Az Allergológiai és Klinikai Immunológiai Szakmai Kollégium ajánlása (2005)

Allergológiai krízis állapotok diagnosztikája és kezelése

Dr. Farkas Henriette, Dr. Herjavecz Irén, Dr. Vízi Éva

Szerkesztette: dr. Herjavecz Irén

Tartalom

1. Vízi Éva: Anafilaxia
2. Herjavecz Irén: Méh –és darázsméreg allergia
3. Farkas Henriette : Herediter angioneuroticus oedema és szerzett C1- INH hiány

1. Anafilaxia

Vízi Éva

1.1. DEFINICÍÓ ÉS EPIDEMIOLÓGIA

Az anafilaxia I.típusú, vagy azonnali hiperszenzitivitási reakció, melynek során az allergén hatására IgE közvetítésével a hízósejtekből és a bazofilsejtekből aktív mediátorok szabadulnak fel. Az anafilaktoid reakció az anafilaxiával megegyező klinikai tünetekkel jár, de a hízósejtekből és a bazofilsejtekből történő mediátor kiramlás IgE közvetítése nélkül jön létre. Mindkét kórkép potenciálisan életveszélyes, bár egyes reakciók kezelés nélkül, maguktól is elmúlhatnak.

Az anafilaxia tünetei (**1.táblázat**) különféle kombinációban léphetnek fel, és többnyire az allergén hatást követően perceken belül jelentkeznek. Ezzel együtt leírtak már az expozíciót követően 30-60 perccel, ill. több mint egy óra múlva kialakult anafilaxiát is. A megfigyelések alapján elmondható, hogy minél gyorsabban alakul ki az anafilaxia, annál súlyosabb tünetekre lehet számítani. A bifázisos anafilaxia esetében a tünetek az első reakció lezajlása után 8-12 óra múlva visszatérnek. A második reakció súlyosságát tekintve nem különbözik az elsőtől, de szignifikánsan több adrenalin szükséges a kezeléséhez.

Az anafilaxia nem bejelentés-köteles betegség, így az előfordulási gyakoriság nem ismert, és feltételezhető, hogy az egyes felmérések alapján közölt adatok alulbecsültek. Nemzetközi viszonylatban 1000000 kórházi esetre évi 154 fatális anafilaxia jut, az USA-ban egy főre vetítve az anafilaxia becsült rizikója 1-3%. Az Egyesült Államokban évi kb. 150 haláleset

fordul elő étel okozta anafilaxia miatt, évi 400-800 haláleset pedig béta-laktám antibiotikum okozta anafilaxia miatt.

Nehézzé teszi az adatok értékelését, hogy az anafilaxiának nincs általánosan elfogadott klinikai definíciója. Sok szerző egy vagy több szisztémás tünet kialakulását elégségesnek tartja az anafilaxia diagnózisának kimondásához, nem csoportosítva tovább a betegeket a tünetek, ill. azok súlyossága alapján. Más klinikusok csak akkor tekintik a rosszullétet anafilaxiának, ha a tünetek között a dyspnoe, vagy a hypotensio szerepel illetve az allergiás gyulladásos mediátorok felszabadulása igazolható.

1. 2. Patofiziológia

A hizósejtekből és a bazofilsejtekből a degranuláció során többféle biokémiai mediátor és kemotaktikus anyag kerül a szervezetbe. Ezek egyrészt a preformált granulumokból ürülnek ki, mint például a hisztamin, a β-triptáz, a chymáz, a heparin, a hisztamin-releasing faktor és más citokinek, másrészt újonnan képződő mediátorok, mint a PGD2, a leukotrién B4, a thrombocyta aktiváló faktor és a cysteinil leukotriének (LTC4, LTD4, LTE4).

A hisztamin a H1-receptorok ingerlésén keresztül viszketést, rhinorrheát, tachycardiát és bronchospasmust okoz, a H1 és H2 receptorokon keresztül pedig fejfájást, kipirulást, hypotenziót. A szérum hisztamin szint mértéke korrelál az anafilaxia súlyosságával, a gastrointestinális tünetek hevességével, de például az urticaria kialakulásával nem.

A β-triptáz a hizósejtek granulumaiból kikerülő fehérje, a plazma triptáz szint is korrelációt mutat az anafilaxia súlyosságával.

A nitrogén-monoxid (NO) inhibitorok anafilaxiában fokozzák a bronchospasmust, ami arra utal, hogy az NO mérsékli az anafilaxia tüneteit, másrészt viszont a vasodilatatio fokozásával a hypotensiót súlyosbítja.

Az anafilaxiában részt vesznek az arachidonsav metabolitok is. A LTB4 a feltételezések szerint a késői fázisú anafilaxiában, ill. a reakció elhúzódásában játszik szerepet.

Egyéb gyulladásos rendszerek is bekapcsolódhatnak a mechanizmusba, súlyos anafilaxiás epizód esetén például aktiválódik a komplement rendszer, a koagulációs rendszer és a kallikrein-kinin rendszer.

Emberben az anafilaxia shock-szervei a tüdő és a szív, így a leggyakoribb tünet a légzési- és a keringési elégtelenség. Úgy tűnik, hogy az anafilaxia kémiai mediátorainak direkt myocardiális hatásuk is van. A H1 receptorok coronaria vasoconstrictiót és vascularis permeabilitás fokozódást okoznak, míg a H2 receptorok emelik a pitvari és a kamrai kontraktilitás erejét, és coronaria vasoconstrictiót váltanak ki. Anafilaxia során általában myocardiális ischaemia, vezetési zavar, pitvari és kamrai aritmia, és T-hullám eltérés észlelhető.

A vascularis permeabilitás fokozódás következtében akár 10 percen belül kikerülhet az intravascularis folyadék 50%-a az extravascularis térbe. Ez az intravascularis folyadékdeficit aktiválja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és kompenzatorikus katekolamin kiáramlást okoz, melyeknek jelentős keringésre gyakorolt hatásuk van. A myocardium károsodás veszélyét növeli, hogy a hízósejtek a coronaria plakkok körül csoportosulnak, és ez coronaria thrombosis kialakulásához, ill. plakk megrepedéshez vezethet.

1. 3. Anafilaxiát igazoló laborvizsgálatok

IgE mediálta reakció esetén a gyanúsítható allergén bőrpróbával vagy specifikus IgE vizsgálattal kimutatható. Az anafilaktoid reakció IgE antitesttől független, ezért ilyenkor ezek a tesztek nem használhatók.

Más kórképektől való elkülönítő diagnosztikában hasznos lehet néhány laborvizsgálat. Ha carcinoid syndroma vagy pheochromocytoma gyanúja merül fel, szérum szerotonin (5-hydroxitryptamin), ill. vizelet 5-hydroxyindolecetsav (5-HIAA), katekolamin és vanilmandulasav vizsgálat vezethet diagnózishoz.

A plazma hisztamin kimutatása a klinikai rutinban nehéz, mert a vérmintát a levétel után azonnal fel kell dolgozni, máskülönben a bazofil sejtekből az állás közben spontán kiáramló hisztamin hamisan magas értéket mutatna. A vizeletben a hisztamin és a metabolitjai hosszabb ideig kimutathatók, ezért a vizeletből történő mérésük hasznos lehet.

A β-triptáz egy neutrális proteáz, mely a hízósejtek granulumaiban tárolódik, normálisan a vérből nem mutatható ki. A hizósejtek aktivációja következtében a szérum β-triptáz szint megemelkedik mind az IgE közvetítette anafilaxia, mind a nem IgE közvetítette anafilaktoid reakció esetén. Minél súlyosabb az anafilaxia, a szérum β-triptáz szint annál magasabb. Mivel a β-triptáz a hízósejtekből származik, azok az anafilaktoid reakciók, melyek nem hízósejt aktiváció útján alakulnak ki, hanem például a komplement-rendszer aktivációja révén, nem járnak triptáz emelkedéssel. A β-triptáz szint csúcskoncentrációja az anafilaxia után 1-2 óra múlva észlelhető, de a rosszullét után 6-12 órán belül még kimutatható az emelkedett triptáz szint. A levett vérmintában a β-triptáz elég stabil, szobahőmérsékleten tárolt szérumból hetek múlva, lefagyasztott szérumból pedig hónapok, akár évek múlva is mérhető.

Az α-triptázt is a hizósejtek termelik, de – szemben a β-triptázzal – nem a szekretoros granulumokban tárolódik, hanem a hizósejtekből ürül kis mennyiségben (norm. vérszint 1-10 ng/ml). Az általában használt triptáz assay mind az α-, mind a β-triptázt méri. Bár az anafilaxiára a β-triptáz emelkedés jellemző, ha az szérum triptáz alapszintet és a rosszullét utáni csúcskoncentrációt összehasonlítva a különbség több, mint kétszeres, az legalább annyira igazolja az anafilaxiát, mint a β-triptáz specifikus assay-jel kimutatott β-triptáz emelkedés.

1. 4 . Anafilaxiát okozó anyagok

Elméletileg bármilyen anyag képes aktiválni a hízósejteket és a bazofileket és ezáltal anafilaxiát okozni. A **2. táblázat** összefoglalja a leggyakoribb kiváltó tényezőket, a feltételezett patofiziológiai mechanizmus alapján csoportosítva őket. Meg kell jegyezni, hogy az esetek egy részében különböző mechanizmusok, anafalixiás és anfilactoid jellegűek egyaránt részt vesznek a reakció kialakulásában.

Allergénkivonatok és immunterápia. Az allergénkivonatok injekciója utáni szisztémás reakció elég ritka, még kisebb a bőrpróba utáni anafilaxia kockázata. Az anafilaxia kialakulásának esélyét fokozza az instabil szteroid-dependens asztma, az injekció beadását megelőzően közvetlenül lezajlott asztmás roham, ha a beteg β-blokkolót szed, illetve ha az immunterápia során az injekció beadásához új fiolát kezdünk.

Élelmiszerek. Súlyos gastrointestinális, bőr, szem, légzőszervi és kardiovaszkuláris tüneteket okozhatnak egyes élelmiszerek. Gyermekeknél leggyakrabban anafilaxiát okozó élelmiszerek a mogyoró, hüvelyesek, dió, halak, kagyló, tej és tojás. Egyes csoportokon belül a keresztallergia valószínűsége kiszámíthatatlan. Fűszerek is okozhatnak anafilaxiát.

Rovarcsípés. A rovarcsípések lokális, vagy generalizált tüneteket okozhatnak. Nincs arra utaló

adat, hogy nagy lokális reakciók után gyakoribb lenne az anafilaxia. A méh-, és darázsméreg elleni immunterápia különösen hatásos, javasolható minden méh, és darázscsípés allergiás betegnek. Az immunterápia általában 3-5 évig tart, de a kezelés hosszát mindig egyénileg kell meghatározni (részletesen l. a 2. fejezetben).

Latex (gumi). Tipikus egészségügyi probléma, leggyakrabban három csoport érintett: az egészségügyi dolgozók, a spina bifidával vagy urogenitális rendellenességgel élő gyerekek és a gumigyártásban foglalkoztatott dolgozók.

Terhelés-indukálta anafilaxia. Leggyakoribb kiváltó ok a futás, de síelés, aerobic, vagy kerékpározás után is felléphet anafilaxia. Egyes tényezők hajlamosítanak a terhelés-indukálta anafilaxia kialakulására, mint például a terhelés előtt bizonyos gyógyszerek bevétele (pl. aspirin, vagy más NSAID), ill. a terhelés előtti étkezés. A terhelés-indukálta anafilaxia ellátása ugyanúgy történik, mint a többi anafilaxiáé, a betegnek tanácsos önbelövő adrenalin injekcót magánál tartani.

Idiopathiás anafilaxia. Az esetek egyharmadában a kiváltó ok rejtve marad. A diagnózis felállítása, az anafilaxia idiopathiássá minősítése csak akkor lehetséges, ha komplett allergológiai és immunológiai vizsgálatokkal minden lehetséges okot kizártunk és mérlegeltük a differenciál diagnosztikában felmerülő ritka kórképek (HANO, vasculitisek, mastocytosis, carcinoid syndroma, stb.) lehetőségét.
Újabban az anti-leukotrien szerktől írtak le preventív terápiás hatást idiopathiás anafilaxiában.

1. 5. Az anafilaxia kezelése

A./ Azonnali tennivalók

1. Légutak, légzés, keringés, tudatállapot felmérése
2. Adrenalin (Tonogén ®) 0,3-0,5 mg i.m. felnőttnek, 0,1-0,3 ml gyermeknek a felkarba, vagy a combba. Az intramuscularisan adott adrenalin felszívódása tökéletes és gyorsabb, mint a subcutan injekcióé. A kar általában jobban hozzáférhető, de a combból gyorsabban szívódik fel az adrenalin. Súlyos esetben a comb elülső részébe adjuk az adrenalint. Szükség esetén 10-15 perc múlva ismételhető. Kerüljük a toxicitást!
3. Ha a beteg az i.m. adrenalinra és a folyadékpótlásra nem reagál, percek múlva i.v is adható: 0,1-0,3 mg. adrenalin fiziológiás sóval 10 ml-re hígítva. Folyamatos hemodinamikai monitorozás szükséges! Bár az adrenalinnak az anafilaxiában nincs abszolut kontraindikációja, több halálos komplikációt okozott már az adrenalin meggondolatlan intravénás használata.

B./ Általános tennivalók

1. Helyezzük a beteget hanyattfekvő helyzetbe és emeljük fel a lábát.
2. Légút biztosítás (endotracheális intubáció vagy conicotomia válhat szükségessé)
3. Oxigén 6-8 L/perc
4. Véna biztosítás, folyadékpótlás krisztalloid oldattal. Súlyos hypotenzió esetén volumen-expander (kolloid-oldat) gyors infúziója.
5. Az allergiát kiváltó injekciónak, vagy a rovarcsípésnek a helyét leszorítva a felszívódás lassítható.

C./ Speciális, a szituációtól függő tennivalók

1. Az allegiát kiváltó injekció, vagy a rovarcsípés helyére beadott fél adag (0,1-0,2 mg) adrenalin injekció lassítja az allergén felszívódását.
2. Antihisztamin orálisan, intramuscularisan vagy intravénásan (Tavegyl® injekció i.v.10 ml fiziológiás sóval hígítva, lassan adható).
3. Ranitidin 50 mg. i.v. felnőttnek, 1 mg/kg gyermeknek.
4. Bronchospasmus esetén salbutamol inhalatio (2-4 puff adagoló aerosolból)
5. Aminophyllin 5 mg/kg 30 perc alatt i.v., ha az inhalált β-agonista nem használt.
6. Az adrenalin kezelés és a folyadékpótlás ellenére fennálló hypotenzió kezelésére dopamin infúzió adható 2-20 μg/kg/perc dózisban. Folyamatos hemodinamikai monitorozás szükséges.
7. Ha a beteg β-blokkoló kezelés alatt áll, az anafilaxia a terápiára refrakter lehet, ilyenkor glucagon injekció segíthet: 1-5 mg i.v. 5 perc alatt. Hányingert okozhat, aspiráció elkerülésére vigyázni kell.
8. Szisztémás glukokortikoidok, pl. methylprednisolon 1-2 mg/kg/nap. Akutan többnyire hatástalan, de segíthet megelőzni az elhúzódó, vagy a bifázisos anafilaxiát.

D./ Teendők keringésösszeomlás esetén

1. Nagy dózisú adrenalin i.v.: 1-3 mg 3 perc alatt
2. Gyors folyadékpótlás
3. Asystolia esetén atropin, transcutan pace-maker
4. Elhúzódó resustitatio sikeres lehet, ha egyébként egészséges fiatalnál alakult ki az anafilaxia

1.táblázat

Az anafilaxia tünetei

viszketés
urticaria
angioedema
hypotenzio
fejfájás
bronchospasmus
hányinger,hányás
hasi fájdalom
hasmenés, hyperperistaltica
uterus contractiók
szivritmuszavar
halálfélelem
tudatzavar

2.táblázat

Anafilaxiát és anafilactoid reakciót leggyakrabban okozó anyagok

Anafilaxia (IgE dependens)
- élelmiszerek (dió, mogyoró, kagyló, rákfélék, stb.)
- gyógyszerek (pl. antibiotikumok)
- rovarcsípés
- latex
- allergén injekció
- hormonok
- állati vagy human fehérjék
- színező anyagok
- enzimek
- aspirin és egyén NSAID
- fizikai terhelés (feltehetőleg étel-, és gyógyszerfüggő esetben)

Anafilaktoid reakció (IgE independens)
- Direkt mediátor anyag felszabadulást okozó ágensek
  - Gyógyszerek (ópiátok, neuromuscularis blokkolók)
  - Fizikai terhelés
  - Idiopathiás eredet
- Az arachidonsav metabolismust befolyásoló szerek
  - Aspirin
  - Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek
- Komplement rendszer aktiválók
  - Protamin, dextran, albumin
  - Vérkészítmények, gamma–globulin IgA deficienciában
- Citotoxicus anafilactoid reakció
  - Inkompatibilis transfusio
- Egyéb, illetve ismeretlen mechanizmussal ható agensek
  - Nem antigén-ellenanyag mediálta komplement aktiváció
  - Röntgen kontrasztanyag
  - Tartósító szerek
  - Idiopathiás anafilaxia
  - Dialysis membrán

1.6. Preventív teendők anafilaxiát elszenvedett betegek esetében

- Az anafilaxiát kiváltó okok tisztázása
- A keresztreakciót adó allergének kerülése (írásos betegtájékoztatók)
- Gyógyszer allergia esetében az azonos molekulát tartalmazó készítmények illetve bizonyos esetekben (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók okozta reakció) a teljes hatástani csoport kerülése
- Az allergiás reakciót elősegítő beta-blokkoló, ACE inhibitor kezelés elhagyása ha lehetséges
- Önbelövő adrenalin injekció felírása (Epipen®, Anapen®)

2. Méh – és darázsméreg allergia

Herjavecz Irén

A hártyásszárnyú rovarok körébe tartozó méhek és darazsak csípésétől életveszélyes szisztémás allergiás reakció gyermekek 0,4-0,8%-ában, felnőttek 3%-ában fordul elő.

A csípés normális esetben helyi, 10 cm-nél nem nagyobb átmérőjű, enyhén fájdalmas bőrpírral és oedemával kísért, néhány nap alatt oldódó reakciót okoz. Az ennél nagyobb, a csípés helyéről kiinduló, néhány órán belül fokozatosan növekvő duzzanat - ami felnőttek 10-15%-ában jelenik meg - feltehetően IgE mediálta késői, helyi allergiás reakció. Annak a kockázata, hogy a nagy helyi reakciót mutató személyekben egy következő csípés anafilaxiás rosszullétet provokál nem több, mint 5-10%.

A veszélyeztetett személyek szűrése nem lehetséges, jelenleg nem ismertek olyan prediktív értékű diagnosztikus mutatók, amelyek alapján a szisztémás anafilaxiás reakció biztosan megjósolható volna. A súlyos reakciót mutató betegek nagyobb részében egy előző csípés még nem okozott tüneteket, másrészről egészséges populációban is 10-20% a méreg-specifikus IgE hordozók aránya (akik ennek ellenére tünetmentesen viselnek el csípéseket).

A túlérzékenység természetes lefolyásának a vizsgálata azt mutatta, hogy a szisztémás allergiás reakciót adó felnőttek körében egy következő csípés a betegek 70-75%-ában okoz ismételten anafilaxiát, míg gyermekek esetében az ismételt súlyos reakció kockázata csak 40% körüli, azaz gyermekkorban a spontán gyógyulás gyakoribb.

2. 1. A SZISZTÉMÁS AZONNALI ALLERGIÁS (ANAFILAXIÁS) REAKCIÓ KLINIKAI MEGJELENÉSE

A rosszullét típusos esetben a csípést követő 2–30. percben kezdődik és különböző súlyosságú lehet Enyhébb esetben csak bőrtünetek jelentkeznek, főként a tenyérre, talpra lokalizálódó pruritus, testszerte megjelenő, változó mértékű urticaria. Súlyosabb esetekben ehhez angioedema, hasi görcsök, hasmenés, hányás, mellkasi szorítás , rekedtség, stridor, légszomj, kábultság, szédülés, halálfélelem társul. A legsúlyosabb esetekben vérnyomásesés, eszméletvesztés, légzés- és keringésleállás következik be. Az anafilaxia okozta halál leggyakoribb oka a gége-oedema.

A tünetekért a klasszikus IgE mediálta allergiás reakció felelős. A sensitizált hizósejtek és bazofilsejtek a méreg allergén - IgE kapcsolódás hatására degranulálódnak, preformált mediátoranyagok, mint a hisztamin, β-triptáz, chymáz, heparin, különböző citokinek és újonnan képződő mediátorok (prostaglandinok, leukotrienek) szabadulnak fel, amelyek a fent leírt klinikai tünetek előidézői.

2. 2. A ROVARMÉREG ALLERGIA DIAGNOSZTIKÁJA

A méh-és darázsméreg allergia diagnosztikája az anamnézisből felderíthető tünetekre illetve a méreg-specifikus IgE ellenanyagok kimutatására épül.

A kórtörténet felvétele során tisztázni kell a csípés körülményeit, lehetőleg azonosítani a rosszullétet okozó rovart, a tünetek fellépésének időpontját és súlyosságát, az esetleges kísérő betegségeket és gyógyszerelést.

A nagy helyi reakció nem képezi indikációját a specifikus immunterápiának, ezért az allergológiai diagnosztikai tesztek (RAST, bőrpróba) elvégzése ezzel a klinikai panasszal nem szükséges, eredményük prediktív értéke arra vonatkozóan csekély, hogy a következő csípés okozhat-e generalizált tüneteket. Ugyanakkor nagy helyi reakció esetében mérlegelhető a készenléti adrenalin felírása a beteg részére, tekintve, hogy a nagy helyi reakciót mutató betegek kb. 5-10%-ában egy következő csípés szisztémás allergiás tüneteket okozhat.

Az anamnézisben szereplő, csípést követő anafilaxiás reakció a specifikus immunterápia indikációját képezi az esetben, ha a méreg specifikus IgE a serumból (RAST) vagy in vivo, bőrpróbával kimutatható és a kezelés ellenjavallata nem áll fenn.

Általánosan elfogadott, hogy a méreg specifikus IgE kimutatásához a bőrpróba a szenzitívebb vizsgálati módszer, azonban tekintve potenciális veszélyét, a hazai gyakorlatban először RAST meghatározás történik. A RAST pozitivitás mértéke és a csípés után megjelenő klinikai tünetek súlyossága között nincs szoros összefüggés, nagy ellenanyag szint (3-4-es RAST osztály) mellett a csípést követő klinikai tünetek lehetnek enyhék és fordítva, az éppen a detektálhatóság határán (0-1-es RAST osztály) lévő értékek mellett előfordulhatnak klinikailag súlyos reakciók.

2. 2. 1. Bőrpróba és RAST

Típusos pozitív anamnézis esetében, ha a RAST negatív, bőrpróbát kell végezni. A tüneteket okozó csípés után egy éven belül végezve a diagnosztikus teszteket a bőrpróba a betegek több mint 90%-ában, a RAST 70-90%-ában pozitív . A RAST érzékenysége nagy fokban függ a teszt anyagok tisztaságától és az alkalmazott laboratóriumi módszertől.

A tesztelés prick-módszerrel indul a méreg tisztított, standardizált, vizes kivonatával (a terápiás vizes oldat is használható). A kezdő prick-teszt koncentráció 0,1 µg/ml, ha negatív, 15-20 percenként az 1µg/ml, - 10µg/ml ,- 100µg/ml töménységű oldat tesztelhető. Ez utóbbi koncentráció negatívitása esetében a bőrpróba intracutan (ic.) teszttel folytatható.

A kezdő intracutan méreg mennyiség 0,02 ml a 0,001 µg/ml-es koncentrációjú oldatból. 15-20 perc után leolvasva, negatívitás esetében u. ez a mennyiség a 0,01 ug/ml-es, majd a 0,1 ug/ml-es, végül az 1,0 ug/ml-es töménységű oldatból tesztelhető. Az 1,0 ug/ml –es koncentráció a végpont, az ennél töményebb oldatokkal végzett ic. próbák eredménye, a méreg aspecifikus irritáló hatása következtében ál-pozitív lehet.

A bőrpróba eredményt pozitív és negatív kontroll oldat eredményéhez kell hasonlítani! A ++ pozitív eredmény már elfogadható. A pozitív bőr reakcióban a göb nagyságát és a környező erythema méretét is jelölni kell, tekintve hogy a terápia hatásának a leméréséhez is - RAST negatív esetekben - a bőrpróbát használjuk.

A csípéstől súlyos klinikai tüneteket mutató betegek egy kis hányadában (kb. 5%-ában) a méreg specifikus IgE egyik diagnosztikus módszerrel sem mutatható ki. Ha mindkét diagnosztikus teszt (RAST, bőrpróba) eredménye negatív, javasolt a próbákat

2-3 hónap után megismételni. Ezekben az esetekben feltételezik, hogy a rosszullét mögött nem IgE-mediálta reakció (un. anafilactoid reakció) áll, az immunterápiának nincs indikációja, de a beteget készenléti adrenalinnal el kell látni! A tapasztalat azt mutatja, hogy a RAST és bőrpróba negatív betegek nagy hányadában egy következő csípés nem okoz tüneteket.

Ha mindkét méreggel pozitív a teszt és az anamnézisből nem ismert biztosan a rosszullétetokozó rovar, az alábbi tapasztalatok segíthetnek a döntésben: a./ a csípés után a specifikus IgG szint pozitív lehet, b./ RAST inhibiciós technika, histamin felszabadulási teszt tisztázhatja az allergént. A különböző darazsak méreg allergénjei között jelentős a keresztreaktivítás, a méhek és darazsak méreg allergénjei között általában keresztreaktivitás nincs. Bizonytalan esetben mindkét méreggel javasolt az immunterápia.

2. 3. TERÁPIA

A méh-és darázsméreg allergia kezelése a csípés után kialakuló lokális vagy szisztémás reakció t ü n e t i kezelését, illetve a súlyos szisztémás reakciót követően szükségessé váló p r e v e n t í v terápiát jelenti.

2. 3. 1. Tüneti kezelés

A *helyi reakció* kezelést többnyire nem igényel. Nagy helyi reakció esetén borogatás, p.o. és lokális antihistamin, 30-60 perces observálás javasolt. Progresszió esetén 0,2 - 0,3 ml adrenalinnal (Tonogén®) a szúrás környéke körbeinfiltrálható.

A ***szisztémás reakció*** kezelése a tünetek súlyosságától függ.

Enyhe (néhány urticaria): antihistamin p.o. vagy parenterálisan

Közepesen súlyos (generalizált urticaria, angiooedema és/vagy bronchospasmus):

- a csípés helyét infiltráljuk körbe 0,2-0,3 ml (0,2-0,3 mg) Tonogennel
- a beteget fektessük le, biztosítsunk vénát
- iv. antihistamin (Tavegyl® 2 ml, 10 ml fiziológiás sóban hígítva, lassan)
- 2-4 adag salbutamol adagoló aerosolból
- I.v. steroid (60 -80 mg Solu –Medrol® vagy Diadreson®)

Súlyos generalizált anaphylaxiás reakció: ellátását lásd az 1.fejezet (Anaphylaxia c.), 1.5. pontjában.

2. 3. 2. Preventív kezelés (méreg immunterápia)

A szisztémás allergiás tüneteket okozó darázs-és méhméreg allergia a méreggel folytatott specifikus immunterápia abszolút indikációját képezi, ha a méreg specifikus IgE in vitro (RAST) vagy in vivo (bőrpróba) kimutatható és a kezelés ellenjavallata nem áll fenn.

A kezelés azzal a rovarméreggel történik, amelyik a klinikai tüneteket okozta és amellyel a diagnosztikus tesztek pozitívak voltak. Ha csípéskor a rovar nem volt azonosítható és a

diagnosztikus tesztek darázs- és méhméregre egyaránt pozitívak, a terápiás ajánlások általában azt javasolják, hogy történjen immunterápia mindkét méreggel.

Az immunterápiához tisztított, immunkémiailag és biológiailag standardizált méregkivonatok használhatók. A hazai gyakorlatban alkalmazott vaccinák méreganyag tartalma μg-ban, vagy SQ egységben megadott (100 000 SQ egység 100 μg „nyers méreg allergen aktivitásának felel meg). Az egy csípésnyi méregmennyiség kb. 50 μg.

A méh-és darázsméreg terápiás vaccina oldatok a felszívódásukat tekintve kétfélék:

a./ az un. vizes oldatok a subcutan bejuttatás után, hasonlóan a természetes csípéssel bekerülő méreghez - gyorsan felszívódnak, aminek hátránya a mellékhatások nagyobb kockázata, előnye a természetes csípéssel analóg helyzet, amiből következik, ha a beteg az egy csípéssel equivalens méregmennyiséget (kb. 50 μg) a vizes oldattal végzett immunterápia során mellékhatások nélkül tolerálja, úgy egy csípéssel szemben védettnek tekinthető.

Gyógyulásról (az alkalmazott oldat milyenségétől függetlenül) akkor beszélhetünk, ha a méreg specifikus IgE termelés megszűnt, a RAST illetve a bőrpróba negatívvá vált. A vizes oldatok rugalmasan adagolhatóak, bármelyik adagolási séma szerint történő kezeléshez(hagyományos ambuláns, csoportosított ambuláns, gyorsított kórházi) alkalmazhatóak.

b./ A depot oldatokban a méreg allergén általában AlOH-hoz adsorbeált, amelyből a hatóanyag leadás lassú, ennek köszönhetően az allergen injekció okozta allergiás mellékhatások kockázata kicsi. Tekintve, hogy az allergén teljes felszívódása az injekcióból kb. 1 hét, újabb injekció 7 napon belül nem adható. A depot oldatok ezért csak a hagyományos ambuláns kezelési formában alkalmazhatóak.

A védettség ill. gyógyulás kialakulásának esélye a vizes és depot oldatokkal folytatott kezelésekben azonos.

A méreg allergén vaccina oldatok adagolási módjai, kezelési sémák:

Hagyományos ambuláns kezelési rend: heti 1x1 injekció
Csoportosított ambuláns kezelési rend: heti egy napon, 30-60 perces időközökben 3-4 injekció
Gyorsított kórházi adagolás: 2-3 órás időközökben naponta 4-5 injekció

A vizes oldatok a lyophilizált méregallergén hígításával nyerhetők, a depot oldatok nem hígíthatók! Az injekciók mindkét oldatból mélyen subcutan adandók!

A kezdő allergén dózis rendszerint 0,01 μg. A dózis emelés általában az adagok duplázásával történik. Az un. „fenntartó adag” elérése után – aminek javasolt dózisa legalább az egy csípéssel azonos méregmennyiség, azaz 50 μg - az injekciók ritkíthatók, a kezelés első évében havonta, a 2. évtől kezdve 6-8 hetente adhatóak.

Sok szerző szerint az 50 μg – nál nagyobb fenntartó adagok (100-200 μg) terápiás hatásfoka jobb, a védettség biztosabban elérhető.

A kezelés javasolt időtartama 3-5 év, amelynek során a darázscsípés allergiás betegek 90-95%-a , a méhméreg allergiás betegek 75-80%-a meggyógyul. A méhméreggel történő kezelés rosszabb hatékonyságának az oka nem ismert.

Az immunterápia elhagyása után egy éven belül a relapsus valószínűsége a darázsméreggel kezeltek körében 0 -2 %, a méhméreggel kezeltek körében 10-17%. A relapsus ráta ismételt expozíciók hatására nő. A visszaesés potenciális lehetősége miatt a betegek a kezelés befejezése után is legyenek készenléti adrenalinnal ellátva!

A rovarméreg immunterápia mellékhatásai

A kezelés során lokális reakciók csaknem minden beteg esetében előfordulnak 1-1 alkalommal. Azonnali szisztémás allergiás reakciók megjelenése 1 ug alatti dózisoknál ritka, 10-50 ug között gyakoribb (5-40%). Gyorsított adagolási mód illetve méhméreggel folytatott kezelés esetében a kockázat nagyobb. A reakciók ellátása nem különbözik a természetes csípéstől megjelenő reakciók ellátásától.

Ismételten fellépő nagy lokális reakciók esetében dózis redukció nem szükséges, az esedékes adag sz.sz. két részletben illetve p.o. antihistamin védelemben adható be.

Szubjektív szisztémás tünetek (szédülés, fejfájás) esetében a tünetet okozó méreg adag ismételhető, rendszeres jelentkezése esetén az injekció beadása előtt 1-2 órával p.o. antihistamin javasolt.

Objektív szisztémás mellékhatások esetében a dózissal 2-4 lépcsőt vissza kell lépni, a további kezelés során óvatosabb dózis emelés és p. o. antihistamin védelem javasolt.

A kezelés megkezdése előtt a beteg kapjon írásos betegtájékoztatót és írassunk alá beleegyező nyilatkozatot!

Az allergén immunterápia hatásának ellenőrzése

A RAST pozitív esetekben a fenntartó allergén adagokkal folytatott 1 éves kezelés után kontroll mérés javasolt. Amennyiben a méreg specifikus IgE szint nem csökkent, mérlegelendő a fenntartó allergén adag emelése (ha ezt mellékhatások nem korlátozzák). A terápia 3 évig akkor is folytatandó, ha a RAST időközben negatívvá vált. A kezelés előtt RAST negatív, bőrpróba pozitív esetekben a kezelés hatásának ellenőrzése is bőrpróbával történik, először a kezelés 3. éve után. A tesztelés azzal az allergén töménységgel történjen, ami a kivizsgálás során a pozitív eredményt adta.
Az élő rovar csípésével végzett provokációs tesztet az európai allergológiai gyakorlat nem alkalmazza.

Szervezési kérdések

Az érvényben lévő Eü. M.-i szabályozás értelmében allergén immunterápiát csak allergológus szakorvos végezhet intenzív osztályos háttérrel rendelkező fekvőbeteg-intézményben (Eü. Közlöny LIV. évf.8.szám 2569.old.).

Az önbelövő adrenalin (Epipen® , Adreject®, Anapen® autoinjektor) rendelése egyedi import eljárás keretében történik.

Összefoglalás

1. Rovarcsípéstől szisztémás allergiás reakciót mutató betegek esetében nagy a kockázata annak, hogy a következő csípés is generalizált anafilaxiás tüneteket okoz. A kockázat jelentős mértékben csökkenthető méreg specifikus immunterápiával. „**A”**

2. A generalizált allergiás reakciót elszenvedett betegek esetében:

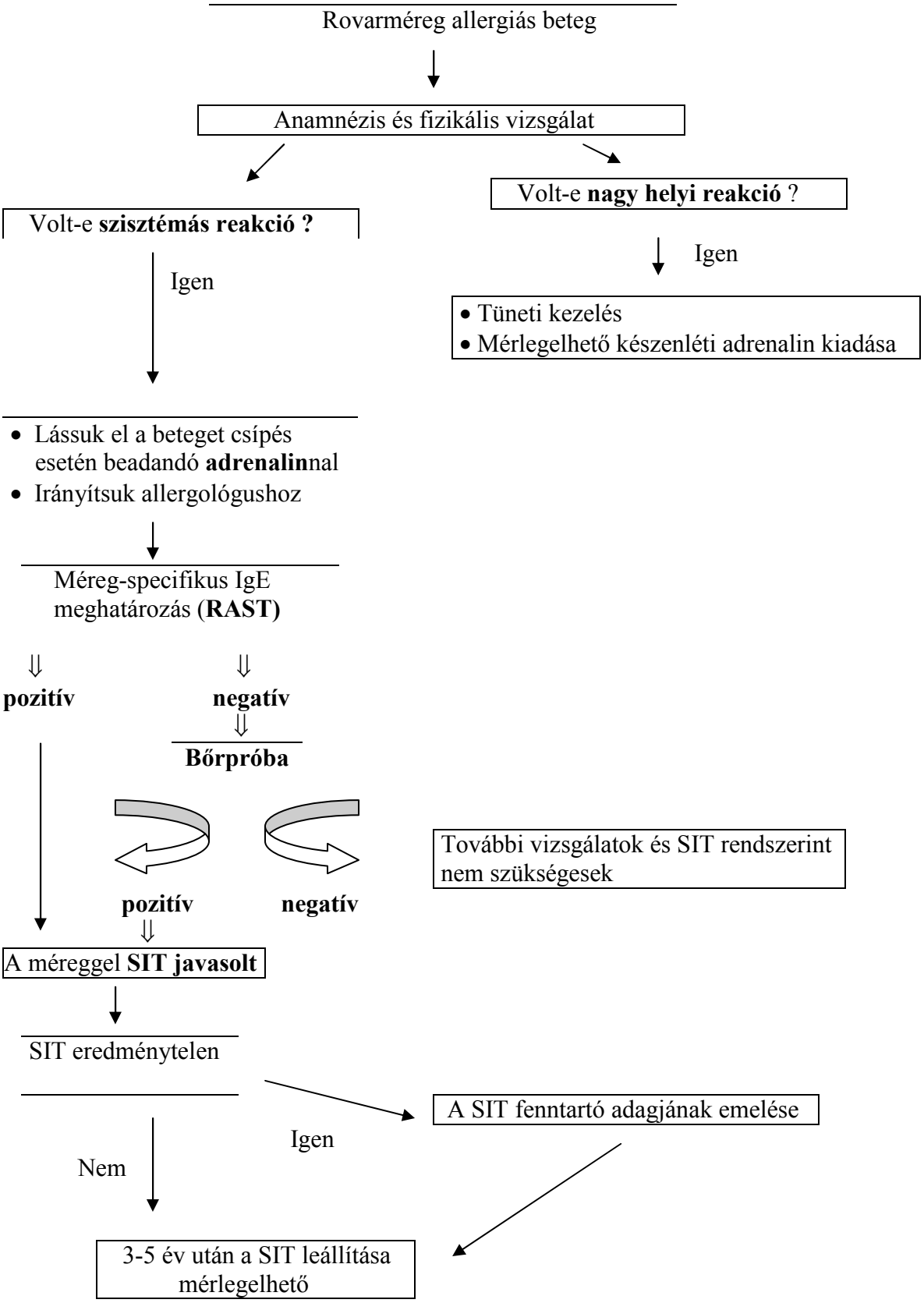
- történjen oktatás, hogy milyen módon előzhető meg egy újabb csípés.” **D”**
- írjunk fel akut sürgős ellátáshoz – ön injekciózáshoz - adrenalint „**D”**
- történjenek méreg specifikus IgE meghatározást célzó allergológiai tesztek a specifikus immunterápia indikációjának felállítása céljából (a tesztek elvégzése opcionális azokban a betegekben, akik egyéb okokból nem jelöltjei az immunterápiának) „**A”**
- mérlegeljük orvosi tájékoztató elhelyezését a beteg személyi okmányai között (vagy nyakláncában, karkötőjében) „**D”**

3. Szisztémás allergiás reakciót mutató betegek esetében, akik jelöltjei a specifikus immunterápiának, a méreg ellenes specifikus IgE kimutatása javasolt. „ **A”**
Az európai és hazai gyakorlat rendszerint az in vitro teszt (RAST) negativitása esetén végez bőrpróbát, az amerikai ajánlások fordított sorrendet javasolnak

4. Specifikus immunterápia rendszerint nem szükséges 16 éves kor alatti gyermekekben, ha az allergiás tünetek csak a bőrre lokalizálódtak, más szervet nem érintettek. „ **C** „
Ezzel szemben felnőttek esetében a csak bőr manifesztációval járó rovarméreg allergia is a SIT indikációját képezheti, bár e tekintetben a javaslatok ellentmondásosak. „**D”**

5. A specifikus immunterápia javasolt időtartama 3-5 év. Ezt követően a legtöbb betegnél biztonsággal elhagyható, ritkán szükséges ennél hosszabb ideig alkalmazni „ **C”**

Az ajánlások evidencia szintjének magyarázata:
„A” szintű : nagy számú beteg bevonásával végzett randomizált, kontrollált vizsgálatokban ellenőrzött és hatékonynak tartott terápia
„B” szintű: kevés randomizált, kontrollált vizsgálatban szerzett eredmények alapján született megállapítások
„C” szintű: nem randomizált klinikai vizsgálatból származó adatok, pozitív klinikai terápiás tapasztalatok
„D” szintű: megegyezésen alapuló szakértői döntés, amelyhez irodalmi adatok még nem állnak rendelkezésre.


Rovarméreg allergiás beteg
Anamnézis és fizikális vizsgálat
Volt-e **szisztémás reakció ?**
Igen
Volt-e **nagy helyi reakció** ?
Igen
• Tüneti kezelés
• Mérlegelhető készenléti adrenalin kiadása
• Lássuk el a beteget csípés esetén beadandó **adrenalin**nal
• Irányítsuk allergológushoz
Méreg-specifikus IgE meghatározás (**RAST)**
pozitív
negatív
Bőrpróba
pozitív
negatív
További vizsgálatok és SIT rendszerint nem szükségesek
A méreggel **SIT javasolt**
SIT eredménytelen
Igen
A SIT fenntartó adagjának emelése
Nem
3-5 év után a SIT leállítása mérlegelhető

3. A herediter angioneuroticus oedema és szerzett C1-INH hiány

Dr. Farkas Henriette

3. 1. DEFINÍCIÓ

A *herediter angioneuroticus oedema (HANO)* a C1-inhibitor fehérje (C1-INH) csökkent szintje vagy abnormális működése miatt kialakuló, autoszomális domináns öröklődés menetet mutató kórkép, melyre jellemző a rohamokban jelentkező subcutan és/vagy submucosus lokalizációjú angiooedema.

3. 2. EPIDEMIOLÓGIA

A betegség előfordulási gyakorisága nemzetközi becsült értékek alapján 1:10 000, 1:50 000. Hazánkban jelenleg 106 diagnosztizált beteget regisztrálunk.
Családszűrés során a betegeknek mindössze 75-85%-ban található meg a betegség a közvetlen hozzátartozók körében, a fennmaradó 15-25%-ban új mutációról van szó. A HANO I. típusa a betegek 85, míg a II. típusa 15%-ában fordul elő. **A HANO mortalitása napjainkban is 25-30%, amely a korai diagnózis felállításának hiányából, illetve a nem megfelelő kezelés alkalmazásából adódik.**

3.3. PATOMECHANIZMUS

A C1-INH hiányban a kontakt rendszerek (komplement, véralvadási, fibrinolitikus, kinin) aktiválódnak és olyan vazoaktív anyagok szabadulnak fel, melyeknek következtében nő a vascularis permeabilitás. Az intravascularis térből folyadék áramlik az extravascularis térbe és angiooedema jön létre. Az oedema kialakulásában a C2-kininnek és a bradikininnek, mint két fő mediátornak tulajdonítanak szerepet, a hisztamin nem vesz részt a folyamatban.

3.3.1. A C1-INH hiány típusai

A C1-INH hiánynak *öröklődő és szerzett* formája ismert. A klinikai tüneteit illetően a két forma azonos.

Herediter C1-INH hiány

A C1-INH fehérje génje, a 11-es kromoszómán található. 17 kilobázis hosszúságú, 8 exonból áll, és a nyolcadik exon egy jelentős része nem transzlálódó régió. A génhiba következtében a betegségnek két formája alakulhat ki. Az *I-es típusban* a C1-INH antigenitása csökkent így a fehérje szérum koncentrációja alacsony értékű, míg a *II-es típusban* a C1-INH fehérje koncentrációja normális, vagy kórosan emelkedett, azonban a funkcionális aktivitása csökkent

Szerzett C1-INH hiány

A ***szerzett*** formában két típus különíthető el. Az *I. típusban* bizonyos konkomittáló betegségek (lymphoproliferativ kórképek, malignus folyamatok, infekciók, autoimmun betegségek) a komplement rendszer klasszikus útjának fokozott aktiválása következtében, fokozott konzumpció révén idéznek elő C1-INH hiányt.

A *II., úgynevezett autoimmun típusban,* C1-INH elleni oligo-vagy monoklonális autoantitesek mutathatók ki a betegek szérumában. A két forma átmehet egymásba.

3. 4 . DIAGNOSZTIKA

3. 4.1. Családi anamnézis

A diagnózis felállítását segítheti, ha a beteg családtagjai körében is előfordultak oedemás tünetek. A családszűrést a tünetmentes családtagokon is el kell végezni. Egyrészt azért, mert így már korán, kisgyermek korban, még a tünetek megjelenése előtt diagnosztizálhatjuk a betegséget, másrészt azért, mert előfordulhat, hogy a beteg tünetmentes hordozó.

3. 4. 2. Klinikai tünetek

A HANO klinikai tünetei az oedema lokalizációjától függően két nagyobb csoportba oszthatók.

- *subcutan oedemák*: a végtagokon, arcon, törzsön, genitáliákon lépnek fel, nem viszketnek, bőrpír nem kíséri azokat. Az esetek 45 százalékában prodromális tünetként térképszerű rajzolat, erythema marginatum jelenhet meg a bőrön. A bőrtünetek általában néhány nap alatt spontán visszavonulnak.
- *submucosus oedemák*:

1, a felső légutak nyálkahártyáján fellépve, a gégeoedema következtében rövid időn belül fulladáshoz vezethetnek. Az oedema külső megjelenését tekintve nem különbözik más eredetű (pl. gyulladásos, allergiás) gégeoedemáktól.

2, a gyomor-bélrendszer nyálkahártyájára lokalizálódva akut has tüneteit utánozhatják, görcsös hasi fájdalommal, hányással, a rohamot követő vizes hasmenéssel. A betegek gyakran esnek át a roham alatt műtéti beavatkozásokon (laparotomia, laparoscopia), amelyek során a hasban az oedemás beleken kívül egyéb kóros eltérést nem észlelnek. Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges, hogy az abdominalis roham alatt láz, leukocytosis nem észlelhető és hasi ultrahang vizsgálattal szabad hasűri folyadék és bélfal oedema mutatható ki, amely a megfelelő kezelés hatására, illetve a roham lezajlását követően felszívódik.

Ritkán nehézlégzés, mellkasi nyomásérzés alakulhat ki, amely a pleura- és a pericardium érintettségére utal. A központi idegrendszeri oedema esetén fejfájás, látászavar, hemiplegia epileptiform görcsök is előfordulhatnak.

A tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, de általában 6-8 éves korban lépnek fel először. Az oedemás roham 24-72 óráig áll fenn, de súlyosabb esetekben akár egy hétig is perzisztálhat. A tünetek megjelenésének időpontja, gyakorisága, fennállásának időtartama és roham súlyossága egyénenként változó, még egy családon belül is jelentős különbségek vannak.

3. 4. 3. Provokáló tényezők

Az oedemás rohamok kiváltásában a betegek egy részében trigger faktorok explorálhatók. Az egyik leggyakoribb provokáló tényező a mechanikai trauma, amely lehet csekély mértékű (triviális dolgok, mint például kerti munka), illetve a fej-nyak területén végzett műtétek, diagnosztikus eljárásokkal (fogászati-, gégészeti-, endoscopos beavatkozások, intubáció) összefüggésbe hozható. Pszichés stressz, hormonális hatások (menstruáció, terhesség), bizonyos gyógyszerek, (orális fogamzásgátlók és az ACE inhibitorok) szintén provokálhatnak oedemát. Összefüggés van egyes infekciók és az oedemás rohamok gyakorisága, súlyossága, lokalizációja között is. Felső légúti infekció gyakran vált ki gégeoedemát, míg a *Helicobacter pylori* fertőzésnek, a hasi rohamok kialakulásában van szerepe.

3. 4. 4. Laboratóriumi vizsgálatok

A C1-INH hiány diagnosztizálása csak a komplement vizsgálatok elvégzésével lehetséges. A betegség különböző típusaira jellemző komplement mintázatot az alábbi táblázatban foglaltuk össze (**3. táblázat**).

	C1-INH koncentráció	C1-INH aktivitás	C1	C4	anti-C1-INH antitestek
HANO I	↓	↓	N	↓	Nincs
HANO II	↑/N	↓	N	↓	Nincs
Szerzett C1-INH hiány I	↓	↓	↓	↓	Nincs
Szerzett C1-INH hiány II	↓	↓	↓	↓	kimutathatók

N: normál érték, ↓: csökkent érték, ↑: emelkedett érték

Annak érdekében, hogy ez a ritka, de életveszélyes betegség korán diagnosztizálásra kerüljön, és a betegek a megfelelő kezelésben részesüljenek, minden ismeretlen eredetű angiooedema esetén a komplement vizsgálatok elvégzése szükséges és a kivizsgálás menetéhez hozzátartozik.

3. 5. KEZELÉS

A betegség kezelése a rohamok kialakulásának megelőzéséből, illetve a már fennálló életveszélyes oedemás roham terápiájából áll.

3. 5. 1. Profilaxis

***provokáló faktorok* kiiktatása:** a korábban felsorolt trigger faktorok elkerülését jelenti

***gyógyszeres terápia*.**

hosszú távú profilaxis

rövid távú profilaxis

- *Hosszú távú profilaxist* alkalmazunk akkor, ha a beteg anamnézisében súlyos, életet veszélyeztető oedemás roham szerepel, vagy ha az oedemás epizódok gyakran (havonta, hetente) jelentkeznek. Antifibrinolitikumok (epsilon-aminocapronsav tranexamsav) és attenuált anabolikus szteroidok (danazol és stanosolol) adhatók. A nem kívánatos gyógyszer mellékhatások elkerülése érdekében a minimális hatékony dózist ajánlatos alkalmazni, és a folyamatos gyógyszeres kezelés mellett időszakosan laboratóriumi (vérkép, májenzimek, CK, vizelet) és hasi ultrahang vizsgálatokat kell végezni.

- *Rövid távú profilaxisban* kell részesíteni a beteget, amikor a fej-, nyak területén végzett műtét, illetve diagnosztikus beavatkozás előtt áll. Ebben az esetben a műtét előtt, és azt követően 4-5 napig 10 mg/kg/nap maximum 600 mg/nap danazol, vagy 75 mg/kg/nap (2-3 részre elosztva) tranexamsav adása javasolt, és a beavatkozás alatt biztosítani kell, hogy a C1-INH koncentrátum elérhető legyen. Nagyobb szöveti traumával járó fej-nyaksebészeti műtétek, illetve hosszabb intubáció előtt 1 órával

  C1-INH koncentrátum profilaktikus alkalmazása ajánlott.

3. 5. 2. Az életveszélyes oedemás roham kezelése

Az életveszélyes oedemás roham (gégeoedema, akut has tüneteit utánzó bélfal oedema, urogenitalis traktus oedémája, illetve súlyos arcoedema), a beteg súlyos állapota miatt sürgős és adequat kezelést igényel. **Gégeoedemában a szokásosan adott glukokortikoszteroid, antihisztamin, tonogén hatástalan!** A legmegfelelőbb terápia a C1-INH koncentrátum adása. Általában 500 NE elegendő a megfelelő terápiás effektus eléréséhez, de előfordul, hogy testsúly kilogrammtól, illetve a roham típusától függően, 1000-1500 NE adása válik szükségessé. A készítmény (Berinert P, kizárólagos gyártó a világon, jelenleg a ZLB Behring GmbH,) hepatitis B, C vírusra, valamint HIV-re szűrt, liofilezett, tisztított C1-INH kivonat. (Intravénásan alkalmazható, 1 ampulla 500 NE-hatóanyagot tartalmaz, lejárati ideje 2 év) Megakadályozza az oedema progresszióját, és néhány órán belül megszűnteti a tüneteket és panaszokat. Amennyiben nem áll rendelkezésünkre C1-INH koncentrátum, akut életveszélyes esetben friss fagyasztott plazmát (FFP-t) is adhatunk 2 E-et, és kiegészítő kezelésként esetleg antifibrinolitikumot. Az FFP

adása magában hordozza az alloimmunizácio lehetőségét, illetve különböző , komplement komponenseket (C5a, C3a) is tartalmaz, ezért nem korszerű kezelési mód és csak életveszélyben alkalmazható az adequat terápia hiányában.

Minden HANO-s és szerzett C1-INH hiányban szenvedő beteget (tekintettel arra, hogy ritka, az orvosok körében is kevésbé ismert betegségről van szó) el kell látni egy többnyelvű betegtájékoztatóval, amely tartalmazza a kórkép rövid leírását és a kezelés alapvető tudnivalóit, valamint kezelőorvos elérhetőségét. Mivel az életmentő C1-INH koncentrátum ára jelenleg 108 000 forint, biztosítani kell, hogy regisztrált HANO-s betegek térítésmentesen jussanak hozzá az injekcióhoz. Javasolt a C1-INH koncentrátumból kettő ampullát kiadni a betegnek, amelyet otthonában tarthat, illetve magával vihet, így az bármikor, bárhol szükség esetén ambuláns, vagy kórházi ellátás keretében beadható. Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy figyelje a gyógyszer lejárati idejét, hogy a csere még a lejárati idő előtt megtörténhessen.
A herediter angioneuroticus oedemás betegek gondozása, adataik regisztrálása az országos HANO Regiszterben, hazánkban centralizáltan, a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikájának HANO Központjában történik, amely a következő szervezeti egységekből épül fel: ambulancia, felnőtt betegek akut ellátása, komplement laboratórium (Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika) gyermekek akut kezelése (Fővárosi Önkormányzat Madarász utcai Kórház és Rendelőintézet) genetikai laboratórium (OGYK Molekuláris Diagnosztika) HANO Betegszervezet. A korrekt diagnosztika és a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett, a gondozás magába foglalja az időszakos (félévenkénti) laboratóriumi- és hasi ultrahang vizsgálatok elvégzését, valamint az alkalmazott terápia mellett jelentkező tünetek ill. a gyógyszer esetleges mellékhatásainak regisztrálását, a betegek felvilágosítását és életmódbeli tanácsokkal való ellátását. A fenti ajánlás a nemzetközi 2004-ben elfogadott szakmai ajánlások figyelembe vételével történt, amelynek a kialakításában a hazai HANO Központ szakemberei aktívan részt vettek.