

Immunterápiás lehetőségek jelene, jövője

Present and future possibilities of immunotherapy

FÁBOS BEÁTA DR.

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

Az allergén-specifikus immunterápia vagy deszenzitizáció ma már nem vitatott terápia az allergiás betegek ellátásában. A klinikai hatékonyság egy jól definiált immunológiai mechanizmuson alapul, amely elősegíti a szabályozó Treg-sejtek aktiválódását és csökkenti az allergének által kiváltott immunválaszt. A klinikai javallatok jól dokumentáltak, ma már abszolút indikációja van a darázs- és méhméreg injekciós immunterápiának, mely rendkívül hatékony, és azoknál a betegeknél érdemes megfontolni, akiknél súlyos, szisztémás tünetek jelentkeznek csípést követően. A légúti allergiák esetén (allergiás rhinoconjunctivitis és/vagy allergiás asztma) pollen és poratka szenzibilizáció esetén orális és subcután immunterápia ajánlható súlyos allergiás tünetek jelentkezésekor, amennyiben az allergén nem elkerülhető, ill. a gyógyszeres terápia nem tudja kontrolálni az allergiás tüneteket. Osztályunkon 2007-től vannak meg az allergológiai tevékenységhez szükséges személyi, és tárgyi feltételek, melyek lehetővé tették az immunterápia gyakorlását. A szerzők ismertetik a mindennapi allergológiai gyakorlatban alkalmazott deszenzibilizációs módokat, valamint áttekintik a még kutatási fázisban lévő immunterápiás lehetőségeket is.

Kulcsszavak:

**allergén specifikus immunterápia –
deszenzitizáció – deszenzibilizáció – venom
– immunterápia – orális immunterápia –
anaphylaxis**

SUMMARY

Our department has had the personal and substantial conditions necessary for allergological activity since 2007. Allergen-specific immunotherapy or desensitization as an extremely effective therapy is accepted for the treatment of patients with allergic diseases. Clinical efficacy is based on well-defined immunological mechanism that promotes the activation of regulatory Treg cells and reduces the immune response induced by allergens. The clinical indications are well documented. Wasp and bee venom injection immunotherapy in case of severe, systemic symptoms after exposure is absolutely indicated.

In case of respiratory allergies (allergic rhinoconjunctivitis and/or allergic asthma), pollen and dust mite sensitization, oral and subcutaneous immunotherapy is recommended if clinical symptoms are severe or the allergen can not be avoided or drug therapy is not able to control allergy's symptoms. The authors describe the desensitization methods used in their everyday practice, as well as review on the immunotherapies that are still in research phase.

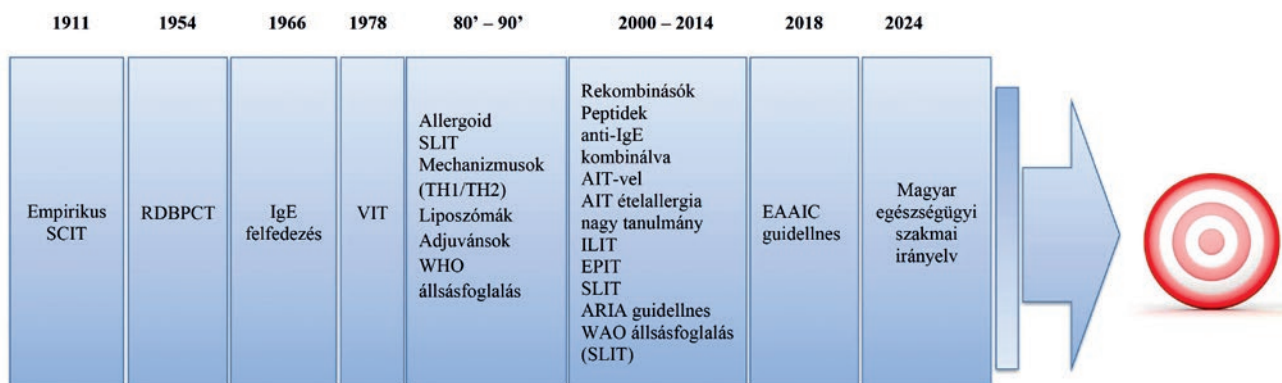
Key words:

**allergen-specific immunotherapy –
desensitization – desensitization – venom
– immunotherapy – oral immunotherapy –
anaphylaxis**

Rövidítések jegyzéke:

AIT Allergén specifikus immunterápia
SCIT Subcután immunterápia
RDPBCT Random, kettős vak, placebo-kontrollos próba
VIT Venom immunterápia
SLIT Sublinguális immunterápia
ILIT Intralymphaticus immunterápia
EPIT Epikután immunterápia
HDM Házipor atka
FA-AIT Ételallergia allergén immunterápiája
OIT Orális immunterápia

A WHO szerint az allergia jelenleg a harmadik helyen áll a leggyakoribb krónikus betegségek listáján, és a civilizáció egyik súlyos fenyegetését jelenti (1, 2). Ez a betegségek heterogén csoportja, beleértve a bronchiális asztmát, az allergiás rhinitist, az ételallergiát és az atópiás dermatitist. Az IgE-függő atópiás betegségek a legkritikusabb csoportba tartoznak, amelyek nem megfelelő immunválaszt eredményeznek az ismert és potenciálisan ártalmatlan allergénekre.



1. ábra

Mérföldkövek az allergén immunterápia történetében. AIT, allergén immunterápia; EPIT, Epicutan ImmunoTherapy; FDA, Élelmiszer- és gyógyszeradminisztráció; IgE, immunglobulin E; ILIT, intralimfatikus immunterápia; RDBPCT, véletlenszerű, kettős vak, placebo-kontrollos próba; SCIT, Subcutaneous ImmunoTherapy; SLIT, Szublingvális Immunterápia; Th, T-sejtek segítő; VIT, Venom Allergen ImmunoTherapy; WAO, Allergia Világszervezet; WHO, Egészségügyi Világszervezet

Allergén specifikus immunterápia (AIT):

Az AIT az I.-es típusú allergiás betegségek oki kezelése szolgál, mint az allergiás rhinoconjunctivitis, athma bronchiale, gyerekek étel allergiája, hymenoptera csípés anafilaxia. A kezelés során a releváns allergéneket fokozatosan növekvő mennyiségben, vagy monodózis formájában visszaadjuk a szervezetbe. A kezelés célja az allergének által kiváltott tünetek csökkentése, hosszú távú kiújulás megelőzése. Jelenleg ez az egyetlen azonosított, bizonyítottan hatékony betegség módosító beavatkozás (3). Az allergén beadása jelenleg többnyire subcutan injekcióval vagy szublingvális beadással történik, mindkét módszer már alaposan tanulmányozott, és széles körben elterjedt módszer az allergológiai gyakorlatban, hiszen az AIT tényleges születési éve 1911, amikor Leonhard Noon a *Lancet* folyóiratban bemutatott egy tanulmányt a hígított pollen kivonat szubkután alkalmazásáról az allergiás rhinoconjunctivitis kezelésére. Figyelemre méltó, hogy az eljárást magán tesztelte (4).

Ezen módszereknek megvannak az előnyei, hátrányai, így folyamatos az igény újabb módszerek fejlesztésére, biomarkerek ismeretére, mellyel a kezelés hatékonyságát lehet lemérni. Az immunterápia fejlődése várhatóan az allergén bejuttatási módok, az allergén származékok, módosított allergének, valamint a biológiai szerekekkel történő kiegészítése tekintetében következik be (1. ábra).

Az AIT hatásmechanizmusa, prediktív biomarkerek

Az AIT több immunológiai úton működik (5). A hatásmechanizmusok közé tartozik a hízósejtek és a bazofilek nagyon korai deszenzitizációjának kiváltása (6); specifikus szabályozó T és szabályozó B sejt válaszok generálása (7); az allergénspecifikus IgE, IgG4 és IgA szabályozása (8); az effektor sejtek számának és aktivitásának csökkenése a célszervek nyálkahártyájában, beleértve a hízósej-

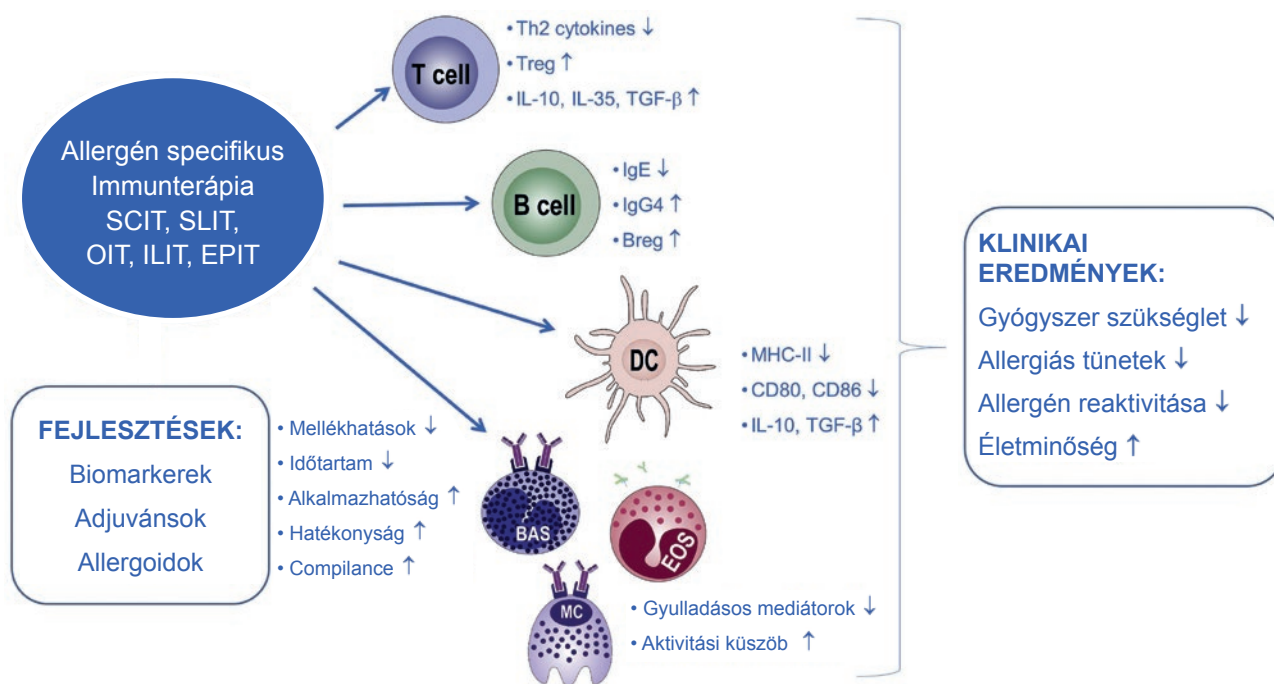
teket, a bazofileket, az eozinofileket és a 2-es típusú veszületett limfoid sejteket és csökken a keringésben lévő bazofilek aktivitása (9) (2. ábra).

A hatékony AIT mechanizmusának részletes ismerete azonban még mindig hiányzik. Továbbá nem világos, hogy a megváltozott hosszú távú memória a T-sejt vagy a B-sejtben található-e. A tolerancia indukciójának és perszisztenciájának hátterében álló mechanizmusok megértése kulcsfontosságú az egyénre szabott új és hatékonyabb stratégiák azonosítása, valamint a klinikai válasz prediktív biomarkereinek megállapítása szempontjából. Eddig számos biomarkert vizsgáltak: IgE [total IgE, specifikus IgE (sIgE) és sIgE/Total IgE arány]; IgG-alosztályok (sIgG1, sIgG4, sIgE/IgG4 arány); szérum inhibitor aktivitás az IgE-re (IgE-FAB és IgE-BF); bazofil aktiválás; citokinek és kemokinek; sejtes markerek (T reg., B reg., dendritikus sejtek) és in vivo tesztek. Különösen a specifikus IgE-aktivitást (sIgE/total IgE arány) és a szérum IgE-FAB-t tekintik jelenleg potenciális biomarkereknek, és az allergén-specifikus IgG4 biomarkerként való alkalmazása javasolt a hatékonyság leméréséhez, de a gyakorlatban a mai napig nincs olyan validált és általánosan elfogadott biomarker, amely előre jelezné AIT-re adott klinikai választ (10).

Az allergológiai gyakorlatban alkalmazott AIT módszerek

Hymenoptera venom szenzibilizáció (VIT)

A *Hymenoptera* méregallergia az egyik legsúlyosabb allergiás betegség, jelentős az anafilaxiás reakció előfordulási gyakorisága, ami potenciálisan halálos kimenetelű. A klinikai kép a csípés helyén fellépő nagy lokális reakcióktól, a szisztémás reakciókig változik. Nagy lokális reakció a 10 cm-nél nagyobb átmérőjű duzzanat, amely 24 óránál tovább tart. A szisztémás reakció sú-



2. ábra

Az immunoterápia hatásmechanizmusai: Treg indukció; IL-10 és TGF-β, citokinek termelése a szabályozó dendritikus sejtek (regDC) aktivációja és az immunmoduláló célsejtek, mint B-sejtek, hízósejtek/bazofilek, amelyek az IgE termelést csökkentik az IgG4 „blokkoló antitestek” termelésével

lyossága nagyon eltérő, a közepesen súlyos, generalizált bőrtünetektől álló reakcióktól a szív- és légzőrendszert érintő súlyos, életveszélyes anafilaxiás reakciókig (11). A szisztémás reakciók prevalenciája 0,3-8,9%, anafilaxia az esetek 0,3-42,8%-ában fordul elő (12). *A Hymenoptera* méreggel szembeni anafilaxiás reakciókban szenvedő betegek esetében az egyetlen betegségmódosító kezelés az allergén-specifikus méreg immunoterápia (VIT). Az immunoterápia célja az immuntolerancia helyreállítása, a rovarcsípés utáni szisztémás allergiás reakciók megszüntetése. Az első tiszta méregkivonatot alkalmazó immunoterápiát 1974-ben hajtották végre (13), s azóta számos fejlesztés történt. Az eljárás szubkután injekciók sorozatából áll, egy kétféle eljárás, amely egy felépítési és egy fenntartó szakaszból áll. A fenntartó dózis eléréséig eltelt idő az alkalmazott protokolltól függ, mely lehet hagyományos, rush, ultra-rush vagy cluster protokoll. A felépítési szakasz a hagyományos felépítés esetén több hetet vagy hónapot is igénybe vehet, vagy csak néhány napot vagy órát rush vagy ultra-rush technika esetén (14). Az ajánlott kezdő adag 0,001 és 0,1 µg között van. A fenntartó szakaszban a szubkután injekciókat a kezelés első évében általában négyhetes időközönként, a második kezelési évben havi, a VIT harmadik és ötödik évétől pedig nyolc hetente kell alkalmazni. A betegek többsége 100 µg-os fenntartó adagot alkalmaz, bizonyos esetekben viszont szükség lehet a dózis 200 µg-ra emelésére (15). Általánosságban elmondható, hogy a *Hymenoptera* VIT biztonságos, bár egyes esetekben potenciálisan életveszélyes szisztémás reakciók is előfordulhatnak, így csak olyan helyen végezhető, ahol SBO elérhető. Osz-

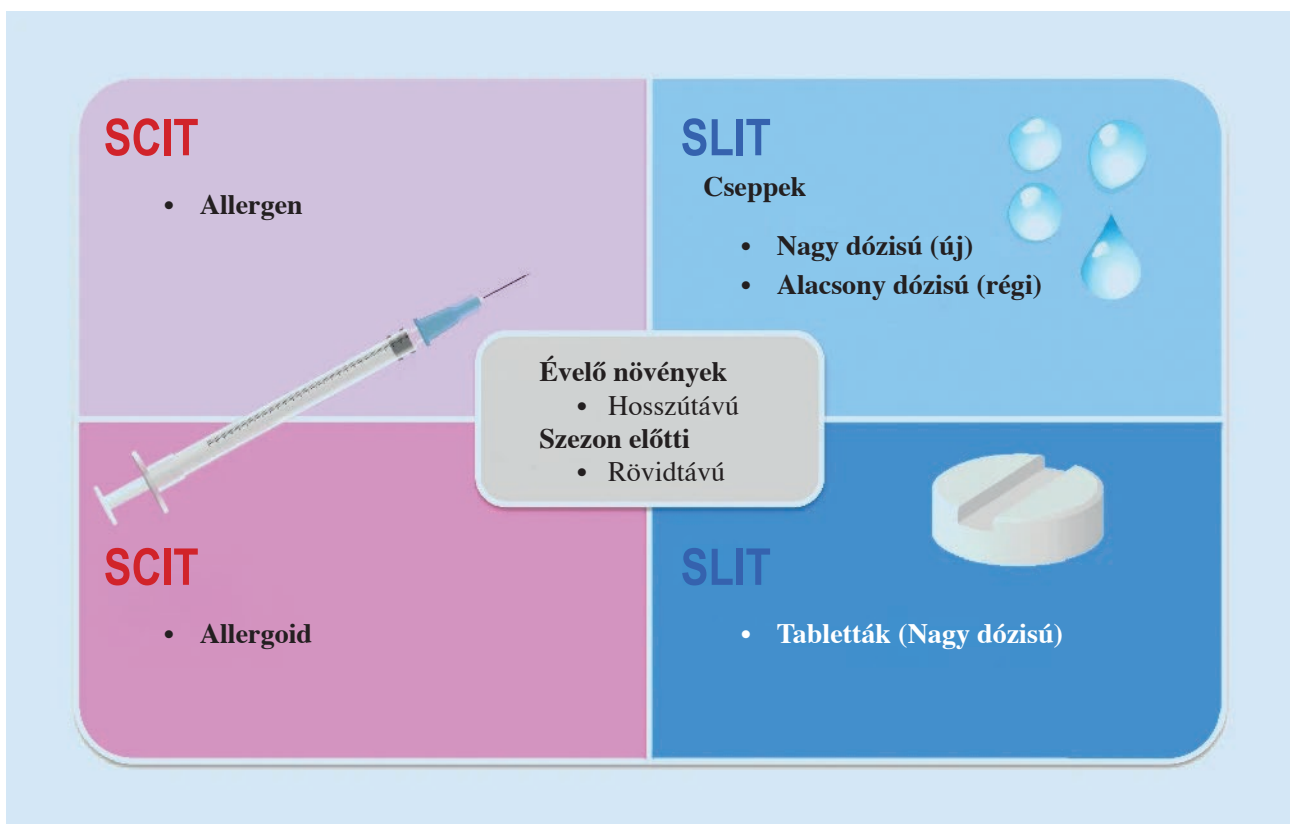
tályunkon előnybe részesítjük a rush protokollal történő felépítést, melyhez az egyénetet hospitalizáljuk, és ezzel az eljárással együtt igénylő, súlyos anaphylaxiás reakció nem volt. A jelenleg 49 immunoterápiában részesülő beteg közül 3 ízben észleltünk enyhébb allergiás reakciót, mely vénás antihisztamin adását követően rendeződött. A legújabb tanulmányban Pospischil et al. kimutatták, hogy a gyorsított VIT protokollok, nevezetesen a rush és az ultra-rush biztonságosabbak, mint a cluster protokollok, mivel kevesebb szisztémás reakciót jelentettek (16). A VIT 1970-es évek elején történt bevezetése után úgy gondolták, hogy élethosszig tartó terápiára lesz szükség. Később bebizonyosodott, hogy a betegek többségénél a VIT biztonságosan leállítható három-öt éves kezelés után. A kezelés hatékonysága a méhméreggel kezelt betegek 77-84%-ánál, a darázs méreggel kezelt betegek 91-96%-ánál bizonyult hatásosnak (17). Az aero- és élelmiszer-immunoterápiákkal ellentétben a VIT során kialakult immuntolerancia a kezelés abbahagyása után is élethosszig tartónak tekinthető (18). Mivel a terápia nyomon követésére és a hatékonyság értékelésére még nincs biomarker, a mai napig a kontrollált csípés jelenti a klinikai védetség aranystandardját (19). Bizonyos esetekben a VIT-t nem szabad abbahagyni, mint az emelkedett bazális szérumszint triptázzal és *KIT D816V* mutációval rendelkező egyéneknél, itt egész életen át tart a kezelés (20).

Aeroallergén deszenzibilizáció (SCIT/SLIT)

Az allergén specifikus immunoterápia szintén egy nagyon hatékony terápiás lehetőség allergiás rhinitisben/

rhino-conjunctivitisben szenvedő betegek esetén, allergiás asztmával vagy anélkül. Az első placebo-kontrollos vizsgálat SCIT-vel kapcsolatban 1954-ben történt, ezt követte az első SLIT vizsgálat 1986-ban. Mindkét vizsgálatban az allergiás légúti betegségekben szenvedő betegekre összpontosítottak. A kezelés megkezdése előtt nagyon fontos a klinikailag releváns inhalációs allergének kimutatása, a specifikus IgE-szenzitizáció bizonyítékával (21) ebben nyújtanak segítséget a ma már elérhető komponens alapú diagnosztikai módszerek. Ezen terápia elsősorban annak az egyénnek ajánlható, akinek közepesen súlyos, vagy súlyos légúti allergiás tünetei jelentkeznek, mely a szokásos napi tevékenységét zavarja, vagy alvásában gátolja, ill. a szokásos gyógyszeres terápiával betegsége nem kontrolálható. Az allergén-specifikus immunterápia hatékonysága és eredményessége a kiváltó allergének megfelelő azonosításától függ. A jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy mind a SCIT, mind a SLIT hatékony, a légúti tünetek csökkenésével és gyógyszerhasználattal jár. Számos tényező befolyásolhatja az AIT hatékonyságát, mint a poliszzenzitizáció, egyidejűleg fennálló asztma. Az allergénekhez kapcsolódó tényező, mint például: az allergénkivonatok szabványosítása, a SLIT készítmény és az allergén keverékek összetétele (egyes enzimatiszus aktivitású allergének, mint például a HDM, befolyásolhatják a SLIT cseppek hatékonyságát).

A mindennapi allergológiai gyakorlatban, mivel hatékonysági adatok alapján nem lehet különbséget tenni a két immunterápiás forma között, a SLIT a preferált kezelés, mivel kényelmes és biztonságos a beteg számára, otthonában saját maga alkalmazza, orvos-beteg kapcsolat csak a szer indítása, ill. a készítmény felírása során történik. Mellékhatás profil is kedvező, ritkán és enyhe mellékhatásokkal kell számolnunk alkalmazásuk mellett, mint pl. helyi reakciók (szájviszketés, torok irritáció, fülviszketés) A súlyos szisztémás allergiás reakciók kockázata kicsi. Ellenjavallata hasonló a subcután formához, ezek a súlyos, instabil, nem kontrolált asztma, bétablokkoló szedése, ill. átmenetileg kell felfüggeszteni alkalmazását aktív szájgyulladás, sebek esetén. Alkalmazás során a gyakori allergének kerülnek felírásra (parlagfű, fűfélék, nyírfa, éger, mogyoró, házi poratka). Hosszú távú perspektívából az AIT lényegesen költséghatékonyabbnak tekinthető allergiás rhinitis és allergiás asztma esetén, mint a gyógyszeres kezelés, viszont nagymértékben függ a betegek együttműködésétől. A másodlagos megelőzés szempontjai, különösen az új szenzibilizáció és az asztma kockázatának csökkentése, fontos indokok ahhoz, hogy már gyermek- és serdülőkorban legyen elkezdve a kezelés. Ebben az összefüggésben azokat a termékeket kell figyelembe venni, amelyek megfelelő hatását igazolták. SCIT vagy SLIT pollen- vagy atka-allergénekkal végezhető allergiás rhi-



3. ábra

A SCIT-hez nem módosított allergéneket használnak vizes vagy fizikailag adszorbeált (depó) kivonatok formájában, valamint kémiai módon módosított allergéneket (allergoidokat) depókivonatként. A SLIT allergén kivonatait vizes oldatok vagy tabletták formájában használatosak

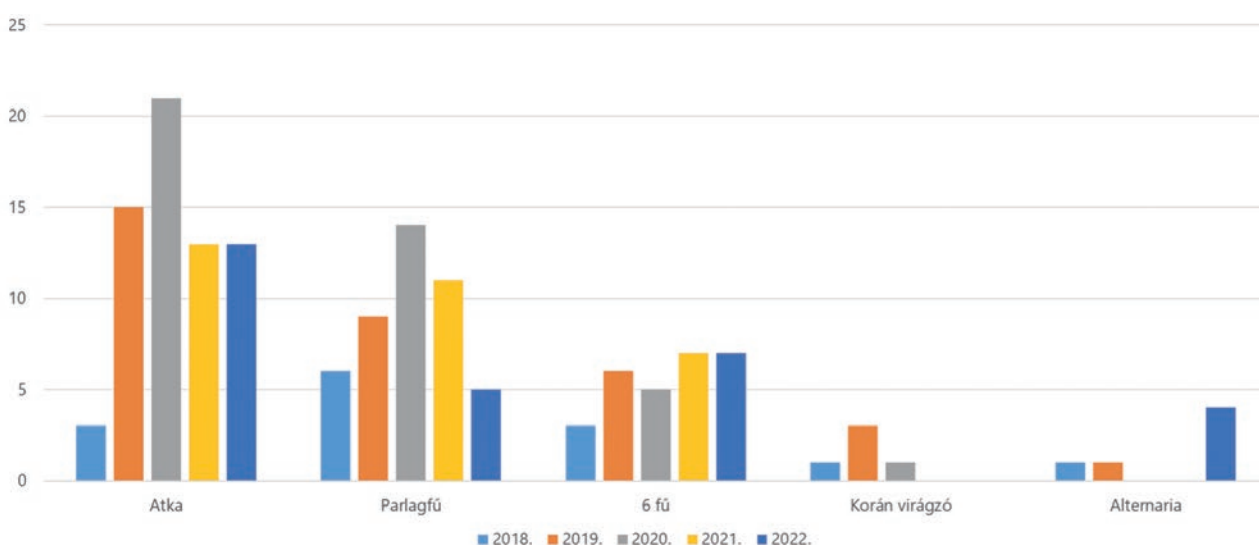
noconjunctivitisben szenvedő betegeknél olyan allergén-kivonatok felhasználásával, amelyek legalább egy kettős vak, placebo-kontrollos (DBPC) vizsgálatban bizonyítottan hatásosak. AIT-adherencia javítása az egyik legfontosabb jövőbeli cél a terápia hatékonyságának biztosítása érdekében (3. ábra).

AIT atópiás dermatitisben

Bőrgyógyászati szempontból kihívást jelent a közepes-súlyos atópiás dermatitis kezelése, mely mellett gyakori társbetegség a rhinitis allergica, asthma bronchiále. Mivel a bőrgyógyászoknak vezető szerepe van ezen betegek kezelésében, gondozásában, érdemes tájékozódni, hogy az AIT milyen helyet foglal el a terápiás palettán. AD-t a T helper 2 (Th2)-domináns gyulladásos immundeviáció jellemzi, más Th-típusú sejtek, mint a Th17, Th22 és Th1 is hozzájárul a gyulladásos mechanizmus-hoz és a szabályozó T-sejtek (Tregs) működése károsodott (22, 23). Bár számos új gyógyszer, például biológiai szerek és JAK-gátlók bevezetése nagymértékben növelte a terápia hatékonyságát, ennek az állapotnak a kezelése továbbra is nehéz, és a betegek gyakran visszaesnek, ha a kezelést abbahagyják. Ezért sürgősen szükség van olyan stratégiákra, amelyek megfordíthatják az immunrendszer eltérését és módosíthatják az AD patofiziológiáját. Az allergén-specifikus immunterápia (AIT) megváltoztathatja az allergiás betegségek progresszióját, és számos klinikai vizsgálatban bizonyította terápiás hatékonyságát AD-ben (24, 25, 26). A mechanizmus magában foglalhatja az allergén-specifikus immunglobulin E (IgE) és az IgG4 közötti egyensúly szabályozását és/vagy a szabályozó T-sejtek (Tregs) indukcióját (27). Az AIT AD elleni terápiás hatékonysága azonban betegeként változó, és ezek a hatékonyságot befolyásoló paraméterek további kutatásra szorulnak. Az AD-betegekben az IgE antitestek élelmiszerrel,

pollenekkel kimutathatók, de alapvető patogenetikai szerepe a *D. pteronyssinus* és a *D. farinae*-nek van, melyet jól szemléltet a Kórházunkban kiváltott immunterápiás oldatoknak a megoszlása (4. ábra).

AIT hatékonyságát AD-ben már több klinikai tanulmány igazolta, JJ Yepes-Nuñez metaanalízise, mely huszonhárom randomizált, kontrollos vizsgálatot tekintett át, amelyben 1957 főként háziporatkára érzékeny felnőtt és gyermek vett részt, kimutatta, hogy a kiegészítő SCIT és SLIT hasonló relatív és abszolút hatásokkal jár, és jelentős javulást eredményez az AD súlyosságában, ami a SCORAD-érték 50%-os csökkenését jelenti, ill. az életminőségben is jelentős javulást hozott. Igaz, a mellékhatás is kismértékben növekedett, azonban SLIT esetében ez csupán elhanyagolható. Összességében a SLIT-et jobban tolerálhatónak tartják, mivel kevesebb a szisztémás mellékhatás (28). A hangsúly itt a helyi reakciókon van, mint például a száj, az ajkak és az arc duzzanata, amelyek általában nem igényelnek specifikus terápiát (29). Egy közelmúltban közzétett, mintegy 9000 SCIT- és SLIT-beteg retrospektív adatelemzése során a 3 év utáni adherenciát SCIT esetében 35-37,5%-nak, nyelv alatti alkalmazás esetén pedig csak 9,6-18,2%-nak találták (30). Ezért itt előnyös lehet a rövidített terápia a tünetek gyors javulásával, valamint a hosszú távú terápiás sikert biztosító mechanizmusokkal. A tanulmányok heterogenitása azonban nagyon megnehezíti az adatok szisztematikus áttekintését, metaanalízisben történő összehasonlítását és elemzését. Ezen korlátok miatt az AD aeroallergénnel történő kezelése ma még csak kiegészítő terápiaként javasolható olyan kiválasztott betegeknél, akik nem reagálnak a hagyományos terápiára, összefüggés van az aeroallergénekkal szembeni érzékenység és az atópiás dermatitisz (AD) súlyosbodása között, atópiás társbetegségek (bronchialis asztma, rhinoconjunctivitis) klinikailag jelentős aeroallergénekkal szembeni érzékenység esetén, ha aerogén eredetű ekcéma



4. ábra

Az allergológiai ambulancián alkalmazott szublingvális allergén oldatok felírás gyakorisága, mely tükrözi beteganyagunkban elforduló leggyakoribb allergéneket

gyanúja merül fel (31). További tanulmányok várhatók a tekintetben, hogy az AIT korai bevezetésével megakadályozható-e az allergiás menetelés, kiút lehet-e a megelőzés tekintetében. Ehhez itt is szükségesek még a biomarkerek (IL-16, CCL-17, IgG4), melyekkel lemérhető, nyomon követhető a kezelés eredményessége, ill meghatározható a kezelés időtartama (32).

Orális deszenzibilizáció ételallergiában FA-AIT (OIT)

Az ételallergia jelentős, életet veszélyeztető megbetegedés, jelentős életminőségi romlást ró az érintett egyénre, a gyerekek 8%, a felnőttek 5%-át érinti a nyugati társadalmakban. Az IgE által közvetített FA tünetei lehetnek bőrtünetek (urticaria, angioödéma, súlyosbodó ekcéma, bőrpír, viszketés), GI-tünetek (fájdalom, hányás, hasmenés), légzőszervi tünetek (köhögés, torok- vagy mellkasi szorító érzés, zihálás) és szív- és érrendszeri tünetek (tachycardia, hipotenzio, szédülés vagy eszméletvesztés). A tünetek általában a lenyelést követően percek és 2 óra között jelentkeznek. Alacsony pozitív prediktív értéke van az ételallergia saját maga által bejelentett tüneteinek, és az anamnézis önmagában nem diagnosztikus (33). Az allergiás táplálék kiiktatása jelenti a kezelés alappilléret, még akkor is, ha az adott étel szigorú elkerülése gyakran irreális terápiás megközelítés, különösen, ha az étrend alapvető összetevője (pl. tojás, tej), vagy nehéz a rejtett, vagy keresztreakáló allergének azonosítása miatt (34). Egyre nagyobb az igény az új kezelési stratégiák iránt, különösen az ételallergia allergén immunterápiája (FA-AIT) orális (OIT), szublingvális (SLIT) vagy epicutan (EPIT) formája. Az ételallergia elleni immunterápia (FA-AIT) első esetét 1908-ban írták le tyúktojással (HE) (4); s a terápia alapelvei változatlanok maradtak, azaz a táplálék-allergén fokozatosan növekvő adagjának orális, szublingvális vagy szubkután adagolásából áll (33), melynek hatására nő a reakciós küszöb (deszenzibilizáció), és a kezelés végén tartós válaszképtelenség alakul ki. Az orális AIT-t esetén az allergént vagy azonnal lenyelik (OIT), vagy egy ideig a nyelv alatt tartják (SLIT). Ezek a terápiák a vizsgálatok során jelentős előnyöket mutattak az OIT-en vagy SLIT-en átesett betegeknek a hatékonyság tekintetében, különösen tehéntej-, tyúktojás- és földimogyoró-allergia esetén. Gyakran jelentettek nemkívánatos eseményeket az AIT során, így csak nagy allergológiai tapasztalattal rendelkező helyen szabad végezni ezt az immunterápiás formát. A FA-AIT olyan esetben ajánlható, ha az egyén a környezetében tartósan érintkezik az élelmiszerrel (pl. szakácsok, tejüzemi dolgozók), ill. képtelenek a megfelelő étrend betartására. 1908 után 1998-ban Tej, tojás, hal hatékony és biztonságos orális immunterápiáját publikálta Patriarca és mts. egy kisebb betegcsoporton először (34). Földimogyoró allergia esetén anafilaxa kezelésére került forgalomba egy standardizált készítmény, mely Palforzia® nevű, földimogyoró liszt alapú, szájon át szedhető gyógyszer. 2020 óta már alkalmazzák az USA-ban, és már nálunk is elérhető. 4-17 éves gyermekek földimogyoró allergiájának kezelésére alkalmazott gyógyszer. Két fő vizsgálat,

amelyben 671 beteg vett részt, kimutatta, hogy a Palforzia segíthet néhány betegnek elviselni kis mennyiségű földimogyorót, csak enyhe tünetekkel. Az egyesült államokban végzett első két klinikai vizsgálat röviden úgy összegezhető, hogy az Artemis vizsgálat 175 résztvevőjének 58,3%-a tolerált 1000 mg földimogyorót a 9 hónapos kezelés végén 6, míg a pAlisAde felmérésbe tartozó 496 beteg közül a 12 hónapos kezelés végén 67,2% tolerált 600 mg-ot 5. sajnos komoly mellékhatások (epinephrin injekció adását szükségessé tevő anaphylaxia) is előfordult és a betegek 10,5%-a kényszerült a kezelés abbahagyására valamilyen mellékhatás miatt. A földimogyoróból származó zsírtalanított por nem adható súlyos vagy nem kontrollált asztmás betegnek, eosinophil oesophagitisben szenvedőnek, továbbá azoknak, akiknek már volt életet veszélyeztető anaphylaxiája földimogyorótól. A kezelés első fázisában, kórházi körülmények között a páciens több órán keresztül növekvő adag Palforziát kap egyetlen napon. A második fázisban az orvos növekvő adagokat ír fel kéthetente, az emelések is orvosi felügyelet mellett történnek, ez a szakasz legalább 22 hétig tart. Ha a beteg továbbra is tolerálja a kezelést, a harmadik fázisban napi adag kerül felírásra, hogy fenntartásuk a gyógyszer hatását 6 hónapig. Sajnos a kezelés költsége, valamint lehetséges mellékhatásai, amik gátat szabhatnak ezen kezelési forma szélesebb körű alkalmazásának, és inspirálja a kutatást olyan módszerek irányába melyek lényegesen kevesebb mellékhatással, nagyobb effektivitással járnak, mint az epikután forma.

Az allergén immunterápia lehetőségeinek sokszínűsége, fejlesztés alatt álló formák

Az AIT számos területen innovatív fejlesztéseken megy keresztül (pl. allergének, új beadási módok, adjuvánsok, gyorsabb és biztonságosabb dóziseszkalációs protokollok), amelyek közül néhányat már klinikai vizsgálatokban is vizsgálnak.

Epikután immunterápia (EPIT): Az allergént bőrön keresztül juttatjuk a szervezetbe okkluzív kötszer segítségével, mely elősegíti az allergén felszívódását. Vizsgálatok történetek: fű pollen, tej, tojás és a földimogyoróra. Földimogyoró-EPIT az egyének 48%-nál deszenzibilizációt eredményezett (1000 mg-os földimogyoró-táplálék-próbát teljesítettek, a maximálisan tolerálható dózis 10-szeresét). A 4-11 éves korcsoportban hatásosabb volt, mint az idősebbeknél. OIT jelenleg hatékonyabb módszer, mint az EPIT, viszont mellékhatás profilja kedvezőtlenebb. EPIT-TOPE vizsgálat-A Viaskin Peanut-val kezelték több mint egyharmada (37%) elérte a 3444 mg-os vagy nagyobb kumulatív reaktív dózist, ami több mint 10 földimogyorónak felel meg a 362 fős tanulmány szerint.

Intralymphatikus immunterápia (ILIT): Az allergén ismételt befecskendezése közvetlenül a nyirokcsomóba. Allergén dózis alacsonyabb, mint a szubkután terápia során, a kezelési idő lényegesen rövidebb (3 inj. 4 hetente). Kevesebb injekciót igényel, és kevesebb mellékhatással jár, a lágyéki nyirokcsomókba való injektálás ultrahangos irányítás segítségével történik. Az elért tolerancia hosszan tartó volt

és egyenértékű a SCIT-el, nyírfa, 5-fű, macska, kutya, poratka ellen. Venom allergénnel klinikai vizsgálat folyik.

Kombinált immunterápia biológiai szerekekkel: Azomalizumab OIT-nál kombinálva csökkenti az enyhe és súlyos reakciók kockázatát, a hatékonyságot növelő hatása viszont nincs. Dupilumabbal való kiegészítés viszont javíthatja az immunterápia hatásfokát, ez irányú vizsgálatok folyamatban vannak (36).

Összefoglalás

Hogy teljes legyen a körkép, meg kell említenem a gyógyszer deszenzibilizációt, melyre nagyon ritkán kerül sor, hiszen nagyon kevés olyan szer van, ami nem nélkülözhető vagy helyettesíthető egyéb hatóanyaggal, ill. a vitatott létjogosultságú, nehezen kivitelezhető Nikkel deszenzibilizációt, melynek szintén ismert a sémája. Az allergológiai munka szépségét ezek a kihívások jelentik, és ezekkel tudunk allergiás betegeink számára utat nyitni a gyógyulás, és nem csak a tünetmentesség irányába. A kitartó, és sokszor erő feletti munka kifizetődő, hiszen nagyon sok teljes értékű életet élő gyermek, felnőtt szabadul fel a halálos szorongástól. Az új lehetőségek, melyek a hatékonyabb immunválasz létrehozására, biztonságosságra, terápia rövidülésére irányul, még inkább javítani fogja a betegelégedettséget, s az igények növekedését.

IRODALOM

1. *Coca AF, Cooke RA.*: On the classification of the phenomena of hypersensitivity. *J Immunol.* (1923) 8, 163–182.
2. *Johansson SG, Bieber T, Dahl R, és mtsai.*: Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 113(5), 832–836.
3. *Frew AJ, Frew AJ.*: Allergén immunterápia. *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 125(2), 306–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.064
4. *Noon L.*: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* (1911) 177(4580), 1572–1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
5. *Akdis M, Akdis CA.*: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(3), 621–631. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.
6. *Novak N, Mete N, Bussmann C, és mtsai.*: Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 130(5), 1153–1158. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.039
7. *van de Veen W, Stanic B, Yaman G és mtsai.*: IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 131(4), 1204–1212. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
8. *Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, és mtsai.*: Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* (2007) 178(7), 4658–4666. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4658
9. *Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, és mtsai.*: Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 134(5), 1193–5.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.029
10. *Shanji MH, Kappen JH, Akdis M, és mtsai.*: Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* (2017) 72(8), 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138
11. *Bilò B.M., Bonifazi F.*: Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* (2008) 8(4), 330–337. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5
12. *Bilò M.B.* *Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: From epidemiology to treatment.* *Allergy.* (2011) 66, 35–37. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x
13. *Lichtenstein L.M., Valentine M.D., Sobotka A.K.*: A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N. Engl. J. Med.* (1974) 290, 1223–1227. DOI: 10.1056/NEJM197405302902204
14. *Golden D.B., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A. és mtsai.*: Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann. Intern. Med.* (1980) 92(5), 620–624. DOI: 10.7326/0003-4819-92-5-620
15. *Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G. és mtsai.*: EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* (2018) 73(4), 744–764. DOI: 10.1111/all.13262
16. *Pospischil I.M., Kagerer M., Antonio C. és mtsai.*: Comparison of the Safety Profiles of 3 Different Hymenoptera Venom Immunotherapy Protocols: A Retrospective 2-Center Study of 143 Patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2020) 181(10), 783–789. DOI: 10.1159/000509187
17. *Ruëff F, Vos B., Oude Elberink J. és mtsai.*: Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy.* (2014) 44(5), 736–746. DOI: 10.1111/cea.12275
18. *Krishna M.T., Ewan P.W., Diwakar L. és mtsai.*: Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin. Exp. Allergy.* (2011) 41(9), 1201–1220. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x
19. *Aßmus K., Meissner M., Kaufmann R. és mtsai.*: Benefits and limitations of sting challenge in hymenoptera venom allergy. *Allergol. Select.* (2021) 5, 45–50. DOI: 10.5414/ALX02148E
20. *Šelb J., Rijavec M., Eržen R. és mtsai.*: Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2021) 148(2), 621–626. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.043
21. *Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. és mtsai.*: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* (2018) 73(4), 765–798. DOI: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30.
22. *Zhang D.J., Hao F., Qian T. és mtsai.*: Expression of Helper and Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis: A Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* (2022) 10. DOI: 10.3389/fped.2022.77799
23. *Stelmaszczyk-Emmel A., Zawadzka-Krajczyszka A., Szypowska A. és mtsai.*: Frequency and activation of CD4+CD25 FoxP3+ regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2013) 162(1), 16–24. DOI: 10.1159/000350769.
24. *Lee J., Park C.O., Lee K.H.*: Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* (2015) 7(3), 221–229. DOI: 10.4168/aa.2015.7.3.221
25. *Zhou J., Chen S., Song Z.*: Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* (2021) 42(2), e47–e54. DOI: 10.2500/aap.2021.42.200126
26. *Lange S.S., Cardili R.N., Melo J.M.L. és mtsai.*: Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* (2022) 10(2), 539–549. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.060
27. *Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza G. és mtsai.*: Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2018) 14(1), 61–68. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1401469
28. *Calderón MA, Simons FE, Malling HJ. és mtsai.*: Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship

- with the safety profile. *Allergy*. (2012) *67*(3), 302–311. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x
29. *Vogelberg C, Brügggenjürgen B, Richter H. és mtsai.*: Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. *Patient Prefer Adherence*. (2020) *14*, 817–827. DOI: 10.2147/PPA.S242957
 30. *Yepes-Nuñez J.J, Guyatt GH., Gómez-Escobar L.G. és mtsai.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. (2023) *151*(1), 147-158. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.020
 31. *Traidl S, Werfel T.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. *Hautarzt*. (2021) *72* (12), 1103-1112. DOI: 10.1007/s00105-021-04909-y
 32. *Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O. és mtsai.*: Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *J. Allergy Clin. Immunol*. (2013) *132*(1), 110-117. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
 33. *Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW. és mtsai.*: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) *126*(6), S1–58. DOI:10.1016/j.jaci.2010.10.007
 34. *Cantani A.*: Hidden presence of cow's milk protein in foods. *J Invest Allergol Clin Immunol*. (1999) *9*(3), 141–5.
 35. *Patriarca G., Nucera E., Pollastrini E. és mtsai.*: Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. (2003) *17*(3), 459-65. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x.
 36. *Alvaro-Lozano M., Akdis CA., Akdis M. és mtsai.*: EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. (2020) *25*(25), 1-101. DOI: 10.1111/pai.13189
 37. *Carnes J., Gallego M., Moya R. és mtsai.*: Allergoids for Allergy Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. (2018) *12*(2), 110-119. DOI: 10.2174/1872213X12666180221155908
 38. *Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M. és mtsai.*: Recombinant allergens: What does the future hold? *J Allergy Clin Immunol*. (2011) *127*(4), 860-864. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.016

Érkezett: 2024.03.01

Közlésre elfogadva: 2024.03.25.