



# KÉPZELT RIPORT

## EGY AMERIKAI KONGRESSZUSRÓL

# PHILADELPHIA

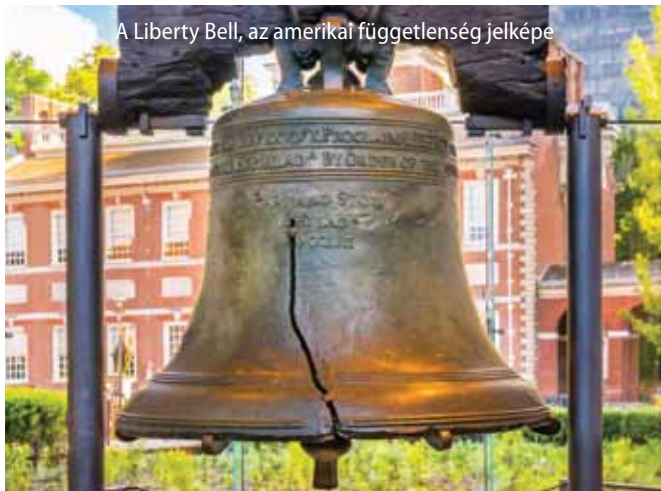
Az American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) 2020. március 13-16. között Philadelphiában, a Pennsylvania Convention Centerben rendezte volna meg éves kongresszusát, melyen az allergiás betegeket kezelő gyakorló allergológusok, elméleti kutatók, allergológiai tanuló rezidensek, továbbá háziorvosok és szakdolgozók vettek volna részt, ha az egész rendezvényt – a nyitónap előtt egy héttel – a koronavírus-járvány miatt le nem mondják. Az AAAAI, vagy a szakmában elterjedt nevén az „Akadémia” több mint 7000 allergológus szakorvost és szakdolgozót tömörítő szervezet, melynek működése – hasonlóan a párhuzamosan működő „College”-hoz (American College of Allergy, Asthma & Immunology) – az Egyesült Államok egész területét lefedi. Az AAAAI kongresszus fő témája az allergiás kórképekben alkalmazott biológiai terápia lett volna, és a résztvevők megismerkedhettek volna a molekuláris allergológia új módszereivel, a betegségek endotípusaival, valamint a genomika, a proteomika és a metabolomika új eredményeivel. A gondolatébresztő előadások, plenáris szimpóziumok és esetbemutatók között mindenki megtalálhatta volna a képzettségéhez leginkább illőt, legyen szó orvosról, szakdolgozóról vagy alapkutatóról. Mivel a kongresszust az utolsó pillanatban mondták le, és ad-digra minden nyomtatott és online anyag elkészült, ezeket a szervezők a regisztrált résztvevők számára elérhetővé tették. Ebből választottunk ki három izgalmas, nagyon aktuális témát.

## FÚALLERGIA – MÁSKÉPP

„A *Cannabis sativa* egy különleges gyomnövény, de ugyanolyan allergiás reakciókat képes kiváltani, mint bármely más pollentermelő társa” – mondta William Silvers, a University of Colorado School of Medicine kutatója. Silvers munkacsoportja a rekreációs céllal használt marihuána Colorado államban történt legalizációja óta egyre több olyan beteggel találkozott, akinél a *C. sativa* vált ki allergiás tüneteket<sup>1</sup>. Ennek oka az egyre gyakoribb direkt expozíció lehet. Az allergiára hajlamos egyéneknél az expozíció fokozhatja a klasszikus légúti allergiás tüneteket, az allergiás náthát és az asztmát. Allergiás reakciót válthat ki a marihuánás cigaretta elszívása, a növény megérintése, sőt, akár az ültetvény szelléztetőjéből kijövő levegő belélegzése is. Minél gyakoribb a *C. sativa* expozíció, annál súlyosabbak a tünetek, de az expozíció módja is lényeges tényező. Az anyag elszívása cigarettában a szokásos légúti allergiás tüneteket válthatja ki, a kender magjának elfogyasztása valamilyen ételbe keverve akár anafilaxiás reakciót is provokálhat, egy ültetvényen vagy a termék csomagolásakor végzett rendszeres kétkézi munka pedig dermatitist vagy kontakt urticariát okozhat.

A kongresszuson több előadó foglalkozott volna a *C. sativa* egészségügyi előnyeivel és kockázataival, és itt tartották volna meg az AAAAI Kannabisz Munkacsoport alakuló ülését is. A *C. sativa* felhasználásával készült ételek fogyasztásakor gyakran történik túladagolás, mert a pontos dozírozás nehezen állítható be. „Eltart egy óráig vagy még tovább, mire érződik valami hatás, aztán meg már sokkal nehezebben kontrollálható, mint ha egyszerűen csak tekertek volna egy jointot” – magyarázza William Silvers.

Egy 2018-ban megjelent esetismertetésben beszámoltak arról a 24 éves, rendszeresen marihuánát szívó férfiról, akinél anafilaxia alakult ki életének első kendermag fogyasztása után<sup>2</sup>. A férfi a reggeli joghurtjába tett kendermagokat, majd miután evett ebből néhány kanállal, szájviszketés, az



A Liberty Bell, az amerikai függetlenség jelképe

ajkak és a szem körüli szövetek duzzanata, nehezített légzés és vérnyomásesés jelentkezett, amire antihisztamin tablettát vett be, de az nem segített. Ezután a sürgősségi osztályra ment, ahol im. epinefrinnel rendezték az állapotát. A beteg az anafilaxiás epizód után továbbra is panaszmentesen fővezett és evett kendermag nélküli joghurtot. A kórelőzményében szerepelt a csonthéjas gyümölcsökkel, a diófélékkel, a rákfélékkel és az aeroallergénekkal szemben fennálló allergia. A betegnél korábban a *C. sativa* leveleivel és virágával történt érintkezés után a felső végtagokon urticaria alakult ki, de semmilyen reakció nem lépett fel akkor, amikor füves cigit szívott. Az eset jól illusztrálja, mennyire fontos az expozíció módja. Eddig csak néhány kendermag-anafilaxia esetről számoltak be, de a széleskörű legalizáció okán az allergológusoknak ezentúl gondolniuk kell a diófélék–rákfélék–kendermag keresztreakcióra is.

Az manapság már széles körben ismert, hogy a parlagfűre allergiás embereknél sárgadinnye és más dinnyefélék fogyasztása után allergiás reakció alakulhat ki, de ugyanígy közös antigén, keresztreakáló fehérje van a *C. sativa* pollenben és bizonyos növényekben, pl. a paradicsomban, az őszibarackban és a mogyoróban. Ezekben az esetekben a pollen–étel keresztreaktivitást egy nemspecifikus lipid-transzfer protein, a Can s 3 okozza<sup>3</sup>.

A *C. sativa* okozta allergiákról 2017-ben írt összefoglaló közleményben rámutatnak arra, hogy eddig csak nagyon kevés esetismertetés született az IgE-dependens allergiás reakciókról, aminek oka lehetett az allergén illegális státusza<sup>4</sup>. Amióta az Egyesült Államok több államában is legalizálták a rekreációs fogyasztást, nyilvánvalóvá vált, hogy a *C. sativa* komoly allergén. Nebraska államban ma már a teljes pollenzám 36%-át (!) a *C. sativa* pollen adja.

IgE-mediálta kannabisz-allergia esetén az érintettek szenzitiválódnak a *C. sativa* nemspecifikus lipid-transzfer proteinjére (Can s 3) is<sup>3</sup>. A Can s 3 homológjai több gyümölcsben és zöldségben is kimutathatók, ami magyarázhatja a kannabisz-allergiás betegeknél megfigyelt ételallergiákat. Megnehezíti a téma kutatását, hogy a kannabisz használata az Egyesült Államokban szövetségi szinten nem engedélyezett, csak az államok egy részében. Ugyanígy nehéz a diagnosztika és a terápia is, és mivel senki nem akar bajba keveredni, az egyetlen (hivatalos) terápiás tanács a kiváltó ok kerülése lehet. Egészen más a helyzet Kanadában, ahol az ország egész területén legális a marihuána orvosi és rekreációs használata egyaránt, és egyre több kutatási program indul. Amikor 2015-ben Colorado államban legalizálták a fűvet, több amerikai orvos is elkezdett foglalkozni az ehhez kötődő problémákkal, a társadalmi és ovisi vonatkozásúakkal egyaránt, fókuszálva a legalizált kannabisz előnyeire és hátrányaira. A fűhasználat terjedésével egyre több beteg jelentkezett allergiás panaszokkal. „Az allergológusokra a jövőben komoly feladat vár, ezért változtatnunk kell a témához való hozzáállásunkon. Meg kell értenünk, mi történik a társadalomban, és elfogulatlanul kell meghoznunk a helyes döntéseket” – tette hozzá *Silvers*. A kannabisz egyes komponensei hörgőtágító hatásúak, de sok más hatásról szinte még semmit nem tudunk. „Az orvosi marihuánát használó betegek is függővé válhatnak, de eközben azt szeretnék, ha az orvosuk az áldását adná arra, amit csinálnak, és nem azt a tanácsot akarják hallani, hogy hagyják abba” – mondja *Ellen Burnham*, aki szintén a University of Colorado kutatója<sup>5</sup>.

Ha majd igazán beindul az üzlet, akkor komolyan oda kell figyelni az itt dolgozók egészségvédelmére. Akik napi gyakorisággal ki vannak téve a növénynek, azoknak maszkra és védőköpenyre lenne szükségük<sup>6</sup>. Egyre több olyan következményes hatás van, amire az elején senki nem gondolt. Ha a kannabisz-ipart ugyanolyan pénzügyi lobbí irányítja majd, mint most a dohányipart, akkor semmi nem fogja megvédeni a befolyásolható tömegeket attól, hogy rászoktassák őket



## REFLUX – ÚJRAGONDOLVA

Gyakrabban fordul elő recidiváló zihálás 3 éves korban azoknál a gyermekeknél, akiket csecsemőkorukban protonpumpa-gátlókkal vagy H<sub>2</sub>-receptor antagonistákkal kezeltek – derült ki a bostoni a Massachusetts General Hospitalban végzett vizsgálatból<sup>1</sup>. *Lacey Robinson* és munkatársai elsősorban nem a két jelenség szoros kapcsolatán lepődtek meg, hanem azon, hogy még mindig milyen gyakran (a csecsemők 18%-ánál) és milyen hosszú időn keresztül (átlagosan 3-4 hónapon át) használnak savcsökkentő gyógyszereket csecsemőknél úgy, hogy ezt a gyakorlatot semmilyen evidencia nem támasztja alá. A kutatók az egyéves koruk előtt bronchiolitis miatt kórházban kezelt gyermekek körlefolását követték, és rögzítették a 3 éves korban előforduló recidiváló zihálás gyakoriságát. Vizsgálatuk eredményeit az AAAAI kongresszuson tervezték bemutatni. A vizsgált 879 gyermek közül 159 (18%) kapott savcsökkentő gyógyszert az első életévében. Az így kezeltéknél 3 éves korban lényegesen gyakoribb volt a zihálás, mint azoknál, akik csecsemőkorukban nem kaptak savcsökkentőket (43% vs. 29%).

Egy 2018-ban végzett retrospektív vizsgálatban<sup>2</sup> közel 800 ezer csecsemő részvételével kimutatták, hogy „jelentősen emelkedett az allergiás megbetegedések gyakorisága azoknál, akik az első 6 élethónapban savcsökkentőket vagy antibiotikumokat kaptak”. Mindkét gyógyszercsoport a mikrobiomra kifejtett hatáson keresztül befolyásolhatja az allergiás kórképek kialakulását.

„A savcsökkentő gyógyszert gyakran csak tapasztalati alapon, homályosan körülírt tünetekre adják, azonban még nem áll rendelkezésre elég adat ahhoz, hogy kijelentsük, ne használjanak ilyen gyógyszereket csecsemőknél” – mondta *Lacey Robinson*. Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia gastroesophagealis reflux betegségre (GERD) vonatkozó 2013-ban közzétett irányelveit valószínűleg újra kellene gondolni. A 2019-ben kiadott guideline már hangsúlyozza a GERD részletes kivizsgálásának fontosságát, és kimondja azt is, hogy „extraesophagealis tünetek (pl. köhögés, zihálás, asztma) esetén csak tipikus GERD tünetek és/vagy vizsgálati leletekkel alátámasztott GERD esetén adjunk H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákat és protonpumpa-gátlókat”. Korábban ezeknek a „refluxos” csecsemőknek valószínűleg közel fele savcsökkentő gyógyszereket kapott. „Jó látni, hogy a klinikusok vették az üzenetet, és most egy körültekintően megtervezett, prospektív kohorsz vizsgálatból vonhatjuk le ugyanazokat a következtetéseket, amiket a guideline már eddig is propagált” – mondta *Lacey Robinson*. A koraszülötteknél a gastroesophagealis reflux egy normál fejlődési állapot, ami legtöbbször tünetmentes, és rendszerint magától is megoldódik a gyermek érettebbé válásával. Ennek vizsgálata invazív módszerekkel és a kezelése a legtöbb esetben indokolatlan. Érdemes megállni egy pillanatra, és tágabb összefüggéseket is átgondolnod akkor, amikor egy csecsemőnek reflux miatt készülünk gyógyszerrel felírni. Ezek a készítmények az adott helyen és időben előnyös hatásúak lehetnek, azonban a hosszú távon jelentkező – és most már egyre egyértelműbb – előnyöket és hátrányokat mérlegelve, a szülővel közösen érdemes döntést hozni. Egy most induló vizsgálatban azt fogják figyelni, hogy milyen hatással vannak a savcsökkentő gyógyszerek az egészséges gyermekekre, különösen a mikrobiomjukra. Szeretnék pontosan kideríteni, hogy mikor és hogyan változtatja meg a mikrobiomot a savcsökkentő kezelés, végleges-e ez a változás vagy átmeneti, és ha mindezt megértjük, akkor hozhatunk helyes terápiás döntéseket.

1. Robinson L. Exposure to acid suppressant medications during infancy and risk of recurrent wheeze by age 3 years among children with a history of severe bronchiolitis AAAAI 2020, Late Breaking Oral Abstract Session 2611.

2. Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172(6): e180315. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0315



a fűre. „Sokak szerint időnként egy-egy joint ugyanolyan, mint néha egy-egy pohár bor – de közben mégsem! További kutatásokra van szükség ahhoz, hogy pontosan megismerjük kenderfajok pszichoaktív (cannabinol) és nem pszichoaktív (cannabidiol, cannabigerol) vegyületeinek a hatásait, és jó döntéseket hozzunk” – mondta *Silvers*.

1. Lo SCR, Abbaslou M, Abbas K, Silvers W, et al. Cannabis hypersensitivity prevalence and presentation – A survey-based study of an allergic adult population in a Toronto clinic at onset of Canadian legalization of recreational marijuana. (AAAAI 2020, P412)
2. Bhatia P, Chen M, Christiansen S. Marijuana and stoned fruit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(5): 536-537.
3. Gamboa P, Sanchez-Monge R, Sanz ML, et al. Sensitization to Cannabis sativa caused by a novel allergenic lipid transfer protein, Can s 3. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1459-1460.
4. Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N, et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy* 2017; 72(2): 201-206.
5. Burnham E. Cannabis and respiratory health: opportunities and challenges (AAAAI 2020, WS1515)
6. Green BJ. Occupational cannabis exposures (AAAAI 2020, WS1515)

## ÚJ ATÓPIÁS MENETELÉS

Kisgyermeknél atópiás dermatitis esetén a normál bőrfelületről nyert sejtek vizsgálataival előrejelezhető az ételallergénnel és az aeroallergénnel szembeni szenzitizáció – állítják a Cincinnati Children’s Hospital Medical Center kutatói. „A legizgalmasabb az,



A George Washington emlékmű, előtte a Benjamin Franklin sugárút a City Hall jellegzetes tornyával

hogy ugyanolyan fenotípusokat láttunk a betegséggel nem érintett bőrterületen, mint a kóros részeken” – mondta *Gurjit Khurana Hershey*, a kutatás vezetője. „Az egészséges bőrterületről vett mintából előrejelezhető, mennyire súlyos betegséggel állunk szemben, és hogy mire szenzitizálódott a beteg” – tette hozzá *Hershey*.

Ezek az adatok megváltoztathatják az allergiás betegségek kórfejlődésére, az ún. atópiás menetelésre vonatkozó eddigi alapelveket, miszerint a csecsemőkori atópiás dermatitis után jön az ételallergia, amit az allergiás nátha és az asztma követ. Az ételallergia ugyanis már a kezdetektől jelen lehet. A munkacsoport a Mechanisms of Progression of Atopic Dermatitis to Asthma in Children (MPAACH) kohorsz 400 olyan, atópiás dermatitisben szenvedő gyermekének adatait elemezte, akiket még 2 éves koruk előtt válogattak be a vizsgálatba, és az egészséges bőrterületről vett mintáikban olyan endotípusokat találtak, melyek a táplálék- és légúti allergénekkal történt koszenzitizációra utaltak<sup>1</sup>. A kutatók a transzdermális vízvesztés, a filaggrin- és az alarmin-expressziót, valamint a *Staphylococcus*-kolonizáció mértékét hasonlították össze a kóros és az egészséges területekről vett bőrsejtekben. Azt találták, hogy azok az elváltozások, amik a beteg bőrterületek sejtjeit jellemzik – a magas alarmin-expresszió, a filaggrin alacsony szintje és a magas *Staphylococcus*-kolonizáció – ugyanúgy megfigyelhetők az egészséges bőrterületek sejtjeiben is. „Ez az első alkalom, hogy sikerült kimutatnunk a szubklinikai szenzitizációt a normál bőrterületen” – mondta *Hershey*.

A vizsgálattal kimutatható az allergia típusa és mértéke is. Még nem határozták meg a küszöbértékeket, de az már látszik, hogy a legalacsonyabb filaggrin-expressziót

mutató gyermekeknél táplálék-szenzitizáció van. Mind a 400 gyermeknél elvégezték a méréseket, és azt találták, hogy minél kisebb a filaggrin-expresszió, annál nagyobb az ételallergia kockázata. Fontos tényező lehet a koszenzitizáció is, a táplálék- és a légúti allergének együttes hatása. „Még nem tudjuk, hogy az egyik hogyan segít a másiknak abban, hogy átjusson a bőrön, de légúti allergén-szenzitizációt önmagában nem láttunk” – mondta *Hershey*. A résztvevők átlagéletkora 2,3 év volt a vizsgálatok időpontjában. „Sokuknak szemrevételezéssel tiszta volt a



City Hall





Philadelphia népszerű étele,  
a cheesesteak

bőre, ekcéma jelei nem látszottak, mégis alacsonyabb filaggrin-szintet és magasabb transzdermális vízvesztést lehetett kimutatni” – mondta *Jocelyn Biagini Myers*, aki a meg nem rendezett AAAAI kongresszuson ismertette volna a vizsgálatot<sup>1</sup>.

Az eddigi eredmények alapján a munkacsoport lejjebb vitte MPAACH kohorszba való beválogatás korhatárát, és most már 4 hónapos csecsemőknél tervezik az allergia kialakulására irányuló vizsgálatokat. Arra a kérdésre keresik a választ, hogy mi az a legalacsonyabb életkor, amikor már előrejelezhető az allergia. A kohorszban most 570 gyermek van, közülük 100 gyermek 12 hónaposnál fiatalabb volt a beválasztáskor. A következő lépés a specifikus allergének vizsgálata lesz, szeretnék allergéneket azonosítani az egészséges bőrterületekről vett mintákban. Hamarosan nem atópiás dermatitiszes gyermekeket is bevonnak a vizsgálatba, ami azért lényeges, mert eddig még senki nem mért filaggrin-szinteket egészséges gyermekeknél.

A bőr barrierfunkciójának károsodása ételallergiával társul, erre utal az, hogy az igazoltan földimogyoró-allergiás gyermekeknél az ekcéma egy különleges alcsoportját írták le. A vizsgálatban 62, 4–17 éves kor közötti gyermektől vettek normál bőrmintákat. 21-nél volt atópiás dermatitis és ételallergia, 19-nél atópiás dermatitis volt ételallergia nélkül, 22-nél pedig nem volt atópiás dermatitis. Az atópiás dermatitiszes és földimogyoró-allergiás gyermekeknél a *S. aureus* kolonizáció magas fokú volt, a bőr hajlamosabb volt a vízvesztésre, továbbá az éretlen bőrbarrierre jellemző gén-expresszió egyértelmű kapcsolatban volt az ételallergiával.

„Mindezeket az eltéréseket nem a betegséggel érintett bőrterületen találtuk, hanem a látszólag érintetlen, egész-

ségesnek látszó bőrből vett mintákban” – mondta *Donald Leung*, a vizsgálat vezetője, a denveri National Jewish Health Center munkatársa<sup>2</sup>. Ezek az adatok nemcsak az atópiás dermatitis jobb megértését segítik, hanem azt is, hogy azonosítsuk az ételallergia kockázatának leginkább kitett gyermekeket még azelőtt, hogy az erre utaló egyértelmű bőrtünetek megjelenjenek. Emellett hozzájárulnak ahhoz is, hogy a prevenció stratégiákat finomhangoljuk annak érdekében, hogy minél kevesebb gyermek legyen allergiás. „Az nem meglepő, hogy a normál bőr filaggrin-szintje alacsony, arra azonban már oda kell figyelni, hogy az alarmin és a *Staphylococcus aureus* kolonizáció szintje emelkedett, mert ezek jelzik, hogy a bőrben gyulladás zajlik, még ha nem is látszik” – hangsúlyozta *Leung*. „Mindezt azonban józan önmérséklettel kell tennünk, mert a korán végzett vizsgálatok túldiagnosztizáláshoz, fals pozitív eredményekhez vezethetnek: a szülő feleslegesen kerüli az adott ételféleségeket, mi pedig gyártottunk egy allergiás gyereket” – tette hozzá *Leung*.

Fontos, hogy azok, akiknél a bőrbarrier sérült, ne fokozzák tovább a bőr gyulladását. Tudatosítani kell azt is, hogy az ekcéma teszi ki a beteget az ételallergia kockázatának a bőr károsodott működése miatt, és nem az ételallergia okozza az ekcémát. Az allergének mindenhol megtalálhatók, a földimogyoró és a tojás kimutatható a háziporban, innen pedig a bőrre kerülhet. Az atópiás dermatitiszes beteg kerülje a szappan és a detergens használatát, és folyamatosan hidratálja a bőrét. A legtöbb szülő szeretné tudni, mi várható a gyermeke allergiája kapcsán a jövőben. „Az ételallergiák ijesztőek lehetnek, ezért ha korán tudunk róluk, akkor időben felkészülhetünk, és megelőzhetünk egy anafilaxiás reakciót. Még ha nincs is konkrét prevenció stratégia, akkor is jó tudni az allergiáról, mert megtehetünk néhány prevenció lépést” – mondta *Hershey*. A kutatók szeretnék olyan módszert kifejleszteni, amit a mindennapi gyakorlatban, a gyermekorvosi rendelőben is lehet használni. Az orvos bőrmintát vesz, és azt beküldi a laborba vizsgálatra. Ezután indokolt esetben ételprovokációs vizsgálat történhet az orvosi rendelőben, ahelyett hogy a szülő otthon várná az allergiás reakció bekövetkeztét.

1. Myers JB. The Mechanisms of Atopic Dermatitis to Asthma in Children (MPAACH) cohort: novel atopic dermatitis endotypes. (AAAAI 2020, Late Breaking Oral Abstract Session 3611)

2. Leung D. Newest insights into the connection between atopic dermatitis and food allergy. (AAAAI 2020, Lecture 2522)

**Dr. Rónai Zoltán**