

Allergiás betegségek kezelése allergén-specifikus immunterápiával

Szakmai ajánlás

2010

Készítették:

Dr. Kósa Lajos, Dr. Baktai György, Dr. Balogh Katalin, Dr. Brugós László, Dr. Kemény Lajos, Dr. Mezei Györgyi, Dr. Tamási Lilla, Dr. Zeher Margit, Dr. Nékám Kristóf, Dr. Herjavec Irén

Bevezető

Az allergén-specifikus immunterápia (SIT) az egyetlen oki kezelési lehetősége azoknak az allergiás betegségeknek, melyek azonnali típusú, IgE mediált immunreakciók során alakulnak ki.

Specifikus immunterápiára alkalmas kórképek

1. allergiás rhinoconjunctivitis
2. allergiás asthma bronchiale
3. rovarméreg (venom) allergia (méh-darázs)

Az allergén-specifikus immunterápia az általa indukált/helyreállított specifikus immuntolerancia révén a shock szervtől függetlenül csökkenti az allergiás gyulladást és az atópiás kórkép egészére kedvező hatású lehet. A 2004-ben megjelent SIT magyarországi gyermekgyógyászati ajánlás mellett a GINA, a WAO és az ARIA ajánlást figyelembe vevő hazai asztma és rhinitis protokollok is hangsúlyozzák az immunterápia szerepét az allergiás betegségek kezelésében.

A specifikus immunterápia formái

1. szubkután immunterápia méh-darázs (venom) immunterápia
2. szublingvális immunterápia
3. egyéb formák (orális, nazális és bronchiális immunterápia, stb.)

Alapvető megfontolások

Az allergén-specifikus immunterápia az allergiás betegségek kezelésének elismert, integrált részét képezi. A kezelés során a standardizált, nagy tisztaságú specifikus allergén-vakcinát meghatározott dózisban, emelkedő adagban kapja a beteg, majd az individuálisan titrált egyéni fenntartó dózist évekig alkalmazzák.

A kezelés célja a betegség tüneteinek csökkentése, a beteg – gyermek esetében gondozója – életminőségének javítása, a gyógyszeres kezelés költségeinek csökkentése. Bár vannak adatok a kezelés egyéb lehetséges jótékony hatásairól (a súlyosabb, több szervre kiterjedő allergiás betegség kialakulásának megelőzése, az újabb allergénnel történő szenzitizálódás megelőzése), ezek igazolásához további, megfelelően kontrollált vizsgálatok szükségesek.

A specifikus immunterápia protokoll célja

Egységes hazai ajánlás létrehozása, amely a szakmailag illetékes orvosok számára útmutatást ad az allergén-specifikus immunterápia al-

A protokoll célcsoportjai

Szakma	Betegség	BNO kód
1. fül-orr-gégészet	allergiás rhinitis	J3010, J3020, J3030, J3040
2. tüdőgyógyászat	allergiás asthma bronchiale	J4500, J4580, J4590
3. allergológia és klinikai immunológia, belgyógyászat, gyermekgyógyászat	rovarméreg (venom) allergia (méh-darázs)	W57H0

kalmazásához. A specifikus immunterápia szakmailag indokolt és költség-hatékony rendelésének és a végrehajtás kereteinek kijelölése.

Ellátottak

Az allergén-specifikus immunterápia az allergiás rhinitis és az allergiás asztma bizonyos formáiban választható kezelést jelent. Abszolút indikációja kizárólag méh- és darázméreg allergia okozta anafilaxiában van.

1. Allergiás rhinitises betegek és allergiás rhinoconjunctivitiszes betegek esetében az ARIA ajánlás szerint az intermittáló allergiás rhinitis közepesen súlyos/súlyos formájában, illetve a perzisztáló allergiás rhinitis esetében az enyhe, közepesen súlyos és súlyos formájában szenvedők.
2. Az allergiás asztmás betegek válogatott esetei.
3. Igazolt rovarméreg-allergiás betegek, akiknél a csípés azonnali, generalizált allergiás tüneteket okozott, a beteg szérumában a méreg-specifikus IgE kimutatható vagy bőrpróbája pozitív.

A protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint

Az allergén-specifikus immunterápia rendelője mind szisztémás, mind szublingvális immunterápia esetén **allergológia és klinikai immunológia szakképesítéssel rendelkező orvos** lehet. Amennyiben a javallatot fül-orr-gégész, pulmonológus, gyermekpulmonológus, bőrgyógyász, gyermekgyógyász, belgyógyász állítja fel, a beteget allergológia és klinikai immunológia szakképesítésű orvoshoz kell irányítani. Azokat a betegeket, akik más szakképesítéssel rendelkező orvosoknál jelentkeznek allergiás tünetekkel és vizsgálójuk szerint alkalmasak lehetnek allergén-specifikus immunterápiára, a fenti kompetenciájú ellátó helyek egyikébe kell irányítani.

A szubkután specifikus immunterápia (SCIT) végrehajtása csak olyan szervezeti egységben (centrum, osztály vagy hozzátartozó szakrendelő) történhet, ahol az esetleges anafilaxiás reakciók ellátására a munkatársak gyakorlottsága megfelelő és minden szükséges felszerelés rendelkezésre áll (lásd az „Allergológiai krízisállapotok diagnosztikája és kezelése” című szakmai protokollt is).

A SCIT rendelői és végrehajtói személyi állományának lehetőleg azonosnak kell lennie, de megengedhető, hogy ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem azonos személyek végezzék. A specifikus immunterápia gyakorlását kizárólag megfelelő szakmai gyakorlattal rendelkező orvos ellenőrizheti. A beadó lehet orvos vagy – *jelenlétében* és írásbeli utasításának megfelelően – szakasszisztens.

Az ellátásban résztvevő egészségügyi személyzetnek (orvos, szakasszisztens) megfelelő elméleti és gyakorlati oktatásban kell részesülnie, mely magában foglalja a megfigyelést és anafilaxia esetén annak ellátását. A szubkután immunterápia minimális követelményeként a kompetens orvosnak mindig jelen kell lenni az immunterápia végzésekor, illetve még egy személynek az esetleges súlyos szisztémás anafilaxiás állapot megfelelő kezeléséhez.

A SCIT kizárólag a szervezeti egység területén, helyiségében történhet, a rendelők körétől eltérő profilú szakmai intézményben, a beteg otthonában vagy más helyszínen (pl. iskolaorvosi rendelő) nem végezhető. A kezelés megkezdése előtt a beteg részletes, lehetőleg írásos felvilágosítást kap a kezelés céljáról, lefolyásáról, esetleges veszélyeiről, a mellékhatások elhárításának lehetőségeiről. A felvilágosítás után a beteg (vagy gondviselője) beleegyező nyilatkozatot ír alá. Célszerű országosan azonos tartalmú beleegyező nyilatkozatot aláírni.

Kívánatos, hogy a szublingvális immunterápia (SLIT) megrendelője és a beteg ellenőrzője – figyelembe véve azt is, hogy ebben az alkalmazási formában a beteg háromhavonkénti ellenőrzése elegendő, és ebben az alkalmazási módban szisztémás mellékhatások csak nagyon kismértékben várhatók – szintén ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem feltétlenül azonos személy legyen.

A beteggel kapcsolatos valamennyi információ birtokában lévő orvos gyógyítói szabadsága annak a készítménynek a megválasztása (pl. vizes vagy depot oldat, szisztémás vagy szublingvális adás), amellyel véleménye szerint a specifikus immunterápia célját a legmegfelelőbben el lehet érni.

Az allergén-specifikus immunterápiát maximum három allergén esetén javasolt indikálni,

ennél több allergénnel szemben kialakult allergiás betegség esetén nem célszerű a több allergénnel végzett immunterápia.

A betegnek távozásakor

a.) „**panaszmentesen távozott**” nyilatkozatot, vagy

b.) az észlelési idő vége előtti távozása esetén „**felvilágosítás ellenére távoztam**” tartalmú nyilatkozatot kell aláírnia, mely nyilatkozatot a szakmai kollégium által meghatározott egységes formában kell használni az immunterápiás kezelés során.

A specifikus immunterápia mechanizmusa

Az allergén-specifikus immunterápia az antigén-specifikus tolerancia kialakításával hat.

A **szubkután immunterápia** szupprimálja az allergiás Th2 sejtek által mediált gyulladást, és növeli az antigén-specifikus IgG és IgA szinteket a T regulátor sejtek, az immundeviáció (Th2-Th1) és/vagy a T sejtek apoptózisának indukciója által. A SCIT alkalmazása során igen korán a masztociták és a bazofil sejtek számának csökkenése igazolható. Pár hét után az eozinofil sejtek aktivitása és számának csökkenése is kimutatható. Számos vizsgálat igazolta, hogy a T regulátor sejtek az azonnali (I. típusú) immunreakció korai és késői szakaszában egyaránt fontos szerepet játszanak.

A **szublingvális immunterápia** alkalmazásakor az orális mukóza az immuntolerancia természetes helye (Langerhans sejtek, FcεRI, IL-10, indolamin 2,3-dioxigenáz). A szublingvális immunterápia (a SCIT-hez hasonlóan) effektívnek tekinthető: megelőzheti az új szenzitizáció kialakulását és elősegíti a tolerancia kialakulását a kérdéses allergénre. A SLIT alkalmazása során még órákig lehet detektálni a készítményt a szublingvális mukózán. A terápia kezdetén az antigén-specifikus IgE szintek korai emelkedését lehet megfigyelni, ugyanakkor az IgG4 szintek közepes emelkedése és az IgE blokkolás közepes aktivitása észlelhető. Hasonlóan a SCIT-hez, az eozinofil sejtek aktivitása és száma csökken a célszervben az adhéziós molekulák expressziójának csökkenése által. Számos vizsgálat bizonyította, hogy a perifériás T sejtek IL-10 termelése megnő

immunterápia során. Bár a SLIT mérsékeltebb szisztémás változást idéz elő, mint a SCIT, de a lokális hatások és a környéki nyirokcsomókban észlelt immunmechanizmusok fontosak.

A szubkután immunterápiához alkalmazott allergének

A készítmények gyártási körülményeit európai előírások határozzák meg. Az allergénoldatok korszerű standardizálása lehetővé teszi az adott oldat biológiai allergén-aktivitásának pontos meghatározását, amely leggyakrabban biológiai egységben (BU), nemzetközi egységben (IU), allergia egységben (AU) vagy nanogramm/ml értékben van megadva.

A hazai gyakorlatban használt oldatok természetes, nyers allergén kivonatok vagy módosított (fizikai vagy kémiai úton) és különböző hordozókhoz adszorbeált vakcinák. Előbbiek rendszerint vizes oldatok, melyek a szubkután beadás után gyorsan felszívódnak, ezért nagyobb az allergiás mellékhatások kialakulásának kockázata. Az allergének kémiai módosításával nyert vakcinák – urea denaturált vagy formaldehiddel, glutáraldehiddel, polietilén-glikollal kezelt – allergoidok, amelyek megtartják immunogenitásukat, de veszítenek allergénitásukból, azaz biztonságosabb oldatok. Ezeket lassan felszívódó molekulákhoz (pl. tirozin, alumínium-hidroxid) adszorbeálva nyelik az ún. depot allergénoldatokat, amelyekből az allergén felszívódása lassú, így tovább csökken a kezelés mellékhatásának kockázata.

Rekombináns allergén termékek

Az utóbbi évek molekuláris biológiai technikái lehetővé tették rekombináns allergének létrehozását és alkalmazását az immunterápiában.

Alkalmazási formák

Szubkután immunterápia

Az allergén-specifikus immunterápia klasszikus formája, melynek során az allergén fokozatosan emelkedő adagjait szubkután injekciók formájában juttatjuk a szervezetbe. A vizes oldatok rugalmasan adagolhatók, a típusos am-

buláns kezelési formában hetente egyszer, de a csoportosított adagolású, illetve a gyorsított terápiás formában napi gyakorisággal, vagy kórházi körülmények között akár naponta több injekciót adva is alkalmazhatók. Ez utóbbi csaknem kizárólag a rovarméreg-allergia kezelésében használt adagolási sémát jelenti. A depot oldatok hetente vagy kéthetente adhatók. Az ún. fenntartó adag (legnagyobb még tolerált allergéndózis) elérése után az injekciók ritkíthatóak, általában 4-6 hetente adhatók. A kezelés időtartama 3-5 év. Ezt mindenkor a beteg állapotát figyelembe véve a szakorvos dönti el. Az immunterápia során a gyári alkalmazási javaslatról csak a kezelési dokumentációban, írásban részletesen indokolt esetben, a beteg felvilágosított egyetértésének kifejezése mellett lehet eltérni, egyebekben a gyári előírásokat pontosan figyelembe kell venni, különösen pollen-allergiák kezelése esetében.

Szublingvális immunterápia

Nagy dózisú (alkalmanként akár az injekciós adag tízszeresét is meghaladó mennyiségű) allergént juttatnak cseppek vagy tabletták formájában a nyelv alá, így kezelve a szénanáthát és az asztmát. Az allergént a különböző kezelési formák (cseppek, tabletták, injekciók) egyaránt tartalmazzák, így valamennyi okozhat lokális és/vagy szisztémás reakciót. Az orális–mukozális reakciók viszonylag gyakoribbak, akár a betegek 75%-át is érinthetik, elsősorban a kezelés iniciális fázisában. A szisztémás reakciók megjelenési gyakorisága nagyon alacsony, leggyakrabban gasztrointesztinális tünetek, rhinoconjunctivitis, urtikária, illetve ezen tünetek kombinációja fordult elő.

A napi gyakorlatban a kivitelezés meglehetősen egyszerű: a beteg az allergént 1-2 percig a nyelve alatt tartja, és utána lenyeli vagy kiköpi.

A SLIT az immunterápia betegbarát formája, amely egy vagy egyszerre több allergénnel történő kezelést tesz lehetővé. A kisszámú összehasonlító vizsgálat légúti allergiás megbetegedésekben a SLIT és a SCIT azonos hatékonyságát és a SLIT jobb tolerálhatósági és biztonságossági mutatóit igazolta.

A SLIT hatékonyságát allergiás rhinitisben I.a, asthma bronchiale esetén I.b szintű evidencia támasztja alá.

Hangsúlyozni kell, hogy a SCIT eredményei nem konvertálhatóak automatikusan a SLIT-ra, utóbbinál további meggyőző terápiás eredményekről beszámoló vizsgálatok szükségesek. 2009 júniusáig 60 kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált klinikai vizsgálat eredményei álltak rendelkezésre, ebből 41 fűpollen- vagy háziporátka-allergénnel történt. A vizsgálatok többsége heterogén volt az alkalmazott allergén dózisa, a kezelés időtartama és a betegek kiválasztása tekintetében. 48 vizsgálat igazolt pozitív terápiás hozadékot, míg 12 vizsgálat esetében a kezelést hatástalannak találták. (WAO, Sub-Lingual Immunotherapy, Position Paper 2009).

Egyéb formák

Az immunkezelésnek vannak ún. nem hagyományos formái, pl. az orális immunterápia, a nazális és a bronchiális immunterápia, az enzim-potenciált és a homeopátiás deszenzitizáció. A gyakorlatban elsősorban a SCIT és a SLIT vált be. A további formákban (orális, nazális és bronchiális) nincs megfelelő tapasztalat. A homeopátiás készítmények adását a WHO nem ajánlja, mert nincs evidencia a hatékonyságukról.

Klinikai alkalmazás

A specifikus immunterápiát az allergiás rhinitis kezelésében széles körben alkalmazzák, de mint minden egyéb SIT kezelésnél, a gondos betegválogatás itt is igen fontos.

Az allergiás rhinitis diagnózisának biztosnak kell lennie, a kórtörténet pontos felvételét bőrtesztekkel és – speciális feltételek fennállása esetén – vérvizsgálatokkal kell alátámasztani. A bőrtesztek és a specifikus IgE meghatározás a konkrét allergén klinikai relevanciájának igazolását szolgálja.

Specifikus immunterápia allergiás rhinitisben

Az ARIA a 2009-ben felújított ajánlásában az allergén-specifikus immunterápiát az allergiás rhinitis intermittáló tüneti formájában a közepesen súlyos és súlyos esetben ajánlja. A perzisztens formában enyhe és közepesen súlyos, valamint súlyos formában is javasolja.

A szubkután immunterápia indikálható allergiás rhinitisben:

1. ha a beteg tüneteit jellemzően allergén-expozíció váltja ki és tartja fenn;
2. olyan beteg esetében, akinek a szezonja elhúzódó és/vagy a tünetei döntően a pollenszezonban jelentkeznek;
3. olyan beteg esetében, akinek rhinitises és/vagy alsó légúti tünetei elsősorban a releváns allergén(ek) csúcskoncentrációjának időszakában jelentkeznek;
4. olyan betegnél, akinél az alkalmazott anti-hisztamin és lokális glükokortikoid készítmények hatása elégtelen volt;
5. olyan betegné, aki nem akar hosszantartó farmakoterápiát;
6. olyan rhinitises betegnél, akinél a farmakoterápia mellékhatásokat okoz.

Az allergén-specifikus immunterápia egészség-gazdasági hatásait Németországban és Franciaországban, illetve Olaszországban modellezték, és azt találták, hogy a hosszantartó allergén-specifikus immunterápia költséghatékony: valós életkörülmények között mind a szubkután, mind a szublingvális immunterápia hosszabb távon költséghatékonyak bizonyult.

Az ARIA ajánlás alapján a szublingvális immunterápia indikálható:

1. pollenallergiás és háziporátka-allergiás betegnél, aki elsősorban rhinitisben, rhinoconjunctivitisben és asztmában szenved;
2. olyan betegnél, akinél a hagyományos farmakoterápiával elégtelen a kezelés;
3. olyan betegnél, akinél bizonyíthatóan adverz reakció alakult ki a szubkután injekciós kezelés során;
4. olyan betegnél, aki visszautasítja az injekciós kezelési formát, illetve szegényes a kooperációja az ilyen immunterápia során.

Az allergén-specifikus immunterápia indikációja asztmában

1. allergiás asthma bronchiale enyhe krónikus vagy közepes súlyos krónikus súlyossági formájában mérlegelhető;
2. súlyos asztmában az immunterápia kontra-indikált.

Az allergén-specifikus immunterápia szerepe felnőttkori asztmában korlátozott, és csak akkor jön szóba, ha a tünetek kiváltójaként

csak egy – klinikailag is releváns – inhalatív allergén azonosítható (GINA 2009). Hatékonyságának ellenőrzése sok klinikai tanulmány tárgya volt az elmúlt 40 évben, de a vizsgálatok heterogenitása miatt az eredmények interpretálása nehéz. Több vizsgálat placebo-kontroll csoport nélkül és kisszámú beteg bevonásával történt. Emellett a korábbi vizsgálatokban használt extraktumok sok szempontból eltértek a jelenleg használatosaktól, így helyesebb az utóbbi időben végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodni, melyekben a jelenleg elérhető extraktumok hatását kettős-vak, placebo-kontrollált módszerrel vizsgálták.

Hivatkozik a GINA arra a Cochrane beszámolóra, amely 75 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit elemzi. A vizsgálat megállapítja, hogy az allergén-specifikus immunterápia csökkentette az asztma tüneti pontszámokat, az asztmás tünetek számát és csökkentette a gyógyszerigényt. Hasonló, szerényebb értékelést kapott a szublingvális immunterápia is. Egy vizsgálat – PAT study, *Allergy* 2007; 62 (8): 943-8 – eredményeire hivatkozva ismerteti a GINA az allergén-specifikus immunterápia hosszú távú eredményeit, miszerint gyermekkorban képes megakadályozni az asztma kialakulását pollenallergia okozta rhinoconjunctivitisben szenvedő betegeknél. A PAT vizsgálat értékét azonban csökkenti a nyílt elrendezés és a placebo-kontroll hiánya.

A Brit Asztma Terápiás Ajánlás a szublingvális immunterápiával kapcsolatban úgy foglal állást, hogy használata a klinikai praxisban asztma esetén jelenleg nem javasolt.

A hazai asztma terápiás ajánlás, mely a GINA alapján íródott, hangsúlyozza a klinikailag is igazolható allergia fennállását, egyetlen allergén oki szerepét, amelynek az eliminációja a beteg környezetéből nem oldható meg, és a szokásos gyógyszeres terápiával – beleértve az inhalált szteroidokat is – nem kontrollálható asztmát.

Méh- és darázméreg allergia

A méh- és darázméreg allergia súlyos formája a specifikus immunterápia abszolút indikációját képezi. A kérdéssel részletesen a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium az Allergológiai krízisállapotok diagnosztikája és kezelése című szakmai protokollja foglalkozik.

Ellátási algoritmus

A SCIT és a SLIT alkalmazása során célszerű a gyári előírásokat betartani és a kezelés menetét az alapján elkezdni. A kezelőorvos eltérhet a gyári ajánlástól, és kialakíthatja a beteg számára optimális kezelési sémát. A beteg a kezelés menetrendjéről írásban is kapjon információt.

Néhány kiemelt tennivaló specifikus immunterápia során

Asztmás beteg szisztémás immunterápiája esetén minden korosztályban indokolt az injekció beadását megelőzően végzett légzésfunkciós vizsgálat.

70% alatti FEV₁ értéknél – ami elégtelen gyógyszeres kezelés, rossz terápiás adherencia miatt vagy más okból, például hirtelen nagy allergénterhelés miatt ideiglenesen bekövetkezhet – az injekció beadását el kell halasztani. A tünetmentes állapot elérése után újra kell értékelni a beteg aktuális és várható jövőbeli állapotát az immunterápia folytatása céljából.

Ugyancsak halasztani kell a szisztémás kezelést lázas akut légúti (vagy egyéb lokalizációjú) infekció, különösen rhinitis, rhinosinusitis, bronchitis esetén annak gyógyulásáig. Mérlegelni kell a halasztást vagy az adag csökkentését a korábbi kezelés során észlelt mellékhatások esetén. Ez utóbbiaknál a gyártó utasításainak figyelembevétele szükséges a terápia folytatásának kérdésében, részleteiben.

Az immunterápiát kizárólag egyetlen beteg (és esetleg hozzátartozója) jelenlétében lehet végezni, csoportosan nem.

Az allergén-specifikus immunterápia indikációjának feltétele a kérdéses allergén klinikai relevanciája. A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák pozitívításával és/vagy a specifikus IgE szérum meghatározások legalább 2. RAST osztályú eredményével kell bizonyítani.

Anafilaxia szubkután immunterápia esetén

Azoknál a betegeknél fejlődik ki szubkután immunterápia során nagyobb valószínűséggel anafilaxiás reakció, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba vagy magas specifikus IgE koncentráció szerepel az anamnézisben, vagy már az immunterápia megkezdésekor adverz reakció alakul ki.

A kezelés hatásának leérése

Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz-IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás leéréseire nem alkalmasak, meghatározásuk az allergén-specifikus immunterápia hatékonyságának igazolására nem célszerű, ezért nem javasolható a vizsgálatok finanszírozása sem.

Rovarméreg-allergia

A diagnosztika alapja a kórelőzmény, a kórlefolyás és a specifikus IgE kimutatása bőrpróbával vagy RAST ekvivalens vizsgálattal. Súlyos szisztémás reakciót mutató betegnél a pozitív RAST vagy bőrpróba a specifikus immunterápia abszolút indikációját jelenti. A kezelés befejezése a venommal végzett prick teszt és/vagy a méreg-specifikus IgE (nem IgG) vizsgálat eredményének javulásától (negativitás vagy a koncentráció csökkenése) függ.

Indikációs szempontok

Allergén-specifikus immunterápia a következő allergénekkal rendelhető:

- parlagfű és/vagy fekete üröm
- fűkeverék vagy egyes komponensei
- gabonafélék pollenje
- nyírpollen
- atka vagy atka keverék
- macskaszőr és epitel
- rovarméreg.

Klinikai relevancia

A szenibilizáltságon kívül valamennyi allergén vonatkozásában a klinikai relevanciának is világosan ki kell tűnnie. A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák és/vagy a szérum specifikus IgE összhangjának igazolásával kell alátámasztani.

Az allergén-specifikus immunterápiára alkalmas betegnek legfeljebb három eltérő, de klinikailag releváns szenitizáltsága lehet, ezek közül a legsúlyosabb tüneteket kiváltó a legalkalmasabb az immunterápiára.

Többes szenitizáltság

- Amennyiben olyan többes szenitizáltság áll fenn, melyből az egyik rovarméreg által kiváltott, akkor a terápiát a rovarméreg-specifikus immunterápiával kell kezdeni.

- Párhuzamosan kétféle specifikus immunterápia (pl. pázsitfüvek és parlagfű) nem kezdhető, még a beadások időbeli szétválasztása mellett sem.
 - Az első allergén-specifikus immunterápia második évében újabb immunterápia bevezetésének, vagy szezonális allergénnel megkezdett immunterápia után, a pollenszezon befejeződését követően perenniális allergénnel kezdett további immunterápiának nincs akadálya, amennyiben valamennyi indikációs feltétel teljesül. (A párhuzamos allergén-specifikus immunterápia többek között azért sem indokolt, mert költséghatékonysága a farmakoterápiával szemben elfogadhatatlanul alacsony lehet.)

Szemtünetek, bőrtünetek

Az allergiás szemtünet önmagában nem képez immunterápiás indikációt, és atópiás bőrtüneteken kívül légúti allergiás tünetek nélküli betegeket sem kezelnek immunterápiával, bár a helyesen indikált és végzett immunterápia során ezeknek a tüneteknek a javulása is várható.

Terhesség

Terhességben új terápiát nem szabad kezdeni, a már folyamatban lévő változatlanul folytatható.

Életkor

- Az allergén-specifikus immunterápia megkezdésének alsó korhatára a beteg betöltött 5. életéve.
- A korábban az immunterápia kezdésére megadott felső korhatár (50 év) az újabb állásfoglalások szerint nem indokolt. Kétségtelen azonban, hogy idősebb korban a tünetek általában enyhülni szoktak, és az immunválasz csökkenése miatt az immunterápia eredményessége is elmaradhat a várttól.
- 5 évesnél fiatalabb gyermeknél is lehet immunterápiát kezdeményezni, amennyiben a rendelkezésre álló egyéb gyógyszerekkel nem biztosítható a beteg megfelelő életminősége. Különleges esetben, rovarméreg-allergia kapcsán jöhet szóba az immunterápia alkalmazása 5 évnél fiatalabb gyermeknél, ha a kezelés elmaradása nagyobb veszélyt jelent, mint annak bevezetése.

Szezonális szempontok

A parenterális pollen-specifikus immunterápiát az adott pollen szezonjának várható kezdetét megelőző 90. nap körül kell elkezdeni. A konkrét pollen pollinációs csúcsidejében a parenterális specifikus immunterápia szüneteltetendő vagy a dózist csökkenteni kell.

A szublingvális immunterápia változatlan adagban a pollenszezon alatt is folytatható, de a fenntartó adagot az aktuális pollen átlagos megjelenési idejére el kell érni.

A SIT-SCIT mellékhatásai

A mellékhatások gyakorisága 1–12% közötti. A tünetek 90%-ban 30 percen belül lépnek fel, ezért a 60 perces megfigyelés teljes biztonságot nyújt. A mellékhatások 2., 3. és 4. súlyossági fokozata esetén im. adrenalin adása kötelező!

Anafilaxiás reakció azoknál a betegeknél fejlődik ki nagyobb valószínűséggel, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba, magas specifikus IgE titer szerepel az anamnézisben vagy már az immunterápia megkezdésekor adverz reakció alakul ki.

Biztonságosság és hatékonyság

A hagyományos specifikus immunterápia biztonságossága

A specifikus immunterápia szerepének növekedését két fő tényező korlátozhatja az asztma és az allergiás rhinitis kezelésében, melyek közül az egyik, nagyon fontos a biztonság kérdése.

Nagyon vitatható, hogy a magas rizikójú asztmás betegek alkalmasak-e specifikus immunterápiára, melyet csak akkor lehet alkalmazni, ha az allergiás állapot stabil és a beteg együttműködése kitűnő. A specifikus immunterápia széles körben való használatának második fő korlátja a megfelelő gyakorlattal rendelkező, szakképzett személyzet hiánya.

A szublingvális immunterápia biztonságossága

A szublingvális immunterápiánál a biztonságosság elsődleges szempont, mert a kezelés a beteg által, a beteg otthonában történik. Klinikai és gyógyszerfelügyeleti vizsgálatok bizonyítják, hogy nagyon alacsony a szisztémás mellékha-

tás gyakorisága, életet veszélyeztető eset nem fordult elő. Helyi mellékhatások, az ajak, a nyelv alatti terület és a szájpad viszketése és duzzanata előfordulhatnak. Általában jól tolerálhatók megfelelő gyógyszereléssel, esetleg az allergéndózis csökkentését igényelhetik, és visszafejlődnek a folyamatos kezelés mellett.

A szublingvális immunterápiát gyermekek és felnőttek egyaránt tolerálják. A betegek ellenőrzését a mellékhatások enyhességére és alacsony gyakoriságára (3–8% között) tekintettel csökkenteni lehet a bevezető és a fenntartó kezelés során is.

Hatásosság és hatékonyság

A hatás le mérésére jelenleg három paraméter alkalmazható:

1. az allergén-specifikus immunterápiá indikációjának megfelelő allergiás betegség tüneteinek tartós, kifejezett csökkenése;
2. a beteg életminőségének tartós, kifejezett javulása;
3. a farmakoterápiás igény jelentős csökkenése már a specifikus immunterápiá első évének végétől.

Ezeket a paramétereket már egyetlen éven át folyamatosan végzett kezelés esetén meg lehet határozni. Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz-IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás le mérésére nem alkalmasak, meghatározásuk a specifikus immunterápiá hatékonyságának igazolására nem célszerű.

A hatásosság megítéléséhez elég a beteg és a kezelőorvos rögzített pozitív véleménye a tünetek enyhüléséről, az életminőség javulásáról.

A hatékonyság megítéléséhez a gyógyszerfogyás adatai, valamint az esetleges, allergia miatti hospitalizációk adatai, illetve a rendkívüli sürgősségi ellátás(ok) adatai is szükségesek.

A specifikus immunterápiá hatásosságának megítéléséhez legalább 3 terápiás év szükséges. Egy év után is változatlanul fennálló tünetek vagy a tünetek rosszabbodása esetén mérlegelni kell a kezelés korábbi befejezését.

A specifikus immunterápiá legfeljebb három összefüggő évig folytatandó ugyanannál a betegnél ugyanazzal az allergénnel (allergénnel). Nemzetközi adatok szerint a hatás erőssége és tartóssága ezt követően már alig növekszik, a költséghatékonyság ezzel szemben kifejezetten romlik.

A szubkután immunterápiá klinikai hatékonyságát számos klinikai vizsgálat igazolta (I.b szintű evidencia nyírfa- és fűpollen allergia esetében), azonban itt számolni kell a szisztémás mellékhatások, így anafilaxiás reakció kialakulásával is.

Kontraindikációk

Abszolút kontraindikációk

- súlyos immundeficiencia;
- súlyos más immunpatológiai kórkép (SLE, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis és egyéb autoimmun betegségek);
- malignus megbetegedés;
- a kezelés szokásos folyamatát megzavarni képes súlyos pszichiátriai kórkép;
- nélkülözhetetlen béta-blokkoló kezelés, bármilyen alkalmazási formában;
- súlyos asztma (optimális farmakoterápiá mellett is $FEV_1 < 70\%$);
- súlyos kardiorespiratorikus megbetegedés bármilyen formája.

Relatív kontraindikációk

- a hatásosságot kifejezetten csökkentő, erős, megszüntethetetlen trigger tényezők;

**A SIT-SCIT
mellékhatásai és
kezelésük**

Súlyosság	Tünetek	Kezelés
1. fokozat	diszkomfort érzés, hányinger fejfájás, enyhe lokális reakció	általában nem igényel kezelést
2. fokozat	enyhe rhinitis asztmás tünetek (PEF>60%) súlyosabb lokális reakció	lokális vagy orális anti-hisztamin lokális gyulladáscsökkentő szteroid kezelés vagy asztmás tünet esetén béta-2 agonista inhaláció
3. fokozat	életet nem veszélyeztető szisztémás reakciók urtikária, súlyos asztmás tünetek (PEF<60%)	jól reagálnak tüneti kezelésre – adrenalin!
4. fokozat	anafilaxia, testszerte viszketés, urtikária hörgőszűkület, vérnyomásesés tachycardia, tudatbeszűkülés	intenzív kezelés szükséges addig is adrenalin adandó

- a beteg együttműködési készségének olyan fokú hiánya, amely a hosszú távú kezelés eredményességét megkérdőjelezi.

Gyermekkori vonatkozások

A gyermekkori immunterápia az allergológia speciális területe, az indikációt az erre képzett szakorvossal feltétlenül konzultálni kell. A rhinoconjunctivitis differenciáldiagnózisa 4-5 éves kor alatt nehéz, döntő az allergiás eredetű forma és az ismétlődő akut vírus fertőzés megkülönböztetése. A gyermekkori immunterápia alapja, hasonlóan a felnőttkorhoz, az adekvát diagnózis. A diagnosztikus elvek tekintetében nincs életkori különbség. Gyermekkorban nagyon fontos a beteg gyermek és a szülő megfelelő felvilágosítása a kezelés menetéről, a várható eredményről, reálisan felvázolva a kezeléssel járó adverz reakciókat, mert a kezelés sikerének alapja minden érintett motivációja.

A rovarméreg-allergia okozta szisztémás reakció ritka kisgyermekeknél. A rovarméreg-immunterápiát is csak szakképzett allergológus indikálhatja és végezheti. A gyermekkori immunterápia végzésére csak az vállalkozhat, aki képes az esetleges szisztémás reakciók életkor-specifikus kezelésére.

A gyermekkori immunterápia előnyei

Az allergiás betegség korai fázisában az immunterápia eredményesebben modifikálhatja a betegség természetes lefolyását, ezért hatékonyabb gyermekkorban, mint felnőttkorban.

A gyermekkori immunterápia hátrányai

A SCIT esetén elsősorban compliance problémával kell számolni, ilyen a gyermek averziója az injekciós kezeléstől, továbbá a gyakori vizitek is megterhelőek lehetnek.

A SLIT során a legfőbb hátrányt a kezelés ellenőrizetlensége jelenti. Amellett ebben az esetben is a hosszú terápia okozhat ellenérzést a gyermeknél. A SCIT a szülő számára is megterhelő, a munkából kieső napok nagy száma miatt.

A gyermekkori immunterápia hatékonysága

A SCIT randomizált vizsgálatokkal és azok metaanalízisével hatékonyan bizonyult gyermekkori allergiás asztmában (I. szint). 75 tanulmány metaanalízise alapján az immunterápia olyan asztmásoknak ajánlható, akiknél a szenzitizáció bizonyított az adott allergénnel szemben, és annak tünetkiváltó szerepe is igazolt. A korai SCIT elősegíti a poliszzenitizáció prevencióját. Az immunterápia hatékonysága az allergén-kivonat minőségétől függ.

Biztonságosság

A SCIT általánosan biztonságos asztmában is. Az előírások gyermekbetegek ellátásakor lényegében megegyeznek a felnőtteknél leírtakkal.

Asztmásoknál valószínűbb a szisztémás reakciók kialakulása, ezért a gyengén kontrollált asztma az immunterápia kontraindikációját jelenti. Amennyiben az asztma a kezelés napján labilis, az immunterápiás dózis halasztása javasolt. A kezelés adásának kritériumai a tünetmentesség és a megfelelő légzésfunkciós eredmény ($FEV_1 \geq 80\%$).

SCIT esetén előfordulhat végzetes anafilaxia, ezért gyakorlott, gyermekellátásban jártos egészségügyi szakszemélyzetre van szükség. Kizárólag olyan helyen adható, ahol azonnal elérhető a sürgősségi ellátás. Az injekció beadása után a betegnek legalább 60 percig a rendelőben kell maradni, hogy lehetőség legyen a nem kívánatos események észlelésére.

Szublingvális immunterápia gyermekkorban

Az injekciós formához kapcsolódó nehézségek gyermekkorban különösen fontossá teszik a szublingvális kezelés fejlesztését és a hatékonyság mind körültekintőbb bizonyítását. Ez meghatározza a kutatási irányokat:

- A SLIT hosszú távú vizsgálata nagy beteganyagban a kereskedelmi forgalomban elérhető allergénkivonatokkal. Ehhez jól standardizált protokollokra van szükség.
- Az allergéntabletták szerepe kisgyermek kezelésében.
- Szélesebb allergénspektrum vizsgálata. □