

} ALERGOLOŠKA IN
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD

} UNIVERZITETNA KLINIKA ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO GOLNIK

Zbornik

sestanka:

Aktualne

teme v

alergologiji

Ljubljana, Domus Medica
16. april 2011

Izdajatelj
Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

Urednik zbornika
Mitja Košnik

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Ljubljana,
Medicinski izobraževalni center
Domus Medica
Ljubljana Dunajski kristali
16. april 2011

Strokovno srečanje Alergološke in imunološke sekcije z naslovom Aktualne teme v alergologiji so omogočili:

Merc Sharp &Dohme

Astra Zeneca
Boehringer Ingelheim
Ewopharma
IRIS
LKB
Nycomed
Novartis
Pfizer
Torrex Chiesi

Aktualne teme v alergologiji

Program*

Moderatorja: Ema Mušič, Renato Eržen

8:30		Občni zbor alergosekcije
9:00	Mitja Košnik	Alergija pri zobozdravniku
9:30	Peter Kopač	Anamneza preobčutljivosti za penicilin
10:00	Vesna Glavnik	Slovenski nacionalni program za anafilaksijo
10:30	Sabina Škrgat Kristan	Omalizumab pri astmi
11:00	Stanislav Šuškovič	SATELITSKI SIMPOZIJ Združeni za navdih: Kako vam lahko MONICA pomaga pri obravnavi astme?
11:15		ODMOR
11:45	Klemen Jenko	SATELITSKI SIMPOZIJ Združeni za navdih: "Ne čakaj pomladi, ne čakaj na maj"
12:00	Peter Korošec	Domet rekombinantnih alergenov
12:30	Mihaela Zidarn	Klinično nepomembna senzibilizacija
13:00	Jasna Volfand	Povzetek novih smernic nutritivne alergije
13:30		KOSILO
14:15	Klemen Jenko	Rinitis, diferencialna diagnostika
14:45	Nissera Bajrović	Gaalen - smernice imunoterapija
15:15	Alenka Kofol Seliger Mihaela Zidarn	Proste teme Dnevnik cvetnega prahu Korak k slovenski standardni seriji kožnih testov alergije

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

Alergija pri zobozdravniku

Mitja Košnik, Lucas Gaudencio Triep, Natalija Edelbaher, Renato Eržen
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

V zobozdravstvu se uporablja kar nekaj snovi, ki lahko povzročajo preobčutljivostne reakcije. Pri načrtovanju nekaterih postopkov se mora upoštevati tudi bolnikova dosedanja preobčutljivost. Poleg bolnikov pa preobčutljivost za zobozdravstvene materiale ogroža tudi zdravstvene delavce.

Tabela 1: problemi s preobčutljivostjo v zobozdravstvu

Bolnik:

- reakcija pri posegu v lokalni anesteziji
- neprenašanje zobnega protetičnega materiala
- ortodontski aparati in preobčutljivost za kovine

Zdravstveno osebje:

- poklicna alergija

LOKALNI ANESTETIKI

Lokalni anestetiki (LA) spadajo med najpogosteje uporabljana zdravila. Imajo majhno molekulsko maso. Sestavljeni so iz aromatičnega obroča in amino skupine, ki sta med sabo povezana z estrsko ali amidno vezjo. Ločimo torej estrski in amidni tip LA. Med estrske LA spadata bupivakain (Marcaine) in artikain (Ultracain, Ubistesin), med amidne lidokain (Xylocain) in mepivakain (Scandonest). Prevalenca neželenih učinkov znaša pod 0,1%. Včasih so simptomi podobni anafilaktični reakciji.

Vendar večina zapletov med lokalno anestezijo poteka po drugih mehanizmih:

1. psihogene reakcije (vazovagalna sinkopa, hiperventilacijski sindrom, panična reakcija),
2. toksični učinki lokalnega anestetika, ki se je absorbiral v krvni obtok (Tipični simptomi so motnje govora ali vida, dezorientacija, omotičnost, letargija, lahko se pojavijo hipotenzija, bradikardija ali bradipneja.),
3. simptomi zaradi adrenalina dodanega lokalnemu anestetiku (Tipični simptomi so bledica, tahikardija, arterijska hipertenzija, občutek strahu.),
4. neprenašanje sulfitov, ki so dodani kot stabilizator adrenalinu, ali antimikrobnega konzervansa parabenza
5. Preobčutljivostne reakcije tipa IV so bolj pogoste. Kažejo se v obliki kontaktne alergije po topični aplikaciji LA. Na mestu kontakta se pojavi srbenje, rdečina, možen je tudi pojav makulopapuloznega izpuščaja.
6. Možna je tudi kontaminacija z delci lateksa iz zapore na ampuli lokalnega anestetika.

Diagnostično obravnavo pričnemo z natančno anamnezo. Ta zajema opis in oceno teže reakcije, čas od aplikacije zdravila do pojava reakcije, istočasno uporabljena zdravila in hrano, možnost kontaminacije z lateksom. Upoštevati moramo sestavo uporabljenega pripravka. Koristni so podatki o znani alergiji za zdravila, pridruženih kroničnih boleznih, morebitni mastocitozi ali hereditarnem angioedemu.

Testiranje pričnemo z izvajanjem kožnih vbodnih testov in nadaljujemo z intradermalnimi testi. V kolikor so kožni testi negativni, izvedemo subkutani provokacijski test.

Zaenkrat nimamo na voljo laboratorijskih testov za dokazovanje preobčutljivosti za LA.

Pravih takojšnjih preobčutljivostnih reakcij po lokalnih anestetikih je malo. Prepričljivih primerov so v svetovni literaturi opisali le nekaj 10. Do sedaj z metodami in-vitro še niso ugotovili specifičnih IgE proti lokalnim anestetikom. Tudi vbodni kožni testi so redko pozitivni. Intradermalni kožni testi so pri razredčitvi lokalnega anestetika 1:10 lažno pozitivni pri 10% testiranih oseb. Intradermalni testi z nerazredčenim lokalnim anestetikom so pozitivni pri polovici testiranih, testi s prokainom pa vedno. Pogostejše so imunske reakcije po tipu kasne preobčutljivosti. Največkrat se kažejo s sliko kontaktnega dermatitisa, lahko pa tudi z otekanjem na mestu injekcije LA. Te reakcije niso nevarne. Če je neželjena reakcija prava anafilaksa, je verjetnejši vzrok drugo hkrati uporabljeno zdravilo in ne LA.

Analiza testiranja preobčutljivosti za LA

Od januarja 2008 do junija 2010 smo v Bolnišnici Golnik opravljali 233 testiranj preobčutljivosti za lokalne anestetike pri 187 bolnikih, 155 (83%) je bilo žensk. Pri 189 bolnikih smo testirali en LA, pri 43 bolnikih 2 LA in pri enem bolniku 3 LA. Pogostnost testiranja posameznih LA je prikazana v tabeli 1.

Tabela 2: Pogostnost testiranja posameznih LA

Vrsta LA	Število testiranj	% testiranj	št. poz. testov
lidokain	110	47.2	1*
mepivakain	68	29.2	0
bupivakain	18	7.8	0
artikain	37	15.8	1**

92 bolnikov (49.2%) je navajalo simptome, ki bi lahko nakazovali preobčutljivostno reakcijo. Pri 91 bolnikih (48.7%) je bila predtestna verjetnost preobčutljivostne reakcije majhna. Pri 4 bolnikih v dokumentaciji ni bilo podatka o reakciji ob aplikaciji LA. Najpogostejši simptomi med reakcijo na LA so prikazani v tabeli 2.

Tabela 3: Najpogostejši simptomi med posegom v lokalni anesteziji

Simptom	Št. bolnikov
Urtikarija	7
Angioedem	5
Dispneja	21
Bruhanje	2
Izpuščaj	20
Hipotenzija	2
Preobčutljivost brez opisa	6
Mravljinčenje, slabost	46
Izguba zavesti	29
Splošna anestezija	0
Brez težav	35
Toksičnost	0
Rdečica	16
Lokalna oteklina	15
Povišan RR	2
Ni podatka	4

*-Pri eni bolnici smo zabeležili pozitiven izvid alergološkega testiranja z lidokainom (2% Xylocain). Ob aplikaciji lidokaina zaradi histeroskopije ji je postalo slabo, čutila je žarenje obraza in ovirano dihanje. Kožni testi z lidokainom so bili negativni, po aplikaciji 0.1ml nerazredčenega lidokaina pa je čutila pritisk v glavi in občutek vročine v okončinah. Vitalne funkcije so bile ob tem normalne. Ob testiranju prenašanja bupivakaina omenjenih simptomov ni imela. Čeprav ne povsem prepričljivo, bi reakcijo na lidokain lahko prišteli med psevdoanafilaksijo.

**-Drug pozitiven izvid smo zabeležili ob testiranju artikaina z adrenalinom (Ultracain D-S). Bolnica je 15 minut po aplikaciji lokalnega anestetika pri zobozdravniku čutila naval vročine v glavo, močan in hiter srčni utrip, pojavila se je oteklina polovice obraza, čutila je nekoliko ovirano dihanje. Pri testiranju artikaina z adrenalinom so bili kožni testi negativni. Po aplikaciji 2 ml nerazredčenega pripravka je čutila cmok v grlu, tiščanje v žlički in naval vročine v glavo, pojavila se je blaga oteklina leve veke. Vitalne funkcije so bile normalne. Večino simptomov bi lahko pripisali farmakološkimi učinkom adrenalina, prisotni pa so tudi simptomi preobčutljivostne reakcije. Bolnica lidokain prenaša brez težav.

V seriji 53 bolnikov, ki smo jih obravnavali v letih 1999 in 2000, je 15 bolnikov imelo prepričljivo anamnezo anafilaksije med posegom v lokalni anesteziji. Pri 8 smo potrdili preobčutljivost za Toxavit®, ki vsebuje formaldehid.

Od zdravnika, ki se mu je zgodila neugodna reakcija pri posegu v lokalni anesteziji, pričakujemo sledeče:

- opis reakcije (koliko časa po aplikaciji lokalnega anestetika, simptomi in znaki (barva kože, opis morebitnega izpuščaja, ocena dihanja, frekvenca pulza), čez koliko časa je reakcija izzvenela)
- morebitna intervencija (Trendelenburgov položaj, dajanje zdravil=

- katero zdravilo (lokalni anestetik) je bolnik dobil, ali je dobil že kakšna druga zdravila (premedikacija z antibiotikom, analgetikom), druge substance, ki so se uporabljale med posegom (formaldehid, glukokortikoidi, lateks, gutta percha, klorheksidin...)

NEPRENAŠANJE ZOBNEGA PROTETIČNEGA MATERIALA

Pogosta manifestacija preobčutljivosti za kovine je alergijski allergic kontaktni dermatitis, Poleg tega pa še lichen planus, pustulosis palmaris et plantaris, vključno z dishidrotičnim ekcemom in alopecia areata. Kovine se sproščajo iz zlitin, kadar ta deluje kot katoda (1).

Najpogostejša med preobčutljivostjo za kovine je zlato/natrijev tiosulfat (2).

Večina bolnikov s preobčutljivostjo za nikelj, je preobčutljiva tudi za paladij.

Pogostost preobčutljivosti za titan so ugotovili pri 0,6% oseb s titanovimi implanti. Posledica so lahko kožne reakcije ali izpad implanta (3).

Precej bolnikov je preobčutljivih tudi za epoksidne smole in akrilate, vendar večina njih nima težav, kadar jih imajo vgrajene v zobne proteze. Med akrilati sicer obstaja navzkrižna preobčutljivost, ki pa je precej omejena.

ORTODONTSKI APARATI IN PREOBČUTLJIVOST ZA KOVINE

Približno 15% ljudi ima pozitivne epikutane teste z nikljem, čeprav je pogostost klinične alergije (kontaktnega dermatitisa) bistveno manjša. Postavi se vprašanje varnosti ortodontskega materiala pri teh osebah, pa tudi, ali je nošenje ortodontskega materiala lahko razlog za nastanek alergije. Poznan dejavnik tveganja za senzibilizacijo z nikljem je piercing. Izkazalo se je, da nošnja ponikljanih ortodontskih pripomočkov zmanjša tveganje senzibilizacije za nikelj (4).

Če bolnik po standardnih ortodontskih materialih razvije stomatitis, se ta pri večini umiri, ko zamenjamo standardne materiale z zlitinami z malo niklja (5).

POKLICNA ALERGIJA PRI ZOBOZDRAVSTVENIH DELAVCIH

Pomembni alergeni za zobozdravstvene delavce so akrilatni monomeri, ki povzročajo kasno preobčutljivost (kontaktni dermatitis), čeprav so tudi opisi poklicne astme. Lateksne rokavice povzročajo takojšnjo preobčutljivost za lateks, ki se kaže s kontaktno urtikarijo ali celo z astmo, pa tudi kasno preobčutljivost za druge sestavine gume. Vendar je preko dve tretjini kožnih simptomov pri zobozdravstvenih delavcih posledica obrabnega dermatitisa in ne alergije, pa tudi večina alergijskih kontaktnih dermatitsov je posledica preobčutljivosti za ubikvitarne kontaktne alergene (nikel, kobalt, dišave) (6).

Zaključki

- Anafilaksije zaradi lokalnega anestetika verjetno ni. Anafilaksijo med posegom v lokalni anesteziji največkrat povzročajo lateks, formalin, ali nesteroidni antirevmatiki (analgetiki).
- Če bolnik med posegom v lokalni anesteziji kolabira, izmerite vsaj pulz in zabeležite barvo kože.
- Pri bolnikih z alergijo za inhalacijske alergene, hrano ali analgetike se ni bati zapletov zaradi lokalnega anestetika. Alergološko testiranje bolnikov, ki še nikoli niso prejeli LA ali ki nikoli niso imeli neželjene reakcije ob lokalni anesteziji, strokovno ni utemeljeno.
- Če ima bolnik kontaktno preobčutljivost za lokalni anestetik (kontaktni dermatitis), se ni bati anafilaksije.
- Letno opravimo testiranje pri približno 100 bolnikih. Testiranje redko dokaže preobčutljivostno reakcijo, bolniku pa pomembno pomaga pri zmanjševanju oziroma odpravljanju psihosomatskih vplivov.

Literatura

1. Lee HN, Pokorny CD, Law S, Pratt M, Sasseville D, Storrs FJ. Cross-reactivity among epoxy acrylates and bisphenol F epoxy resins in patients with bisphenol A epoxy resin sensitivity. *Am J Contact Dermat.* 2002;13:108-15.
2. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis.* 2009;60:339-43.
3. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasaola C, Ruiz E, Maestro A. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:823-35.
4. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindsvlev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol.* 2002;82:359-64.
5. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, *et al.* Results of double-blind placebo controlled challenge with nickel salts in patients affected by recurrent aphthous stomatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:296-300.
6. Wrangsjö K, Swartling C, Meding B. Occupational dermatitis in dental personnel: contact dermatitis with special reference to (meth)acrylates in 174 patients. *Contact Dermatitis.* 2001 Sep;45(3):158-63.

ANAMNEZA PREOBČUTLJIVOSTI ZA PENICILIN

Peter Kopač

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Neželeni stranski učinki zdravil so pogost problem. Pojavijo se pri 10-20 % hospitaliziranih pacientov in pri 7 % splošne populacije. Pacienti jih pogosto pripisujejo preobčutljivosti za zdravila, čeprav gre v 80-90 % za pričakovane stranske učinke zdravil zaradi njihovih farmakoloških ali toksičnih učinkov. Približno pri 10 % pacientov pa gre za pravo alergijo.

Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, ki so osumljena kot vzrok alergijskih reakcij. V letih 2007 in 2008 je bilo v alergološko ambulanto Golnik napotenih več kot 600 pacientov za nadaljnjo diagnostiko preobčutljivosti za peniciline, ki pa je bila dejansko potrjena le v 10 %.

Rizični faktorji za pojav alergije za peniciline so epikutana aplikacija, odmerek in trajanje zdravljenja, ženski spol ter imunski status ob aplikaciji zdravila. Atopija ni rizični faktor. Pri pacientih z več anafilaktičnimi reakcijami po pikih žuželk, hrani in zdravilih je treba izključiti mastocitozo. Neurejena astma lahko poslabša težo takojšnje reakcije.

Najpogostejši pričakovani stranski učinki penicilinskih antibiotikov so driska, slabost in bruhanje. Alergijske reakcije pa se v 90 % kažejo s kožno simptomatiko. Zaradi prognoze bolezni in odločitve o nadaljnjem antibiotičnem zdravljenju je ključno odgovoriti na več vprašanj:

- Ali je res šlo za alergijsko reakcijo po antibiotiku, saj je diferencialna diagnoza kožne simptomatike ob prebolevanju okužbe široka?
- Katera zdravila je pacient po reakciji prejemal brez težav?
- Ali je šlo za takojšnjo ali kasno reakcijo?
- Ali je šlo za blago ali težje potekajočo reakcijo?

TAKOJŠNJE REAKCIJE

Takojšnje preobčutljivostne reakcije se pojavijo v roku do ene ure po aplikaciji zdravila. Vse takojšnje reakcije potekajo po istem mehanizmu, pri čemer pa ne moremo napovedati, ali bo morebitna naslednja reakcija potekala z enako ali težjo klinično sliko. Zato enako resno obravnavamo paciente tako z izoliranim pojavom urtikarije kot z anafilaktičnim šokom. Navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini na nivoju IgE protiteles je visoka, ~10 %. Zato lahko pacientu z dokazano takojšnjo alergijo za penicilin svetujemo le cefalosporin višje generacije, in to šele po hospitalno opravljenem provokacijskem testiranju. Alergija za zdravila takojšnjega tipa lahko po več letih izzveni.

Klinična slika

Najpogostejša klinična slika je urtikarija. Urtike so značilne ovalne/okrogle kožne spremembe, velike od nekaj milimetrov do več centimetrov, dvignjene nad nivo kože, obkrožene z eritemom in močno srbitjo. Urtika tipično spontano izgine po nekaj urah, na drugem mestu pa se že pojavi nova. Tako daje vtis, da se spremembe »selijo« po telesu. Po izginotju urtik koža ni spremenjena. Občasno je lahko pridružen angioedem, ki se največkrat pojavi na obrazu, lahko pa tudi na dlaneh, genitalno in na skalpu. Otekanje ni nujno simetrično. V primerjavi z urtikarijo spremembe redko srbitjo, so pa boleče, pekoče, povzročajo občutek napetosti in so lahko prisotne več dni. Alergija za penicilin se redko kaže kot izoliran angioedem brez urtikarije.

V 20 % se reakcija lahko stopnjuje do anafilaktičnega šoka z bronhospazmom in hipotenzijo.

Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajočo anafilaktično reakcijo, so: hiter pojav generaliziranega pruritusa in urtikarije (nekaj minut po aplikaciji), izvenkožna prizadetost (rinokonjunktivitis, hripavost, dispneja, slabost, bruhanje), agitacija in občutek velikega strahu.

Diferencialna diagnoza

Pri kronični urtikariji se urtike pojavljajo spontano tudi brez antibiotika, ob povišani telesni temperaturi, virusnem obolenju, jemanju NSAID in stresu. Dermografizem lahko vztraja še nekaj časa po prebolelem virusnem infektu ali po alergijski reakciji, spremembe pa so bolj podolgovate, manj srbitjo in nastanejo 2–30 min po pritisku na kožo (zaradi praskanja, na mestu tesnih oblačil, ob brisanju z brisačo). Pri urtikarialnem vaskulitisu so spremembe boleče, vztrajajo na istem mestu več kot 24 ur, po izginotju je koža spremenjena, lahko je prisotna purpura. Prav tako so spremembe pri eritemu

multiforme prisotne dlje časa, so manj srbeče, bolj temno rdeče, včasih s cianotičnim centrom. Pojavljajo se tudi tipično na dlaneh in podplatih. Kožna oblika mastocitoze ima značilno temnejše obarvane spremembe (urticaria pigmentosa).

Izoliran angioedem je lahko stranski učinek ACE inhibitorjev ali sartanov. Periorbitalni angioedem se lahko pojavi pri dermatomiozitisu. Zatekanje obraza se lahko pojavi pri ledvični bolezni, sindromu zgornje vene kave. Infekcijski celulitis obraza spremlja povišana telesna temperatura, je močno boleč, traja več dni, koža pa se lupi.

Občutek dušenja se lahko pojavi pri poslabšanju astme ali KOPB in aspiraciji tujka (tablete). Hipotenzija s tahikardijo se lahko pojavi pri šoku druge vrste (septični, kardiogeni, hipovolemični) ali vazovagalni reakciji.

V pomoč je določanje serumskega nivoja triptaze, ki pa se poviša le pri anafilaktičnih reakcijah, ne pa pri izolirani urtikariji. Vzorec krvi je potrebno odvzeti v času 1–4 ure po reakciji. Normalen nivo triptaze sicer ne izključuje takojšnje alergijske reakcije.

KASNE REAKCIJE

Po definiciji so kasne reakcije tiste, ki nastopijo več kot 6 ur po zaužitju zdravila. Najpogosteje so posredovane s specifičnimi limfociti T, ki potrebujejo za aktivacijo določen čas. V nasprotju s takojšnjimi reakcijami lahko potekajo po več različnih mehanizmih. Zato pojav enostavnega makulopapuloznega izpuščaja brez znakov težje potekajočih reakcij ni rizični faktor za težje potekajoče reakcije. Navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini na nivoju limfocitov je manjša kot 3 %. Zato lahko pacientu s pojavom enostavnega makulopapuloznega izpuščaja po penicilinu, brez znakov težjih reakcij, svetujemo cefalosporin.

Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajočo kasno reakcijo, so: povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, povečane bezgavke, boleča in pekoča koža, pojav pustul in bul, spremembe na sluznicah, edem obraza in drugih delov telesa, zlivajoče se spremembe na večji površini telesa, eozinofilija in prizadetost drugih organov (predvsem hepatopatija). Včasih se pacient v ambulanti teh podatkov ne spominja, zato je pomembno vedeti, ali je bil zaradi težke reakcije hospitaliziran. Alergija za zdravila kasnega tipa navadno ne izzveni.

Klinična slika

Kasne alergije se v 90 % kažejo kot enostaven makulopapulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi že drugi dan zdravljenja, najpogosteje pa med 8. in 11. dnevom zdravljenja. Intenzivni izpuščaj navadno vztraja 2–3 dni po ukinitvi zdravila, popolnoma pa izzveni šele v 1–2 tednih. Spremembe se najprej pojavijo na trupu in se kasneje simetrično razširijo na proksimalne dele okončin. Prisotne so eritematozne makule in papule. Pogosto spremembe srbijo. Ob izzvenetju se lahko koža drobno lušči. Sam makulopapulozni izpuščaj spontano izzveni in ni življenje ogrožajoč. Razen izpuščaja pacienti ponavadi nimajo drugih simptomov, redko je prisotna blago povišana telesna temperatura.

Za fleksorni eksantem je značilen simetrični makulopapulozni izpuščaj na fleksornih delih okončin in med kožnimi gubami (pod pazduha, komolec, koleno, anogenitalno) ter pojav eritema perianalno, zato ga imenujemo tudi SDRIFE (symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthem) ali »Baboon syndrome«. Pojavi se lahko tudi do sedem dni po zaužitju zdravila. Značilno je luščenje kože. Lahko so prisotne posamezne pustule brez drugih sistemskih znakov.

Pri akutni generalizirani eksematozni pustulozi (AGEP) se nekaj dni po pojavu makulopapuloznega izpuščaja pojavijo drobne (1–3 mm) bele pustule, predvsem po telesu in obrazu, ne prizadenejo pa dlani, podplati in sluznic. Pustule se pojavijo na neprizadeti koži, srbijo in pečejo. Bolezen spremlja visoka vročina in levkocitoza (redko eozinofilija). Smrtnost AGEP je 4 %

V sklopu kasne preobčutljivosti se lahko na koži pojavljajo tudi vezikule in bule. Glede na obseg sprememb in teže bolezni govorimo o Steven-Johnsonovem sindromu (SJS) ali toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta pravzaprav dve skrajni obliki iste bolezni. Prvi znaki bolezni so splošno slabo počutje, bolečine v očeh, povišana telesna temperatura, koža je boleča, požiranje pa oteženo. Čez nekaj dni se na tipičnih mestih (prsni koš, obrazu, dlaneh in podplatih) pojavijo večje zlivajoče se temno rdeče makulozne spremembe (brez papul), ki lahko že v nekaj urah napredujejo do mehurjev, napolnjenih s serozno tekočino. Povrhnjica se obsežno lušči in posledično nastajajo sekvele. Tudi ob samem pritisku na makulo pride do luščenja povrhnjice (Nikolskyjev znak). Prav tako se hitro pojavijo erozije na sluznicah (bukalno, genitalno, konjunktivalno). Glede na površino prizadete kože govorimo o SJS (< 10 %) ali TEN (> 30 %). Smrtnost SJS je 1–5 %, smrtnost TEN je 25–35 %.

Zaenkrat ni podatkov, da bi penicilinski antibiotiki povzročali DRESS, Fixed Drug Eruption ali vaskulitis.

Hemolitična anemija (redko trombopenija) je posledica IgG protiteles. Pojavi se lahko pri podaljšanem zdravljenju (več kot 14 dni, npr. pri infekcijskem endokarditisu).

Akutni intersticijski nefritis kot posledica alergije se kaže z znaki akutne ledvične odpovedi (oslabelost, slabost, bruhanje). Zvišana telesna temperatura je prisotna le v 30 %, izpuščaj v 15 %, eozinofilurija v 25 %.

Serumska bolezen je posledica delovanja imunskih kompleksov. 12–36 ur po zaužitju zdravila se pojavijo vročina, urtikarija (redko makulopapulozni izpuščaj) ter simetrični artritis metakarpofalangialnih sklepov in kolen. Lahko so prisotni tudi edem obraza, ledvična odpoved in nevrološke motnje.

Več ur po zaužitju zdravila se lahko pojavita tudi urtikarija in angioedem, mehanizem ni pojasnjen.

Diferencialna diagnoza

Makulopapulozni izpuščaj se lahko pojavlja v sklopu nekaterih virusnih obolenj (Morbilli, Rubella, Epstein-Barr, HSV6, HPV B19 ...). Važni podatki so: vzrok, zakaj je bil antibiotik predpisan, spremljajoči bolezenski znaki, limfadenopatija, časovno zaporedje pojava vročine in vnetni parametri (nevtropenija). Ošpice imajo bifazičen potek. Prodromalni fazi s splošnimi znaki in značilnimi Koplikovimi pegami po ustni sluznici čez 14 dni sledi obdobje generaliziranega makulopapuloznega izpuščaja z visoko vročino, ki traja sedem dni. Za infekcijsko mononukleozo so značilne povečane bezgavke, utrujenost in splošna oslabelost. Rdečke spremljajo močno povečane periferne bezgavke, obdobje izpuščaja je kratko, brez vročine. Pri eritema subitum (HSV 6) in eritema infectiosum (HPV B19) makulopapulozni izpuščaj sledi nekajdnevni povišani telesni temperaturi.

Pustule se lahko pojavijo pri okužbi s Herpesviridami (HSV, Varicella zoster). Za norice je značilen zelo hiter razvoj generaliziranega izpuščaja od makule preko krust do pustule (12–24 ur). Ker se izpuščaj pojavlja v zagonih, so vidni kožni izpuščaji iz različnih obdobj. Nove zagone spremlja porast telesne temperature. Pustule se lahko pojavijo tudi kot del drugih alergijskih reakcij (npr. DRESS) ali drugih kožnih bolezni (generalizirana pustularna psoriaza, subkornealna pustuloza, Sweet sindrom), kjer se pustule pojavijo predvsem na že prej spremenjeni koži in so pogosto prizadete tudi sluznice. Za diagnozo pa je potrebno opraviti kožno biopsijo.

Bulozne kožne spremembe, povišana telesna temperatura in sistemska prizadetost so lahko del avtoimunskih obolenj, hude okužbe s stafilokoki (Staphylococcal scaled skin syndrome - SSSS) in lahko pri transplantiranih bolnikih, pri zavrnitvi presadka proti prejemniku (graft versus host disease GVHD). Za diagnozo je potrebna kožna biopsija.

ZAKLJUČEK

Incidenca alergij za peniciline je močno precenjena. Klinično je pomembno razlikovati med takojšnjo in kasno reakcijo ter določiti težo reakcije. Ob vsakem pojavu kožnih sprememb je treba aktivno iskati znake težje potekajočih reakcij. Pri bolnikih, ki so imeli blažji makulopapulozni izpuščaj, ob naslednji izpostavitvi ne pričakujemo težje reakcije.

Ker rutinsko predpisovanje dražjih širokospektralnih antibiotikov drugega izbora povzroča naraščajočo rezistenco mikroorganizmov, je treba pri vsakem pacientu natančno opredeliti vrsto in težo reakcije ter po potrebi izpeljati nadaljnjo diagnostiko.

ANAFILAKSIJA: SLOVENSKI PROJEKT VARNOSTI OTROK Z ALERGIJO V VRTCIH IN ŠOLAH

Vesna Glavnik

UKC Ljubljana, Univerzitetna pediatrična klinika

IZHODIŠČE

Anafilaksija je urgentno stanje. Večinoma se anafilaktične reakcije zgodijo izven zdravstvenih ustanov doma, v vrtcih, šolah, na izletih in v restavracijah. Zato je pomembno, da ne samo bolniki in starši, ampak tudi vzgojitelji in učitelji poznajo težave otrok z alergijskimi boleznimi in da vedo, kako je možno preprečiti pojav težke alergijske reakcije. Če pa se le te kljub preventivnim ukrepom pojavijo, jih morajo pravočasno prepoznati in takoj pravilno ukrepati.

Alergija na hrano in strupe žuželk sta najpogostejša razloga za sistemske alergijske reakcije pri otrocih.

Pediatrična klinika UKC Ljubljana, Bolnišnica Golnik, Pediatrična pulmološko alergološko imunološka sekcija in Alergološko imunološka sekcija SZD so leta 2008 začele projekt, s katerim bi otrokom s hudimi alergijskimi boleznimi zagotovili varno bivanje v vrtcih in šolah. Projekt sta podprla ZZS in Ministrstvo za zdravje.

ANKETI

Leta 2008 je Bolnišnica Golnik z anketnim vprašalnikom za ravnatelje vrtcev in šol v Sloveniji, naredila posnetek stanja, kakšno je zavedanje o prisotnosti alergijskih bolezni pri varovancih, poznavanje vzgojiteljev in učiteljev o alergijskih boleznih in kako bi ukrepali ob akutni alergijski reakciji. Na alergološkem oddelku Pediatrične klinike smo zbrali bolnike, ki so imeli leta 2006 in 2007 pozitivna protitelesa IgE na arašide. Z anketnim vprašalnikom smo ugotavljali trenutno zdravstveno stanje in ogroženost bolnikov za pojav sistemske reakcije.

Osebni plan zdravljenja

Bolnike s sistemskimi alergijskimi reakcijami obravnava pediater alergolog. Zdravnik glede na anamnezo, klinično sliko, dodatne dejavnike ogroženosti (mladostniki, astmatiki, bolniki s težje potekajočim atopijskim dermatitisom) in laboratorijske teste (specifična protitelesa IgE, vključno z rekombinantnimi IgE) oceni bolnikovo ogroženost, pripravi plan zdravljenja in navodila za ukrepanje ob eventualni ponovni sistemski alergijski reakciji.

Pomembno je prepoznati alergijsko reakcijo in ob njej pravilno ukrepati.

Zato bolniki v alergološki ambulanti dobijo ustna in pisna navodila za prepoznavanje alergijske reakcije, navodila za **dieto** brez ogrožujočega alergena in zdravila za zdravljenje alergije. Za samopomoč ob težji reakciji ima bolnik **samoinjektor adrenalina, ki ga mora imeti stalno pri sebi**. V ambulanti se naučijo pravilne uporabe samoinjektorja Anapena.

Bolniki dobijo **izkaznico** z navodili za ukrepanje ob alergijski reakciji, ki jo morajo imeti skupaj s samoinjektorjem Anapenom, stalno pri sebi. Na izkaznici so poleg osebnih podatkov in ogrožujočega alergena, navedeni bolezenski znaki alergije, ki so v pomoč laikom za prepoznavanje anafilaktične reakcije, navodila za ukrepanje ob reakciji, s fotografijami prikazana pravilna uporaba Anapena ter telefonske številke staršev, da jih po nudi prvi pomoči obvestijo, da je imel njihov otrok alergijsko reakcijo.

Cilj

Ker se večina alergijskih reakcij zgodi izven zdravstvenih ustanov, je naš cilj spodbuditi vzpostavljanje in pomoč pri vzpostavljanju sistema varnega bivanja alergičnih otrok v vrtcih in šolah. Zato je pomembno izobraževanje vzgojiteljev in učiteljev, kako zmanjšati težave otrok z alergijskimi boleznimi, kako preprečiti alergijske reakcije in kako ukrepati, če se te vseeno zgodijo.

V **alergološki šoli** na Pediatrični kliniki v Ljubljani, bolniki in starši obnovijo znanje o alergiji, dieti in kdaj ter kako uporabiti samoinjektor adrenalina.

V **izobraževalnih delavnicah** za vzgojitelje in učitelje tim Službe za alergologijo in klinično imunologijo poučuje o alergijskih boleznih, prepoznavanju, zdravljenju in ukrepih, ki naj bi jih vrtci in šole izvajali, da se alergikom zagotovi varnost. Povdarek je na praktičnem učenju uporabe samoinjektorjev.

Omalizumab pri zdravljenju astme

Sabina Škrjat Kristan, Katja Adamič

Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

IgE igra pomembno vlogo v patogenezi astme. Pomembni obdobji v tej patologiji sta senzibilizacija za alergen in klinično izražanje simptomov pri ponovni izpostavitvi temu alergenu. Med obdobjem senzibilizacije prevzame vdihani antigen (»aeroalergen«) antigen prezentirajoča dendritična celica v dihalnih poteh, ki potem ta antigen predstavi antigen-specifičnim limfocitom T (Ly T). Pri nekaterih ljudeh potem Ly T proizvajajo citokine, ki spodbujajo nastajanje IgE producirajočih Ly B. Fc segment cirkulirajočih IgE se potem veže na receptorje z visoko afiniteto (Fc ϵ Ris), ki so na površini mastocitov in bazofilcev.

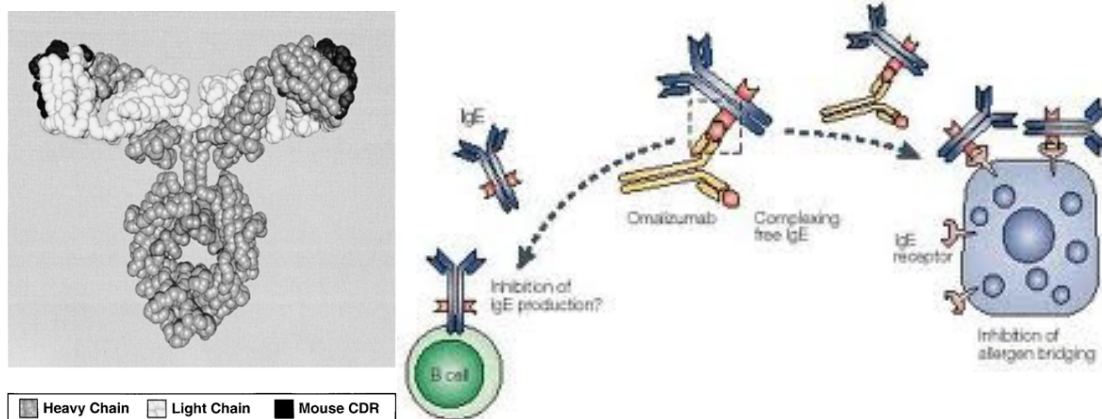
Pri ponovni izpostavitvi alergen poveže IgE molekule na površini mastocitov in bazofilcev ter tako sproži njihovo degranulacijo. Tako se sproščajo vnetni mediatorji, vključno s histaminom, prostaglandini, levkotrieni, kemokini in citokini. Mediatorji se vpletajo v patogenezo in nastanek simptomov akutne faze, vključno z bronhospazmom. Kontinuirano sproščanje mediatorjev povzroča reakcijo kasne faze, ki se kaže s perzistentnimi simptomi, bronhialno preodzivnostjo in bronhospazmom.

ZDRAVLJENJE Z OMALIZUMABOM

Omalizumab (Xolair) je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonalno anti-IgE protitelo. Veže se na molekulo IgE in sicer na isti epitet na segmentu Fc, ki se sicer veže na receptor Fc ϵ Ris na površini mastocita in bazofilca. Omalizumab se torej veže na cirkulirajoče IgE ne glede na njihovo specifičnost in povzroči nastajanje majhnih, biološko inertnih IgE-anti-IgE kompleksov. Po aplikaciji omalizumaba se delež prostega serumskega IgE (tistega, ki ni vezan na omalizumab) zmanjša za 89 do 99 % (v treh dneh). Znižani delež potem ostaja ves čas zdravljenja.

Odmerek omalizumaba se določa glede na raven celokupnega IgE (cIgE) in telesno težo bolnika.

Priporočen odmerek je 0.016 mg/kg. Priporočen odmerek se aplicira na 2 ali 4 tedne s.c., odvisno od odmerka, ki ga mora bolnik prejeti.



Terapija z omalizumabom se uporablja pri bolnikih z neurejeno ali slabo urejeno alergijsko astmo, ko so izpolnjeni naslednji pogoji:

- težavna astma pri atopiku
- celotni IgE med 30 in 700 IU/ml
- bolnik ima trajno okrnjeno pljučno funkcijo (FEV₁ < 80%)
- bolnik ne kadi
- astma ni urejena vključno vsaj 6 mesečnemu zdravljenju z maksimalnimi odmerki vseh standardnih protiastmatskih zdravil (inhalacijski glukokortikoid, dolgodelujoč agonist beta, antilevkotrien),
- potreba po stalnem zdravljenju ali pogostem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi
- zavzetost za zdravljenje

Po 16 tednih se preveri učinkovitost zdravljenja (klinično, pljučna funkcija, uspešno znižanje sistemskega kortikosteroida...). V kolikor je zdravljenje uspešno z njim nadaljujemo, sicer pa zdravila ne indiciramo več. Odmerek spreminjamo v primeru pomembnega nihanja telesne teže.

NAŠE IZKUŠNJE

Na Golniku smo zdravljenje z omalizumabom pričeli leta 2007. Zdravilo smo uvedli pri 15 bolnikih (10 žensk in 5 moških), povprečna starost 43 let. Vsi v redni terapiji prejema maksimalni odmerek inhalacijskega glukokortikoida v kombinaciji z dolgodelujočim beta agonistom in antagonist levkotrienskih receptorjev. Večina bolnikov prejema sistemski glukokortikoid. Njihove klinične karakteristike so prikazane v Tabeli 1.

Pri 12 bolnikih je prišlo do izboljšana klinične slike, ki se kaže kot manj vsakodnevnih simptomov, manj moteni fizični aktivnosti in spanju, manj obiskov v urgentni ambulanti, hospitalizacij in odsotnosti z delovnega mesta. Pri 4 bolnikih smo znižali odmerek metilprednizolona, pri 1 bolniku smo ga ukinili. Pri enem bolniku (št.6 v tabeli) smo z zdravljenjem prekinili po dveh letih, ker bolnik zaradi razlogov osebne narave ni več mogel redno prihajati na terapijo. Najbolj je motila nosna polipoza. Dva meseca po ukinitvi še ne beležimo poslabšanja urejenosti astme.

Pri dveh bolnikih je bilo zdravljenje ravno pričeto, zato ocena uspešnosti še ni podana.

Pomembnih sistemskih stranskih učinkov, ki bi bolnike ogrozili nismo beležili. Ena bolnica je prehodno imela manjšo lokalno reakcijo na mestu aplikacije zdravila. Nekaj bolnikov je prehodno navajalo simptome »prehlada«.

Tabela 1: Klinične karakteristike bolnikov z alergijsko astmo, ki prejema omalizumab.

zap. št.	spol	starost (leta)	atopija	celokupni IgE (IU/L)	metilprednizolon (mg) ob začetku	metilprednizolon (mg) po 1 letu
1.	Ž	50	trave	497	16	8
2.	Ž	56	pršica	205	16	16
3.	Ž	52	pršica, mačka, pes	122	8	0
4.	M	37	pršica, mačka, pes	460	8	8
5.	Ž	28	pršica, mačka	461	8	4
6. **	M	34	pršica, plesni, trave	82	0	0
7.	Ž	23	mačka, plevel	120	4	4
8.	Ž	46	pršica, plevel, trave, drevesa	129	0	0
9.	Ž	42	pršica, mačka pes, plevel, drevesa, trave	462	4	2
10.	Ž	62	pršica	353	4	2
11.	Ž	42	pršica, trave, drevesa	276	0	0
12.	M	56	Pelodi trav, leska, breza	235	0	0
13.	Ž	50	pršica	263	8	*
14.	M	41	pršica, pelodi trav	301	16	*
15.	M	46	pršica, pelodi trav	170	8	*

* bolniki se zdravijo manj kot eno leto.

** bolnik več ne prejema omalizumaba

ALI JE TERAPEVTSKO OKNO PREOZKO?

Razen v literaturi opisanega prikaza primera zdravljenja težke nealergijske astme, za sedaj ni dokazov na osnovi katerih bi indikacijo za uvedbo tega zdravila lahko razširili na nealergijsko astmo. Morda so kandidati za zdravljenje z omalizumabom tudi bolniki z velikostjo celokupnih IgE izven za sedaj opredeljenih meja in pa bolniki z nealergijsko astmo ter povišanimi celokupnimi IgE. Prav tako za sedaj ni dovolj podatkov, ki bi dovoljevali aplikacijo zdravila pri alergijski bronhopulmonalni aspergilozi (ABPA) in sindromu Churg Straussove. Pri slednjem so celo opisani relapsi in poslabšanja bolezni ob uvedbi omalizumaba in zmanjšanju odmerka sistema glukokortikoida.

Literatura

1. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. N Engl J Med 2006;354:2689-95.
2. Nopp A et al. CD-sens and clinical changens during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. Allergy 2007;62:1175-1181.
3. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(6):583-93.

4. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4):1378-86.
5. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonR1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6):1147-54.
6. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A,
7. Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):278-84.
8. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
9. Perez de Liano LA, Vennera MC, Parra A et al. Effects of omalizumab in aspergillus associated airway disease. *Thorax* 2011; doi: 10.1136/thx.2010.153312.
10. Berge M et al. Beneficial effects of treatment with anti IgE antibodies (omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin prick test results. *Chest* 2011 : 139;190-193.
11. Bhat KD, Calhoun J. Omalizumab in asthma: is the therapeutic window too small? *Chest* 2011;139;8-10.

DOMET REKOMBINANTNIH ALERGENOV

Peter Korošec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

peter.korosec@klinika-golnik.si

UVOD

V zadnjih letih rekombinantni alergeni postopoma prehajajo iz raziskovalnih laboratorijev v klinično prakso. Veliko se dela predvsem na širitvi njihove uporabe v rutinsko diagnostiko. Tako imamo na nivoju posameznih IgE določitev ali pa mikromrež za *in vitro* uporabo trenutno na voljo več kot 50 rekombinantnih alergenov. To število pa se še povečuje, saj proizvajalci tudi preostale naravne determinante postopoma menjajo za rekombinantne. Drugo pomembno področje pa je imunoterapija, kjer so že bili registrirani prvi pripravki rekombinantnega izvora.

Rekombinantna tehnologija se je razvila v 80. Letih, ko je kloniranje cDNA iz mRNA omogočilo produkcijo prvega rekombinantnega alergena (i.e. Der p 1). Sedaj rekombinante lahko pridobivamo v dveh različnih bioloških sistemih. V primeru prokariotskega sistema (večinoma *E. coli*) so rezultat alergeni, ki niso glikozilirani. Po eni strani je prokariotska produkcija relativno preprosta in cenovno ugodna, izogneš se tudi potencialno navzkrižno reaktivnih in/ali klinično nepomembnih ogljikohidratnih epitopov. Po drugi strani pa izguba glikozilacije vpliva na zvižanje proteinov ter s tem na njihovo terciarno strukturo, ki je osnova za epitopsko funkcionalnost. Druga možnost je produkcija rekombinantnih alergenov v evkariotskih sistemih, predvsem v žuželčnih celicah, lahko pa tudi v kvasovkah. Ta produkcija je dražja in mnogo bolj kompleksna. Produkt je glikoziliran in ima v veliki večini enake epitopske značilnosti kot naravne determinante.

Predstavljam bom tri različne modele uporabe rekombinantnih alergenov, njihove prednosti, pa tudi pomanjkljivosti. Pri preobčutljivosti za kožekrilce je njihov potencial predvsem v diagnostiki, pri opredeljevanju primarne senzibilizacije (1 □ 2). Pri pelodih zgodnjih dreves se trenutno največ možnosti kaže v imunoterapevtski vlogi Bet v 1 in njihovi potencialni klinični uporabi (3 □ 5). Pri arašidih se rekombinantni alergeni trenutno uporabljajo predvsem v povezavi s klinično pomembnostjo senzibilizacije, značilne so tudi razlike na različnih geografskih območjih (6-7).

Strup kožekrilcev (diagnostika povzročitelja)

Eden od osnovnih problemov pri *in vitro* diagnostiki preobčutljivosti za kožekrilce je (pre)visok delež dvojno pozitivnih specifičnih IgE (na CAP sistemu je za ose in čebele 50 do 60 % dvojno pozitivnih). Senzitivnost IgE testiranja je torej visoka, specifičnost pa omejena. Če anamnestični podatki niso jasni, je možen dodaten *in vitro* pristop z inhibicijskimi testi, z uporabo testa aktivacije bazofilcev (BAT) ali pa z določanjem sIgE za rekombinantne alergene. V idealnem rekombinantnem modelu bi za večino bolnikov zadostovalo določanje sIgE proti poglavitnemu alergenu čebele, ose ter proti navzkrižnemu alergenu, torej z rekombinantnimi (r) pripravki za Api m1 (čebela), Vesp v 5 (osa) in hialuronidazo (i.e. hyl navskrižni alergen).

Pred kratkim smo pri 29 dvojno pozitivnih klinično dobro opredeljenih bolnikih s hišnimi neglikoziliranimi rApi m 1, rApi m 2 (čebelja hyl), rVes v 5 alergeni na ELISA in imunoblot sistemu ter v povezavi z inhibicijskimi testi pokazali na možno veliko napovedno vrednost rekombinantov (1). Te rezultate smo želeli prenesti tudi v klinično prakso, saj je pozno, leta 2009, prvič postal komercialno dostopen rekombinanten Api m 1 (i208, neglikoziliran iz *E. coli* sistema) za razširjen CAP sistema (Phadia, Uppsala, Sweden). Testirali smo ga na veliki skupini 184 bolnikov, preobčutljivih za čebelo (2). Ugotovili smo nizko diagnostično senzitivnost rApi m 1, ki je bila povprečno samo 57 % (2). Še nižja, do 51 %, pa je bila senzitivnost pri bolnikih z hudimi življenjsko ogrožujočimi reakcijami (Mueller tipa III ali IV). Po drugi strani pa je bila senzitivnost nativnega Api m 1 91 %. To kaže, da ima i208 pomanjkljivo epitopsko funkcionalnostjo (2).

Različne rekombinantne alergene strupa kožekrilcev, tako glikozilirane (iz žuželčnih celic ali kvasovk) kot neglikozilirane (*E. coli*), smo testirali tudi s celičnim BAT testom. Pri tem smo dokazali večjo biološko aktivnost in diagnostično uporabnost glikoziliranih kot neglikoziliranih alergenov.

Breza (terapija)

Trenutno je epitopsko, laboratorijsko in klinično najbolj natančno od vseh rekombinantnih alergenov opredeljen poglavitni alergen peloda breze Bet v 1 (3). Zato se Bet v 1 obsežno testira glede možne terapevtske uporabe. Pred kratkim so učinkovitost subkutane imunoterapije s celotnim ekstraktom primerjali s subkutano imunoterapijo z naravnim in z rekombinantnim Bet v 1 alergenom (s 15 µg dozami). Ugotovili so, da je klinična učinkovitost naravnega in rekombinantnega Bet v 1 alergena tudi do 60 % večja kot pa učinkovitost celotnega ekstrakta (4). Drug razvojni pristop pa je uporaba Bet v 1 fragmenta, ki je lahko tudi v polimerni obliki (npr. trimer), in ima nizko IgE in visoko IgG aktivnost (5). Rezultat imunizacije s takim fragmentom je majhen delež stranskih učinkov zaradi nizke

alergogenosti, in visoka imunogenost, povezana z izrazito (rezultat polimernosti) produkcijo blokirajočih IgG protiteles.

Arašidi (klinični pomen senzibilizacije)

Pozitivna senzibilizacija za arašide na nivoju standardnih alergoloških testov zelo pogosto nima korelacije s klinično alergijo za arašide (manj kot 20 % je klinično pomembnih) (6). Možen pristop za ugotavljanje pomembnosti senzibilizacije je uporaba rekombinantnih alergenov, kot so Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 (Bet v1 analog) in Ara h 9 (LTP analog). Večinoma velja prepričanje, da je Ara h 2 najbolj pomemben prediktor klinične reaktivnosti. Vendar zadnje publikacije kažejo na ključen geografski vpliv na spekter senzibilizacije in njihovo klinično relevantnost (7). V ZDA so bolniki večinoma senzibilizirani za rAra h 1, 2 in 3 ter imajo pogosteje težje anafilaktične reakcije. V Mediteranu je pogosta senzibilizacija za analog LTPja rAra h 9 (60 %), klinična reaktivnost je večinoma vezana za predhodno alergijo za hrano rastlinskega izvora. V severni Evropi je rAra h 1-3 senzibilizacija nekoliko pogostejša kot v Mediteranu, zelo pogosta pa je senzibilizacija z rAra h 8 (65 %) in Bet v 1 in s tem povezana klinična slika (7).

Literatura

1. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, Kosnik M, Valenta R. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1300-1307
2. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Eržen R, Zidarn M, Kosnik M. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 In press
3. Ferreira FD, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Pettenburger K, Ebner C, Sommergruber W, Steiner R, Bohle B, Sperr WR, Valent P, et al. Purification and characterization of recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. Immunological equivalence to natural Bet v I. *J Biol Chem.* 1993 Sep 15;268(26):19574-80.
4. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, Purohit A, Arvidsson M, Kavina A, Schroeder JW, Mothes N, Spitzauer S, Montagut A, Galvain S, Melac M, André C, Poulsen LK, Malling HJ. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Nov;122(5):951-60. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):166. Valenta, Rudolph
5. Campana R, Vrtala S, Maderegger B, Jertschin P, Stegellner G, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Blatt K, Gieras A, Zafred D, Neubauer A, Valent P, Keller W, Spitzauer S, Valenta R. Hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1 obtained by rational sequence reassembly. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):1024-31
6. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, Härlin A, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):191-7
7. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, Wickman M, Sampson HA. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):603-7.

Klinično nepomembna senzibilizacija

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Že zelo dolgo je poznano, da pozitivni testi alergije še ne pomenijo bolezni. Pojav je še posebej pogost pri testiranju prehrabnih alergenov. Celo do 60% oseb pozitivna IgE protitelesa za katerega od prehrabnih alergenov. Dejanska alergija za hrano pa je seveda bistveno redkejša. Povišane sIgE za strupe kožekrilcev lahko najdemo v serumu oseb, ki pike povsem normalno prenašajo. Pri inhalatornih alergenih so testi alergije ravno tako občasno pozitivni pri osebah, ki nimajo težav ob izpostavitvi temu alergenu. Med bolniki, ki nimajo simptomov alergijskega rinitisa je najbolj pogosto pozitiven alergen pelod trav. V analizi kožnih testov, ki so bili opravljeni na Kliniki Golnik smo pri 53 bolnikih s pozitivnim kožnim testom trav ugotovili, da 12 (22,6%) bolnikov nima simptomov rinitisa. Ravno tako ni povezave med težo alergijske bolezni in velikostjo odziva pri alergološkem testu. Pri alergiji za strupe žuželk se nakazuje celo obraten trend. Bolniki z najhujšimi reakcijami imajo lahko zelo šibko pozitivne teste. Pri nekaterih lahko senzibilizacijo dokažemo samo z in vitro testom aktivacije bazofilcev.

Dejavniki zaradi katerih so alergološki testi lažno ali pa nepomembno pozitivni niso v celoti pojasnjeni. Bolj pogosto so lažno pozitivni serološki testi. Na to lahko vpliva način izvedbe laboratorijskega testa. Z večanjem senzitivnosti se pogosto znižuje specifičnost laboratorijskega testa. Senzitivnost laboratorijskega testa za določitev sIgE za strup ose in čebele se je zaradi izboljšanih tehnoloških možnosti skozi leta izboljševala, vendar se je hkrati povečevalo število dvojno pozitivnih testov. Med dvojno pozitivnimi testi je večina testov za en alergen (oso ali čebelo) lažno pozitivnih.

Povišana celokupna IgE protitelesa lahko povzročijo lažno pozitivne teste s specifičnimi alergeni (1). Že pri vrednosti cIgE nad 500kU/l lahko pri nekaterih osebah ugotavljamo poz sIgE za penicilinske komponente. Pri vrednostih cIgE nad 3000 imajo vse testirane osebe pozitivne teste s penicilini, kljub temu, da peniciline normalno prenašajo (2). Novejše izvedbe testov so sicer zmanjšale ta problem, niso pa ga v celoti odpravile. Tudi klinično nepomembno povišani sIgE za strupe kožekrilcev so pogostejši pri osebah z visokimi cIgE(3).

Pogost razlog za klinično nepomembno senzibilizacijo so IgE protitelesa usmerjena proti navzkrižnim epitopom(4). Karbohidratni epitopi praviloma ne povzročajo klinično izražene alergijske bolezni, lahko pa povzročijo pozitivne teste alergije. Tudi drugi navzkrižni epitopi, ki so prisotni v alergenih zalo različnih alergenskih skupin lahko povzročijo laboratorijsko navskrižnost, ki se klinično ne izrazi s pomembno alergijsko boleznijo. Tipičen primer so profilini, ki so prisotni v mnogih alergenih rastlinskega izvora, vendar dostikrat ne izzovejo klinično pomembne bolezni pri navzkrižnih alergenih. Rekombinantni alergeni nam pomagajo bolj razjasniti za katero komponento alergenskega ekstrakta je bolnik alergičen in lahko pomagajo razjasniti nekatere navskrižne reaktivnosti ter oceniti verjetno klinično pomembnost. Vendar so tudi pomembni rekombinantni epitopi lahko lažno ali nepomembno pozitivni. Npr. tudi osebe, ki imajo sIgE protitelesa proti glavnemu alergenu peloda trav r Phl p 1 in 5 nimajo vedno senenega nahoda.

Kožni testi so lahko lažno pozitivni zaradi dermatografizma ali nespecifične ojačitve odziva, ki se prenese iz odziva na sosednji test. Delež lažno pozitivnih testov se poveča, če uporabimo bolj potentne ekstrakte alergenov. Ekstrakti so lahko tudi kontaminirani s proteini iz drugega vira, ki povzročijo pozitiven odziv.

Senzibilizacijo lahko zaznamo preden se razvije klinično zaznavna bolezen. V raziskavi smo spremljali 13 bolnikov, ki so imeli pozitiven kožni test s pelodom trav, vendar niso zaznavali simptomov alergijske bolezni. V naslednji sezoni cvetenja je 6 od 13 bolnikov prvič opazilo simptome skladne z alergijskim rinokonjunktivitisom.

Pri prehrabnih alergenih so pri otrocih ugotavljali določene mejne vrednosti sIgE nad katerimi je verjetnost pozitivnega testa velika (5). Mejne vrednosti se v različnih študijah razlikujejo, različne so tudi pri različni alergenih. Podobno so ugotavljali tudi za inhalatorne alergene, da vrednosti nad 10,7kU/l večinoma pomenijo klinično pomembno senzibilizacijo (6).

Vendar s temi dejavniki ne moremo razložiti vseh lažno oz. klinično nepomembno pozitivnih testov. Senzitivnost bazofilcev je večja, pri bolnikih, ki imajo alergijski rinokonjunktivitis, v primerjavi z osebami, ki imajo klinično nepomembno senzibilizacijo. Odziv bazofilcev dobro korelira z deležem za bolezen specifičnih IgE protiteles, glede na vrednost celokupnih IgE.

Literatura

1. Merret TG. Quantification of IgE both as total immunoglobulin and as allergen-specific antibody. In: Kay AB, editor. Allergy and Allergic Diseases 1997; 1012-1034

2. Zidarn M, Silar M, Vegnuti M, Korosec P, Kosnik M. The specificity of tests for anti-beta-lactam IgE antibodies declines progressively with increase of total serum IgE. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(9-10):353-6
3. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Sterle A, Aberer W. Asymptomatic Sensitization to Hymenoptera Venom Is Related to Total Immunoglobulin E Levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:261-264.
4. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2004 Jan;34(1):137-44
5. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
6. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens.

NUTRITIVNA ALERGIJA – povzetek novih smernic NIAID 2010 in NICE 2011

Jasna Volfand, dr.med., spec. int. med.

Diagnostični center Bled

Nutritivna alergija (NA) je ena od najpogostejših alergijskih bolezni otrok, pa tudi odraslih. Prevalenca je v zadnjih desetletjih v porastu in po ocenah nutritivna alergija prizadene 6-8 % otrok in 2-3 % odraslih v Evropi in Severni Ameriki.

S tem se povečuje tudi potreba po poenotenju ustreznih diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ki morajo vključevati najnovejša znanstvena dognanja številnih študij tega področja. Veljavna evropska priporočila so nastajala po delih od l. 1995 do 2007 in dostikrat ne odgovarjajo več zadovoljivo na vprašanja, ki se pojavljajo v vsakdanji klinični praksi. Delovna skupina pri EAACI pripravlja nove celovite evropske smernice za obravnavo prehranske alergije, vendar pa smernic letos še ne moremo pričakovati. Prav zato bo vsakemu kliničnemu alergologu koristilo poznavanje sodobnih smernic drugih organizacij, ki so izšle v zadnjih mesecih.

Ameriški Nacionalni inštitut za alergijo in infekcijske bolezni je združil več kot 30 strokovnih in laičnih organizacij v pripravi novih ameriških smernic za diagnostiko in zdravljenje nutritivne alergije. Ekspertni odbor je s pomočjo profesionalnih firm pripravil pregled obstoječih publikacij na osnovi z dokazi podprte medicine in oblikoval priporočila, namenjena vsem zdravstvenim delavcem, ki prihajajo v stik z bolniki z domnevno prehransko alergijo. Po večletnem usklajevanju so bile publicirane decembra 2010.

Podobno je pripravil britanski Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (NICE) smernice za diagnostiko prehranske alergije pri otrocih in mladini v primarnem zdravstvu, objavljene februarja 2011.

Smernice so v celoti prosto dostopne na :

<http://www.niaid.nih.gov>

<http://guidance.nice.org.uk/CG116>

V nadaljevanju pa je podana kratka sinteza najpomembnejših usmeritev.

1. Kdaj naj pomislimo na alergijo za hrano?

Možnost NA je pride v poštev pri bolnikih z anafilaksijo ali katerokoli drugo kombinacijo značilnih simptomov (tabela 1), ki se pojavijo v roku nekaj minut ali ur po zaužitju hrane, še posebej pri majhnih otrocih ali če so se ti simptomi večkrat pojavili po določeni hrani.

O NA moramo razmišljati tudi pri dojenčkih in otrocih z zmernim ali hudim atopijskim dermatitisom (AD), enterokolitisom, enteropatijo in alergijskim proktokolitisom.

Obravnava v smeri NA je potrebna tudi pri otrocih in odraslih z eozinofilnim ezofagitisom EoE.

tarčni organ	takojšnji simptomi / IgE posredovana reakcija	odloženi simptomi / ne-IgE posredovana reakcija
koža	eritem srbenje urtikarija morbiliformni izpuščaj angioedem	eritem flush srbenje morbiliformni izpuščaj angioedem ekcem
oči	srbenje pordele veznice solzenje periorbitalni edem	srbenje pordele veznice solzenje periorbitalni edem
zgornja dihala	zamašen nos srbenje izcedek kihanje laringealni edem hripavost suh kašelj	
spodnja dihala	kašelj stiskanje v prsnem košu dispnea piskanje ugrezanje medrebnih prostorov uporaba pomožnih dihalnih mišic	kašelj, dispnea in piskanje
usta	otekanje ustnic, jezika ali mehkega neba	

	srbenje	
prebavila	slabost kolike refluks bruhanje diareja	slabost kolike refluks bruhanje diareja hematohezija obstipacija nemir in odklanjanje hrane (mali otroci)
srčnožilni sistem	tahikardija (vč. bradikardija pri anafilaksi) hipotenzija omotica omedlevica izguba zavesti	
drugo	kontraksije maternice občutek grozeče usode	

2. diagnostika

- Začetek diagnostike mora biti ustrezna anamneza in klinični pregled.
Pri anamnezi je smiselno zabeležiti:
 - družinsko anamnezo atopijskih bolezni (astma, ekcem, rinitis) pri starših ali sorojencih,
 - osebno anamnezo atopijskih bolezni
 - simptome, vključno s starostjo prvega pojava bolezni, hitrost in trajanje simptomov, hudost reakcije, pogostnost, reproducibilnost, okolje, sumljivo hrano in količino
 - način prehrane
 - uporabo in odgovor na zdravila
 - učinek morebitne izločitve in ponovne uvedbe hrane
 Pri kliničnem statusu moramo biti pozorni predvsem na znake pridruženih alergijskih bolezni (astma, rinitis, ekcem)
Niti anamneza niti klinični status sama po sebi nista zadostna za postavitve diagnoze nutritivne alergije.
- kožni vbodni testi in / ali sIgE so priporočena metoda za ugotavljanje vzročnega alergena, vendar sami po sebi niso zadostni za postavitve diagnoze nutritivne alergije.
- intradermalni testi naj se ne bi uporabljali v diagnostiki NA.
- rutinsko merjenje celokupnih IgE naj bi se ne uporabljalo v diagnostiki NA.
- atopijski krpični testi še niso primerni za rutinsko uporabo, enako tudi ne test aktivacije bazofilcev, imajo pa svojo vlogo v raziskavah
- izločitvene diete so lahko uporabne v diagnostiki NA, predvsem pri ugotavljanju vzročnih živil za ne-IgE posredovano NA, npr. s hrano povzročen enterokolitis (FPIES), alergijski proktokolitis (AP), Heinerjev sindrom ali EoE.
- zlati standard za diagnostiko NA je dvojno slepi s placebom kontrolirani provokacijski test. Pod določenimi pogoji je lahko diagnostičen tudi enojno slepi ali odprti test. Če je katerikoli provokacijski test negativen, se lahko NA izključi. Diagnoza NA je utemeljena, če je test pozitiven in izzvani objektivni simptomi korelirajo z anamnezo in so podprti z laboratorijskimi testi.
- v diagnostiki NA se ne uporabljajo: test stimulacije limfocitov, spec. IgG4, endoskopska provokacija z alergeni, obrazna termografija, analiza želodčnega soka, citotoksični testi, elektrodermalni testi, test sproščanja mediatorjev (LEAP diet), provokacija/nevtralizacija, kineziologija, analiza las...
- v diagnostiki ne-IgE posredovane alergije največkrat uporabljamo anamnezo, izboljšanje simptomov po odstranitvi vzročnega živila in ponovni pojav simptomov po oralni provokaciji. V določenih primerih (eozinofilni ezofagitis, (sistemski) kontaktni dermatitis) pa si smiselno pomagamo tudi s KT/sIgE, APT.

3. vodenje bolnikov z alergijo za hrano

- splošni ukrepi
- temelj zdravljenja ostaja izogibanje ugotovljenemu alergenu. Pri tem je potrebno bolnike/skrbnike poučiti o pravilnem "branju" seznamov sestavin na kupljenih izdelkih in svetuje se, da se bolniki izogibajo tudi izdelkom s "previdnostnimi" oznakami ("Lahko vsebuje sledi...") Bolnikom je potrebno zagotoviti ustrezno prehransko svetovanje in (pri otrocih) spremljati njihov razvoj in rast.

- tudi bolniki z astmo, AD, EoE naj se izogibajo le ev. potrjenim alergenom, izogibanje potencialnim alergenom v hrani ni priporočeno.
- Pri otrocih se svetuje redno spremljanje v intervalih, odvisnih od starosti otroka, poteka bolezni in vzročnega alergena.
- cepljenje pri otrocih z alergijo na jajce: odvisno od vrste cepiva
 - farmakološki ukrepi:
 - v primeru nehudih reakcij so osnova zdravljenja antihistaminiki pp.
 - ni zdravil, ki bi bila priporočena za preventivno reakcije pri bolniku z obstoječo NA IgE ali neIgE tipa
 - SIT s specifičnimi alergeni ali navzkrižnimi alergeni še ni priporočena, se pa obeta njena uporaba v prihodnosti; potrebni so dodatni podatki o varnosti in dolgoročni učinkovitosti zdravljenja.

4. zdravljenje anafilaksije

- Osnova zdravljenja je adrenalin i.m., v intenzivni enoti lahko tudi iv.
- Smernice zdravljenja anafilaksije ne prinašajo sprememb glede na veljavna slovenska izhodišča, zato jih podrobneje ne navajam.
- bolnikom po epizodi anafilaksije je potrebno predpisati avtoinjektor adrenalina, prav tako naj b imeli avtoinjektor bolniki z NA in pridruženo astmo ter bolniki z nutritivno alergijo na tiste alergene, ki so znani po hujših reakcijah (arašidi, oreški, morski sadeži,...).

5. obravnava bolnikov s tveganjem za razvoj NA

Ogroženi bolniki so definirani kot tisti z biološkim staršem ali sorojencem z astmo, AD ali NA.

- ogroženim bolnikom ni potrebno zmanjševati izpostavljenosti neprehranskim alergenom (pršice, živali...)
- ni dokazov, da bi izogibanje navzkrižno reaktivnim živilom zmanjšalo tveganje za razvoj NA (npr. izločanje stročnic zaradi možnosti razvoja alergije za arašide)
- testiranje alergogene hrane pri ogroženih bolnikih
 - splošna populacija otrok naj bi se ne testirala glede NA za visoko alergena živila pred njihovo uvedbo v prehrano.
 - ni zadostnih dokazov, ki bi priporočali rutinsko testiranje pred uvedbo visoko alergene hrane (kot npr. mleko, jajca in arašidi) niti pri otrocih z visokim tveganjem . Vseeno pa včasih le pride v poštev tudi oralna obremenitev v izbrani skupini bolnikov z določenimi dejavniki tveganje (npr. sorojenci otrok z alergijo na arašide ali pa že prisotno drugo alergijo (npr. testiranje na oreške pri otrocih z alergijo za arašide).

6. preventiva nutritivne alergije

- v času nosečnosti in dojenja se ne priporoča kake posebne diete s ciljem preventive NA.
- priporoča se izključno dojenje do 4-6 mesecev
- ne priporoča se preventivna uporaba sojine formule namesto mlečne formule
- če otrok ni polno dojen, se pri otrocih s tveganjem svetuje uporaba hidrolizatov
- uvajanje čvrste hrane, tudi potencialno alergogene, naj bi se ne odlagalo dlje kot 4-6 mesecev.

Literatura:

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM; NIAID-Sponsored Expert Panel. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report.** J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6):1105-18.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk/guidance/CG116

ALERGIJSKI RINITIS, DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Klemen Jenko

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Alergijski rinitis je pogost in diagnoza pogosto ni težavna. Bolniki s simptomi rinitisa/rinosinuzitisa, pri katerih ne potrdimo atopije, predstavljajo dodaten diagnostičen in še pogosteje terapevtski izziv. Tudi pri bolnikih z alergijskim rinitisom, lahko z natančno obravnavo, odkrijemo še dodatne razloge za nealergijsko obliko rinitisa. Na pridružen nealergijski rinitis bomo še posebej pozorni pri bolnikih, pri katerih s priporočenim zdravljenjem ne dosežemo zadovoljivega učinka. Z ustrežno diagnozo in zdravljenjem rinitisa lahko vplivamo na simptome in znake, ki so pogosto pridruženi rinitisu. Pri kronični zamašenosti nosu je prisotno dihanje skozi usta, posledice tega pa so občutek suhega žrela, draženje v žrelu, bolečina v predelu oči, glavobol v predelu čela, moteno delovanje evstahijeve tube in poslabšanje sluha ter poslabšanje voaha in okusa. Zaradi zamašenosti nosu v otroški dobi nastanejo nepravilnosti v rasti obraznega skeleta in deformacije čeljusti (»facies adenoidea«, visoko »gotsko« nebo, zožena zobna vrsta, prognatija), motnje govora in požiranja. Anatomsko zoženje dihalnih poti pri zamašenosti nosu lahko povzroči motnje dihanja v spanju s posledično občasno hipoksijo, smrčanje, motnje spanja in zaspanost ter nezbranost preko dneva. Zamašenost nosu je lahko povezana z drugimi težavami, npr. poslabšanjem astme in/ali rinosinuzitisa. Zaradi motenega prezračevanja in čiščenja posameznih obnosnih votlin se lahko pojavi sekundarna bakterijska okužba obnosnih votlin (rinogeni sinuzitis), redkeje, predvsem pri manjših otrocih, pa tudi vnetje srednjega ušesa. V diferencialni diagnozi alergijskega rinitisa upoštevamo predvsem , infekcijski in nealergijski-neinfekcijski rinitis-rinosinuzitis.

NEALERGIJSKI RINITIS

Bolniki z nealergijskim rinitisom predstavljajo 28-60% bolnikov v otorinolaringoloških in alergoloških ambulantah. Za razliko od alergijskega rinitisa, nealergijski ni imunsko pogojen. Nastane zaradi različnih endo in eksogenih dejavnikov. Nealergijski rinitis ni enotna bolezen temveč predstavlja vrsto sindromov. Medtem ko simptomi alergijskega rinitisa običajno močno nakazujejo na diagnozo, pa so simptomi nealergijskega manj specifični, različni in jih težje opredelimo. Pri obeh skupinah vidimo klasične simptome rinitisa: kihanje, srbenje, kongestijo (zamašen nos) in izcedek iz nosu. Iritativni simptomi, kihanje in srbenje so pri nealergijskem rinitisu neobičajni, imajo jih predvsem bolniki z nealergijskim rinitisom z eozinofilijo (NARES). Bolniki z nealergijskim rinitisom imajo predvsem nosno obstrukcijo in/ali izcedek iz nosu ali nazaj v žrelo. Diagnoza nealergijskega rinitisa temelji predvsem na izključevanju. Na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in alergološkega testiranja izključimo alergijo in postavimo diagnozo nealergijskega rinitisa. Vrsto nealergijskega rinitisa ugotovimo z natančno anamnezo in pregledom. Mešano alergijsko in nealergijsko obliko ima kar 40% bolnikov z rinitisom.

NARES

Bolniki z negativnimi ali nerelevantno pozitivnimi alergološkimi testi imajo voden izcedek iz nosu, solzenje, kihanje in srbenje nosu. Večinoma težave nastanejo brez sprožilnega dejavnika, čeprav jih pri posameznikih lahko sproži sprememba vremena ali kemični dražilci. Za diagnozo so značilni eozinofilci v nosnem izcedku. NARES je lahko v povezavi s sindromom aspirinske intolerance.

Hormonski rinitis

Zaradi neposrednega učinka na nosno sluznico, lahko hormoni povzročijo povečano reaktivnost mukoznih žlez in rinorejo. Ob hipotiroidizmu in akromegaliji zaradi hormonskega neravnovesja nastane rinitis s simptomi. Nosne simptome lahko povzročajo tudi ciklične spremembe v nivoju hormonov pri ženskah v rodni dobi in hormonske spremembe v puberteti.

Pri ženskah v rodni dobi moramo, predvsem ob nenadoma nastalih težavah, pomisliti na rinitis v nosečnosti. Nosna obstrukcija se pojavi zgodaj v nosečnosti, pogosto preden se nosečnost ugotovi. Težave so posledica neposrednega učinka progesterona, estrogena in placentalnega ravnega faktorja na nosno sluznico. Proti koncu nosečnosti so težave običajno manj izrazite in minejo po porodu oziroma po prenehanju dojenja. Podobne težave imajo lahko tudi ženske, ki uporabljajo oralna ali transdermalna kontracepcijska zdravila.

Z zdravili povzročen rinitis – medikamentozni rinitis

Rinitis povzroča vrsta zdravil. Aspirin in nesteroidna protivnetna zdravila so v povezavi z astmo, sinuzitisom in sindromom aspirinske intolerance. Triciklični antidepresivi, pomirjevala in druga psihotropna zdravila in antihipertenzivi (beta in alfa blokatorji in vazodilatatorji) neposredno delujejo na

nosno sluznico. ACE inhibitorji upočasnijo razgradnjo substance P in pri posameznih bolnikih povzročajo voden izcedek iz nosu. Nealergijski rinitis povzroča tudi metildopa. Podobno kot kontraceptivi pri ženskah, lahko tudi PDE-5 inhibitorji pri moških, ki se zdravijo zaradi erektilne disfunkcije, povzročijo prehodno nosno obstrukcijo.

Gustatorni rinitis

Določena vrsta hrane lahko povzroči voden ali mukozen izcedek iz nosu. Težave nastanejo predvsem ob vroči ali pekoči hrani. Pogosto je pridruženo potenje in solzenje.

Iritativni rinitis

Bolniki s to obliko tožijo predvsem zaradi zamašenega nosu in občutka nelagodja v nosu. Pekoč občutek in občutek draženja v nosu sproži predvsem izpostavljenost močnim vonjavam ali hlapom. Pogosto je pridružen glavobol in občutek pritiska v obrazu. Vdihani iritanti, spremembe temperature zraka in spremembe zračnega tlaka, lahko povzročijo obilen voden izcedek iz nosu. Težave povzročajo izpušni plini, parfumi, čistila, osvežilci zraka, tobačni dim ali višje koncentracije ozona. Vdihovanje večjih koncentracij topnih kemikalij povzroča vnetje nosne sluznice z opeklinami in ulceracijami. Sem spadajo amonijak, kloridi, vinil klorid, organofosfati in akrilamid. Večji del iritativnih težav pripisujejo nevrogenim mehanizmom in nevrogenemu vnetju. Nevrogeno vnetje je v tem primeru najverjetneje obrambni mehanizem.

Rinitis zaradi zlorabe dekongestivov - medikamentozni rinitis

Lokalni in oralni dekongestivi ob dolgotrajni uporabi povzročijo nosno obstrukcijo. Nosna obstrukcija nastane zaradi rebound fenomena in posledične kongestije nosne sluznice. Za dekongestive je značilna tudi toleranca, zaradi katere so potrebni vse večji odmerki. Lokalne dekongestive za samozdravljenje uporabljamo 3-5 dni. Medikamentozni rinitis so pri zdravih posameznikih ugotovili po 30 dnevni uporabi in to tudi pri posameznikih, ki so ga uporabljali samo 1x dnevno zvečer pred spanjem.

Medikamentozni rinitis nastane tudi ob zlorabi kokaina.

Vazomotorni rinitis

Diagnozo idiopatskega oziroma vazomotornega rinitisa postavimo, ko smo izključili ostale vzroke rinitisa. Vazomotorni rinitis je posledica neravnovesja v avtonomnem oživčenju, bodisi povečanega tonusa parasimpatične ali zmanjšanega tonusa simpatične aktivnosti.

Sistemske bolezni

Rinitis (rinosinuzitis) povzročajo avtoimune revmatske bolezni – sistemski lupus eritematozus in sjegrenov sindrom in sistemski vaskulitisi – wegenerjeva granulomatoza, sarkoidoza in Churg-Strauss sindrom. Rinitis je pridružen tudi primarni ciliarni diskineziji in cistični fibrozi.

Lokalni vzroki

Anatomske vzroke lahko povzročajo simptome kot pri rinitisu ali pa dodatno prispevajo k teži simptomov pri rinitisih/rinosinuzitidih. Anatomske vzroke lahko tudi etiološko vplivajo na razvoj in poslabšanje rinosinuzitisa. Najpogosteje ugotovimo ukrivljenost nosne pregrade, hipertrofične spodnje nosne školjke ali bulozno spremenjene srednje nosne školjke.

Predvsem pri enostransko izraženih simptomih moramo pomisliti na benigne tumorje, če pa je simptomom pridružena tudi krvavitev iz nosu, pa tudi na maligne tumorje nosu in obnosnih votlin.

ALERGIJSKI GLIVIČNI RINOSINUZITIS

Alergijski glivični rinosinuzitis (AGRS) je bolezen, po etiologiji podobna alergijski bronhopulmonalni aspergilozi. Nastane zaradi zelo močnega imunskega odziva na eno ali več družin gliv. Glive, ki jih vdihavamo se zadržijo v obnosnih votlinah, kjer sprožijo alergijsko reakcijo tipa I (in najverjetneje tudi tipa III). Glive, ki povzročajo AGRS so predvsem dematozne ali temno pigmentirane glive. Med njimi predvsem *Bipolaris*, *Drechslera*, *Alternaria*, *Curvularia* in *Exseroholium*, ter tudi *Rhizopus*, *Fusarium* in *Chrysosporium*. Ob alergijski reakciji v obnosnih votlinah pride do edema, zastoja sluzi in vnetne eksudacije, kar povzroči zaporo sinusnih ostij. Rezultat je espanzivni vnetni proces s preustrojem kostnine in širjenjem proti orbiti in intrakranialnim strukturam. AGRS je prisoten pri 5-10 % bolnikov, ki potrebujejo kirurško zdravljenje kroničnega sinuzitisa. Incidenca nosnih polipov je pri AGRS skoraj 100%. 1/3 bolnikov z AGRS ima astmo. Bolniki imajo simptome značilne za kronični rinosinuzitis in nosno polipozo. Pozitivni so alergološki testi, glive dokažemo v brisu ali kulturi. Značilna je tudi slikovna diagnostika s CT ali MR, ki pokažeta vnetno espanzivno lezijo izpolnjeno z gostim

proteinskim alergijskim mucinom in preustrojem kostnine. Histološki pregled alergijskega mucina pokaže eozinofilce, Charcot-Leydneve kristale in lahko tudi glivične hife. Invazivna rast gliv je odsotna.

KRONIČNI RINOSINUZITIS

Za rinosinuzitis je značilno vnetje sluznice nosu in ene ali več obnosnih votlin. Bolezni, ki povzročijo vnetje nosne sluznice, v večini primerov povzročijo vnetje tudi v obnosnih votlinah. Kronični rinosinuzitis (KRS) je perzistentno gnojno vnetje, ki traja več kot 12 tednov. Bolezen je pogojena z več dejavniki, med katerimi so pomembni predvsem okvara mukociliarnega transporta, okužba (bakterijska), alergija, bakterijski eksotoksini, biofilmi in mehanska zapora ostij obnosnih votlin zaradi strukturnih (anatomskih) nepravilnosti nosu ter obnosnih votlin. Za kronični rinosinuzitis so značilni nosna obstrukcija (zamašen nos), nosni izcedek (lahko tudi kot izcedek nazaj v žrelo), obrazna bolečina ali pritisk in motnje voja. Diagnozo potrdimo, če ob endoskopskem pregledu odkrijemo mukopurulenten izcedek ali oteklo vneto sluznico, predvsem v srednjem nosnem hodniku in/ali če so na CT obnosnih votlin vidne spremembe sluznice v področju obnosnih votlin oziroma ostij. Podskupina KRS je rinosinuzitis z nosnimi polipi. Pri bolnikih s KRS moramo poiskati bolnike z alergijo in jo ustrezno zdraviti.

ZAKLJUČEK

V diagnostični obravnavi bolnika z rinitisom/rinosinuzitisom je potrebna natančna anamneza o možnih sprožilnih dejavnikih. Pregled, predvsem v otorinolaringološki ambulanti, vedno dopolnimo z endoskopijo nosu. Z alergološkim testiranjem potrdimo morebitno atopijo. Citološki pregled nosnega izcedka je pomemben predvsem pri bolnikih brez atopije, pri katerih sumimo na NARES. Pri bolnikih s sumom na kronični rinosinuzitis v diagnostičnem postopku in za potrebe kirurškega zdravljenja opravimo CT obnosnih votlin. Na osnovi opravljenih preiskav in pravilni diagnozi rinitisa, lahko tudi najbolj optimalno načrtujemo zdravljenje.

LITERATURA:

1. Joe S, Benson A. Nonallergic rhinitis. In: Cummings CW, eds. Otolaryngology-head and neck surgery. Philadelphia: Elsevier mosby 2005.
2. Ferguson BJ, Johnson JT. Infectious causes of rhinosinusitis. In: Cummings CW, eds. Otolaryngology-head and neck surgery. Philadelphia: Elsevier mosby 2005.
3. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. Allergy 1997; 52 (Suppl 40): 28-34.
4. Krouse JH, Derebery MJ, Chadwick SJ, eds. Managing the allergic patient. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008.
5. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. Allergy 1997; 52 (Suppl 40): 3-6.
6. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol 2007; 20 Suppl:1-136. Dosegljivo na www.rcot.org/pdf/epos-2007.pdf
7. Houser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis. In: Ferguson BJ, eds. Fungal Rhinosinusitis: a Spectrum of Disease. W. B. Saunders Company 2000: 399-408.

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA, INDIKACIJE

Nissera Bajrović

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Specifična imunoterapija (SIT) je metoda zdravljenja pri kateri osebi z IgE posredovano alergijsko boleznijo apliciramo postopoma naraščajoče odmerke industrijsko pripravljenega alergena, za katerega je oseba preobčutljiva. Namen je zmanjšati simptome alergijske bolezni, ki so posledica izpostavljanja vzročnemu alergenju. Zdravljenje je specifično, zato je pomembno prepoznati alergen, ki povzroča alergijske simptome.

SIT sproži imunološko toleranco, ima dolgodelujoč učinek in lahko prepreči napredovanje oziroma slabšanje alergijske bolezni. Mehanizem delovanja SIT je večplasten in še vedno ne povsem razjasnjen. Do nedavnega je veljalo mišljenje, da deluje SIT na nivoju specifičnih IgE protiteles, katerih koncentracija se nekoliko dvigne v začetni fazi SIT, v fazi vzdrževanja pa pade ponovno na raven pred pričetkom zdravljenja. V času zdravljenja se zmanjša takojšna kožna reakcija kožnih vbodnih testov z alergenom s katerim izvajamo SIT, vendar je učinek na kožne vbodne teste relativno majhen v primerjavi s kliničnim učinkom. Tvorba specifičnih IgG protiteles, ki naj bi delovala kot blokirajoča protitelesa ne pojasni tako hitrega učinkovanja imunoterapije. Pri rush metodi uvajanja SIT namreč dosežemo klinični učinek in izboljšanje simptomatike v enem dnevu, za tvorbo specifičnih IgG pa je potrebnih več dni oz. tednov. Na nivoju T celičnega odgovora, se po uspešni SIT zniža koncentracija limfocitov T ter eozinofilcev na mestu alergijskega draženja. Spremeni se tudi citokinski profil in sicer predvsem na račun povečane koncentracije Th1 citokinov kot so INF- γ , IL-2 ter IL-12. Imunoterapija spodbudi regulatorne limfocite T, ki pretežno izločajo IL-10 in so ključnega pomena za vzpostavitev tolerance na sebi lastne ter tuje antigene. IL-10 zavira delovanje mastocitov, eozinofilcev ter limfocitov T, pri B limfocitih pa spodbuja sintezo IgG4 protiteles.

Indikacija za pričetek SIT je dokazana, z IgE protitelesi posredovana preobčutljivost za alergene, za katere obstajajo standardizirani preparati alergenov, katerih klinična učinkovitost ter varnost je dokazana (trave, drevesa, pršica, pleveli, mačka, strup ose in čebele). SIT predstavlja dodatek farmakoterapiji ter navodilom o izogibanju alergenju. Običajno SIT z inhalacijskimi alergeni ne pričnemo pred dopolnjenim 5 letom, saj ti alergeni v tej dobi še niso tako pomembni. Če je v tej starosti SIT predpisana, jo mora voditi zdravnik, ki je večš prepoznavanja in zdravljenja anafilakse pri otroku, torej specialist pediater z ustreznim alergološkim znanjem. Z izjemo preobčutljivosti za strup kožekrilca SIT redko uvajamo po 60. letu.

SIT in alergija za strup kožekrilcev

Anafilaktična reakcija po piku žuželke je relativno redka, vendar lahko smrtno nevarna. Izbor bolnikov, ki potrebujejo SIT temelji na podatkih o stopnji alergijske reakcije ter verjetnosti, da bo do ponovnega pika prišlo. Skoraj 75% ljudi doživi ponovitev sistemske alergijske reakcije ob piku enake žuželke. Faktorji povečanega tveganja za sistemsko alergijsko reakcijo so: kratek interval med dvema pikoma z enakim insektom, manj kot 25 pikov na leto, huda sistemska reakcija ob predhodnem piku, mastocitoza, pik čebele. V kolikor je bila predhodna reakcija le lokalna, se sproži sistemski alergijski odziv ob ponovnem piku pri 5-10% ljudi. Deset let po sistemski reakciji na pik žuželke naj bi bilo tveganje za ponovno hudo alergijsko reakcijo po piku žuželke le še 15%. Tveganje za anafilaktično reakcijo po piku insekta je manjše pri otrocih. Po zaključeni SIT je verjetnost sistemske alergijske reakcije okrog 10%, običajno pa so reakcije blage in lokalne.

SIT s strupom kožekrilcev je indicirana pri bolniku s podatkom o hudi sistemski alergijski reakciji pri kateri je prišlo do respiratornih ter kardiovaskularnih simptomov (III in IV stopnja). Dokumentirati moramo senzibilizacijo s strupom določene žuželke, bodisi s kožnimi testi ali specifičnimi IgE protitelesi, včasih so potrebni dodatni imunološki testi. V primeru, da je šlo pri bolniku za sistemsko reakcijo, ki pa ni bila življenje ogrožajoča (urtikarij, eritem, pruritus), se za SIT odločamo glede na dodatne podatke, kot so dostopnost do nujne zdravniške pomoči, hobiji, komorbidnost ali strah bolnika pred hudo sistemsko reakcijo. SIT ne izvajamo zaradi pojava večjih lokalnih reakcij po piku insekta ali preobčutljivostnih reakcij, ki niso posredovane z IgE protitelesi.

SIT in alergijski rinitis

Indikacije

- potrjena senzibilizacija je klinično pomembna
- klinični simptomi se pojavijo ob izpostavitvi enemu ali nekaj alergenom.

- simptomov ne moremo ustrezno kontrolirati z antihistaminiki ali zmernimi odmerki lokalnih kortikosteroidov (trajanje in intenziteta bolezni).
- bolnik ima neželene stranske učinke zdravil.

Imunoterapija predstavlja učinkovit način zdravljenja alergijskega rinitisa (AR), še posebno če je bolnik senzibiliziran z enim ali le nekaj alergeni. Pomembno je da pravilno izberemo bolnike in izključimo druge vzroke za perzistentni rinitis (okužba, vazomotorni rinitis). Najtežjo skupino bolnikov glede odločitve o pričetku SIT predstavljajo tisti, ki imajo perzistentni rinitis ter pridruženo nizko stopnjo senzibilizacije s pršico hišnega prahu. Pri teh bolnikih ne vemo ali je simptomatika rinitisa resnično povezana z izpostavitvijo alergenu pršice, nazalni provokacijski test z raztopino alergena pršice pa se le redko uporablja v klinični praksi.

Uspešnost imunoterapije pri zdravljenju intermitentnega AR je dokazana s številnimi študijami tako pri otrocih kot odraslih. Učinkovita je tudi pri zdravljenju hude oblike intermitentnega AR kjer ni bilo mogoče doseči izboljšanja stanja z medikamentozno terapijo. Čeprav imamo o dolgoročnih učinkih SIT malo podatkov, kar nekaj študij dokazuje, da je pojavljanje sezonske simptomatike, ter potrebe po medikamentoznem zdravljenju bistveno nižje v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z imunoterapijo zaradi intermitentnega AR ali astme. Učinek SIT naj bi trajal vsaj 6 do 12 let po zaključenem zdravljenju.

SIT in astma

Obstoječe medikamentozno zdravljenje astme učinkuje na zmanjševanje bronhospazma ter vnetje dihalnih poti, ne deluje pa na sam vzrok nastanka bolezni in nima dolgotrajnega učinka po prenehanju zdravljenja. SIT ponuja možnost modulacije imunskega odziva pri alergijski astmi in na ta način preprečuje dolgoročne posledice kroničnega alergijskega vnetja. Meta analiza študij, ki so bile objavljene v letih od 1954 do 1998, je pokazala jasno pozitiven učinek SIT na zmanjševanje simptomatike astme, potrebe po medikamentoznem zdravljenju, ter zmanjševanje specifične ter nespecifične bronhialne preodzivnosti.

Več kot polovica otrok z atopijskim dermatitisom ter senzibilizacijo s prehrabnimi alergeni v prvih dveh letih življenja, pozneje razvije senzibilizacijo z inhalacijskimi alergeni ter alergijsko astmo. Pri odločitvi glede pričetka zdravljenja astme ali AR z imunoterapijo se moramo zavedati, da gre pravzaprav za enotno dihalno pot, ki je prizadeta zaradi alergijskega draženja. Do sedaj je dokazana uspešnost SIT v primeru, da sproža simptomatiko astme ali AR senzibilizacija s pelodi trav, dreves, plevelov, pršice, nekatere plesni in mačjo dlako. Še posebno se priporoča SIT pri otrocih, kjer dihalne poti še niso kronično in nepovratno spremenjene. Imunoterapija pri otrocih lahko spodbudi nastanek remisije astme ali vsaj omili stopnjo simptomov, nekatere študije pa celo dokazujejo, da SIT pri otrocih prepreči razvoj senzibilizacije z novimi alergeni. Glavni nasprotniki izvajanja imunoterapije pri astmatikih, se sklicujejo na njeno nevarnost. SIT je kontraindicirana v primeru, da je FEV₁ pod 70% predvidene vrednosti kljub ustreznem medikamentoznem zdravljenju.

Optimalni kandidati za SIT so bolniki z zmernim do hudim alergijskim rinitisom ter bolniki z blago do zmerno astmo, ki so senzibilizirani na enega ali le nekaj alergenov. Pri teh pacientih je imunoterapija zelo učinkovita in ima pomembno mesto pri zdravljenju bolezni. Morda se bo v prihodnje izkazalo, da ima SIT pomembno vlogo v sekundarni preventivi preprečevanja razvoja alergijskih bolezni, tako pri otrocih kot odraslih.

Kontraindikcije

Absolutne kontraindikacije:

- resno imunološko obolenje,
- huda kardiovaskularna bolezen (izjema je huda alergija na strup kožekrilca),
- rak in kronična okužba.
- huda astma s trajno znižano pljučno funkcijo (FEV₁) pod 70% pričakovane, kljub optimalnemu farmakološkemu zdravljenju.
- zdravljenje z beta blokatorji (absolutna pri inhalacijskih alergenih).
- slabo sodelovanje bolnika.

Relativne kontraindikacije:

- nosečnost. SIT ne pričnemo v času nosečnosti ali v času planiranja nosečnosti, saj je tveganje za hujše sistemske reakcije v indukcijski fazi SIT večje. Vzdrževalno zdravljenje v nosečnosti lahko nadaljujemo, če dosedaj z SIT ni bilo zapletov in se s tem bolnica strinja.
- hud atopijski dermatitis.

V nasprotju kot SIT z inhalacijskimi alergeni, je SIT s strupom žuželk pogosteje indicirana pri

starejših bolnikih, ki imajo pridruženo kardiovaskularno obolenje. Huda anafilaktična reakcija pri teh bolnikih predstavlja bistveno večje tveganje za smrtni izid. Pogosto bolniki iz te skupine prejemajo beta blokator. V kolikor narava srčnega obolenja ne dopušča ukinitve zdravljenja in je možnost ponovnega pika kritične žuželke velika, izvajamo SIT ob nadaljevanju prejetja beta blokatorja pod strogo nadzorovanimi pogoji ter bolnika skrbno monitoriramo.

Literatura:

1. Creticos PS, Van Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF. Dose-response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 94-104.
2. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen induced infiltration of CD4+ T- lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing mRNA for interferon gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1356-65.
3. McHugh SM, Deighton J, Steward AG, Lachmann PJ, Ewan PW. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 828-38.
4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy. EAACI position paper: www.eaaci.net.
5. Frew AJ. 25. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy and Clin Immunol* 2003; 111(3Suppl.): S793-S798.
6. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, HUK Immunotherapy Study Group. 6HJ Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):319-25.
7. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *Br Med J* 1991; 302: 265-9.
8. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341: 468-75.
9. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-1041.
10. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Gruber C, von Mutius E, Illi S, Kulig M, Wahn U; MAS. Messages from German Multicenter Study Group. *Ped Allergy Immunol* 2002; 15Suppl:7-10.
11. Bousquet J, Lockey R, Malling H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *Allergy* 1998;53(Suppl. 54).
12. Alvarez-Cuesta J, Bousquet G, Canonica S, Durham H, Malling E, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl.82): 1-20.

DNEVNIK CVETNEGA PRAHU

Uwe E. Berger in S. Jäger, Vienna Medical University, Department of Oto-Rhino-Laryngology
Andreja Kofol Seliger Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, Slovenija

Dnevnik cvetnega prahu je računalniški program namenjen ljudem, ki trpijo za alergijo na cvetni prah. Nastal je s sodelovanjem „Austrian Pollen Information Service“ in ORL oddelka Medicinske univerze na Dunaju, kjer sta zaposlena tudi avtorja spletnega dnevnika: prof.dr. Siegfried Jaeger in mag. Uwe Berger. Na Inštitutu za varovanje zdravja RS smo Dnevnik prevedli. Smo uredniki in analitiki rezultatov slovenske verzije, ki je bila postavljena na splet v začetku junija 2010. Prvi rezultati so vzpodbudni in se nanašajo na alergijo na cvetni prah ambrozije. Dostop do Dnevnika je brezplačen, direktna povezava do slovenske verzije je na naslovu <http://www.pelod.si> oziroma do Dnevnika lahko vstopamo preko mednarodne spletne strani www.pollendiary.com, kjer je na razpolago v devetih jezikih. Dnevnik cvetnega prahu temelji na podatkovni bazi European pollen database (EAN) kjer se zbirajo rezultati merjenj obremenjenosti zraka s cvetnim prahom nacionalnih in regionalnih merilnih mrež in posameznih merilnih postaj v Evropi.

Kako deluje dnevnik

Dnevnik cvetnega prahu je spletna aplikacija zasnovana kot vprašalnik v katerega uporabniki dnevno vpisujejo splošno počutje, jakost simptomov alergijske bolezni, ki se nanašajo na oči, nos in pljuča ter uporabo zdravil, ki vplivajo na jakost simptomov. Dana je tudi možnost, da zabeležijo še dodatna opažanja o bolezni, ki bodo osvežila spomin, ko bodo pregledovali zapise. Odgovori so v naprej ponujeni, zato se samo označi ustrezne odgovore. Podatki o uporabnikih so strogo varovani, prijava je lahko anonimna ali poimenska, o tem se odloča vsak posameznik.

Uporaba dnevnika

S pomočjo Dnevnika uporabniki na enostaven način povežejo simptome alergijske bolezni z obremenjenostjo zraka s cvetnim prahom na lokaciji v Evropi kjer so se nahajali. Lahko ugotovijo zakaj se jim je alergijska bolezen poslabšala ali izboljšala v kraju bivanja pa tudi takrat kadar potujejo oziroma so na počitnicah. Z izbiro grafičnega prikaza se ponudi možnost, da se v grafični obliki izrišejo izbrani simptomi in obremenjenost zraka s cvetnim prahom za izbrano časovno obdobje. Če se krivulji simptomov in cvetnega prahu ujemata, lahko sklepajo katera vrsta cvetnega prahu je izzvala simptome kar je ugodno v primerih, ko je v zraku več vrst alergogenega cvetnega prahu. Ob koncu sezone registrirani uporabniki dobijo možnost vpogleda v letošnjo sezono cvetnega prahu. Dnevnik spodbuja alergika k samoopazovanju, pomaga k lažjemu razumevanju stanja bolezni in pripomore k boljši samokontroli ter vzpodbuja k nadaljevanju zdravljenja tudi po sezoni z nižjo obremenitvijo zraka s cvetnim prahom.

Uporabnik lahko na enostaven način naredi izpis iz svojega dnevnika in ga vzame s seboj, ko obišče zdravnika. Ta ima na ta način vpogled v potek zdravljenja bolnika, učinkovitosti zdravil in primernosti terapije. Dnevnik je lahko tudi uporaben pripomoček pri diagnostiki in zdravljenju.

S statistično analizo rezultatov Dnevnika je mogoče potrditi diagnozo oziroma oceniti pomen pozitivnih alergijskih testov pri katerih ni gotovo, da so vzrok za simptome. Izračun korelacije med simptomi alergijske bolezni in pojavljanjem cvetnega prahu je možen za 65 vrst cvetnega prahu in spor gliv. V posebnih okoliščinah, ko se izračunana pozitivna korelacija nanaša na tip cvetnega prahu, ki ni alergogen, je potrebna strokovna alergološka ekspertiza. Tveganje za napačno razlago povezave med simptomi in obremenjenostjo zraka s cvetnim prahom pri uporabnikih Dnevnika je omejeno na najmanjšo možno mero, ker so na seznamu izbora rastlin le tiste vrste, ki pogosto povzročajo alergijo.

Zapolnitev vrzeli v znanju aerobiologov

Aerobiologom bo dnevnik služil za določitev prajnih vrednosti obremenitve zraka, ki vplivajo na poslabšanje alergijskih bolezni, katerih vzrok je cvetni prah. Višina teh vrednosti ni enotna za vso Evropo in se spreminja glede na fitogeografska in klimatska področja, vrsto cvetnega prahu in preobčutljivosti posameznikov. S pan evropsko registracijo simptomov pacientov in povezavo z regionalnimi podatki o obremenjenosti zraka s cvetnim prahom se kaže možnost rešitve problema koliko cvetnega prahu/m³ je potrebnega da se pojavijo simptomi, kje in za kakšen tip pacienta. Želja raziskovalcev na tem področju je, da bi z analizo rezultatov klasificirali paciente glede na njihove reakcijski status, podobno kot je vpeljana UV klasifikacija za kožo. To bi omogočilo službam za monitoring cvetnega prahu pripravljati napovedi za individualne skupine alergikov kar bi pripomoglo k izboljšanju in kvaliteti napovedi.

SLOVENSKA STANDARDNA SERIJA KOŽNIH TESTOV ALERGIJE

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Pri izbiri alergenov za testiranje je potrebno izbrati lokalno pomembne inhalatorne alergene. Za Slovenijo do sedaj nismo imeli zanesljivih podatkov o pogostnosti senzibilizacije. Zaradi tega smo standardno serijo oblikovali na podlagi osebnih izkušenj in podatkov iz sosednjih dežel. Načeloma naj bi bili v standardno serijo vključeni alergeni katerih prevalenca senzibilizacije presega 2%. Raziskovalna skupina pod okriljem GALLEN je zbrala podatke za Evropo, žal pa Slovenija v tej raziskavi ni sodelovala. Sestavili so seznam 18 priporočljivih alergenov za kožno testiranje. V raziskavi izvedeni v Bolnišnici Golnik in še štirih sodelujočih ambulantah smo preverili pogostnost senzibilizacije za alergen predlagane v Evropski standardni seriji. Ugotovili smo, da imajo vsi predlagani alergeni tudi v našem okolju pogostnost senzibilizacije nad 2%, torej je smiselno vse vključiti v Slovensko standardno serijo inhalatornih alergenov. Tabela 1.

Ugotovili smo, da je pogostnost senzibilizacije precej nižja kot v populaciji bolnikov, ki so bili testirani v Evropi. Zaradi tega smo posebej preverili učinkovitost mešanic alergenov in učinkovitost ugotavljanja senzibilizacije z enim dominantnim alergenom iz skupine navzkrižno reaktivnih. Obe vrsti pršice sta izrazito navzkrižno reaktivni. Vendar, če uporabljamo samo *Dermatophagoides pteronyssinus*, ne potrdimo senzibilizacije pri okoli 4% bolnikov, ki so senzibilizirani samo z *Dermatophagoides farinae*. Testiranje z mešanico Brezovke zazna skoraj vse bolnike alergične za pelod iz te skupine (breza, leska, jelša) in tudi iz skupine Bukovk, zaradi tega le teh ni potrebno testirati posebej. Ker sta senzibilizacija z lesko in brezo zelo pogosti in se pogosto uporablja tudi imunoterapija, predvsem z alergenom breze, pri kateri je potrebno vedeti natančno za kateri alergen je bolnik senzibiliziran, je ta dva alergena smiselno testirati ločeno. Mešanica zeli in mešanica plesni ne zaznata senzibilizacije za približno 8% bolnikov, ki jih testiramo tudi s posameznimi alergeni iz iste mešanice. Teh mešanic alergenov, ki niso med seboj navzkrižno reaktivni torej ni smiselno uporabljati. Glede na te podatke je torej v Sloveniji primerno testirati alergene navedene v Tabeli 2. Potrebne so nadaljnje raziskave, predvsem podatki iz drugih delov Slovenije za potrditev in/ali dopolnitev teh podatkov.

Zahvaljujem se Poloni Zalokar, dr.med, Snežani Ulčar, dr.med, Marini Žakelj Leskovec, dr.med. in Ireni Hudoklin, dr.med. za sodelovanje v raziskavi.

Tabeka 1. Prevalenca senzibilizacije pri bolnikih z alergijsko boleznijo dihal v Sloveniji

	Prevalenca n (%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	75 (32.6%)
	73 (31.7%)
Pelod trav	56 (24.3%)
Brezovke	48 (20.9%)
Pelod oljke	36 (15.6%)
Mačka	35 (15.2%)
Bukovke	28 (12.2%)
Mešanica zeli	20 (8.7%)
Ščurek	19 (8.3%)
Pes	14 (6.1%)
Ambrosia	10 (4.3%)
Mešanica plesni	9 (3.9%)
Parietaria	8 (3.5%)
Pelod ciprese	7 (3.0%)
Pelod plantane	6 (2.6%)

Tabela 2. Predlog slovenske standardne serije inhalatornih alergenov

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Pelod trav
Pelod breze
Pelod leske
Pelod oljke (navzkrižen je jesen)
Mačka
<i>Dermatophagoides farinae</i>
Artemisia
Alternaria
Ambrozija
Aspergillus
Ščurek
Cladosporium
Cipresa
Pes
Parietaria
Penicillium
Pelod platane
Trpotec
Kislica
Kopriva