

A gyermekkori specifikus allergén-immunterápia (allergénvakcináció)

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállították: dr. Cserhádi Endre, dr. Adonyi Mária, dr. Barkai László, dr. Bittera István, dr. Borsodi Klára, dr. Gyurkovits Kálmán, dr. Kósa Lajos, dr. Mezei Györgyi, dr. Nagy Béla, dr. Novák Zoltán, dr. Petrássy Klára

Bevezetés

Az Európai Unió országában a népesség több mint 40%-a szenved allergiás betegségekben, ami korunk egyik legnagyobb egészségügyi problémája. Az allergiás betegségek incidenciájának és prevalenciájának egyre intenzívebb növekedése hazánkban is megfigyelhető. Bár az azonnali és a késői allergiás reakciók tünetei különböző gyógyszeres kezeléssel mérsékelhetők, az allergénspecifikus immunterápia (SIT) az inhalatív allergének (pollen, atka, állati eredetű allergének stb.) és a rovarmérgek által okozott, IgE mediálta allergiás betegségek egyetlen specifikus és a betegség okára közvetlenül ható kezelése.

Számos placebo-kontrollált vizsgálat fűpollen-allergiásoknál, parlagfű okozta rhinitiseseknél, pollenasztmában szenvedőknél és házipor-atka eredetű asztmásoknál szignifikáns vagy jelentős javulást mutatott az immunterápia hatására; a klinikai vizsgálatok kisebb részében ez a kedvező hatás elmaradt.

Definíció

A SIT az allergiás betegségek kezelésének hatékony, integrált része, amelyben nagy tisztaságú, specifikus allergént tartalmazó vakcinát emelkedő adagban, majd megfelelő fenntartó dózisban évekig alkalmaznak a betegség tüneteinek és súlyosságának mérséklése, a gyógyszeres kezelés veszélyeinek és költségeinek csökkentése, valamint az allergiás beteg életminőségének javítása érdekében. A SIT célja specifikus immunológiai tolerancia indukálása az alkalmazott allergénnel szemben.

A SIT mechanizmusa

A SIT hatásmechanizmusa komplex és minden részletében még nem ismert. Bizonyos, hogy több ponton akadályozza az allergiás kórfolyamat kifejlődését. Immunterápia után a Th2-es típusú lymphocita dominancia helyett Th1-es sejtek túlsúlyát regisztrálták. Megváltozik a citokinprofil: az IL-2, IL-15 és az INF- γ erősödő expressziója gátolja az IL-4 citokintől függő IgE-termelődést. A specifikus IgE szérumszintje a SIT során kezdetben emelkedik, majd lecsökken, és a továbbiakban elmarad a szezonális IgE-emelkedés is. Egyidejűleg specifikus, blokkoló típusú IgG, főleg IgG4 alosztályhoz tartozó ellenanyagok szaporodnak fel a szérumban.

A lokális (nazális, orális, sublingualis) immunterápia a helyi nyálkahártya-tolerancia elérését is célozza. A T-sejt-anergia mellett a szöveti mikrokörnyezetből származó citokinek reaktivációja és modulációja a SIT hatásmechanizmusának további fontos tényezője. Jobb az eredmény, ha a kezelés a betegség egészen korai

fázisában elkezdődik. SIT után a perifériás T-sejt-anergia méh- és darázsmerg-, fűpollen-, háziporatk- és macskaszőr-allergia különböző klinikai kórformáiban (anafylaxia, asztma, rhinitis, conjunctivitis) bizonyított.

Az asztma és az allergiás rhinitis egységes szemlélete

Az orr és a bronchus mucosa hasonlóságokat mutat, az asztmások nagy részénél komorbid rhinitis előfordul. Az allergiás rhinitis hatással lehet az asztmára, a rhinitis gyakran társul asztmával, vagy meg is előzheti azt. Az asztma nem tartható jól karban, ha az allergiás rhinitist nem megfelelően kezelik. Az allergiás rhinitis gyakran vezet olyan betegségekhez, mint pl. a sinusitis, melyek szintén ronthatják az asztmát. Ezért alakulhatott ki és érdemel figyelmet az a megközelítés, hogy az IgE közvetítette betegségek szempontjából a felső és alsó légutakat egyetlen egységként kezeljék („egyesült légutak”, „egységes” légúti betegség), annál is inkább, mivel közös a kiváltó ok (allergén), és közös a gyulladásos folyamat is, mely állandósulhat és megsokszorozódhat az egymásba fonódó mechanizmus miatt.

Az allergiás légúti betegségek kezelési stratégiája

Az allergiás légúti betegség kezelési stratégiájának első vonalában az allergénkerülés áll, de magába foglalja a gyógyszerek nyújtotta tüneti kezelést és a gyulladás elleni szerekkel vagy immunterápiával történő lehetőséget is, mely a gyulladásos kaszkád következményeit védheti ki. A tapasztalat szerint a fenti beavatkozások kombinációja a klinikai lefolyást javíthatja. Az immunterápia jelentősen csökkentheti az allergiás betegség súlyosságát, az antiallergiás gyógyszerigényt, és következményesen javítja az életminőséget. A specifikus immunterápia az egyetlen olyan kezelési eljárás, mely a sokszervtől függetlenül javíthatja a gyulladást, és az általa okozott immunmoduláció az atópiás kórkép egészére kedvező hatású lehet. Az allergén indukálta, IgE közvetítette gyulladást többszervi betegségnek kell tekinteni, és a specifikus immunterápia indikációja az allergénnel szembeni szenzibilizáltságon alapul, s ebből a szempontból kisebb jelentőségű tényező, hogy mely szerveket érinti a betegség.

Az immunterápia indikációja

Az immunterápia eredményes lehet az egy- vagy többszervi allergiás megbetegedésekben:

- rhinitis allergica;
- conjunctivitis allergica;
- allergiás asztma bronchiale;
- atópiás dermatitis (újabb eredmények alapján).

A következő allergénekkal szemben jön szóba – a magyarországi gyakorlat szerint – az immunterápia:

Allergiás rhinitisben, conjunctivitisben és rhinoconjunctivitisben:

- fapollenek;
- fűpollenek;

- gyomnövények pollenjei (elsősorban parlagfű és feketeüröm, kettős szenzibilizációban mindkettő; egyes esetekben útifű);
- perennialis allergének esetében elsősorban házipor-atka;
- állatszőr-, tollallergia esetében csak kivételesen (foglalkozás, emocionális tényezők).

Allergiás asztmában

- elsősorban pollenallergiában alkalmazható az immunterápia;
- perennialis allergének közül a házipor-atka-, kivételes esetekben macskaszőr-allergiában javasolt (kutyaszőr-, lószőr- és csótányallergiában a hazai gyakorlatban nem alkalmazzák).

Penészgomba-allergénekkel szembeni immunterápiára vonatkozó bizonyító erejű vizsgálat nem áll rendelkezésre kellő számban.

Az immunterápia elkezdését érdemes mérlegelni, ha

- egyértelmű a kapcsolat a tünetek és a szenzibilizált (szérum IgE-vel vagy bőrpróbával igazolt érzékenységgel) beteg allergénexpozíciója között;
- az allergiás betegség hosszú időn keresztül és jelentős panaszokat okoz;
- a farmakológiai kezelés nehézségekre ütközik, nem teljesen eredményes:
 - többféle gyógyszer használata szükséges;
 - a gyógyszeres kezelést a beteg vagy gondozója elutasítja;
 - compliance-hiány a mindennapos farmakológiai kezeléssel összefüggésben;
 - érdemi gyógyszer-mellékhatás bonyolítja a kezelést;
- az immunterápiától jelentős javulás vagy tartós tünetmentesség várható, nélküle a betegség progressziójával is számolni kell (rhinitis átmeneti asztmába, krónikus sinusitis alakul ki, irreverzibilis tüdőstruktúra-változás veszélye stb.).

Az immunterápia megkezdése mellett szól, ha

- legfeljebb 2–3 allergén tehető felelőssé a tünetek jó részéért;
- standardizált, jó minőségű immunterápiás készítmények állnak rendelkezésre, melyek hatásosságát placebóval kontrollált kettős-vak vizsgálatok igazolták;
- a beteg, illetve hozzátartozója a megfelelő felvilágosítás – amely kitért a betegség tartamára, kockázatára, a kezelés várható eredményeire, az azzal járó terhekre (utazás, orvosi vizitek, a készítmény árának térítendő része) – után vállalja a többéves kezelést és az ehhez szükséges együttműködést.

Általános alapelv, hogy az immunterápia nem utolsó esély a beteg számára; időben, a betegség korai fázisában megkezdve várható jelentős eredmény. Az immunterápia mindig az allergén eliminálással és a gyógyszeres terápiával együtt alkalmazott eljárás.

Az immunterápia kontraindikációi:

- súlyos immunpatológiai és immundeficiens állapotok;
- malignus betegségek;
- súlyos pszichológiai rendellenességek;
- béta-blokkoló kezelés;
- elégtelen együttműködés;
- jelentős szív- és érrendszeri betegség, mely az esetleges mellékhatások esélyét növeli;
- súlyos, egyensúlyba nem hozható asztma és/vagy irreverzibilis légúti obstrukció (megfelelő gyógyszeres kezelés mellett FEV₁ állandóan 70% alatti);
- 5 év alatti gyermekek, hacsak nincs speciális indikáció (az immunterápia általában hatásosabb gyermekeknél és fiatalabb felnőtteknél);
- a terhesség nem kontraindikációja a kezelés folytatásának, de általában terhesség alatt nem kezdenek immunterápiát.

Az immunterápia indikációi az egyes légúti allergiás betegségeknel:

■ SIT az allergiás rhinoconjunctivitisnél:

- a jellegzetes tünetek általában már egy szezonnal korábban is jelentkeztek;
- az IgE mediálta betegség igazolt bőrpróbával vagy valamilyen szérumspecifikus IgE kimutatására alkalmas módszerrel;
- az allergéneliminálás (kültéri inhalációs allergének általában csak részlegesen kerülhetők el) megkísérlése nem járt megfelelő eredménnyel;
- a diagnózis és így az immunterápia indikációjának felállításához tartozik, hogy általában szemész és fül-orr-gégész konziliárius segítségével kizárják a tünetek egyéb okát; ilyenek fennállásakor a kezelési módok igénybevétele után is megmaradó allergiás tünetek jelentik a SIT indikációját.

■ SIT asthma bronchiale esetén

A SIT alkalmazása asthma bronchialeban hosszú idők óta vitatott kérdés. Egyes országokban (pl. Anglia) használatát egyáltalán nem javasolják, Magyarországon a Pulmonológiai Szakmai Kollégium 2001-es ajánlása az asthma bronchiale diagnosztikájára és kezelésére a nem bizonyítottan hatásos eljárások közé sorolta. A SIT-kezelést ellenzők elsősorban a többi allergiás kórképpel összehasonlítva az asztmánál észlelhető gyengébb hatékonyságot, a rendelkezésre álló egyéb asztmaellenes kezelés eredményességét és a SIT-kezelés magasabb kockázatát emelik ki. Ezzel szemben számos klinikai vizsgálat igazolta hatékonyságát. A Cochrane adatbázis 2000-ben megjelent, 54 klinikai vizsgálaton alapuló megállapítása igen magas, A evidenciaszinten látta igazoltnak, hogy a SIT alkalmazásával javult a betegek állapotát jellemző tüneti score, csökkent a gyógyszeres szükséglet és mérséklődött a bronchialis hiperreaktivitás is. Az adatbázis újabb, 2003-ban megjelent és 75 vizsgálatot tartalmazó összeállítása mindenben hasonló megállapításokat tett. Egy vizsgálat a SIT hatékonyságát az inhalációs szteroidokhoz hasonló mértékűnek találta.

Igen fontos eredménnyel zárult az ún. PAT vizsgálat, mely megállapította, hogy szezonális rhinitises gyermekek SIT-kezelése csökkentette a későbbi asztma kockázatát. Szintén igazolódott, hogy 6 éves életkor alatt elkezdett SIT 55%-kal csökkentette az újabb allergénnel szembeni sensitisatio kialakulását. Az említett vizsgálatok szerint a SIT-kezelés legnagyobb jelentősége az, hogy – egyéb asztmaellenes kezelésektől eltérően – az asztmához társuló egyéb allergiás, elsősorban szénanáthás tüneteket is kedvezően befolyásolja.

- Ennek megfelelően SIT alkalmazása extrinzsik asthma bronchialéban megfontolandó, ha
 - a betegség fellángolását az allergológiai tesztekkel is igazolt 1–3 allergén váltja ki leggyakrabban;
 - a beteg állapota a megfelelő eliminációs és gyógyszeres kezeléssel nem megfelelően kontrollálható, vagy ha a szokásos gyógyszeres kezelést a beteg elutasítja;
 - egyéb allergiás jelenségekkel együtt járó, döntően az adott pollen szezonjához kötött enyhe, közepes súlyos asztmás tünetek észlelhetők;
 - a súlyos (IV. lépcső) asztmánál akkor indokolt a SIT, ha az egyéb kezelési eljárásokkal a beteg elfogadható egyensúlyba hozható, és a FEV1 értéke általában a norma 70%-a feletti (l. kontraindikációk);
 - a SIT alkalmazásának megfelelő személyi és tárgyi feltételei adottak;
 - az előny-kockázat arányát figyelembe vették.

Az újabb, kevés mellékhatással járó, lokálisan nagyobb biztonsággal alkalmazható eljárások elterjedésével számolni lehet azzal, hogy a SIT indikációja asthma bronchialéban is kiszélesedik.

Az immunterápia gyakorlati kivitelezése

Az immunterápia megkezdése előtt és folyamán az alábbiak végiggondolása célszerű:

- az immunterápia indikációját az ebben a kérdésben tapasztalt orvosnak kell felállítania, és az injekciós immunterápia kivitelezése olyan egészségügyi intézményre bízható, ahol a mellékhatások és elsősorban az anafilaxia kezelésére alkalmas személyek és megfelelő felszerelés áll rendelkezésre;
- méh- és darázs-csípés-allergia kivizsgálásánál a bőrpróba olyan súlyos reakcióval járhat, hogy ezt intenzív háttérű intézetben célszerű elvégezni;
- a nem allergéntermészetű kiváltó tényezők okozta panaszok javulása nem várható a SIT-től;
- gyermekeknél (5 év felett) és fiatal felnőtteknél várható a legjobb eredmény;
- a beteg aktuálisan tünetmentes állapotban kapja az injekciós SIT-et, mert ellenkező esetben növekszik az állapotromlás és a mellékhatások valószínűsége;
- az immunterápia idején az asztmás betegek FEV1-értéke érje el, illetve haladja meg a normálérték 70%-át.

Az immunterápia megkezdése előtt a következő lépéseket célszerű megtenni:

- a gyakorlatban lehetséges allergénelimináláshoz részletes és pontos tanácsot adjunk a betegeknek;
- ajánlatos az allergénkerülés és a gyógyszeres kezelés hatását egy bizonyos perióduson át nyomon követni, hogy a betegség súlyosságát és változékonyságát megfigyeljük;

- immunterápia előtt jegyezzük fel a pollenszezon idejét, amikor a betegnek tünetei vannak, ily módon derítsük ki a tünetes napok számát. Leginkább tüneti napló segítségével ismerjük meg a betegség súlyosságát, a gyógyszerigényt, valamint azt, hogy komplikálják-e asztmás tünetek a rhinoconjunctivitis megbetegedést;
- részletes információt kell adni a SIT-ről, e beteg tájékoztató gondosan alkalmazkodjék a terápiás formához (injekciós vagy nem parenteralis);
- a betegtől (gyermeknél a szülőktől) írásbeli beleegyező nyilatkozatot kell beszerezni.

Az immunterápia kivitelezésére két alapvető lehetőség áll rendelkezésre:

- injekciós (szubkután immunterápia);
- egyéb – nem parenteralis – beviteli utak: nazális, orális, sublingualis.

A szubkután immunterápia kivitelezése

Előfeltétel: csak olyan klinikai, kórházi vagy rendelőintézeti körülmények között végezhető immunterápia, ahol az anafilaxiás reakció elhárítására felkészültek, a resuscitatio minden szükséges eszköze rendelkezésre áll, és a személyzet jártas az újraélesztési módszerekben. Az immunterápiát indikáló és lebonyolító orvosnak ebben az eljárásban megfelelő elméleti ismeretekkel és gyakorlati tapasztalattal kell rendelkeznie. A SIT gondos kivitelezése esetén is számolni kell súlyos allergiás reakciókkal.

Az injekciós immunterápia praktikuma

Hosszabb időn át napi farmakoterápiára szoruló betegeknél az immunterápia kiegészítő kezelés, nem önálló terápiás eljárás. Ezeknek a betegeknek az immunterápiás és a gyógyszeres kezelést előreláthatólag tartósan együtt kell folytatniuk.

Az injekció beadása előtt a beteget meg kell vizsgálni (az injekció csak negatív tüdő feletti hallgatódzási leletnél adható be), fel kell jegyezni az allergénkivonat nevét, koncentrációját, az injekció helyét és időpontját, ellenőrizni kell az ampulla sorozatszámát és lejáratának idejét, valamint tárolásának előírt körülményeit.

Az injekciók beadását követően a beteget minden esetben legalább fél óráig (az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia ajánlása) az orvosi rendelőben kell tartani, és csak akkor szabad elengedni, ha meggyőződünk róla, hogy sem jelentős helyi és semmiféle általános tünete nincs; a SIT napján a beteget nagy fizikai megterhelés ne érje.

A specifikus immunterápia során lehetséges mellékhatásokat és elhárításukat az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat Az immunterápia alkalmazásakor kialakuló akut tünetek kezelésének algoritmus

Mellékhatás	Teendő
Enyhe lokális reakció (<6 cm átmérő 30 percen belül)	Kezelést nem igényel
Nagy lokális reakció (>6 cm átmérő 30 percen belül)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antihisztamin (orális vagy parenteralis) ■ Jegelés ■ Lokális kortikoszteroid
Rhinitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antihisztamin orálisan ■ Obszerválni 60 percig, és ismételten peak flow-t mérni
Enyhe urticaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antihisztamin orálisan vagy parenteralisan ■ Obszerválni minimum 60 percig
Szisztémás reakció	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tonogén, sc., im. (urticaria, angioödéma, asztma tüneteivel) ■ Az injekció helyét Tonogénnel infiltrálni ■ Vérnyomást ellenőrizni ■ Antihisztamin iv., im. ■ Kortikoszteroid parenteralisan
Ha légúti obstrukció jelentkezik:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enyhe-közepes esetben: β_2-agonista inhalálása ■ Ha PEF < 50%, akkor β_2-agonista sc., iv. aminofillin, iv. kortikoszteroid és kórházba vitel javasolt!
Anafilaxiás sokk: kórházba szállítás szükséges az elhúzódo sokk rizikója miatt!	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tonogén, ismételni 5–15 percenként ■ Trendelenburg-helyzet ■ Vérnyomás- és pulzusmérés ■ Vénabiztosítás, plazma, illetve plazmapótlók, volumenpótlás ■ Oxigén ■ Az injekció helye felett leszorítani a végtagot, antihisztamin im., iv.
Ha a bronchialis obstrukció is fennáll:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Szteroid (metilprednizolon) iv. ■ β_2-agonista ■ Aminofillin iv.

Az anafilaxia legfontosabb és mással nem helyettesíthető kezelési módszerét az epinefrin (Tonogén®) jelenti:

- 1 év alatt 0,1 mg egyszeri adag, maximum 0,4 mg
- 1–3 évig 0,15 mg egyszeri adag, maximum 0,5 mg
- 3–6 évig 0,20–0,25 mg egyszeri adag, maximum 0,8 mg
- 6 év felett 0,3–0,5 mg egyszeri adag, maximum 1 mg

A lokális, a nem súlyos és a súlyos (esetleg fatális) általános reakciók egyaránt az injekció után néhány perctől 30 percig terjedő időben jelentkeznek az esetek elsöprő többségében; 30 perc után érdemi mellékhatások már ritkák. A súlyos reakciók legtöbbször rövid időn belül jelentkeznek. Ezek azon egyéneknél a leggyakoribbak, akiknek asztmás megbetegedésük van, és ennek kezelése nincs kellően beállítva. A nagy lokális reakciók nem jósolják meg a későbbi esetleges szisztémás reakciót. A mellékhatások szempontjából a béta-blokkoló kezelésben részesülő betegeket is különösen veszélyeztetettnek kell tartanunk.

A halállal végződött szisztémás mellékhatások elsősorban azoknál fordulnak elő, akiknek az asztmája exacerbált, akiknél a bőrpróba vagy az IgE igen magas érzékenységet mutatott, vagy akik béta-blokkolót szedtek. A halálesetek általában a növekvő dózisoknál, és nem a fenntartó adagoknál következtek be, olyankor, amikor nem standardizált készítményekből új üveget kezdtek meg, ha adagtévesztés volt, az injekció után a beteg nem várt a rendelőben, vagy lakáson adták be neki. A fokozott kockázatú betegeknél célszerű az immunterápiás injekció után a rendelőben történő várakozási időt megnyújtani.

A beteg az immunterápia ideje alatt lehetőleg minél kevesebb allergénexpozíciónak és káros környezeti hatásnak legyen kitéve. A lehetséges ajánlások az allergénszezonban végezhető SIT-ről:

- allergénszezon alatt ne alkalmazzunk immunterápiát;
- allergénszezon alatt csökkentett adagokat alkalmazzunk az immunterápiában;
- allergénszezon alatt ne alkalmazzunk injekciós immunterápiát, de nazális vagy sublingualis változatok használatára ekkor is sor kerülhet.

Egyéb – nem parenteralis, lokálisan alkalmazott (orális, nazális, sublingualis) – immunterápia kivitelezése

Az eljárás legfőbb indoka az, hogy súlyos, anafilaxiás mellékhatásokkal nem kell számolni. A betegség tüneteinek fellépése az immunterápia során előfordulhat (nátha, szemviszketés, bronchialis tünetek), de ritkábban, mint az injekciónál.

Az eljárás előnye: a beteg otthon alkalmazza, elmarad az injekciók miatti orvoshoz járás időigénye, fáradtsága, költsége; ennek természetesen hátránya, hogy a beteget ritkábban lehet ellenőrizni. Az injekciók elmaradása viszont – főleg gyermekeknél – csökkenti a kezelés gyakorlati és pszichés terheit. Mivel a kontrollált vizsgálatok nem tudták kimutatni az orális és bronchialis alkalmazás klinikai hatását, biztonságosságát, ezek adását fokozatosan elhagyták.

A nazális SIT csak a rhinitisben hatásos, és különleges alkalmazási technikát igényel, használata lassan csökkenőben. Általában szezon előtt, tünetmentes állapotban alkalmazzák, az első adagot (adagokat) ajánlatos az orvos jelenlétében alkalmazni, ennek során a beteg megtanulja a befújó eszköz használatát, a szükséges fonációt, ami a tüdőbe történő inhaláció kivédését szolgálja. Az enyhe rhinitises tünetek megelőzésére lokális kromoglikát-előkezelést is adhatunk.

Bár igazolódott, hogy jelentős mennyiségű direkt felszívódás nincs a sublingualis mucosáról, mégis a sublingualis immunterápia (SLIT) hatásosnak bizonyult számos vizsgálatban, jelenleg ez a legkiterjedtebben használt nem injekciós immunterápia Európában. A mucosalis immunrendszerhez való kapcsolódás és a hatás kifejtése ilyen körülmények között megtörténik.

A sublingualis immunterápiában a kumulatív dózis nagyságrendekkel nagyobb, mint az injekciónál. Sublingualis immunterápia gyermekeknek és felnőtteknek is adható.

A lokális módok közül a sublingualis SIT bír jelentős előnyökkel a biztonságosság és jó elfogadás miatt. A beteg önmagának adagolja a gyógyszert. A lokális immunterápia jellemzőit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat A lokális immunterápiák (nazális, sublingualis) alapvető jellemzői

Bejuttatási út	Rövidítés	Preparátum	Megjegyzés	Menetrend
Nazális	LNIT (lokális nazális immunterápia)	Oldat, száraz por	Az allergénkivonatot az orrba porlasztják	Felépítés + fenntartó kezelés
Sublingualis	SLIT (sublingualis immunterápia)	Csepp, oldódó tableta	A vakcinát a nyelv alatt tartják 1–2 percig, aztán lenyelik (SLIT-lenyelt) vagy kiköpik (SLIT-kiköpött)	Felépítés + fenntartó kezelés

SIT rovarméreg-allergia esetén

Méh- és darázscsípést követően kialakuló szisztémás, jelentős mértékű reakció, és az ezen allergénnel szemben kimutatható specifikus IgE az immunterápia abszolút indikációját jelenti (igen ritka kivételeket leszámítva).

Az epidemiológiai tanulmányok szerint a csípést követően a népesség 2–19%-ában nagy lokális, 0,8–5%-ában generalizált allergiás reakció lép fel; súlyos, életet veszélyeztető anafilaxiás sokk is kialakulhat. Egy-egy szúrás alkalmával kb. 50–100 µg méreg kerül a szervezetbe. Száz egyidejű méh- vagy darázscsípés megölhet egy nem allergiás gyermeket, és kb. 500 csípés egy felnőttet.

Az 1970-es évektől kiderült, hogy a tiszta méregkivonattal végzett SIT sokkal eredményesebb, a kezelték mintegy 80%-ának teljes védelmet nyújt (darázsméregnél 90%, méhméregnél 75–80%).

A specifikus immunterápiát igénylő betegek kiválasztása

A rovarok mérge kiváltotta allergiás megbetegedés diagnózisa a kórtörténeten, a csípést követően kialakult helyi és általános tünetek súlyosságán (3. táblázat), a méragspecifikus IgE kimutatásán (szérumból, illetve Prick-teszt vagy intrakután próba segítségével) (4. táblázat) alapszik.

3. táblázat A rovarcsípést követő tünetek súlyossági fokozatai Mueller szerint

- | |
|--|
| <p>0. fokozat: nagy helyi reakció; a duzzanat 10 cm-nél nagyobb, több mint 24 óráig észlelhető.</p> <p>1. fokozat: generalizált urticaria, pruritus, hányinger, szorongás.</p> <p>2. fokozat: a fenti két stádium bármelyik tünete, valamint a következők közül kettő: angioödéma, hasi fájdalom, hányás, hasmenés, mellkasi szorítás, szédülés.</p> <p>3. fokozat: a fenti három stádium bármelyik tünete, valamint a következők közül bármelyik: gyengeség, rekedtség, stridor, dysarthria, légszomj, kábultság, halálfélelem.</p> <p>4. fokozat: a fentiek közül bármely tünet, valamint a következők közül kettő: kollapszus, eszméletvesztés, incontinentia urinae et alvi, vérnyomásesés, cianózis, légzésleállás, keringésleállás.</p> |
|--|

4. táblázat Méh- vagy darázméreggel végzett specifikus immunterápia indikációja

Klinikai reakció típusa	Életkor	Diagnosztikus teszt		Immunterápia
		Bőrpróba	Spec. IgE szérumban	
Súlyos szisztémás reakció cardiorespiratoricus tünetekkel (Mueller szerint 3–4. fokozat)	Minden életkor	Pozitív	Pozitív	Javasolt
		Pozitív	Negatív	Javasolt
		Negatív	Pozitív	Javasolt
		Negatív*	–	Nem javasolt
		Nem elvégzett	Pozitív	Javasolt
Enyhe szisztémás reakció, illetve urticaria és/vagy nem életet veszélyeztető angioödéma (Mueller szerint 1–2. fokozat)	Felnőtt	Pozitív	Pozitív	Javasolt azoknak, akik nagy expozíciónak vannak kitéve vagy ha visszatérő reakciók előfordulnak
		Pozitív	Negatív	Nem javasolt
		Negatív	Pozitív	Nem javasolt
		Negatív*	–	Nem javasolt
	Gyermek	Pozitív	Pozitív	Nem javasolt, kivéve, ha nagy expozíciónak van kitéve, vagy ha a visszatérően jelentkező tünetek fokozódnak
		Pozitív	Negatív	Nem javasolt
		Negatív	Pozitív	Nem javasolt
		Negatív	Negatív	Nem javasolt
		Poz./neg.	Poz./neg.	Kivételesen elkezdhető, ha nagy exposíciónak van kitéve, illetve a visszatérő reakciók súlyossága fokozódik
		Nem elvégzett	Pozitív	Javasolt
Nagy helyi reakció (Mueller szerinti 0. fokozat)	Minden életkor	Poz./neg.	Poz./neg.	Kivételesen elkezdhető, ha nagy exposíciónak van kitéve, illetve a visszatérő reakciók súlyossága fokozódik

*3–4 havonta javasolt a vizsgálatok megismétlése.

Sokszor nehézséget jelent a tüneteket kiváltó rovar rendszertani hovatartozását megállapítani. Segítséget jelenthet, hogy Közép-Európában főként *Apis mellifera* (méh) és *Vespula germanica*, *Vespula vulgaris* (darázfajok) fordulnak elő, amelyek a különböző súlyosságú toxikus vagy allergiás tüneteket kiváltják. További információt jelent az a tény, hogy a méh csak egyszer képes szúrni, mivel fullánkiszerve a szúrásakor kiszakad, míg a darázs többször, mert fullánkját vissza tudja húzni a bőrből.

A méragspecifikus szérum IgE meghatározása nem annyira szenzitív, de biztonságosabb, mint a bőrpróba. Ha a méh- vagy darázscsípés egy éven belül történt, akkor a bőrteszt 90% felett, míg az in vitro eljárás 70–90%-ban ad pozitív eredményt. Negatív allergénspecifikus IgE-teszt eredménye esetén a prick- és/vagy intrakután próbát is el kell végezni.

Az insect méreggel végzett bőrpróba – a lehetséges anafilaxia veszélye miatt – csak intézetben végezhető, ahol a méreg legnagyobb hígítású oldatával kezdve határozzuk meg az ún. küszöbkoncentrációt.

Csecsemő- és kisdedkorban súlyos allergiás reakció igen ritka. Ötéves kor előtt kezdett SIT csak súlyos reakcióval járó, nagy expozíciónak kitett gyermeknél (pl. méhészek hozzátartozói) jön szóba.

A méhek és darazsak mérgeivel történő kezelés kontraindikációi hasonlóak a más allergénnel végzett SIT végzésekor érvényben lévő szabályokkal. Ritkán előfordul, hogy a gyermeknél egyidejűleg méh- és darázméreg-túlérzékenység is kimutatható, ilyenkor mindkét méreggel indokolt a SIT elvégzése.

A kezelés menete

A méh- és darázméréggel végzett SIT kezdő kezelésére számos módszert dolgoztak ki (gyors, modifikált gyors, hagyományos). Ennek megfelelően a fenntartó dózis elérésének ideje igen tág határok (néhány órától 106 napig) között mozog. A gyors (rush) módszerrel 4 nap alatt, a modifikált gyors (cluster) protokollal 4 hét alatt, a hagyományossal pedig 15 hét alatt érhető el az általában ajánlott 100 µg-os fenntartó dózis. A fenntartó adag elérése után az úgynevezett fenntartó kezelés következik, mely során 4–6 hetenként kell a tolerált maximális dózist adni, legalább 3–5 éven keresztül. A SIT a kezelésben járatos szakemberek irányításával, valamint intenzív ellátást, sokktalanítást lehetővé tevő személyi és tárgyi feltételek biztosításával végezhető.

A méh- vagy darázméréggel végzett SIT lezajlása

Az immunterápia során – egy átmeneti emelkedés után – mind a bőrteszt kiváltotta válaszreakció, mind a specifikus szérum IgE-antitestek szintje egyenletesen csökken. Az egyén számára hosszú távú – 3–5 éves – védelmet jelez a bőrteszt negatívvá válása és a méragspecifikus IgE egyidejű eltűnése a szérumból. Ez egyben a kezelés befejezésének indikációját is jelentheti. A méragspecifikus IgG (IgG1, és IgG4 alosztály) gyorsan emelkedik a kezelés kezdetén, és magas marad a SIT folyamán, bár a tapasztalat szerint ez a hatékonyság monitorozására nem alkalmas.

A méh- és darázméréggel történő kezelés kezdeti szakaszában azonnali típusú allergiás reakciók előfordulhatnak. A mellékhatások (nagy, helyi reakciók, szubjektív vagy objektív szisztémás tünetek) a kizárólag vizes kivonatokkal végezhető rush módszer mellett lényegesen gyakrabban lépnek fel, mint vizes oldatok vagy alumínium-hidroxidhoz kötött oltóanyagok hagyományos protokoll szerinti alkalmazása esetén. Hagyományos protokoll esetén a nagymértékben tisztított és standardizált kivonatot tartalmazó vizes oldattal és az alumínium-hidroxidhoz adszorbeált kivonatokkal végzett kezeléseket között a mellékhatások szempontjából nincs jelentős különbség.

A kezelés megkezdése előtt, alatt és után a betegeket sürgősségi ellátáshoz szükséges gyógyszerekkel (epinefrint tartalmazó autoinjektor-készülékkel, kortikoszteroid, antihisztamin stb.) el kell látni. A gyógyszerek időben történő, helyes alkalmazásáról a nagyobb gyermeket/szülőt írásban és szóban ismételtén tájékoztatni kell.

Az immunterápia általános (légúti allergének, rovarméreg) elvei

Alapelve, hogy az immunterápia legalább 3 évig tartson, s többen ajánlják ennek 5 évre való kiterjesztését. A rovarméreg-immunterápiát általában 5 évig vagy ennél is hosszabb ideig javasolják.

Az immunterápia hatásosságának felmérése

Hosszú távú hatást hároméves vagy ennél hosszabb ideig tartó immunterápia után célszerű felmérni, de természetesen menet közben is folyamatosan figyelniünk kell a beteg állapotát és a kezelés hatékonyságát. A SIT hatásossága elsősorban a klinikai tünetek javulásán és az antiallergiás gyógyszerek iránti igény csökkenésén mérhető le. A vizsgálati módszerek közül megemlíthető az orvos és a beteg értékelésén alapuló tüneti score, valamint csúcsáramlás mérése az orrban és a légutakban. A klinikai tünetekkel szoros összefüggésben értékelhetők az in vivo (aspecifikus és allergénprovokáció, bőrteszt, orrnyálkahártya-provokáció stb.) és in vitro tesztek (allergénspecifikus IgE- és IgG-antitestek, IgG alosztály antitestek, interleukin-8) eredményei is.

Immunterápiás készítmények jellemzői

Az európai gyógyszerkönyvek a következő immunterápiás vakcinákat ismerik: nem módosított vakcinák, kémiaiilag modifikált vakcinák (pl. formaldehides allergoid), más kémiai anyagokhoz adszorbeált és modifikált vakcinák (pl. alumínium-hidroxid); ezek az ún. depóvakcinák.

A gyakorlatban többféle allergénegységet használnak: nemzetközi egység (international unit; IU), allergiaegység (allergy unit; AU), biológiai allergiaegység (biological allergy unit; BAU), biológiai egység (biological unit; BU), terápiás egység (therapeutic unit; TU).

Az immunterápia új útjai és jövője

A hagyományos, teljes fehérjemolekulával végzett SIT alkalmazását leginkább a mellékhatások, elsősorban az anafilaxiás reakció veszélye korlátozza.

Adjuvánsok alkalmazása: az allergénvakcinákhoz adott különböző adjuvánsok alkalmazásával a cél a felszívódás késleltetése és a hatás fokozása lehet.

Allergoidok: az allergéneknek különböző kémiai módszerekkel, elsősorban formaldehiddel és glutáraldehiddel történő megváltoztatásával úgynevezett allergoidok nyerhetők. Ennek kapcsán a fehérjemolekulákon belül, illetve azok között olyan keresztkötések alakulnak ki, melyek csökkentik az allergén IgE-kötő tulajdonságát, ezzel csökkentve az anafilaxia veszélyét.

Peptid-immunterápia: a kezelés olyan, allergénekből származó, kis, lineáris fehérjefragmensekkel történik, melyek képesek T-sejt-választ indukálni anélkül, hogy keresztműtések alakulnának ki a sejtek felszínéhez kötődő IgE-molekulák között. Így a hízósejtek nem degranulálódnak, nem alakul ki korai allergiás reakció.

Rekombináns allergének: rekombináns DNS-metodikával és szintetikus peptidkémiai módszerekkel egyre több allergénderivátumot állítanak elő, melyek használata szintén ígéretes módszernek tűnik az immunterápiában.

DNS-immunterápia: a gerincesek immunrendszere bizonyos DNS-szekvenciákra, melyek a gerinceseknél ritkán, inkább az alacsonyabb rendű és gyakran patogén organizmusokban vannak jelen, igen érzékenyen Th1-túlsúlyú immunválasszal reagál. Ezeket a rövid, hatékony DNS-szekvenciákat, melyek nem metilált CpG-dinukleotidokat tartalmaznak, immunstimuláns oligodinukleotidoknak (ISS-ODN) nevezik.

Az allergénvakcináció (immunterápia, SIT) az allergiás betegségek bizonyos csoportjainál sokirányúan bizonyítottan a gyógykezelés hasznos része, mely a beteg tüneteit, további szenzibilizálódását, a kórkép távoli következményeit javítja, az immunrendszert e kórképek szempontjából kedvezően modifikálja.

A jelen ajánlás – mely az eredeti szöveg rövidített és szerkesztett változata – teljes terjedelmű szövegét a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégiumon kívül a Fül-orr-gégészeti és a Bőrgyógyászati Kollégium is jóváhagyta.