

# A rovarméreg-allergia diagnosztikája és kezelése

Bánkúti Beáta

Az elmúlt 20 évben nagy előrelépés történt a rovarcsípéssel kapcsolatos allergiás reakció patogenezisének megértésében, diagnosztikájában és kezelésében. A rovarméreg-allergia incidenciája 0,4-3%, de a Hymenoptera által okozott anaphylaxia halálos lehet. A diagnosztika alapja a kórelőzmény és a specifikus IgE kimutatása bőrpróbával vagy RAST vizsgálattal. Súlyos szisztémás reakciót mutató betegnél a pozitív RAST vagy bőrpróba a specifikus immunterápia (VIT) abszolút indikációját jelenti. Az immunterápia mérsékli a következő csípéskor bekövetkező, életet veszélyeztető szisztémás reakció kockázatát. A kezelést legalább három-öt évig kell végezni, ez hozzávetőleg 90%-os védetség eredményez.

**rovarméreg-túlérzékenység,  
méregspecifikus ellenanyag,  
venom immunterápia (VIT)**

## DIAGNOSIS AND THERAPY OF INSECT STING ALLERGY

Over the past 20 years great progress has been made in understanding the pathogenesis, diagnosis and treatment of allergic reactions caused by insect stings. The incidence of insect sting allergy in a general population is about 0.4-3% but anaphylaxis to Hymenoptera venom can be fatal. The diagnosis of venom allergy is based on the history suggesting an allergic reaction and on the demonstration of the persistence of specific IgE antibody either by skin tests or RAST. Patients who had a severe allergic reaction and has positive venom skin test or RAST result should be advised to receive venom immunotherapy (VIT). The risk for subsequent life-threatening systemic sting reactions can be significantly reduced with VIT. VIT should be continued for at least 3 to 5 years and provides about 90 % protection from insect sting anaphylaxis.

**insect sting allergy,  
venom specific antibody,  
venom immunotherapy (VIT)**

dr. Bánkúti Beáta (levelezési cím/correspondence): Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Asthma Ambulancia/National Korányi Institute of Tuberculosis and Pulmonology, Asthma Outpatient Clinic, 1529 Budapest, Pihenő u. 1.

Érkezett: 2003. június 5. Elfogadva: 2003. július 21.

**N**apjainkban az allergia egyre nagyobb társadalmi problémát jelent a betegek számának folyamatos növekedése miatt. Európában jelenleg 100 ember közül csaknem 25 szenved valamilyen allergiás betegségben. Ezen belül a szisztémás reakcióval járó rovarméreg-túlérzékenység incidenciája viszonylag alacsony ugyan – hozzávetőleg 0,4–3% –, azonban a többi allergiás megbetegedéshez képest sokkal súlyosabb állapotot idézhet elő. Az Amerikai Egyesült Államokban évente körülbelül 40 haláleset következik be rovarcsípés által előidézett anaphylaxia miatt (1).

Az elmúlt húsz évben nagy fejlődés ment végbe a ro-

varcsípéssel kapcsolatos allergiás reakció patogenezisének megértésében, diagnosztikájában és kezelésében.

Hazánkban a hártványsszárnyúak (*Hymenoptera*) közé tartozó méhek (*Apis mellifera*) és darazsak (*Vespa* és *Vespa* genus) válhatnak ki allergiás reakciót. Európában a mediterrán vidékeken a *Polistes* genus, egyebütt ritkán más vespidek (*Dolichovespula* species), valamint a poszméhek (*Bombus* species) is okozhatnak túlérzékenységet (2). Megjegyzendő, hogy az angol nyelvű irodalomban különbséget tesznek az európai, illetve amerikai elnevezések között (1. táblázat).

Komoly problémát jelent az a tény, hogy nincsenek

1. TÁBLÁZAT

| Az allergiát okozó darázsajok (2) |           |                    |            |
|-----------------------------------|-----------|--------------------|------------|
| Latin név                         | Angol név |                    | Magyar név |
|                                   | Európában | USA-ban            |            |
| Vespula                           | wasp      | yellow jacket      | darázs     |
| Dolicho-<br>vespula               | wasp      | hornet             | darázs     |
| Vespa                             | hornet    | European<br>hornet | lódarázs   |
| Polistes                          | wasp      | wasp               | darázs     |

prediktív adatok a veszélyeztetettek kimutatására, tehát nem jósolható meg, hogy kik a rovarméreg-allergia jelöltjei. A betegek 30-40%-a atópiás, vagyis esetükben egyidejűleg más allergiás betegség – például szénanátha – is fennáll (3).

A rovarméreg-túlérzékenység a többi allergiás megbetegedéshez képest sokkal súlyosabb állapotot idézhet elő.

Az allergiás folyamat hátterében I. típusú túlérzékenységi reakció áll. Ennek során a beteg szervezetében mérge-specifikus IgE termelődik. A természetes „nyers” méh-, illetve darázméreg számos aktív alkotórészből tevődik össze: lokális vazóaktív komponenseket – hisztamint, noradrenalin, dopamin, szerotonint –, valamint különböző peptidokat (például kinineket) tartalmaz; ezeknek nincsen allergenitása, de lehet biológiai hatása. Ezzel szemben az enzimek – foszfolipáz A<sub>2</sub>, illetve foszfolipáz

A+B, hialuronidáz, savanyú foszfatáz – és a nagyobb molekulatömegű peptidok – mellitin, hemolizin – allergenitása nagy. Csípést követően a szervezet szenzitizálódik, ekkor megindul a mérge-specifikus IgE képzése. Az egyidejűleg elszenvedett többszörös csípés hatására jelentősen nő az érzékennyé válás lehetősége (3).

A leggyakoribb klinikai tünet a nagy helyi reakció, ennek gyakorisága 2–19%. Típusos esetben az azonnali szisztémás reakció a csípést követően 2–30 percen belül kezdődik a szenzitizálódott egyénben.

2. TÁBLÁZAT

| A tünetek Mueller-féle súlyossági stádiumai  |
|--|
| 0. stádium: nagy helyi reakció: a duzzanat >10 cm, több mint 24 óráig.   |
| 1. stádium: generalizált urticaria, pruritus, hányinger, szorongás.  |
| 2. stádium: a fenti két stádium bármelyik tünete, valamint a következők közül kettő: angioedema, mellkasi szorítás, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, szédülés.                                     |
| 3. stádium: a fenti három stádium bármelyik tünete, valamint a következők közül bármelyik: légszomj, stridor, dysarthria, rekedtség, gyengeség, kábultság, halálfélelem.                           |
| 4. stádium: a fentiek közül bármelyik tünet, valamint a következők közül kettő: vérnyomásesés, collapsus, eszméletvesztés, incontinentia urinae et alvi, cyanosis, légzésleállás, keringésleállás. |

A Mueller-féle klasszifikáció alapján öt súlyossági fokozatot különböztetünk meg a tünetekben (4) (2. táblázat).

A rovarméreg-allergia természetes lefolyását elemezve megállapítható, hogy:

- a szisztémás reakciót mutató betegek az előző csípést általában tünetmentesen viselik;
- az első újracsípéskor a szisztémás reakció valószínűsége gyermekeknél 40%, felnőtteknél 75%;
- a súlyos szisztémás reakció kockázata függ az előző reakció súlyosságától: nagy helyi reakció esetén 5%, enyhe szisztémás reakció esetén 15–30%, súlyos szisztémás reakció esetén >50% a valószínűsége;
- idővel mérséklődik a szisztémás reakció kockázata, tíz évvel a megelőző csípés után körülbelül 15% a valószínűsége;
- az elhunytak nagyobb hányadánál az előző csípés nem okozott tünetet;
- nincs időbeli összefüggés az utolsó, még tolerált csípés és a következőtől kialakuló allergiás reakció között;
- önfékező folyamat, főleg fiatal korban az allergia spontán javulása várható (3).

Diagnózis

A diagnosztika alapja az anamnézis, illetve a mérge-specifikus IgE kimutatása a beteg szervezetéből.

A körelőzmény felvétele során a beteget részletesen ki kell kérdezni a csípés körülményeiről (a csípés helye, a rovar azonosítása, a tünetek fellépésének és fennállásának ideje stb.).

Szisztémás reakciót elszenvedő betegeknél a mérge-specifikus ellenanyag a szérumból (in vitro) vagy bőrpróbával (in vivo) mutatható ki. Hangsúlyozni kell, hogy a vizsgálatok elvégzésének csak akkor van értelme, ha a tünetek alapján indokolt az immunterápia, és nem áll fenn valamilyen okból ellenjavallat.

Az in vitro vizsgálatok során izotóppal (RAST: radio-allergosorbent teszt) vagy enzimmal (ELISA) jelölt anti-IgE-ellenanyagot használnak. A szakirodalomban mindkét módszert – tulajdonképpen helytelenül – általában RAST-ként említik, a továbbiakban e helyen is ezt az elnevezést használom.

A bőrpróba érzékenysége jobb, mint a RAST-é – körülbelül 90% versus 78–90% –, ezért a szakirodalomban elsődlegesen a bőrpróba elvégzését ajánlják (1, 3). Azonban tekintettel arra, hogy a bőrpróbát magával a tisztított mérgekivonattal végezzük, és így a vizsgálat során is számolni kell az anaphylaxia veszélyével, ezért hazánkban a gyakorlat az, hogy először az in vitro vizsgálatokat végezzük el, és ennek negativitása esetén kerül sor az in vivo módszerekre.

A vizsgálati leletet mindig a tünetekkel egybevetve kell értékelni, mivel negatív anamnézis mellett is körülbelül 10–20%-ban kimutatható lehet a specifikus IgE.

Ugyanakkor az is megállapítható, hogy egyes betegek pozitív bőrpróbával (44–84%), vagy pozitív RAST-eredménnyel (55–76%) nem reagálnak a következő

természetes csípésre. Másrészt a negatív bőrpróbát mutató személyek 0–31%-a, illetve a negatív RAST-eredményt adó személyek 0–28%-a reagál a következő csípéskor. Ez is alátámasztja azt a tényt, hogy a diagnosztikus vizsgálatoknak nincsen prediktív értéke (2).

A bőrpróbák közül először a *Prick-tesztet* kell elvégezni. A vizsgálathoz a feltételezett rovar tisztított, vizes méregkivonatát használjuk, ez lehet az immunterápiában használt vizes oldat is. A kezdő dózis töménysége 0,01 µg/ml; ezt a pozitivitásig vagy 100 µg/ml dóziséig kell emelni. Negatív kontrollhoz hasonlítva a kétkeresztes pozitívítás már elfogadható. Ha a csípéskor nem sikerült a rovart azonosítani, darázs- és méhméreggel egyaránt el kell végezni a tesztet. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a keresztreaktivitás lehetőségét, amely a vespidek között (darázs-lódarázs) gyakori. A méhek és a darazsak között ritkábban, de szintén előfordulhat keresztreakció (1).

Ha a Prick-teszt negatív, akkor *intracutan próba* végzendő. Minden hígításból 0,02 ml-t kell beadni, a kezdő dózis 0,001 µg/ml. Korábbi megfigyelések alapján a specifikus és nem specifikus irritatív hatást 0,1 és 1 µg/ml töménységű oldatnál írták le, vagyis 1 µg/ml-nél óvatosságot ajánlottak a reakció pozitivitása esetén azt a specifikus IgE jelenlétének tulajdonítani (3). Az újabb álláspont szerint egyértelmű klinikai tünetek esetén el kell végezni a bőrpróbát 1 µg/ml töménységű oldattal is (1), ez a végpont-koncentráció.

Fontos kiemelni, hogy a bőrpróba-, illetve a RAST-pozitivitás mértéke nem mutat korrelációt az allergiás reakció súlyosságával (5).

Előfordulhat, hogy a korábban szisztémás reakció mutató beteg szervezetéből egyik módszerrel sem mutatható ki specifikus IgE. Korábbi álláspont szerint ebben az esetben nem indokolt az immunterápia, de a beteget el kell látni készletli gyógyszerekkel. Az újabb ajánlások a súlyos szisztémás tünetektől szenvedőknél javasolják a vizsgálatok három hónapon belüli megismétlését. Következő csípés hiányában jelenleg még nem tisztázott, hogy később milyen időközönként érdemes újra elvégezni a vizsgálatokat (6).

Ugyanakkor negatív eredményű vizsgálatok esetén gondolni kell arra, hogy nem specifikus mechanizmus, anaphylactoid reakció révén is kialakulhatnak tünetek. Negatív bőrpróbát, de szisztémás reakciót mutató betegek között például gyakrabban észleltek rejtett mastocytosist (7).

Újabb diagnosztikus lehetőséget jelenthet a rovarméreg-allergia diagnosztikájában a mastocytaspecifikus enzim, a triptáz szintjének mérése. Súlyos sokkreakciót okozó csípést követően a betegek 30%-ánál emelkedett triptázszintet észleltek (8). Úgy vélik, a magas triptázszint rizikófaktort jelenthet súlyos – akár fatális – reakcióra.

Az irodalomban megoszlanak a vélemények az élő rovarral végzett csípéses provokációval kapcsolatban.

A módszert támogatók hasznosnak ítélik a nem kezelt betegek közül a kezelendő kiválasztásában, az immunterápia megkezdése után a terápiás hatás lemerésére, valamint az immunterápia befejezése után a védett-

ség fennállásának vizsgálatában. Emellett a rovarméreg-anaphylaxia patogenezise is tanulmányozható a vizsgálattal (9).

A módszert ellenzők elsősorban etikai kifogásokat emelnek a vizsgálattal szemben, mivel annak során anaphylaxia léphet fel – bár az irodalomban hallal végződött esetet nem említenek –, szenzitizációt okozhat, illetve fokozhatja a meglévő túlérzékenységet.

A vizsgálatot a gyakorlatban a következő módon végzik: az előzőleg 4 °C-on tárolt rovart felmelegítik. (Ezen a hőmérsékleten körülbelül négy hétig, míg szobahőmérsékleten, sötétben hozzávetőleg öt napig életképesek.) A beteg a provokáció előtt hat órán belül nem ehet, nem ihat. A rovar a beteg alkarjának extensorfelszínére kell helyezni intenzív osztályos körülmények között – branül behelyezése, vérnyomás-, pulzus- és csúcsáramlásmérés után –, majd mechanikusan ingerelni kell. A csípésnek 60 másodpercig kell tartania (addig legyen bent a fullánk a beteg bőrében). Ha ennél hamarabb szisztémás reakció alakul ki, azonnal el kell távolítani a rovar. A vizsgálat után kétórás kórházi megfigyelés szükséges (9).

Egyszeri negatív provokáció nem ad megbízható eredményt, mert az első provokált csípésre negatívan válaszolók körülbelül 20%-ánál a második csípésnél pozitívítás tapasztalható. Emiatt a provokáció kétszeri elvégzését javasolják.

A teszt további gyenge pontja, hogy kétszeri negativitás sem jelent garanciát a következő csípéskori tünetmentességre.

A megfigyelések szerint a méhekkal végzett provokáció magasabb reakciós rátát eredményez. A különbséget azzal magyarázzák, hogy természetes csípéskor a darászból változó, s általában kisebb mennyiségű méreganyag szabadul ki. A nem kezelt közötti eltérést érdekes összevetni azzal az ismert ténnyel, miszerint a specifikus immunterápiát követően végzett csípéses provokáció pozitívítása is lényeges különbséget mutat a darázs-, illetve méhméreg-túlérzékeny betegek között (8% versus 23%) (10).

A provokációs vizsgálat további hátránya, hogy a beteg reaktivitását – a méreggel szembeni szenzitizált-ságon túl – számos más tényező is befolyásolja, például: az utolsó természetes csípés óta eltelt időintervallum, fizikális vagy pszichés stressz, gyulladásos betegség fennállása stb.

## A rovarméreg-túlérzékenység kezelése

Tüneti terápia: a csípés után kialakult reakció kezelése

Nem hangsúlyozható eléggé, hogy az azonnali szisztémás allergiás reakció elsődleges gyógyszere az adrenalin! Minden, szisztémás reakciót elszenvedő beteg el

Az allergiás folyamat hátterében I. típusú túlérzékenységi reakció áll.

kell látni készenléti szettel, ez adrenalint, szteroidot és antihisztamin-tablettát tartalmaz.

Nagy helyi reakció esetén érdemes a csípés helyét 0,2–0,3 ml adrenalinnal körülinfiltrálni, emellett per os és helyileg ható antihisztamin a választandó szer.

Ha szisztémás reakciót észlelünk, a kezelés a tünetek súlyosságától függ. Az adrenalint lehetőleg a csípés helyére adjuk, így a mérég továbbterjedését is megakadályozhatjuk.

Mérsékelt súlyos szisztémás reakció esetén az adrenalinfiltráció mellett parenterális antihisztamin és 80–100 mg-nyi szteroid adandó. A bronchospasmus intravénás theophyllinnel és inhalált  $\beta$ -receptor-agonistával (például salbutamol) szüntethető meg.

Súlyos általános tünetek, anaphylaxia esetén adrenalin adandó hígítva – frakcionáltan – intravénásan, valamint antihisztamin és nagy adagban (200–250 mg) szteroid (például metilprednisolon). Emellett volumenpótlás, orrszondán keresztül oxigénkezelés (5–10 l/perc) szükséges.

Az immunterápia során észlelt szövödmények fellépése esetén a fentiekhez hasonlóan kell eljárni.

### Megelőző kezelés: specifikus immunterápia

A súlyos, szisztémás reakcióval járó rovarmérég-túlérzékenység a specifikus immunterápia (venom immunterápia, VIT) abszolút indikációját jelenti, amennyiben a szervezetből kimutatható a specifikus IgE. A betegek több mint 90%-a védetté válik ezáltal.

Védetté válik a beteg, ha egycsípésnyi mérgekivonatot tolerál. Gyógyulásról akkor beszélhetünk, ha megszűnik a mérge-specifikus IgE képzése.

A rovar teljestest-kivonatát tartalmazó első sikeres injekciós kezeléssel 1956-ban *Loveless* számolt be (11). A hetvenes években végeztek először placebóval kontrollált vizsgálatot, amelynek során 94%-os védettséget állapítottak meg, jóllehet csípéses provokáció során a betegek 64, illetve 58%-a pozitív reakciót mutatott (12). A hetvenes évek végén kimutatták, hogy a mérgekivonattal végzett immunterápia lényegesen eredményesebb, és a teljestest-kivonattal végzett kezelés nem okoz nagyobb védettséget, mint a placebo (13).

Az újracsípéskor kialakuló reakció kockázata függ a beteg életkorától és a megelőző reakció súlyosságától. Gyermekes esetekben kifejezett spontán gyógyhajlam észlelhető, az immunterápia indikációjánál ezt figyelembe kell venni. Nem indokolt venom immunterápia például gyermekeknél „csak” szisztémás bőrtünetek kialakulása esetében.

A szisztémás reakció kockázata az idő során mérséklődik, tíz évvel a megelőző csípést követően körülbelül 15%-ra csökken (3., 4. táblázat).

A  $\beta$ -receptor-blokkolókkal és ACE-gátlókkal kapcsolatban felhívom a figyelmet a következőkre: e gyógyszereket szedő betegek súlyosabb reakciót mutatnak természetes csípéskor, és a kialakult anaphylaxia terápiaezisztens lehet, az adrenalin hatástalanná válhat. Az adrenalinra nem reagáló hypotonia miatt nagy mennyiségű folyadékpótlás szükséges ilyenkor (néhány óra alatt 5-7 liter) (14).

A  $\beta$ -receptor-blokkolók hatása glükagonnal ellensúlyozható, amely pozitív inotrop és chronotrop hatást gyakorol a szívre. Ez a folyamat független a catecholaminreceptoroktól, így nem befolyásolja a  $\beta$ -adrenerg blokádot. Emellett atropin adható a bradycardia megszüntetésére (15).

Az ACE-gátlók – hasonlóan a gyógyszer mellékhatásként gyakran észlelt angiooedema, illetve köhögés patomechanizmusához – a bradikininrendszer révén befolyásolják a reakciót.

Saját betegeinknél megfigyeltük, hogy a súlyos általános tüneteket mutató, 50 év feletti betegek 30%-a részesült  $\beta$ -receptor-blokkoló kezelésben.

Ha olyan súlyos kardiológiai alapbetegség miatt kap a beteg  $\beta$ -receptor-blokkolót vagy ACE-gátlót, amely eleve ellenjavallja a specifikus immunterápiát, lehetőség szerint akkor is állítsuk át más hatóanyagú gyógyszerre a beteget, mert ezáltal is csökkenthető a következő csípéskor várható szisztémás reakció kockázata.

### 3. TÁBLÁZAT

| A venom immunoterápia indikációi             |                    |   |
|--|--------------------|---|
| A reakció típusa                             | RAST vagy bőrpróba | Immunterápia                            |
| Súlyos szisztémás reakció                    | pozitív<br>negatív | igen<br>nem                             |
| Enyhe és közepesen súlyos szisztémás reakció | pozitív<br>negatív | általában nem javasolt*<br>nem javasolt |
| Helyi reakció                                | pozitív<br>negatív | nem javasolt<br>nem javasolt            |
| Egyéb reakció                                | pozitív<br>negatív | nem javasolt<br>nem javasolt            |

\* Kivétel: ismétlődő reakciók, fokozott expozíció

### 4. TÁBLÁZAT

| A venom immunoterápia ellenjavallatai   |
|---|
| Súlyos cardiovascularis kísérő betegség (hypertonia, ritmuszavar, ISZB).<br>$\beta$ -receptor-blokkoló, ACE-gátló kezelés.<br>Súlyos malignus vagy immunbetegség.<br>Nem megfelelő betegcompliance.<br>Terhesség (a fenntartó terápia folytatható). |

### Mérge szelekció

Ha a RAST vagy a bőrpróba többféle rovar esetén pozitív eredményt ad, akkor ez vagy valódi túlérzékenység, vagy pedig keresztreaktivitás eredménye. Ez utóbbi a rovarmérgek major és minor epitópjai között fordulhat elő, és úgynevezett RAST-inhibíciós módszerrel vizsgálható. Ennek alapján megállapították, hogy a *Vespula*, *Dolichovespula* és a *Vespa* nemzetség között

erős a keresztreaktivitás, e három genus és a *Polistes* között gyengébb.

Európában a *Vespula* nemzetséghez tartozó rovarok a legelterjedtebbek, ezek okozzák az allergiás reakciók zömét. A *Polistes* nemzetség tagjai csak a mediterrán vidékeken fordulnak elő szórványosan. A nagyfokú keresztreaktivitás miatt darázméreg-túlérzékenység esetében Európában elegendő a *Vespula* venommal végezni a kezelést (2).

A vespidek és a méhek között lényegesen kisebb mértékben, de előfordulhat keresztreaktivitás. Ha a beteg a csípéskor nem tudta azonosítani a tüneteket kiváltó rovar, s a RAST és/vagy bőrpróba mind méhre, mind darázsra pozitív, akkor az esetleges keresztreaktivitás egy továbbfejlesztett módszerrel, a FEIA (fluorescence enzyme-immunoassay) inhibíciós technikával igazolható; ez esetben elegendő lehet az egyik méregkivonattal végezni a specifikus immunterápiát (16).

Ritkán előfordul, hogy a beteg egyidejűleg méh- és darázméreg-túlérzékenységben szenved; ilyenkor a venom immunoterápia mindkét méreggel indokolt.

#### *A venom immunterápia patomechanizmusa*

A kezelés célja a méreg elleni specifikus IgE-termelés megszüntetése. A többi specifikus immunterápiához hasonlóan a venom immunoterápia során is először a sIgE emelkedését, majd folyamatos csökkenését, optimális esetben eltűnését észleljük. A folyamat lényege: a Th2-túlsúlyú citokintermelődés Th1 típusú citokinválaszra kapcsolódik át. Specifikus IgG<sub>4</sub> termelődik, megváltozik a sIgG<sub>4</sub>/IgE arány. Fokozódik az IL-10-produkció, ezt kezdetben az allergénspecifikus T-sejtek, majd később a B-sejtek és a monocyták termelik. Az IL-10 a T-sejt-anergiát a CD28 kostimulációs molekula tirozinfoszforilációjának blokkolásával indítja meg. Az IL-10 citokin-gének transzkripcióját és mRNS-termelődését is gátolja. Az IL-10 hatására csökken a basophilokból a mediátorok felszabadulása (17).

Bőrbiopsziás anyagokban is kimutatták, hogy három hónapos venom immunoterápia hatására emelkedik az IL-10-protein-pozitív sejtek száma, míg szignifikánsan csökken az IL-4-mRNS és az eosinophil sejtek száma, az IL-12- és IFN- $\gamma$ -mRNS viszont nem változik. Ezek alapján azt feltételezik, hogy az IL-10-indukció független a Th1 fenotípusra átkapcsolódástól (18).

Más vizsgálatok azt igazolták, hogy a venom immunoterápia során aktiválódnak a monocyták, és nagy mennyiségben IL-12-t és TNF- $\alpha$ -t termelnek. Ezzel magyarázzák a Th2 típusú sejtek működésének gátlását (19).

A kezelés kezdetén gyorsan emelkedik a méregspecifikus IgG, majd a VIT alatt folyamatosan emelkedett marad. Először az IgG<sub>1</sub>-, majd az IgG<sub>4</sub>-emelkedés figyelhető meg (2).

Régebben az sIgG<sub>4</sub>-et úgynevezett „blokkoló” ellenanyagként képzelték, de a jelenlegi kutatások ez ellen szólnak, mivel a nyálkahártyák felszínén nagy számban

elhelyezkedő mastocytákkal hamarabb találkoznak az antigének, mint az IgG-vel, másrészt az IgG-emelkedés inkább követi, mint megelőzi a klinikai hatékonyságot. Emellett a specifikus IgG nem a kialakult védettség mértékével, hanem az alkalmazott allergén mennyiségével arányos (20).

#### *Az immunterápiában használt oldatok*

A specifikus immunterápiát tisztított és standardizált méregkivonattal kell végezni. A méregmennyiséget  $\mu\text{g/ml}$  vagy SQ egységben adják meg, 1  $\mu\text{g}$  nyers méreg=100 SQ.

A gyakorlatban vizes és depotoldatokat használnak. A vizes oldat hígítárait használhatjuk a diagnosztikában is. A depotoldatok kevesebb mellékhatást okoznak, de a vizes oldatokkal szemben nem alkalmazhatók mindegyik típusú adagolási sémában. Gyorsított kezelés csak vizes oldattal végezhető, mivel a depotoldatot egy héten belül nem szabad újra beadni.

A vizes oldat a természetes csípéshez hasonló helyzetet teremt, mivel a beadott méregmennyiség percenként belül a keringésbe jut.

Az injekciózást a beteggel egyeztetett adagolási séma alapján kell végezni. Fokozott veszélyeztettség esetén felajánlható a gyorsított módszer (5. táblázat).

A fenntartó adagnak nagyobbnak kell lennie egy természetes csípésnyi méregmennyiségnél (körülbelül 50  $\mu\text{g}$ ), de az optimális dóziszról megoszlanak a vélemények. Korábban már igazolták, hogy 50  $\mu\text{g}$  fenntartó adagnál is kiváló terápiás eredmények érhetőek el (21).

Újabban Európában és az Egyesült Államokban gyakran használnak magasabb dózisokat (100-200  $\mu\text{g}$ ), mivel megfigyelték, hogy nagyobb fenntartó adaggal szignifikánsan magasabb védettség érhető el (22).

**Hagyományos adagolás:** kezdő dózis: 0,01  $\mu\text{g}$  (1. üveg 0,1 ml), fenntartó dózis: 50–100  $\mu\text{g}$  (4. üveg 0,5–1 ml), dózisémlés: általában duplázva. A fenntartó adag az első évben négyhetente, majd a 2. évtől 6–8 hetente adandó.

**Gyorsított adagolás:** Például a kétnapos, ultragyors venom immunoterápia során két napon belül adott tíz injekcióval érik el a fenntartó adagot: 1. nap: 0,01-0,1-

Nem hangsúlyozható eléggé, hogy az azonnali szisztémás allergiás reakció elsődleges gyógyszere az adrenalin!

#### 5. TÁBLÁZAT

##### *Az immunterápiában használt oldatok adagolási sémái*

| Kezelési forma          | Adagolás                                 |
|-------------------------|--|
| Hagyományos ambuláns    | heti 1×1 adag                            |
| Csoportosított ambuláns | heti 1×3–4 adag<br>(30 perces időközben) |
| Gyorsított kórházi      | napi 4-5 adag<br>(2–3 órás időközben)    |
| Ultragyors kórházi      | 3,5–6 óra alatt 6–8 adag                 |

1-10-20-40-80 µg, 2. nap: 100–100 µg. Ezt követően a fenntartó adag szintén négy-, majd 6-8 hetente adandó be.

Goldberg vizsgálatában 160 betegnél végzett kezelés során, háromhavonta alkalmazott fenntartó adag mellett sem növekedett a mellékhatások kockázata, és a hatékonyság sem csökkent (23). Ennek ellenére a jelenleg elfogadott álláspont 6-8 hetes intervallumot ajánl. Bármelyik adagolási sémát választjuk, a kezelés időtartama minimum 3–5 év (24). Korábban folyamatos kezelést javasoltak a betegeknek életük végéig, de később igazolódott, hogy ez felesleges.

Három-öt éves immunterápia a darázsméreggel több mint 90%-os, míg a méhméreggel körülbelül 75-80%-os védettséget hoz létre. Nem ismert az oka annak, hogy miért sikeresebb a darázsméreggel végzett immunterápia. Méhméreggel végzett venom immunterápia után egy éven belül a relapszus esélye 10–17%, darázsméreggel végzett venom immunterápia után csak 0–2%. Méhméreg-túlérzékenység esetén venom immunterápia alkalmazásakor a szövődmények is sokkal gyakoribbak (2).

Golden öt éves fenntartó kezelés után végzett csípéses provokációs vizsgálatokat, és a betegek 10%-ánál tapasztalt szisztémás reakciót, de ezek kevésbé voltak súlyosak, mint az immunterápia kezdete előtt elszennvedett természetes csípés után. Bőrpróbát is végzett, ez a betegek 28%-ánál vált negatívvá az immunterápia befejezése után. A bőrtesztet kettő és négy év múlva megismételte: 56%, majd 67%-ban észlelt negatív eredményt, tehát a betegek túlérzékenysége az immunterápia befejezése után tovább csökken (25).

Megfigyelték, hogy a kezelés előtt súlyosabb reakciót elszennvedőknél a venom immunterápia után újraszípéskor nagyobb a szisztémás reakció kockázata: a gyakoriság a kezelés előtti enyhe anaphylaxia esetén 4%, míg súlyos anaphylaxia esetén 15% volt (3).

### Mellékhatások

A specifikus immunterápiát a várható szövődmények miatt csak tapasztalt allergológus végezheti, lehetőleg

intenzív osztályos háttérrel rendelkező intézményben.

A kezelés során az azonnali reakciók a leggyakoribbak, ezért az injekció beadása után kötelező a beteg 30 perces megfigyelése. Gyakoribbak a szövődmények a gyorsított kezeléseknél, a méhméreg alkalmazásánál, illetve a nagyobb méregmennyiségeknél. A tünetek hasonlóak a természetes csípésnél észleltekhöz, ezért ennek megfelelő az azonnali tüneti kezelés is.

A kezelt betegek körülbelül 20%-ánál észlelhető legalább egyszer szisztémás szövődmény (26). A dózisznövelési fázisban ez gyakoribb: az injekciók 2%-a, a fenntartó adagnál az injekciók 0,5%-a okoz mellékhatást.

A VIT során szisztémás reakciót elszennvedők között a kezelés felfüggesztése után újraszípéskor nagyobb az általános tünetek kialakulásának kockázata (27).

Nagy helyi reakció egy-egy alkalommal szinte minden betegnél előfordul, ilyenkor dózisredukció nem szükséges, a beadás előtti per os antihisztamin-bevétel csökkentheti a tünetet. Az injekció kétféle osztva, két különböző helyre is beadható.

Szubjektív szisztémás tünet – viszketés, szédülés, fejfájás, fáradtság – a betegek 5–40%-ánál előfordulhat, ilyenkor a tünetet okozó dózist kell ismétlni.

Objektív szisztémás tünetek esetén a következő injekció beadásakor két-három lépcsőt vissza kell lépni.

### A hatás monitorozása

Az immunterápia hatását a diagnózisban használt és az adott betegnél pozitív reakciót adó módszerrel kell ellenőrizni (RAST vagy bőrpróba) évente. Ha a teszt negatívvá válik, a kezelés három év után, ellenkező esetben öt év után hagyható abba. A kezelés befejezése után évente kell elvégezni az in vitro vagy in vivo tesztet.

A társadalombiztosítás 90%-os támogatást nyújt a terápiás oldatokhoz, ennek ellenére a betegnek évente több ezer forintos költséget jelent a kezelés.

Tekintettel arra, hogy 100%-os védettség nem érhető el, a beteget az immunterápia befejezése után is el kell látni készenléti gyógyszerekkel (adrenalin, szteroid, antihisztamin).

### IRODALOM

1. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter. The Joint Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5)Pt1:963-80.
2. Mueller U, Mosbech H. Position Paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI Subcommittee on Insect Venom Allergy 1993;48(14)Suppl:37-46.
3. Reisman RE. Venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(4):651-8.
4. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3.
5. van Halteren HK, van der Linden PWG, Burgers SA, Bartelink AKM. Hymenoptera sting challenge of 348 patients: Relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(5):1058-63.
6. Reisman RE. Insect sting allergy: The dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):781-2.
7. Kontou Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:353-7.
8. Mueller UR. New developments in the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124(4):447-53.
9. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position Paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51(4):216-25.
10. Mueller U, Hebling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(2):529-35.
11. Loveless MH, Fackler WR. Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy* 1956;14:347-66.
12. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299(4):157-61.
13. Reisman RE. Clinical and immunological studies of VIT. *Clin Allergy* 1979;9:167-74.
14. Jacobs RL, Rake GW, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WC, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:125-7.
15. Lieberman P. Anaphylaxis. <http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol14/lesson10.php>

16. Straumann F Double sensitisation to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venom? *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123(3):268-74.
17. Ewan P. New insight into immunological mechanism of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(4):367-74.
18. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Kay AB, Ewan PW. IL-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp VIT. *Eur J Immunol* 2001;31(12):3704-13.
19. Magnan A, Marin V, Mely L, Birnbaum J, Romanet S, Bongrand P, et al. Venom immunotherapy induces monocyte activation. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1303-9.
20. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):S712-9.
21. Reisman RE. VIT:10 years of experience with administration of single venoms and 50 mg maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1189-95.
22. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera VIT are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1027-32.
23. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance VIT administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):902-6.
24. Position statement: The discontinuation of Hymenoptera VIT (from the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Committee on Insects). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573-5.
25. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(2):579-87.
26. Mosbech H, Mueller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000;55:1005-10.
27. Reisman RE. Duration of immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831-6.



## Tudományos kvíz

1. *Penicillinre nagyfokban rezisztens (MIC ≥8 mg/l) S. pneumoniae okozta infekcióban melyik antibiotikum adása javasolt?*
    - a) Doxycyclin.
    - b) Légúti fluorokinolon.
    - c) Amoxicillin (emelt dózisban).
  2. *Melyik az a két legfontosabb baktérium, amelynek jelenlétével feltétlenül számolni kell súlyos, intenzív terápiás osztályos elhelyezést igénylő, területen kialakult pneumonia esetén?*
    - a) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.
    - b) *M. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.
    - c) *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*.
  3. *Nevezze meg a tüdőátültetés során figyelembe vett donor-recipiens egyezés legfontosabb szempontját!*
    - a) A donor és a recipiens megközelítően azonos életkorú legyen.
    - b) A donor és a recipiens azonos nemű legyen.
    - c) AB0 vércsoport és méret szerinti kompatibilitás.
    - d) AB0 és Rh vércsoport szerinti egyezés.
    - e) Donor és recipiens azonos CMV statusa.
  4. *Az alábbi betegségek közül melyik nem képezi tüdőátültetés indikációját?*
    - a) Tüdőfibrosis.
    - b) Nem kissejtes tüdőrák távoli áttét nélkül.
    - c) Primer pulmonalis hypertonia.
    - d) Cisztás fibrosis.
    - e) KALB.
  5. *Milyen hatása van a pancreatitisben alkalmazott nasojunalis táplálásnak?*
    - a) Javítja a béltraktus motilitását, de a pancreas-necrosis felülfertőződése miatt alkalmazása veszélyes lehet.
    - b) Csökkenti a bélfal kóros permeabilitását, így csökken a bakteriális transzlokáció veszélye.
    - c) A bakteriális transzlokáció csökken, hasonlóan romlik a béltraktus motilitása is.
  6. *Mekkora a rovarméreg-túlérzékenység prevalenciája?*
    - a) 25%.
    - b) 10–15%.
    - c) 0,4–3%.
  7. *Mikor indokolt a specifikus immunterápia rovarméréggel?*
    - a) Súlyos szisztémás tünetek, negatív bőrpróbával.
    - b) Nagy helyi reakció, pozitív RAST-tal.
    - c) Súlyos szisztémás tünetek, a specifikus IgE kimutatása in vivo és/vagy in vitro: pozitív.
  8. *Mikor válik gyógyulttá a beteg a specifikus immunterápia révén?*
    - a) Ha egycsípésnyi mérget tolerál a szervezet.
    - b) Egy év fenntartó kezelés után.
    - c) Ha megszűnik a mérge specifikus IgE képzése.
  9. *Az alább felsoroltak közül melyik nem javasolható a vasovagalis syncopé kezelésében?*
    - a) Midodrine.
    - b) A konyhasóbevitel csökkentése.
    - c) β-receptor-blokkolók adása.
  10. *Melyik megállapítás igaz az Európai Kardiológiai Társaság ajánlására a vasovagalis syncopés betegek gépjárművezetésének korlátozásával kapcsolatban?*
    - a) A gépjárművezetői alkalmasságnál két csoportot különböztetnek meg.
    - b) Az 1. csoport betegeinek (bevezető tünetek nélküli, súlyos, de csak egy alkalommal fellépő syncopés epizódon átesettek) nem javasolnak megszorításokat.
    - c) A 2. csoportba tartozóknál az enyhe tünetekkel járó, egyszeri syncopés epizódon átesett betegeknek is a vezetés felfüggesztését és alapos kivizsgálást javasolnak.
  11. *Az alvási apnoe mely típusa hozható összefüggésbe a gastrooesophagealis reflux betegséggel?*
    - a) Centrális.
    - b) Obstruktív.
    - c) Kevert.
  12. *Obstruktív alvási apnoében szenvedő betegnél ajánlott-e gastroenterológiai vizsgálatot végezni?*
    - a) Nem, mert az adekvát terápiát az nCPAP jelenti.
    - b) Csak abban az esetben, ha refluxra utaló panaszai vannak.
    - c) Mindenképpen ajánlott, mivel a betegek 4/5-énél reflux igazolható.
- Tisztelt Olvasóink!*  
 A Tudományos kvíz megfejtését telefaxon (06-1-316-9600), levélben (Literatura Medica Kiadó, 1539, Budapest, Pf. 603) vagy vevőszolgálatunk e-mail címére (lam@lam.hu) küldjék, nevük és címük pontos feltüntetésével.  
 Beküldési határidő: 2003. október 8. A helyes megfejtők között egy értékes könyvet sorsolunk ki. A nyertest értesítjük, a jutalomkönyvet postán küldjük el.  
 A megfejtéshez sok sikert kívánunk!  
 Az 5. számban megjelent tudományos kvíz megfejtése: 1.c, 2.a, 3.b, 4.c, 5.a, 6.b, 7.c, 8.c.  
 Nyertesünk: dr. Juronics Katalin, Kaposvár. Gratulálunk!