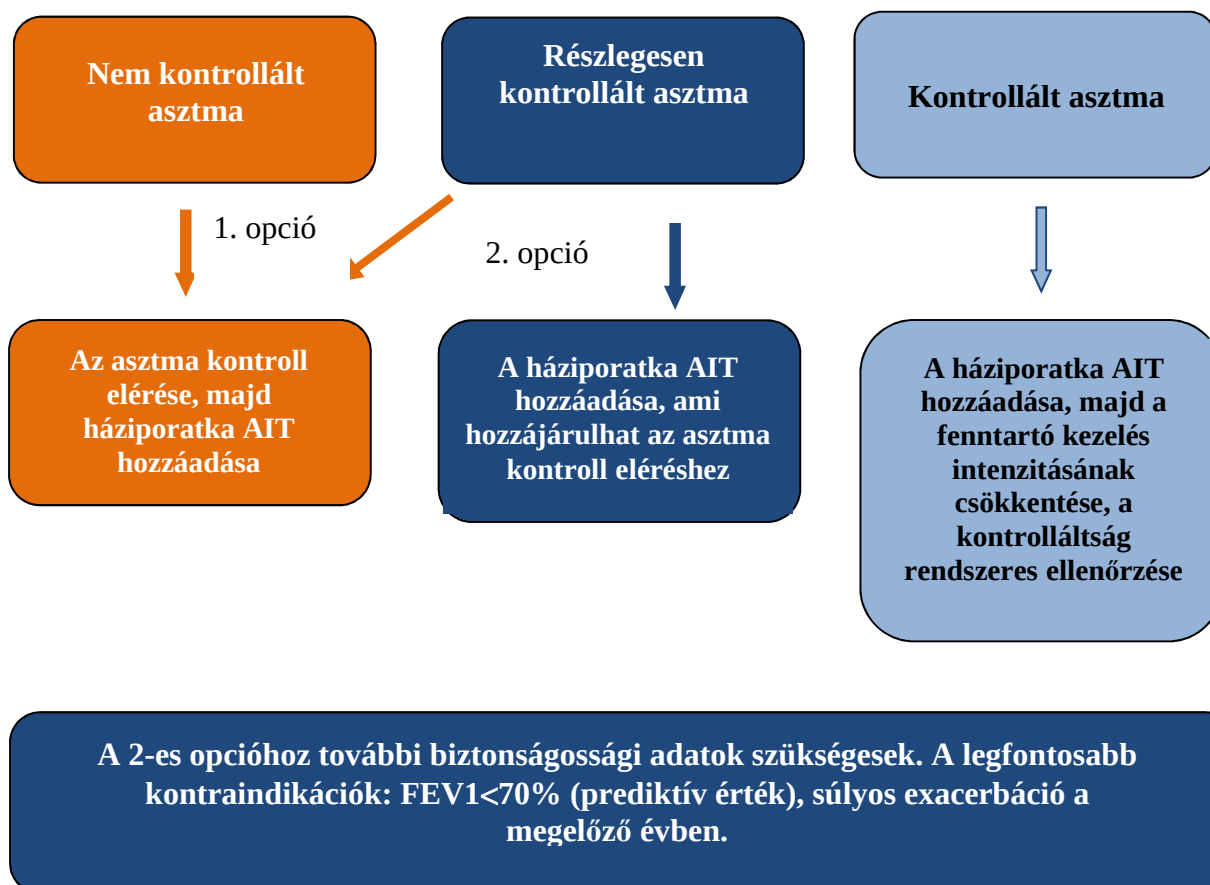
2. ábra: A háziporátka allergiás asztma diagnosztikája [25]



3. ábra: Az asztma kezelési lépcsők, HDM SLIT lehetőségével [25]



4. ábra: Az immunterápia beillesztése a háziporatka allergia hátterű asztma kezelésében a betegség kontrolláltsági szintjének figyelembe vételével [3]



1.5. Egyéb dokumentumok

1. Prick teszt rovarméreggel

A tesztelés prick módszerrel indul a méreg tisztított, standardizált, vizes kivonatával (a terápiás vizes oldat is használható). A kezdő prick teszt koncentráció 0,1 µg/ml (venom unit, VU/ml), ha negatív, 15-20 percenként tízszeres töménységű oldatokkal folytatjuk a bőrpróbát. Húsz percenként emelt koncentrációval visszük tovább a tesztet a pozitivitás észleléséig. 1µg/ml-100µg/ml töménységű oldat tesztelhető. A szakértők megegyeznek abban, hogy a göbcséátmérőt kell mérni.

Intracutan teszt rovarméreggel

A prick teszt negativitása esetében a bőrpróba intrakután (ic intracutan) teszttel folytatható.

Az intracutan tesztet pozitív prick esetén is ajánlatos elvégezni, hogy felmérhessük a bőrreakció végponti hígítását (end-point), mely hasznos lesz a venom immunterápia (venom immun-therapy-VIT) után-követésében. A helyesen kivitelezett rovarméreg bőrteszt döntő fontossággal bír a korrekt diagnózisban és a VIT monitorizálásában. A prick teszt az esetek 49%-át, míg a prick és intradermális teszt kombinációja 94%-ukat azonosította.

A kezdő intrakután méreg mennyiség 0,02 ml a 0,001 (VU/ml)µg/ml-es koncentrációjú oldatból. 15-20 perc után leolvasva, negativitás esetében ugyanezt a mennyiség a 0,01 µg /ml-es, majd a 0,1 µg /ml-es, végül az 1,0 µg/ml-es töménységű oldatból tesztelhető. Az intracutan teszt kezdése kisebb koncentrációval mérlegelendő azon betegekben, akik a csípéstől súlyos anafilaxiás reakciót mutattak. Gyermekeknél is az óvatosabb indítást ajánlják. A nagyobb rizikó esetén 0.0001µg/ml –es hígítással is lehet kezdeni. A beadáskor képzett göbcsé legalább 3 mm legyen. Az 1,0 µg/ml–es koncentráció a végpont, az ennél töményebb oldatokkal végzett intracutan próbák eredménye, a méreg aspecifikus irritáló hatása következtében ál-pozitív lehet.

A bőrpróba eredményt pozitív és negatív kontroll oldat eredményéhez kell hasonlítani! A leolvasás 15-20 perc múlva történik. A pozitivitás akkor dokumentálható, ha az eredeti göbcsé mérete legalább 3mm-rel nő, és erythemával társul (EAACI). Az eredmények összehasonlítására morfológiai pontrendszert lehet alkalmazni, ehhez átlátszó celofánon vagy tapaszon árajzoljuk a göbreakció nagyságát, a beadott allergén oldat nagyságát, és ha van a pseudopodiumot is.

A teszt után mért ++ eredmény (legalább 3 mm átmérőjű göb) már elfogadható pozitívnek. A pozitív bőrreakcióban a göb nagyságát és a környező erythema méretét is érdemes jelölni, tekintve, hogy a terápia hatásának a le méréséhez is – szérum specifikus IgE negatív esetekben – a bőrpróbát használhatjuk.

Mikor fordulhat elő negatív bőrteszt egyértelmű allergiára utaló anamnézis esetén?

- Anergias periódusban (csípést követően hetekig tarthat).
- Szenzitivitás elvesztésénél (évekkel a csípés után).
- Bőrpróba variabilitás esetén.
- A szérumhoz allergén specifikus IgE adása.
- Negatív bőrteszt esetén az intracutan teszt ismételése javasolt.
- Méhméreggel szembeni negatív bőrteszt oka az is lehet, hogy a diagnosztikus tesztekben és terápiás kivonatokban alacsony vagy hiányos mennyiségben van csak jelen néhány méreg allergén (komponens).

2. Immunterápia lehetőségei táplálék-allergiákban

A táplálék allergiák kezelése

Az immuntolerancia kialakításával az allergén emelkedő adagjával, idővel kedvező változást lehet előidézni a kórosan fokozott, allergén specifikus immunválaszban. Ennek két lépcsője van: a deszenzitizálás és a tolerancia. Ismert, hogy a napi allergénexpozíciókkal az allergénre adott reakció kiváltási küszöbe emelkedik (deszenzitizálás). Azonban a dózisemelés felfüggesztésével, illetve a folyamat megszakításával a kialakult védettség elvész. Az immunterápia végső célja ennél több, azaz a tartós tolerancia kialakítása. Ebben az esetben ugyanis az elfogyasztott táplálék a terápia befejezése után sem okoz már allergiás tüneteket.

A tolerancia indukció immunológiai háttere táplálékallergiák esetében is elvileg azonos bármilyen más, a gyakorlatban már alkalmazott immunterápiáéval. Az immunterápiás beavatkozás hatására az allergiás T helper

(Th) 2 immunválasz eltolódik a fokozottabb regulátor T (Treg) sejt aktivitás felé (Treg sejtek dominanciája), következményes hízósejt és bazofil aktivitás csökkenéssel, fokozott (táplálék-) specifikus immunglobulin (Ig) G4 termeléssel és végül a specifikus IgE szintek csökkenésével [5].

A jelenlegi immunterápiás kísérleti protokollok tipikusan három fázisból állnak. Az első a dózis eszkaláció („rush” deszenzitizáció), mely 1-2 nap alatt, az allergén 6-8 emelkedő dóziséval történik. Ezt követi a felépítési (build-up) fázis, heti, két heti dózis emeléssel 6-12 hónap alatt. Majd a fenntartó fázis napi otthoni adagolással hónapokig, évekig.

A klinikai reaktivitást orális provokációs tesztekkel (OFC) ellenőrzik a kezelés alatt (deszenzitizáltsági szakasz), illetve a kezelés után, de még az allergén kerülő diéta előtt (tolerancia szakasza). A kezdeti deszenzitizálást és dózis emeléseket, illetve az orális provokációs teszteseteket kórházi körülmények között végzik, míg a fenntartó kezelés otthon végezhető.

Táplálék immunterápiák klinikai kezelési lehetőségei

Orális immunterápia (OIT)

Az OIT során a táplálék allergén emelkedő adagját (milligramm – gramm nagyságrendben) vivőanyagba rejtve alkalmazzák. Ez a kezelés hónapoktól évekig tarthat.

Több, nem-randomizált vizsgálatot követően 2011-ben publikálták az első kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot 28 földimogyoró allergiás gyermek bevonásával [67]. A betegek összességében jól tolerálták a kezelést. Adrenalinra egyik aktív kezelést kapó résztvevő sem szorult, sem a dózis eszkaláció, sem az otthoni kezelése alatt. A terápiával összefüggésbe hozható tüneteket mindössze 1,2%-ban észlelték a felépítési fázisban.

Mind a földimogyoró specifikus prick bőrreakció, mind a specifikus IgE szintek csökkentek ezeknél a betegeknél. Ugyanakkor nem volt különbség az IgG4 és Treg szintekben a csoport többi tagjához képest. Bár ez az utóbbi tanulmány nem volt randomizált, vagy kontrollált, de ez volt az első publikáció, ami immunológiai tolerancia, vagy tartós válaszképtelenség kialakulásáról számolt be gyermekek körében földimogyoró OIT kezelés kapcsán [68].

A gyermekek 30%-a nem csak egyféle táplálékra allergiás, ezért indokolt lehet több táplálék parallel immunterápiája is például földimogyoró és „csatlakozó” tej, tojás stb. A protokoll hasonló a földimogyoró OIT-hez, szimultán adagolva a különböző allergén ételeket [69],[70]. Sikeres rush OIT-ről számoltak be multifood allergénekkal omalizumab (anti IgE) előkezeléssel kapcsolatban [71]. Ígéretes lehet az immunterápiás kezelések és az anti-IgE kezelések kombinálása, mivel az omalizumab kezelés ismertén fokoztatja a toleranciaszintet táplálékallergiákban [72].

Szublingvális immunterápia (SLIT)

A SLIT során az allergén kivonat (mikrogramm-miligramm nagyságrendű) oldatát a nyelv alá kell cseppenteni, majd pár perc múlva lenyelni. A SLIT kb. ezredannyi dózist használ, mint az OIT, de az eszkalációs és fenntartó dozírozás elvét itt is alkalmazzák [73], [74]. SLIT-tel számos táplálék- allergiában végeztek sikeres kezdeti vizsgálatokat. Az eddigi tapasztalatok szerint, bár a SLIT a deszenzitizáció indukálásában az OIT-nél kevésbé hatékony, jobb a biztonsági profilja az OIT-nél [75], [76]. Szublingvális immunterápiával kapcsolatban az egyik legnagyobb esetszámú kezdeti randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált multicentrikus vizsgálat közel negyven serdülő és fiatal felnőtt földimogyoró allergiás bevonásával történt [77]. A földimogyoró SLIT-et kapott betegeknél egyrészt sikeresen kialakult a deszenzitizáltság a placebo csoporthoz képest, másrészt a tolerálható földimogyoró mennyisége egyértelmű összefüggést mutatott a terápia hosszával.

Epikután immunterápia

Az utóbbi évek ígéretes újdonsága az epikután immunterápia (EPIT). A kezelés immunológiai háttere a bőr Langerhans sejtjein keresztül történő tolerancia indukció, amelynek eredményességét állatokon végzett preklinikai vizsgálatok igazolták. Kettős-vak placebo kontrollált vizsgálat során 18 gyermeket kezeltek tejjel 3 hónapig. Bár a kezelés során a mellékhatások relatíve gyakran jelentkeztek, de azok enyhék és jól tolerálhatóak voltak, és kisebb ekcéma, erythema formájában mutatkoztak.

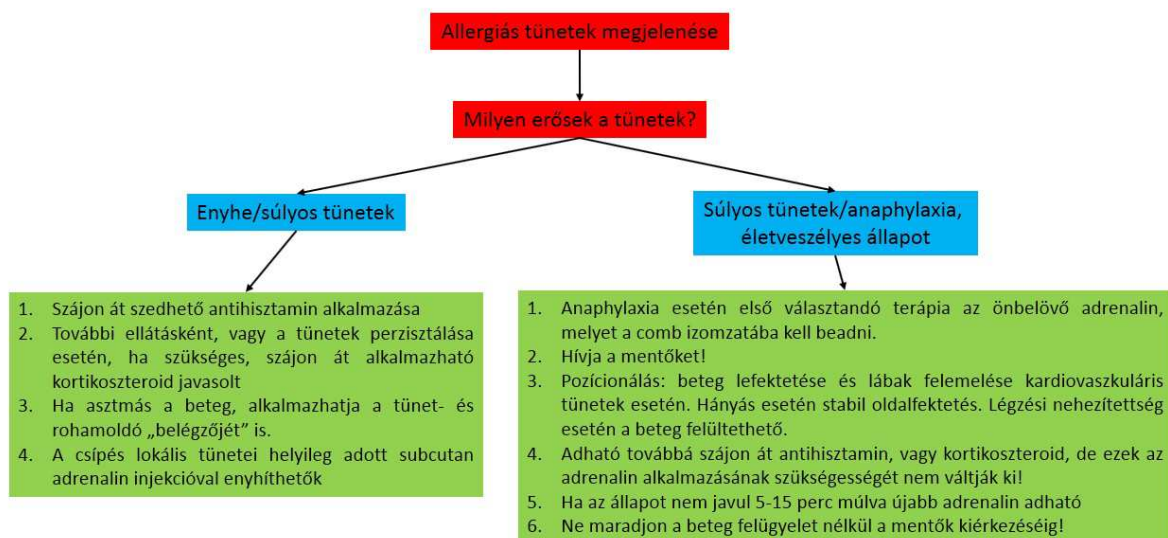
3. Háziiorvosi teendők allergiás immunterápia lehetőségének felmerülésekor

Jelenleg a mindennapi gyakorlatban az allergiás szénanátha és a rovarméreg allergia indikációiban érhető el az AIT. Előbbi esetén SLIT, vagy SCIT, utóbbi esetén csak SCIT formájában. A legfontosabb, amennyiben ezen allergológiai kórképek panaszaival fordul a beteg az alapellátásban dolgozó kollégához, hogy felismerjük a kórképek klinikai jelentőségét és betegségek terheit. Az első lépés a részletes anamnézis. Ennek gyakorlati kivitelezésében segíthet a jelen szakmai ajánlás szerzői által publikált, az „*Immunterápia allergiában. Mit tehet a háziorvos?*” című cikk, mely a *Háziorvos Továbbképző Szemlében* jelent meg [78]. A tanulmány részletesen taglalja az anamnesztikus kérdések gyűjteményét (5. ábra), a rovarcsípés gyakorlati ellátásának (6. ábra) és megelőzésének (7. ábra) lehetőségeit, valamint az immunterápia bevezetésének felmérését (8. ábra) algoritmusok, kérdés-gyűjtemények formájában [78]. Amennyiben a háziorvost allergiás szénanáthanak megfelelő tünetekkel keresi fel betege, úgy fontos azt tisztázni, hogy a beteg panaszai az alkalmazott tüneti terápia mellett kontroll alatt vannak-e, illetve, hogy a beteg igényli-e a betegség tüneteinek háttérében álló okok megszüntetését célzó oki terápia bevezetését (8. ábra)? Amennyiben a beteg az oki terápia iránti igényt jelzi, vagy tüneti terápia mellett nem kontrollált a klinikai állapota, úgy allergológiai kivizsgálás, és allergén immunterápia bevezetése jöhet szóba. A rovarcsípések kivizsgálása során, amennyiben a beteg a csípéskor csak a csípés helyén megjelenő tüneteket említi (lokális reakciók), úgy további kivizsgálásra nem szükséges a beteget küldeni, csak a lehetséges megelőzés lépéseit érdemes oktatni és hangsúlyozni (7. ábra), de ha szisztémás tüneteket említi, úgy további kivizsgálásra allergológushoz szükséges a beteget küldeni, aki a szenzitizáció jelenlétének bizonyítása után indikálja az immunterápia bevezetését.

5. ábra: Anamnesztikus kérdések gyűjteménye allergiás szénanátha és rovarméreg allergia esetén az alapellátásban dolgozó munkatársak számára [78]

Allergiás rhinoconjunctivitis	Rovarméreg allergia
Vezető klinikai tünetek megléte? (tüsszögés, orrfolyás, orrdugulás, orrvizketés, könnyezés, szemviszketés)	Melyik rovar (méh, vagy darázs) okozta a tüneteket?
Szezonálisan (bizonyos hónapokra és évszakokra korlátozódva), vagy egész évben jelentkeznek a tünetek?	Hol, milyen környezetben történt a csípés?
Felismert-e és azonosítani tud-e olyan allergént, melynek környezetében a tünetei jelentkeznek, vagy felerősödnek? (pl. fák, fűvek, parlagfű pollene, házipor atka, kutya/macska jelenléte?)	Milyen anatómiai lokalizációban történt a csípés?
Mennyire érintik és befolyásolják a tünetek az életminőségét, napi aktivitását (munka/tanulás), alvását? (vizuális analóg skála 1-10-ig értékelve az egyes tüneteket)	Milyen jellegű és súlyosságú klinikai tünetek jelentek meg a csípés után?
Szed-e jelenleg, vagy a tünetek idején valamilyen gyógyszert a tünetek enyhítésére, megszüntetésére? Mennyire sikerül kontrollálni a tüneti kezeléssel a klinikai panaszokat?	A csípést követő reakció fellépésének ideje?
Van-e más atópiás betegsége, vagy másnak a családban hasonló allergiás megbetegedése?	A sürgősségi ellátás és kísérő gyógyszerek leírása.
Irritáló anyagok váltják ki tüneteit? (ezek jelenlétekor az allergiás eredet kevésbé valószínű)	Korábban is történt már hasonló esemény?
Fertőzés jeleit (pl. láz, torokfájás, elesettség, gyengeség) tüneteit tapasztalta-e a fentebb említett felső légúti tünetek mellett? (ezek jelenlétekor az allergiás eredet kevésbé valószínű)	El van látva a beteg életmentő önbelövő adrenalin? Alkalmazta azt a csípés után?

6. ábra: Algoritmus a rovarcsípés tüneteinek ellátásához [78]



Betegedukáció: fel kell világosítani a beteget arról, hogy mindig hordja magával a készenléti gyógyszerkészletet (önbelövő adrenalin, antihisztamin tableta, szteroid tartalmú tableta), amelyben a legfontosabb gyógyszer az adrenalin. Továbbá legyen a betegnél egy igazolás arról, hogy allergiás a darázs- vagy méhcsípésre.

7. ábra: Betegoktatási területek a rovarcsípés megelőzése érdekében [78]

Gyakorlati tanácsok a rovarcsípés megelőzése érdekében
Zárt ruházat, cipő használata javallt. Élénk színű ruhadarabok viselése nem javasolt. Szabadban soha ne járjon mezítláb!
Illatos kozmetikumok kerülése javasolt!
Ha testére, hajába szállt valami, ne próbálja meg kezével eltávolítani, a csapkodás, a hadonászás támadásra ingerelheti a rovar! Kérjen segítséget, vagy használjon eszközt (pl. hajkefe)!
Ne étkezzon a szabadban, ne igyon már korábban kinyitott üvegből, és ellenőrizze a pohárba kitöltött innivalót is!
Étkezés, édes táplálék (pl. gyümölcs, sütemény) fogyasztása után mosson kezet és arcot!
Ne autózzon lehúzott ablakkal!
Mielőtt beül az autójába ellenőrizze az ülést és az utasteret, hogy van-e ott rovar!
Ház körül talált darázfészkek eltávolítását bízza szakemberre!
Kiránduláskor figyeljen a földben, korhadt fában, farakásban megbújó darázfészkekre. Ezeket ne bolygassa meg!
Méhészkedés csak teljes védőöltözetben történjen!

8. ábra: Immunterápia bevezetése allergiás szénanáthában [78]

