

## Bilasztin – az allergiás betegek segítőtársa minden életkorban

2018. május 27-én Münchenben, az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) kongresszusának második napján a fenti címmel rendezett tudományos szimpóziumot a Berlin-Chemie/A. Menarini. Az allergiás kórképek világszerte a leggyakoribb krónikus betegségek közé tartoznak, Európán belül az első helyen vannak, és a globális prevalenciájuk is folyamatosan emelkedik, különösen a közepes és az alacsony életszínvonalú országokban. A GA2LEN adatai szerint a gyermekek egyharmada érintett valamilyen allergiás betegségben, és az európai lakosság közel felének pedig legalább egy allergiás betegsége van. Az allergia az élet minden szakaszában kihat az életminőségre, az iskolai és a munkahelyi teljesítményre, illetve a mindennapi életre, emiatt nagy az igény az új, hatékony és biztonságos antihisztaminokra gyermekeknél, felnőtteknél és időskorú betegeknél egyaránt. A Berlin-Chemie/A. Menarini a bilasztin, a legújabb és legmodernebb, szedatív hatástól mentes antihisztamin kifejlesztésével és forgalomba hozatalával jelentősen hozzájárult az allergiás kórképek hatékony kezeléséhez. Az olasz Walter Canonica és a Fülöp-szigetekről érkezett Marysia Recto elnökletével zajló EAACI szimpózium célja az volt, hogy bemutassa a legújabb klinikai evidenciákat a gyermekek, a felnőttek és az időskorú betegek bilasztin kezelése kapcsán. Az előadók – a görög Nikkos Papadopoulos, a német Ralph Mösges, az angol Martin Church és az olasz Erminia Ridolo – áttekintették az egyes életszakaszokban az allergiás kórképek okozta mindennapi terheket, továbbá ismertették a bilasztin biztonságos és hatékony használatát alátámasztó klinikai adatokat.

### Iskoláskorú gyermekek kezelése bilasztinnal

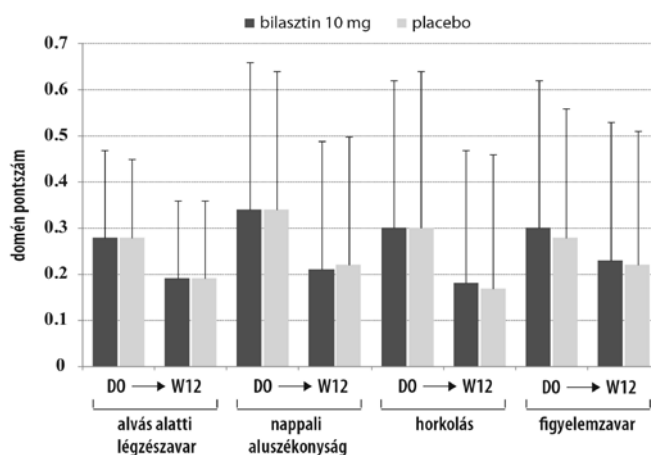
A modernkori járványként terjedő allergiák jelentős terhet rónak a nyugati társadalmakra, amiből a gyermekeknek is jelentős rész jut, hiszen a kórképek a legtöbb esetben korai gyermekkorban kezdődnek és hosszú éveken át tartanak – emelte ki előadása bevezetőjében Nikkos Papadopoulos, az athéni és a manchesteri egyetem gyermekallergológus professzora. A leggyakoribb allergiás megbetegedés az allergiás rhinitis, ami a gyermekek és a fiatal felnőttek közel egyharmadát érinti<sup>1</sup>. A szezonális allergiás nátha jelentősen befolyásolja az iskolai teljesítményt, hatással lehet a továbbtanulásra és ezen keresztül az egész életpályára<sup>2</sup>.

A kezelési útmutatók összeállításához számos klinikai vizsgálat eredménye szolgál alapul. A gyermekek körében végzett klinikai vizsgálatok száma azonban jóval kisebb, mint a felnőttkori vizsgálatoké, és egészen kevesebb, mint amennyit a betegszámból adódóan a gyermekek megérdemelnének. Európában több helyen még ma is él a régi gyakorlat, miszerint – tájékoztat-lanságból biztonságosnak hitt – korszerűtlen első generációs antihisztaminokat adnak a gyermekeknek<sup>3</sup>.

Az Európai Gyógyszerügynökség az új gyógyszerek bevezetésekor kifejezetten támogatja a gyermekkori kli-

nikai hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó vizsgálati tervek kidolgozását. A bilasztin a legújabb második generációs antihisztamin, melynek erős és specifikus H1-receptor kötődése, gyors hatáskezdeté és magas plazma klirensze van, emellett nagyon kevés kölcsönhatást mutat a citokróm-P450 rendszer enzimejével felé és 95%-ban változatlan formában ürül a széklettel.

A bilasztinnal hatékonyan csökkenthetők az allergiás rhinitis és az urticaria tünetei. Allergiás rhinitisben szen-



**1. ábra:** Az aluszékonyág/szedáció változása a kiindulási helyzettől (D0) a vizsgálat 12. hetéig (W12) a Gyermekkori Alvás Kérdőív (Pediatric Sleep Questionnaire) négy doménjének (alvás alatti légzészavar, nappali aluszékonyág, horkolás, figyelemzavar) pontszámai szerint<sup>5</sup>

**1. táblázat:** A beteg-adherencia változása az allergiás rhinitis kezelése során a kezelési napok függvényében, valamint az alkalmazott gyógyszerek száma<sup>9</sup>

Kezelési napok	Betegszám	A beteg magatartása			A gyógyszerek száma			
		együttműködő	szakaszosan együttműködő	nem együttműködő	1	2	3	≥4
5-7	98	40 (40,8%)	12 (10,2%)	46 (47%)	41 (41,8%)	33 (33,7%)	21 (21,4%)	3 (3,1%)
8-14	85	28 (32,9%)	17 (20%)	40 (47,1%)	27 (31,7%)	20 (23,5%)	19 (22,3%)	19 (22,3%)
15-30	181	71 (39,2%)	18 (10%)	92 (50,1%)	52 (28,7%)	55 (30,4%)	37 (19,9%)	37 (19,9%)

vedő serdülők és felnőttek esetén cetirizin és bilasztin kezelés hatásosságát hasonlították össze, és megállapították, hogy a bilasztin az orrtüneteket és a szemetüneteket egyaránt hatékonyan csökkentette<sup>4</sup>.

Bilasztin esetén a kezelés biztonságosságát jelző paraméterek kimagaslóan jók voltak. A 2–11 éves gyermekek esetén a kezeléshez köthető nem kívánt reakciók száma megegyezett a placebo-csoportéval minden korcsoportban (2–6 éves, 6–9 éves, 9–11 éves). Ezek közül is a legfontosabb az, hogy az aluszékonyság és a kognitív diszfunkciók mérésére szolgáló módszerek mind azt mutatták, hogy a bilasztin hatása e tekintetben nem tér el a placeboétól (1. ábra)<sup>5</sup>. A bilasztin, a legújabb második generációs antihisztamin gyors hatáskezdetű, hatékony és gyermekeknek is biztonságosan adható.

### Bilasztin kezelés felnőttek allergiás náthája esetén

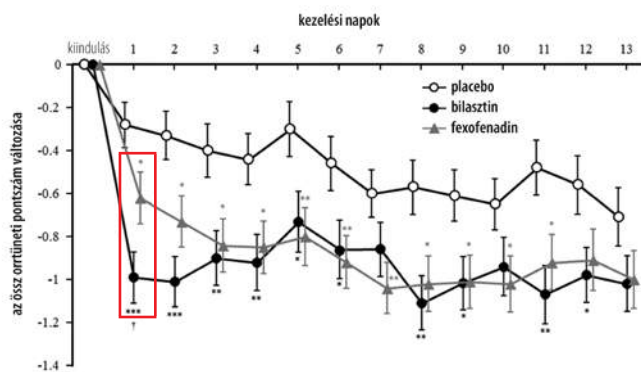
Az orr viszonylag kis mérete ellenére számos funkciót lát el, melyek közül sok alapvetően befolyásolja az egyén életminőségét. Ezek közé tartozik a belélegzett levegő klimatizációja, hőmérsékletének és páratartalmának optimalizálása, az irritánsok és a kórokozók kiszűrése. Az orr emellett szemből és oldalnézetből is meghatározza az arc karakterét, ezért bármilyen eltérése a megszokott formájától (pl. duzzanat vagy kivörösödés) zavarba hozhatja a beteget – hangsúlyozta előadásának bevezetőjében *Ralph Mösges*, a Kölni Egyetem fül-orr-gégész allergológus professzora.

Az allergiás nátha az orr leggyakoribb krónikus megbetegedése, amely – különösen perzisztens kórforma esetén – az érintetteknél jelentős életminőségromlással

jár. Az allergiás náthás betegek mindennapi szenvedésének számtalan vonatkozását – a szexuális diszfunkcióktól<sup>6</sup> kezdve az alvászavarokon<sup>7</sup> át az autózvezetési képesség romlásáig<sup>8</sup> – az egészségesek csak nehezen értik meg.

Jóllehet gyógyszerek egész seregét fejlesztették ki az allergiás nátha sokféle tüneteinek (pl. tüsszögés, orrvizketés, vizes orrfolyás, orrdugulás) kezelésére, a legtöbb beteg a szezon kezdetén, az allergén-expozíció hirtelen jelentkezőkor mégis úgy érzi, hogy a betegsége nem kellően kontrollált. A betegek rendszerint egynél több gyógyszerrel próbálnak úrrá lenni a tüneteiken (1. táblázat), azonban meglepő módon, minél több gyógyszert használnak, annál kevésbé lesz kontrollált az állapotuk. Egy nagy betegszámú megfigyeléses vizsgálatban, mobiltelefonos applikációval végzett adatgyűjtéssel kimutatták, hogy a terápiás compliance minden egyes újabb gyógyszer felírásakor csökken<sup>9</sup>.

Éppen ezért fontos, hogy az allergiás nátha kezelését a leghatékonyabb antihisztammal kezdjük, olyannal,



**2. ábra:** A napi össz orrtüneti pontszám (total nasal symptom score: TNSS) változása a kiindulási állapottól kezdve a teljes vizsgálati időszakban. \*P < 0,05, \*\*P < 0,01 és \*\*\*P < 0,001 bilasztin vagy fexofenadin vs. placebo esetén (Student's t-teszt). yP < 0,05 bilasztin vs. fexofenadin esetén (Student's t-teszt)

amelyik a kórkép tüneteit a leghatékonyabban kontrollálja (2. ábra)<sup>10</sup>. Fontos az is, hogy a tünetek már a kezelés első napján érezhetően javuljanak (2. ábra piros keretes része), mert ez erősíti a beteg kezelésbe vetett bizalmát, és ezáltal javul a terápiás compliance<sup>10</sup>.

A széleskörben használt antihisztaminoknak számos olyan mellékhatása van, melyek a bilasztin alkalmazásakor nem fordulnak elő, ezért a bilasztin az allergiás nátha kezelésének ideális gyógyszere lehet<sup>11</sup>.

### Bilasztin kezelés felnőttkori urticaria esetén

Az urticaria hátterében a hízósejtek működési zavara áll, aminek következtében a bőrben helyileg magas hisztamin koncentráció alakul ki, és fellépnek a betegség elsődleges tünetei: a duzzanat, a bőrpír és a viszketés. Ennek megfelelően az EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline elsőként választandó kezelésként H1-antihisztamint javasol, szükség esetén a kezdeti szokásos dózist akár a négyszeresére is megemelve<sup>12</sup>. Emellett a guideline azt is kimondja, hogy a beteget addig kell kezelni, amíg a tünetei meg nem szűnnek<sup>12</sup>. A cél eléréséhez nyilván olyan antihisztaminra van szükség, amelyik nagyon hatékonyan csökkenti a tüneket, a hatása gyorsan fellép és sokáig tart, nincsenek nem kívánt hatásai és nem okoz aluszékonyságot. Mennyiben felel meg a bilasztin ezeknek a kritériumoknak? – tette fel a kérdést *Martin Church* a Southamptoni Egyetem és a berlini Charité Kórház immunfarmakológia professzora.

A hisztaminnal kiváltott duzzanatot és bőrpírt modellként használó vizsgálatokban igazolták a bilasztin gyors hatáskezdését és hosszú hatástartamát. A 20 mg bilasztin hatásossága megegyezett a 10 mg cetirizinével<sup>13</sup>, és nagyobb volt, mint a 10 mg rupatadiné vagy az 5 mg dezloratadiné<sup>14</sup>. Hideg-indukálta urticaria esetén a 7 napon keresztül adagolt napi 20 mg bilasztin jelentősen csökkentette a hidegre adott választ. A napi adag 40 mg-ra emelésekor további jelentős javulás látszott, azonban az adag újbóli duplázásakor (80 mg) már csak csekély mértékben nőtt a terápiás válasz<sup>15</sup>. Ezekben a vizsgálatokban a kezelés mellékhatásaként jelentkező aluszékonyság mértéke elhanyagolható volt. Hasonló eredményeket láttak közepesen súlyos és súlyos króni-

kus spontán urticariás betegek kezelésekor, akik a H1-antihisztaminok standard dózisaira nem reagáltak<sup>16</sup>.

Végeztek egy vizsgálatot a pruritus asszociált dermopátiás (ide értendő pl. a krónikus spontán urticaria, az ekcéma és a prurigo) betegek csoportjában is, akiknél a 8 héten át adott napi 20 mg bilasztin (melynek adagját a rosszul reagálóknál a második héten megduplázták) jelentősen csökkentette a viszketést és szignifikánsan javította a betegek életminőségét<sup>17</sup>.

Mindezek a vizsgálatok igazolták, hogy a bilasztin hatékonyan csökkenti az urticaria és a többi, viszketéssel járó bőrbetegség tüneteit, a hatása gyorsan fellép és hosszan tart, nem okoz aluszékonyságot és más nem kívánt hatásai sincsenek.

### Idős betegek kezelése bilasztinnal

Az allergiás kórképeket sokan a gyermekkorhoz kapcsolódó, „kinőhető” rendellenességnek tartják, azonban ezek a kórképek végigkísérhetik a beteget egész életében, sőt, egyre gyakrabban előfordul az is, hogy egy allergiás megbetegedés időskorban jelentkezik először – tisztázta mindjárt előadásának elején *Erminia Ridolo*, a Pármai Egyetem docense. A bilasztin biztonságos és hatékony második generációs antihisztamin, amivel jól kezelhető az allergiás rhinoconjunctivitis és az urticaria, azok a kórképek, melyek globálisan az idős betegek közel 10%-át érintik<sup>18</sup>.

Az öregedéssel együtt jár több élettani funkció romlása (pl. csökken a vese és a máj működése), aminek következtében a gyógyszerek lassabban ürülnek ki a szervezetből. Emellett idős betegeknél gyakran több krónikus betegség is fennáll. A polimorbiditás több gyógyszer együttes adásával jár, ami növeli a gyógyszerkölcsönhatások kockázatát. Az idős betegek kezelésére használt gyógyszereknél alapvető követelmény a hatásossági és biztonságossági profil részletes elemzése.

A bilasztin gyorsan felszívódik, majd szelektíven kötődik a H1-receptorokhoz, ebből következően nem váltja ki az első generációs antihisztaminoknál megismert mellékhatásokat (pl. szedáció és antimuszkarinerg hatások). A bilasztin nem-szedatív tulajdonsága annak köszönhető, hogy a vér-agy gáton csak nagyon csekély mértékben jut át<sup>19</sup>.

A kilencvenes években vált ismertté, hogy a második generációs antihisztaminok csökkent központi idegrendszeri jelenlétének fő oka egy aktív transzportfehérje rendszer, melynek meghatározó eleme a P-glikoprotein (Pgp) pumpa, egy ATP-dependens efflux-pumpa mechanizmus, amely a központi idegrendszeren kívülre szállítja a bejutott molekulákat. Az antihisztaminok okozta szedáció mértéke leginkább attól függ, hogy mennyire jó szubsztrátjai a Pgp-rendszernek (a bilasztin különösen jó affinitással kötődik a Pgp-hez). A Pgp-hez való kötődés mellett természetesen még a permeabilitás mértéke és az agyi szövetekhez való kötődés erőssége is fontos tényezők. Mivel a bilasztinból kevés jut be a központi idegrendszerbe, így arra nem fejt ki negatív hatást, továbbá nem lép szinergizmusba sem az alkohollal, sem a benzodiazepinekkal.

A kardiális biztonságosság kulcsfontosságú időskorban: a bilasztin nem befolyásolja sem a repolarizációt, sem a QTc intervallumot. Egy 146 éves beteg részvételével nemrég lezajlott prospektív vizsgálatban napi 20 mg bilasztin adása mellett csak igen kis számban tapasztaltak nem kívánt hatásokat, ami azt jelzi, hogy a biztonságossági profil a 65 éves kor felettiéknél nem tér el a fiatalabbakétól<sup>20</sup>.

Mindezen tulajdonságai miatt a bilasztin az elsőként választandó kezelési mód lehet időskori allergiás kórképek esetén. A kiváló hatásossági és biztonságossági profilja mellett javítja a rhinitises és a krónikus urticariás betegek egészségfüggő életminőségét is. A beteg szemszögből nézve, a rhinoconjunctivitis és a krónikus urticaria lényeges hatással van a mindennapi életre: alvászavarok, nappali aluszékonyság, megváltozott társasági élet és csökkent munkahelyi aktivitás jár együtt ezekkel a kórképekkel. Összesen 2335 beteg bevonásával végzett három klinikai vizsgálatban a napi egyszer 20 mg dózisban adott bilasztin hatékonyan enyhítette az allergiás rhinoconjunctivitis betegek tüneteit, és javította az életminőségüket. A bilasztin hasonló pozitív hatását írták le a krónikus urticaria tüneteire és a betegek életminőségére egy nagy betegszámú klinikai vizsgálatban a Dermatology Life Quality Index használatával<sup>21</sup>.

**Dr. Rónai Zoltán**

## Irodalom

1. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 962-969.
2. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(2): 381-387.
3. Jensen LL, Rømsing J, Dalhoff K. A Danish survey of antihistamine use and poisoning patterns. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2017; 120: 64-70.
4. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. and the Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(9): 1338-47.
5. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. and the Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology* (2016); 27: 493-498.
6. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6): 525-9.
7. Spaeth J, Klimek L, Mösges R. Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. *Allergy* 1996; 51(12): 893-906.
8. Vuurman EF, Vuurman LL, Lutgens I, Kremer B. Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety. *Allergy* 2014; 69(7): 906-912.
9. Mösges R. Bilastine in adults with allergic rhinitis. Berlin-Chemie / A. Menarini szimpózium. EAAI 37. kongresszusa, München 2018. május 27. (szóbeli közlés)
10. Okubo K, Gotoh M, Asako M, et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergology International* 2017; 66: 97-105.
11. Okubo K, Gotoh M, Togawa M, et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44(3): 294-301.
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7): 1393-1414.
13. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011; 60(12): 1107-12.
14. Antonijoo R, Coimbra J, Garcia-Gea C, et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(1): 129-136.
15. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68(7): 921-8.
16. Weller K, Church MK, Hawro T, et al. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy* 2018 Jun 5. doi: 10.1111/all.13494.
17. Church MK. Bilastine in adults with urticaria and skin diseases. Berlin-Chemie / A. Menarini szimpózium. EAAI 37. kongresszusa, München 2018. május 27. (szóbeli közlés)
18. Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, et al. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 1219-1228.
19. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, et al. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clinical and Molecular Allergy* 2015; 13: 1. DOI 10.1186/s12948-015-0008-x
20. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2012; 32(5): 339-51.
21. Sologuren A, Vinas R, Cordon E, et al. Open-label safety assessment of bilastine in elderly patients with allergic rhinoconjunctivitis and/or urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2018 Mar 20. doi: 10.2500/aap.2018.39.4136.