

# ALLERGOLÓGUSOK LISSZABONBAN



Az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) 2019. június 1–5. között Lisszabonban, a Kongresszusi Központban és a szomszédos Altice Arénában rendezte éves kongresszusát, melyen több mint 10 ezren vettek részt. „Fedezzük fel az allergia új világát – úton az allergia és az asztma precíziós orvoslása felé” volt a kongresszus fő témája, amin belül a résztvevők megismerkedhettek a modern allergológia és klinikai immunológia új módszereivel, az allergének molekuláris szerkezetének feltérképezésével, a betegségek endotípusaival, valamint az aerobiológia, a genomika, a proteomika és a metabolomika új eredményeivel. Ezek mind hozzájárulnak az allergiás és immunológiai kórképek jobb megértéséhez, illetve a precíziós medicina és a személyre szabott betegellátás irányába való továbblépéshez az alap kutatás és a klinikai gyakorlat terén egyaránt. A gondolatébresztő előadások, plenáris szimpóziumok, éves áttekintő előadások és esetbemutatók között mindenki megtalálhatta a képzettségéhez leginkább illőt, legyen szó orvosról, szakdolgozóról, alapkutatóról vagy közegészségügyi szakemberről. Minden EAACI kongresszus igazi feltöltődést jelent a résztvevőknek, ami a kimagasló színvonalú előadásokból és a kollégákkal zajló baráti eszmecserekből egyaránt származik. Rengeteg új és hasznos információhoz juthattak mindazok, akik a kongresszus online felületén előre megtervezett programjuk szerint járták be az előadótermeteket, de azok is, akik a helyszínen találták ki aznapi programjukat, mert akadtak igazi gyöngyszemek. A következőkben ezekből mutatunk be néhányat.

## MACSKAELEDELLEL ALLERGIA ELLEN

A macska okozta allergiás reakciók jelentősen csökkenthetők, ha a házikedvencünknek olyan macskaeledelt adunk, ami anti-Fel d1 immunglobulint (IgY) tartalmaz – állítják a Washington University School of Medicine (St. Louis) kutatói. *James Wedner és munkatársai* az elsők, akik nem a beteg ember, hanem a betegséget kiváltó állat kezelésével próbálják befolyásolni a körlefolást. „Ez egy izgalmas kísérlet. Rengeteg macska-allergiás ember él a világon, és az eddigi kezelési módszerek nem igazán eredményesek. Ráadásul kiderült, hogy hipoallergén macska sem létezik” – mondta *James Wedner*. A munkacsoport által alkalmazott módszerrel megköthetők a macskából kikerülő allergének, és ennek köszönhetően nincs szükség az állat eltávolítására vagy a beteg immunterápiájára. „Az állat eltávolítására tett orvosi javaslat amúgy is szinte lehetetlen feladat elé állítja a beteget, aki sokszor nem vallja be, hogy az orvos kérése ellenére továbbra is egy szobában alszik a macskájával” – tette hozzá *James Wedner*.

Ez az eljárás igazi áttörést hozhat a macska-allergiás betegek kezelésében. Most először tudunk olyan biztonságos megoldást kínálni, ami nem jár a macska eltávolításával, miközben az allergiás beteg tünetei mérséklődnek és az életminősége javul. A kutatók úgy csökkentették a macskában lévő allergének szintjét, hogy a táplálékához anti-Fel d1 IgY immunglobulint adtak. Első lépésként tyúkokat etettek nagy mennyiségű Fel d1 fehérjével, ami a macska-allergiák 95%-ának az okozója. A tyúkok ezután antitesteket termeltek, és olyan tojásokat tojtak, ami anti-Fel d1 ellenanyagot tartalmazott. Ezeket a tojásokat ezután felhasználták a macskaeledel készítéséhez, és így módon olyan táplálékot juttattak a macska szájába,



ami az anti-Fel d1 tartalma révén semlegesíteni tudta a macska nyálában lévő Fel d1 fehérjét, a macska-allergia fő kiváltóját. Amikor a macska nyalogatja magát, akkor az antigén a szőrére tapad. Amikor a kutatók a macska bundájáról keféléssel mintát vettek és annak antigéntartalmát laboratóriumban megvizsgálták, kiderült, hogy az aktív Fel d1 antigén mennyisége 47%-kal csökkent ( $P = 0,001$ ). Az anti-Fel d1 oráisan hat, a bélben nem fejt ki hatást. Mivel a macskák naponta többször is esznek, a macskaeledelnek köszönhetően az anti-Fel d1 a szájukban folyamatosan pótlódik. *Wedner és munkatársai* a kettős vak, kereszttezett vizsgálatukban 11 olyan nem asztmás beteget vizsgáltak, akik különböző mértékű pozitív reakciót adtak a fel d1 antigénre. A résztvevők három különböző alkalommal 3-3 órát töltöttek el olyan zárt szobában, ahol normál macskaeledellel, illetve anti-Fel d1 tartalmú macskaeledellel etetett macskák által használt takarók voltak. Az első héten a normál eledellel táplált macskák takaróit tették be minden résztvevőnek. A második héten a résztvevőket randomizálták, és egyik csoportjuk

normál eledellel táplált macskák takaróival, a másik csoportjuk az anti-Fel d1 IgY tartalmú eledellel etetett macskák takaróival volt összezárva. A negyedik héten a résztvevők olyan macskatakaróval lettek összezárva, amilyenrel a 2. héten nem.

„Közel 36 órába telt, amíg az adott kamrában a megfelelő körülményeket létrehoztuk” – mondta *James Wedner*. „Az allergéneket ventilátorok segítségével oszlattuk szét egyenletesen a légtérben, és a Fel d1 szintjét a vizsgálat alatt végig monitoroztuk” – tette még hozzá. Ha emelkedett vagy csökkent az allergén koncentrációja, vizsgáltuk, hogy az korrelál-e a tünetek változásával. A résztvevők a vizsgálati kamrában 15 percnként két-két életminőség-kérdőívet töltöttek ki, a Teljes Orr Tüneti Pontszám (Total Nasal Symptom Score, TNSS) és a Teljes Szem Tüneti Pontszám (Total Ocular Symptom Score, TOSS) kérdőíveket. Az anti-allergén eledellel táplált macskák takaróival borított szobában mért TNSS pontszámok lényegesen jobbák voltak, mint normál macskaeledel esetén ( $P = 0,035$ ); az orrdugulás is enyhébb volt ( $P = 0,055$ ). Javultak a TOSS pontszámok is, de nem szignifikáns mértékben. Mindez igazolta, hogy a macska speciális táplálásával is befolyásolható a macska-allergiás betegek állapota. Bár a vizsgálat kettős vak módon zajlott, a betegek többsége mégis megérezte és megmondta a vizsgálatvezetőnek, mikor volt a normál és mikor a csökkentett allergén tartalmú szobában. A macskáknál semmi jele nem volt annak, hogy



## A BŐR MIKROBIOM EKÉMÁBAN

Az atopiás dermatitis (AD) a nyugati világ népességének 3-4%-át érinti, és az esetek 20%-a súlyos. A betegek egy részénél egy jelenleg fejlesztés alatt álló Janus-kináz (JAK) és lép tirozin-kináz inhibitor kombináció (ASN002) csökkentheti a *Staphylococcus aureus* baktériumok számát a bőr mikrobiomban. A *S. aureus* szerepe AD esetén nem világos: gyakran izolálják AD betegek bőréről, de egészségeseknél nem fordul elő. Nem valószínű, hogy a *S. aureus* okozza az AD-t, sokkal valószínűbb, hogy az AD esetén kialakuló barrier gyengeséget kihasználva szaporodik el. A betegek kétharmada jól reagál a JAK-inhibitorokra, de jelenleg nem tudjuk megmondani egy adott betegnél, hogy ő hogyan fog reagálni a szerre, mert nincsen prognosztikai biomarkerünk. Müncheni kutatók az AS002-nek a *S. aureus* kolonizációra kifejtett hatását vizsgálták a különböző súlyosságú AD betegek mikrobiomjában. A kutatók az AS002-vel végzett fázis 1b vizsgálat eredményeit mutatták be. 36 közepesen súlyos és súlyos AD beteget randomizáltak, majd 20 mg, 40 mg és 80 mg per os ASN002-t vagy placebót adtak 28 napon át. A 29. napon értékelték az Eczema Area and Severity Index (EASI) változását, és figyelték, hogy volt-e legalább 50%-os csökkenés az EASI pontszámban. Emellett a bőr mikrobiomot is vizsgálták az első, a 29. és a 43. napon. Lehetséges, hogy a bőr mikrobiom, ezen belül is a *S. aureus* baktériumok száma, segít az AD diagnosztikájában és a kezelés megválasztásában, és hozzájárulhat annak a kérdésnek a megválaszolásához is, hogy egy új kezelési módra ki fog reagálni, és így jobban személyre szabott kezelést kínálhatunk.

Neumann A, Reiger U, Bhattacharyya M, et al. Microbiome correlates of success of treatment of atopic dermatitis with the JAK/SYK inhibitor ASN002

EAACI 2019 Congress: Abstract OA0196. Bemutatva: 2019. június 5.



bármilyen módon károsodtak volna az anti-Fel d1 tartalmú eledeltől, a kutatók pedig egészen különböző anti-Fel d1 koncentrációkat mértek ugyanannak a macskának a nyálában.

Az Egyesült Királyságban állati szőr allergia esetén az egészségbiztosítás csak azoknak fedezi az immunterápia költségeit, akiknek a foglalkozásukból adódóan kell az állatok közelében tartózkodniuk, pl. az állatorvosoknak vagy a zokéknak. „Az ötlet nagyon újszerű. Minden a macska szájában történik, nem a szervezetében. Egészen zseniális” – mondta *Jean Bousquet*. „Nyilván még több adatra van szükség, de amit eddig láttunk, az nagyon jó hír az allergológusoknak” – tette még hozzá.

Satyara E, Wedner HJ. A novel approach to the reduction of cat allergen Fel d1 through inclusion of an egg product ingredient containing anti-Fel d1 IgY antibodies in the feline diet.

*EMJ Allergy Immunol* 2019; 4(1): 40-46.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2019 Congress: Abstract TP1327. Bemutatva: 2019. június 4.

## BAKTÉRIUMOKKAL ASZTMA ELLEN

Egy rendszeresen adott, 21 baktériumból álló baktérium-koktéllal csökkenthető az asztmás állapotromlások száma iskolás gyermekeknél és óvodásoknál egyaránt – derült ki két meta-analízisből. „Azoknál az iskolás gyermekeknél, akik rendszeresen kapták a baktérium-





lizátumot, a felére csökkent az asztma-exacerbációk gyakorisága, ami nagyon ígéretes” – mondta *Geertje de Boer*, a rotterdami Franciscus Gasthuis kórház munkatársa, a vizsgálat vezetője. A fokozódó érdeklődés a humán mikrobiom iránt és annak felismerése, hogy a „jó baktériumok” segítik az immunrendszer működését, újból ráirányította a figyelmet arra a gyógyszerre, amit számos európai országban már sok éve használnak a légúti fertőzések, a ziháló légzés és az asztma kezelésére vagy megelőzésére. Az orálisan adott baktérium-koktétl 10 egymást követő napon kell bevenni, három egymás utáni hónapban ismételve. Mindezidáig a baktérium-lizátumot alternatív megoldásnak tekintették, és sokan nem vették komolyan. Azonban a két meta-analízis eredményei – az egyik Hollandiából, a másik Lengyelországból – igazolták, hogy a baktérium-lizátumnak szignifikáns megelőző hatása van a gyermekek légúti betegségei esetén.

A koktél a patogén légúti baktériumok inaktív extraktumaiból áll. A baktériumokat felmelegítik annyira, hogy a sejtes struktúra felbomoljon, de a fehérjeszerkezetek, az antigének még ne károsodjanak. A bélbe kerülve ezek az antigének aktiválják a dendritikus sejteket, melyek kulcsszerepet játszanak az immunmodulációban, stimulálják az antitestek termelődését, hatással vannak a Th1/Th2 citokin egyensúlyra, és fokozzák a légúti patogénnel szembeni védelmet. „Rendszeresen írom fel ezt a készítményt ,immunobooster’-ként, az

immunrendszer működésének felpörgetésére minden olyan gyermeknek, akinek nincsen súlyos immundefektusa” – mondta *Wojciech Feleszko*, a varsói orvosi egyetem munkatársa, a lengyel kutatócsoport vezetője. „Nem csodaszor, de befolyásolja az immunrendszer működését, javítja a fertőzésekkel szembeni védelmet és tompítja az allergiás reakciókat” – tette még hozzá. A baktérium-koktél alkalmazása mellett *Feleszko* hat év alatt nem észlelt mellékhatásokat, a fiatal asztmás betegeknél pedig ritkábbá váltak az állapotromlások. A holland meta-analízisben *de Boer és munkatársai* a szakirodalom gondos áttekintése után 24 olyan vizsgálatot elemeztek, melyek a kiegészítő kezelésként alkalmazott baktérium-lizátum hatékonyságáról számoltak be a légúti infekciók megelőzésében. Emellett azt találták, hogy az asztma-exacerbációk száma a placebohoz képest szignifikánsan kisebb volt azoknál a 6–18 éveseknél, akik baktérium-lizátumot kaptak ( $P < 0,00001$ ). Felnőtt betegeknél a COPD-exacerbációk gyakorisága is 23%-kal csökkent (relatív kockázat [RR] 0,77;  $P = 0,0002$ ). A holland munkacsoport leírta a baktérium-koktél főbb immunológiai hatásait is: csökkenti az IL-4 szintet, növeli az IL-10 és az interferon-gamma szintet, továbbá az NKT CD4+ sejtek számát, mely változások mindegyike immunológiai szempontból előnyös a légúti megbetegedések szempontjából. *De Boer* munkacsoportja jelenleg vonja be a betegeket abba a vizsgálatba, amelyben a baktérium-koktél felnőtt légúti betegségekből,



elsősorban asztmában kifejtett hatásait és a mikrobiom változásait szeretnék elemezni.

A lengyel meta-analízisből kiderült, hogy az óvodáskori ziháló légzéses rohamok száma a baktérium-koktállal kezeltéknél a felére csökkent. Minden ilyen epizód irreverzibilis nyomot hagy a légutak szerkezetében, ezért fontos, hogy minél kevesebb ilyen állapotromlás történjen kisgyermekkorban. A baktérium-lizátum biztonságos, és csökkenti a zihálással járó epizódok számát, ezért jó megoldást jelenthet a kisgyermek számára. A meta-analízisbe vont több vizsgálat esetén nehéz volt egyértelműen megállapítani, hogy az exacerbációk számának csökkenése az immunmodulációs hatásnak vagy a légúti infekciók ritkábbá válásának volt köszönhető. Mindenesetre egyértelműen kiderült, hogy bármilyen mechanizmussal is, de a baktérium-lizátum megváltoztatja a mukozális immunrendszer működését, és megelőzi a vírusinfekciókat.

Az Egyesült Államokban is nagy betegszámú vizsgálatokat indítottak a baktérium-lizátum előnyös hatásainak igazolására, és jelenleg várják az ORBEX (Oral Bacterial Extract for the Prevention of Wheezing Lower Respiratory Tract Illness) vizsgálat első eredményeit. „A modern társadalmakban a gyermekek 30%-a élete első évében átesik egy zihálással járó epizódon, és olyan vírusinfekciókon, amiknek teljesen ártalmatlannak kellene lenniük” – mondta *Fernando Martinez*, a University of Arizona professzora, az ORBEX vizsgálat vezetője. Ha az immunrendszert fiatal életkorban nem stimuláljuk, akkor nem tanulja meg, hogyan kell különbséget tennie a veszélyes és a veszélytelen jelek között. A mikrobiális

expozícióra szükség van, ami nyilván jár veszéllyel, de az immunrendszert megfelelően fel kell készíteni a környezeti hatásokra. Egy amish közösségekben végzett korábbi vizsgálatból, melyen *Martinez* is részt vett, kiderült, hogy a „paraszti” életmód kiválóan felkészíti az immunrendszert (*Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 573-579). Az izolált családi közösségekben, minden modern vívmánytól mentesen, a paraszti gazdálkodás eszközeivel és állataival szoros kapcsolatban felnőve, a gyermekeknél nem fordult elő zihálással járó légúti betegség. „Az amishoknál gyakorlatilag nincs asztma, és erős az immunrendszerük” – mondta *Martinez*. Mivel a paraszti életmód manapság nagyon kevesek számára kivitelezhető, olyan megoldásra van szükség, ami megismerteti az immunrendszert azokkal a baktériumokkal, amik hatására kialakul ugyanaz a védelem, mint a természetes, paraszti környezet hatására. A baktérium-lizátumok a megoldás részei lehetnek. Az ORBEX vizsgálat, melyben – kétéves intervenció után – az első, zihálással járó légúti infekció megjelenési idejét rögzítik, 1000 csecsemőnél zajlik, és eredményei három év múlva várhatók. ■

De Boer GM, Braunstahl GJ. Bacterial lysates as add-on therapy in obstructive lung diseases: A systematic review and a meta-analysis. EAACI 2019 Congress: Abstract TP0797. Bemutatva: 2019. június 2.

Zólkiewicz J, Strzelec K, Ruszczyński M, Feleszko W. Orally administered immunostimulants as a prevention of asthma exacerbation and wheezing in children - a systematic review. EAACI 2019 Congress: Abstract TP1537. Bemutatva: 2019. június 4.

**Dr. Rónai Zoltán**