

# AZ ALAPELLÁTÁS SZEREPE, LEHETŐSÉGE AZ ALLERGIÁS BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

## Az allergológiai diagnosztikai tesztek

Az allergiás betegségre gyanús tünetekkel, a beteg gyermekekkel szüleik nagy része az alapellátásban jelentkezik orvosi tanácsokat keresve, azért mert ide tartozik az az a problémával, amelyről kisgyermek esetén eleinte nem is oly nyilvánvaló a betegség allergiás eredete. Ha gondol is rá a szülő vagy a kezelőorvos, a gyermekgyógyászati allergológiában gyakorlott allergológus elég ritka ahhoz, hogy ellássa az egyre növekvő igényeket. A korrekt diagnózis abszolút előfeltétele, hogy minden bántó allergént azonosítsanak, azért, hogy korrekt módon kezelhetővé váljon a gyermek allergiás betegsége. Ehhez ismernünk kell a korunk nyújtotta diagnosztikus tesztek teljes skáláját, azok indikációját, biztonságosságát, interpretációját. Az EAACI által létrehozott munkacsoport, az alapellátásban induló allergia felismeréshez, menedzseléshez próbál ajánlást nyújtani. Az európai ajánlás és a hazai lehetőségek figyelembevételével, kiemelten a gyermekek alapellátásában ténykedő orvosok számára kíván a jelen közlemény segítséget nyújtani.

## Miért fontos az allergiatesztelés?

Azért nagyon fontos, mert a specifikus allergénkerülés intézkedéseit és a betegség monitorizálását segíti. A specifikus allergiakezelés a farmakoterápia megtervezését, időzítését segíti elő, és a specifikus immunterápia kiválasztása e nélkül lehetetlen.

AZ ALLERGIÁS BETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSA EGYRE NŐ. A BETEGEK NAGYOBBIK RÉSE ELŐSZÖR AZ ALAPELLÁTÁSBAN JELENTKEZIK. A KORREKT DIAGNÓZIS FELDERÍTÉSE, VALAMENNYI KÖROKKÉNT SZEREPLŐ ALLERGÉN FELTÁRÁSA AZ OPTIMÁLIS KEZELÉS, GONDOZÁS (BELEÉRTVE AZ ALLERCÉNKERÜLÉST, FARMAKOTERÁPIÁT ÉS IMMUNTERÁPIÁT) ABSZOLÚT ELŐFELTÉTELE. A PERZISZTÁLÓ, REKURRÁLÓ VAGY SÚLYOS ALLERGIÁRA GYANÚS TÜNETEKET MUTATÓ GYERMEKEK, ÉLETKORUKTÓL FÜGGETLENÜL, MEGFELELŐ DIAGNOSZTIKAI LEHETŐSÉGEKET KELL, HOGY KAPJANAK. AZ EURÓPAI ALLERGIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG 2014-ES AJÁNLÁSA KRITIKUSAN ISMERTETI AZ AJÁNLHATÓ DIAGNOSZTIKUS ESZKÖZÖK ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGÉT. FIGYELEMBE VESZI AZ ALLERGÉN AZONOSÍTÁSÁHOZ SEGÍTSÉGET NYÚJTÓ TESZTEK INTERPRETÁCIÓJÁNAK NEHÉZSÉGÉT, AZ ALAPELLÁTÁSOK JELENTŐS LETERHELTSÉGÉT, ÉS EGYÉRTELMŰVÉ TESZI, HOGY AZ AJÁNLÁSOKAT A HELYI (NEMZETI) FELTÉTELEKHEZ ADAPTÁLNI KELL.

A később kifejlődő allergiás betegség korai azonosítását teszi lehetővé magas rizikójú csecsemőkben.

## Miért fontos az anamnézis?

A tünetekkel egyenes kapcsolatban álló anamnézis felvétele azt a célt szolgálja, hogy a reakció típusát és súlyosságát jellemezze.

A kiváltó allergént és/vagy egyéb tényezőt azonosítsa.

A fenti tényezőkkel történő expozíció és a kialakuló reakció időbeliségét felmérje. A komorbid viszonyokat feltárja.

## Bőrpróba, Prick-teszt

A bőrpróbák a legrégebbi és bizonyos fókig a legegyszerűbb tesztek az IgE mediált allergiás betegség bizonyítására vagy elvetésére. A bőrpróba helyileg a bőrben reprodukálja az allergiás választ, amikor is egy csepp allergénkivonatot helyezünk a bőrre és a bőr folytonosságát egy kis lándzsával megszakítjuk. Ha specifikus IgE jelen van a bőr hízósejtjein, csalánbőrcse és körülötte megjelenő erythema jelzi ezt. Rátekintéssel felismerhető és rögzíthető is a göbcsse nagysága.

MEZEI GYÖRGYI  
DR.

SEMMELEWS EGYETEM  
I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI  
KLINIKA, BUDAPEST

**A bőrteszt indikációja**

A bőrteszt bármikor indikált, ha klinikai gyanú áll fenn arra, hogy az IgE mediált allergiáról van szó (2).

A pontosan felvett anamnézissel és fizikális vizsgálattal együtt a bőrpróba eredménye segíthet abban, hogy megerősítsük vagy elvessük a gyanúba fogott specifikus allergént allergiás náthában, asztmában, atópiás dermatitisben vagy ételallergiában. Tévhit, hogy újszülött- és csecsemőkorban nem végezhető bőrteszt. Több nemzetközi szakmai fórum is megerősíti, hogy a bőrteszt elvégzésének nincs életkori határa. Értékelhető pozitív teszteredmény igen hasznos csecsemő- és kisdedkorban. A negatív bőrteszt értékelése viszont kérdéses lehet, különösen kétéves kor alatt, mert a bőrreaktivitás alacsonyabb csecsemőkorban.

A tesztek számát klinikai és gazdasági kritériumok határozzák meg (3). A tesztválasztást az anamnézis által felvetett gyanún, státuson kívül a geográfiai viszonyok, aerobiológiai ismereteink stb. is befolyásolják. Nincs semmi értelme, hogy megfontolás nélkül széles spektrumú paneleket kérjünk a betegség jellemzőinek figyelembevételével. Igen sok nem releváns pozitív eredményt kaphatunk, ha válogatás nélkül tesztelünk. Ez pedig „felül-diagnosztizáláshoz” vezethet, ami drága, szociális, emocionális és/vagy táplálkozási következményekkel járhat, és szükségtelen allergénkezeléshez vezethet. Általában nincs értelme az allergiatesztnek, ha a kórképnek nincs allergiás patomechanizmusa, mint pl. a viselkedési zavarok vagy olyan allergiás betegségeknél, amikor nem IgE-vel kapcsolatos a folyamat, pl. kontakt dermatitis. Az IgE szenzitivizáció hosszú idő alatt változik, ezért nem kell gyakran végezni.

**Ellenjavallatok**

Szisztémás és légúti fertőzések növelhetik a bőr reaktivitását, szisztémás reakciót indítva, vagy annak lehetőségét növelve. Akut allergiás reakció, anafilaxia után egy „nem reagáló periódus” következhet, ezért négy-hat héttel később végzünk csak tesztet. A bőrnek sérülésmentesnek kell lennie, súlyos ekcémában és dermografizmusban a bőrteszt eredményét nehéz értelmezni. Nem ajánlott tesztelés az aktív ekcéma he-

lyén, antihisztamin szedés alatt, és az antihisztamin kiürülési idején belül. Bőrtesztet ne végezzünk helyi szteroid vagy immunmodulálók használata esetén, bár nincs meggyőző bizonyíték arra, hogy a helyi szteroidok elnyomnák a bőrpróbát.

**Biztonságosság és elővigyázatosság**

A bőrpróbával ritkán fordul elő szisztémás reakció vagy súlyos anafilaxia, ha mégis előfordul, a legtöbb az ételekkel, hallal, mogyoróval vagy tejjel kapcsolatos.

Intrakután tesztek gyakran használnak gyógyszer- és rovarméreg-allergiában, ennek a szisztémás reakció esélye sokkal nagyobb, mint a Prick-teszté, ezeket allergológus specialista indikációjára és körülményei között alkalmazzák.

A súlyos adverz reakciók következményeinek csökkentése céljából a bőrpróbákat csak olyan helyen javasolt végezni, ahol sürgősségi ellátásra alkalmas eszközök, adrenalin elérhetősége és képzett személyzet áll készen arra, hogy a szisztémás reakciót azonnal kezelje. Az ételallergia és az aktív/súlyos asztma szintén rizikótényezőt jelent. A kereskedelemben kapható légúti allergének biztonságosnak tekinthetők.

**Eljárás**

Az orális antihisztaminok szedését követően 2-7 napig számítsunk a bőrpróbát befolyásoló hatásukra. Az UV fénykezelés, ha szisztémásan alkalmazzák, legalább 4 hétre gátolja a bőr reaktivitását. Az alkar vagy a hát területe a preferált bőrteszt-kivitelezésnél. A különböző gyártók standardizációja különböző, ezért direkt nem hasonlíthatók össze a teszteredmények. A nem kereskedelmi kivonatok kisebb értékűek, de hasznosak, ha standardizált kivonat nem áll rendelkezésre, vagy ételek esetén, ahol a friss termékek sokkal érzékenyebbek lehetnek. Az oldószereket, ami rendszerint nátrium-klorid, negatív kontrollként használják, a hisztamin 10 mg/ml-es hígítása pozitív kontroll. Az allergénpanel tükrözze a helyi szenzibilizációs térképet, bár a nemzetközi ajánlás egy közös európai panelt javasol, amelyben harmonizálnák a

teszteléseket és összehasonlításokat tenéne lehetősévé az egyes országok között. Az oldatot, amint elvégeztük a tesztelést, fel kell itatni a bőrrel. A hisztamint 10, az allergéneket 15 perc múlva kell leolvasni. A negatív kontrolltól azt várjuk, hogy ne okozzon reakciót, a hisztamintól azt, hogy legalább 3 mm-es göbcsét váltson ki. Ilyen esetekben a klinikumban a legalább 3 mm-es reakciót fogadják el pozitívnak, bár kisebb reakcióknak is lehet klinikai jelentősége. A maximális göbcsé-átmérő nagyságát elegendő dokumentálni.

### Interpretáció

Mint minden más IgE szenzitizációt mérő módszernél a pozitív teszt sem igazol allergiát.

A bőrpróba vagy a szérum-specifikus IgE-pozitivitás alapján, ne mondjuk azt a betegnek, hogy allergiás erre vagy arra. Az általános szabály az, hogy a bőrpróba inkább szenzitív, mint specifikus, ez azt tükrözheti, hogy a populáció tekintélyes része tünetmentesen szenzibilizált. Ebben a tekintetben a bőrpróba erősebb a feltételezett allergén és a tünet társulásának elvetésében, mint a megerősítésben. A valódi allergia megerősítésében a klinikai paraméterek és a bőrpróbalet kombinációja vezethet eredményre. Ha a bőrpróba pozitív olyan allergénre, ami az anamnézis szerint biztosan nem vált ki tünetet, ezt klinikai relevancia nélküli szenzibilizációnak nevezzük.

Ezért a bőrpróba dokumentációjára kialakított lapokon, amelyek inkább nevezhetők „leolvasási kulcsoknak” (5) nemcsak az allergéneket, a legnagyobb göbcsé-átmérőt, hanem a beteg anamnéziséből nyert allergén-specifikus klinikai relevanciát is rögzítésre ajánlják: „nem releváns”, „releváns”, „korábban releváns volt”, vagy „ismeretlen” kategóriákkal jellemezve. Légúti allergének esetén ezen kívül javasolják az egyes allergénekről megadni az allergén-specifikus göbcsenagyság (mm) 80%-os prediktív értékét (5), minél nagyobb a bőrpróba válasza, annál esélyesebb a teszt klinikai relevanciája.

Ételallergiában a 7-8 mm-es csalángöbcsét küszöbértéknek lehet tekinteni, az ekkora

bőrreakciók 90-95%-os valószínűséggel megjósolják a pozitív ételprovokációkat.

### A bőrpróba használata az alapellátásban

Európában nincs egységes konszenzus arra, hogy a háziorvosi rendelőben végezzenek-e Prick szerinti bőrtesztet. A tréning elérési útjai igen változatosak, és a szabályozások nagyon különböznek. Az európai munkacsoport nem ajánlja megfelelő metodikai és interpretációs készségre irányuló tréning, valamint az anafilaxia esélyének mérlegelése, elhárításra való felkészülés nélkül a Prick-teszt végzését az alapellátásban. A felkészült alapellátók esetén az allergiás nátha és az enyhe/mérsékelt asztma diagnózisát és kezelését segítheti elő a teszt eredménye.

Az ételallergia és a súlyos/nem kontrollált asztma esetén különös elővigyázatosság szükséges, ezért a második szintű ellátásra célszerű irányítani ezeket a betegeket.

### In vitro allergia diagnosztika

Allergén-specifikus IgE mérés a szérumban fontos eszköz az allergia-diagnosztika elősegítésében. Az in vitro diagnosztikai piac nagyon különböző, nagyon nagy számú elérhető lehetőség van.

#### Az in vitro diagnosztika indikációja

Az indikáció ugyanaz, mint a bőrpróbaé, akkor végeznek szérum-specifikus IgE vizsgálatot, ha a Prick-teszt nem nyújt megbízható eredményt, vagy nem végezhető (anafilaxia rizikós ételallergiák bizonyos eseteiben, rovarméreg-allergia bizonyos eseteiben), vagy ha ellenjavallt (súlyos bőrprobléma), nincs az adott allergénből bőrteszt, illetve tartós antihisztamin szedés.

Nálunk meghatározott, hogy asztmában a specifikus IgE tesztet mikor lehet a biztosító keretén belül végezni (ha a bőrpróba valamilyen oknál fogva, hosszabb időn át nem végezhető el). Néhány európai országban az egészségbiztosítás in vitro IgE tesztet kér az allergén-specifikus immunterápia megtérítése előtt.

### Interpretáció

Amint a bőrpróbánál, úgy a specifikus IgE esetén is a tünet nélküli szenzibilizáció érvényességét kell megfontolni. Az allergén-specifikus IgE mérés értékelése a küszöbszintektől függ. A különböző cégek által gyártott rendszerekben az eredmények korrelálnak, és ugyanolyan egységben fejezik ki őket, mégsem cserélhetők fel. Minden egyes allergénre külön-külön kritikus és klinikailag releváns küszöbértékeket kell meghatározni.

### A tesztválasztás

A tesztválasztásban is a részletes anamnézisnek, az allergének természetének (légtúti vagy étel), a geográfián alapuló lokális allergén ismeretnek van szerepe.

A fentiek miatt hazánkban nem terjedt el a rendelőbeli allergiateszt-meghatározás. Első vonalbeli specifikus IgE meghatározás súlyos étel, súlyos rovarméreg-allergia, anafilaxia-esély elemzéskor indokolt lehet. Azonban ezekben a helyzetekben az akut reakció lezajlása után azonnal a másod- vagy harmadszintű ellátásra való betegirányítás a célravezető, ahol a diagnosztikát célozzák, és a megfelelő időben végzik el. Például, a rovarméreg-allergia esetén a csípést követő 2-6 hét után történik csak a vérvétel.

Gyermeknél a vérvétel gyermekekre való kellemetlen hatása is megfontolást igényelhet, és az eredményt később kapjuk meg, mint a bőrpróbáét. Sokszor tapasztaljuk, hogy a bőrpróba pozitivitás bizonyító ereje a beteg számára kézzelfoghatóbb, ezért meggyőző ereje nagyobb. A bőrteszt és specifikus IgE mérés eredményei egymással részben felcserélhetők.

Egyes panelek összegzett képet adnak a különböző allergénekkal szembeni IgE válaszról, anélkül, hogy különbséget tennének az allergének között, kvalitatív eredményt adnak, kevésbé szenzitívek, és ezért az allergia kizárása további megerősítést igényel más laboratóriumi teszttel, végül is költségesebbé válik a diagnosztika, a többlépcsős tesztljárásban.

Az európai munkacsoport összeállította 15 európai gyártócég specifikus IgE mérési rendszer jellemzőit (1), a legtöbb teszt a WHO referenciát használja standardként. A mért IgE szintekben megjelölhető varian-

cia van. A mérési rendszerek variációi szintén allergénfüggőek.

### Össz-IgE meghatározás

A normális szintű össz-IgE nem zárja ki a specifikus allergiát, és nem igazolja a specifikus allergént sem, alapellátásban egyetlen mutatóként nem ajánlott. Nincs indikációja az allergia diagnózisában. Szérum össz-IgE használható lehet a) az omalizumab kezelésbe bevonás és dózisének meghatározás esetén, b) diagnosztikus és monitorizálható paraméterként allergiás bronchopulmonalis aspergillózisban, c) egyesek az ételprovokációk algoritmusában a reaktivitás mérésre ajánlják.

### A teszt eredményét befolyásoló tényezők

Az eredmény függ a minta kezelésén, az allergén-komponensek minőségétől és tartalmától, a mérési rendszer szenzitivitásától, a küszöbértéktől, és az egységtől, amelyben kifejezik az eredményt. A tesztek ára limitálja a használt allergén extraktumok számát így befolyásolhatja a végső diagnózist. Nincs általános konszenzus arról, hogy az alapellátásban megvalósítható-e a szerológiai diagnosztika az IgE tekintetében. A pozitív eredményeket kritikailag felül kell bírálni a klinikai tünetek előfordulásának függvényében.

### Az in vitro tesztek ára

Az alapellátás szemszögéből az árak összehasonlítása akadályba ütközik, abból eredően, hogy az ellátóhely közelében legtöbbször csak egy diagnosztikai laboratórium áll rendelkezésre.

### A bőrpróba, specifikus IgE teszt kombinációja

Nem javasolt a bőrpróbát, szérum-specifikus IgE-t és egyéb allergiatesztet kombináltan alkalmazni az allergia rutin diagnosztikájában. Együttes használatuk nemcsak drága, időigényes, hanem a beteg számára is megterhelő, és előnye csekély. Az alapellátás kompetenciája az allergia kivizsgálásában

Az allergiás tünetek felismerése, a részletes, mindenre figyelmet fordító anamnézis felvétele.

# A SÚLYOS, NEM KONTROLLÁLT ASZTMA BIOLÓGIAI TERÁPIÁJA

## Változtassa meg betegei életminőségét az időben elkezdett anti-IgE terápia segítségével!



### RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**Xolair 150 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz** **Hatóanyag:** 150 mg omalizumab injekció. Övegerként. A készítmést követően egy injekció 0,9 ml 125 mg/ml omalizumabot tartalmaz (150 mg/1,2 ml). Az omalizumab a kombináns DNS technológiával előállított humanizált monoklonális antitest. Korlátozott árványú orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). **Terápiás javallatok:** (1) allergiás asztma (AA): a Xolair kiegészítő kezeléséül az asztma tüneteinek javítására javallt, súlyos parazisztáló allergiás asztmában szenvedő olyan felnőt, serdülő betegekben és 6- < 12 éves korú gyermekekben, akiknek pozitív bőrteszt vagy in vitro vizsgálat igazolja perennális aeroallergénnel szembeni reakcióváltást és gyakori nappali tüneteit vagy éjszakai ébredéseik vannak; és akiknél nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és tartós hatású béta-2 agonisták alkalmazása ellenére többszörösen dokumentált, súlyos asztma exacerbációk lépnek fel; valamint felnőt, serdülő betegek esetén akiknek a légzésfunkciója csökken (FEV<sub>1</sub> < 80%); (2) krónikus spontán urticaria (CSU): kiegészítő kezelésként javallott olyan felnőt és serdülő (12 éves és idősebb) betegeknek, akik nem reagálnak megfelelően a H1 antihisztamin-kezelésre. **Adagolás és alkalmazás:** Kizárólag subcután alkalmazásra. (1) AA: Felnőtök, serdülök és 6- < 12 éves korú gyermekeknek a megfelelő adagot és annak gyakoriságát a kezelés megkezdése előtt mért kiindulási IgE érték (NE/ml), valamint a testsúly (kg) alapján kell meghatározni. Ezek alapján 1-4 injekcióban adagonként 75-600 mg omalizumab adható az adagolási táblázat szerint 2 vagy 4 hetenként. A Xolair hosszú távú kezelésre való készítmény. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy legalább 12-16 hétig tart, mire a hatásosága allergiás asztmában kimutatható. (2) CSU: A javasolt dózis 300 mg subcután injekcióban, minden 4. héten. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** alkalmazása nem javasolt asztma akut exacerbáció, akut bronchospasmus vagy status asthmaticus kezelésére. Nem ajánlott a kortikoszteroidok hirtelen abbahagyása a kezelés megkezdése után. Alkalmazása életminőségét igényel autoimmun betegségeknél, immunkomplex mediált kórtípusokban, korábban fennálló vese- III. májkrónikusodás esetén, és a férégtörzés szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegek kezelése esetén. Ritkán előfordulhat helyi vagy szisztémás allergiás reakció, beleértve az anaphylaxist és a szérum-betegséget. Ennek meg-

felelően az anaphylaxis reakciók kezelésére szolgáló gyógyszereket mindig készenlétben kell tartani a Xolair alkalmazását követő esetleges azonnali használatra. Nem ismert gyakoriságú a szérum-betegség, a szérum-betegség-szerű reakciók és a C: Arg-Strauss-szindróma. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Nincsenek biológiai okok annak feltételezhető, hogy az asztma vagy a CSU kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásba lépjenek az omalizumabbal. Termékenység, terhesség és szoptatás: Terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. A nők ne szoptassanak a kezelés alatt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** felnőtöknek, serdülöknek: Gyakori ( $\geq 1/100$  - < 1/10): fejfájás, az injekció beadását követő helyi reakciók pl. duzzanat, erythema, fájdalom, viszketés, felső légúti vírusfertőzés, sinusitis, arthralgia; nem gyakori ( $\geq 1/1000$  - < 1/100): pharyngitis, ájulás, paraesthesia, aluszékonyság, szédülés, orthostaticus hypotonia, kipirulás, allergiás bronchospasmus, köhögés, dyspepsia utaló tünetek és panaszok, hasmenés, éremlyegés, lényérzékenységi, urticaria, bőrkülönb. pruritus influenza-szerű betegség, a karok duzzanata, súlygyarapodás, fáradtság; ritkán fordul elő ( $\geq 1/10000$  - < 1/1000): anafilaxiás reakció, egyéb súlyos allergiás állapotok, gőgeödéma, angioödéma, parazistafertőzés, omalizumab-ellenes antitestek kialakulása. Egyéb, nem ismert gyakoriságú mellékhatások: allergiás granulomatosis vasculitis, alopecia, myalgia, ízületi duzzanat, idiopátias súlyos thrombocytopenia, szérum-betegség (ami lázzal és lymphadenopathiával járhat). **Különleges tárolási előírások:** Hő-tőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A feloldott gyógyszer az elkészítést követően 2°C - 8°C-on 8 órán át megőrzi stabilitását. **Fogyasztói ár:** 104 630 Ft, **Támogatás:** 100%, **Tértési díj:** 300 Ft. A támogatás 12 éven felöl allergiás asztmások részére érhető el, CSU-ban jelenleg nem támogatott. A támogatás vagy az árvaltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.cep.hu honlapon található információkat. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: Novartis Hungaria Kft. (Pharma részleg), 1114 Budapest, Bertók Béla út 43-47, Tel: 06-1-457-6500, Fax: 06-1-457-6600 **Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását!** Az alkalmazási előírás kiadásának dátuma és száma: 2014. december 2. EMA/H/C/606/18/66/G

HU1501287676 Lezárás dátuma: 2015. 01. 28.

