

VISSZATEKINTÉS AZ ELMÚLT 25 ÉVRE

Allergia – akkor és most

Dr. Novák Zoltán



Égerfa (*Alnus glutinosa*) pollenje színezett szkennung elektronmikroszkópos képen

(Forrás: bookiofoe)

A mikor megkaptam a felkérést, hogy beszéljek az allergiás betegségek elmúlt 25 évéről, akkor kínálkozott volna az a viszonylag egyszerű lehetőség, hogy megkeresem a régi előadásaimat, és ki-ki szemezgetek néhány ábrát, hogy mit mondtam 20, 10 vagy 5 évvel ezelőtt. Azonban olyan helyzetbe kerültem, mint amikor megkérdezik, hogy miért is nem harangoznak a faluban. Hát harang nélkül nehéz – szól a válasz. Néhány évvel ezelőtt egy zsarolóvírussal kibertámadás ért, aminek a régi előadásaim jelentős része áldozatul esett, ezért meg kellett próbálnom másképpen összeállítani ezt az előadást. A következőkben az allergiás betegségek epidemiológiai adatairól, a kialakulásáról, diagnosztikájáról és kezeléséről, illetve ezekben bekövetkező néhány változásról beszélek.



AZ ALLERGIA EPIDEMIOLÓGIÁJA

Nagy változás olyan értelemben nincs, hogy 25 éve szinte mindig mindenki azzal kezd az allergiáról szóló előadását vagy közleményét, hogy ez a leggyakoribb krónikus betegség, népbetegség és a gyakorisága szinte folyamatosan növekszik. Az egyik legtöbbet idézett ilyen vizsgálat az úgynevezett ISAAC vizsgálat, amiben Magyarország is és ezen belül a mi klinikánk részt vett. Több mint 100 ország kutatói rengeteg gyermek és szülő bevonásával, kérdőívvel határozták meg a szénanáthát, az asztmát és az urtikária gyakoriságát. Az ISAAC vizsgálat adatai szerint Magyarország valahol a középmezőnyben helyezkedik el. A szénanáthával kapcsolatos hazai epidemiológiai adatok kapcsán mindenképpen meg kell említenem *Kadocsa Edit* és *Bittera István* barátait, akik gyönyörű vizsgálatokat végeztek. Visszatérően is megnézték, hogyan változott a betegség gyakorisága, és kimutatták, hogy ez növekedett az eltelt évek alatt.

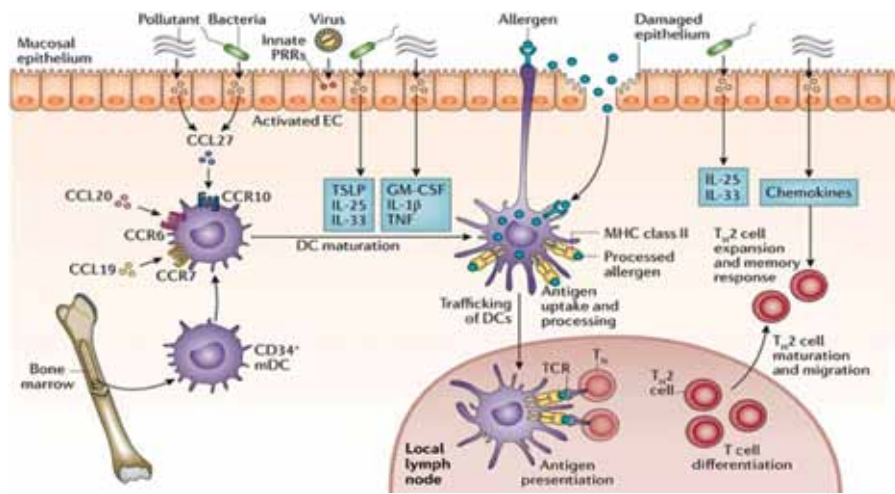
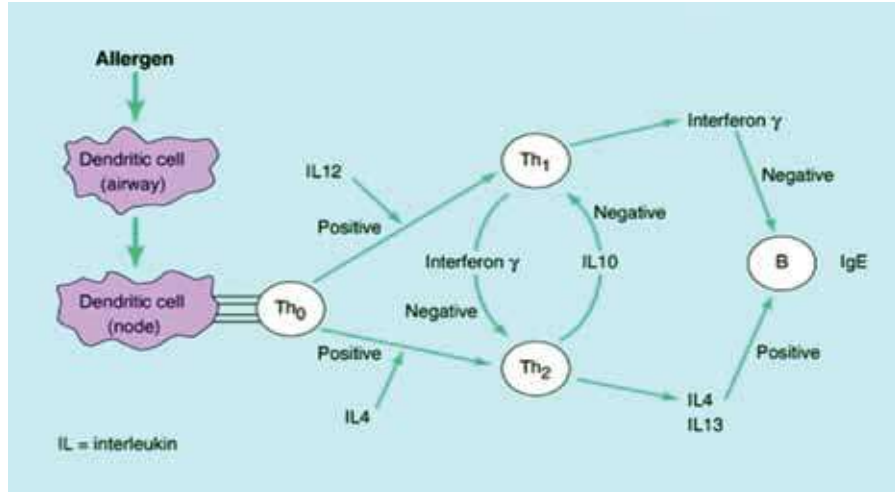
Kis túlzással és a WAO által 2013-ban kiadott Fehér Könyv adataira utalva elmondhatjuk, hogy lassan mindenki allergiássá válik. Az allergia a 21. század pestisének számít. A világ lakosságának több mint egyharmadánál észlelhető legalább egy allergiás betegség. 350 millió ember szenved asztmában, 250 millió ételallergiás és 400 millió szénanáthás beteg van, és a felnőttek közel egynegyedénél valamikor az életük során egy urtikáriás epizód is előfordul.

Van még egy tényező, a klímaváltozás, aminek egyre nagyobb hatása van az allergiás kórképekre¹. A globális felmelegedés növeli a parlagfű növények számát, és gyorsítja a növekedésüket. Fokozza a pollenszámot, és emeli az egy pollenen belül található allergén molekulák koncentrációját. A légköri szén-dioxid koncentráció megduplázódása kísérleti körülmények között több mint 60%-kal emelte a pollen kiáramlását a növényből. A pollen szezonok korábban kezdődnek és tovább tartanak. 27 év alatt 5 különböző pollen szezonja 18-85 nappal nyúlt meg, jelentősen nőtt a szenzitizáltság. Mindez közrejátszik abban, hogy az allergiás betegségek gyakorisága nő.

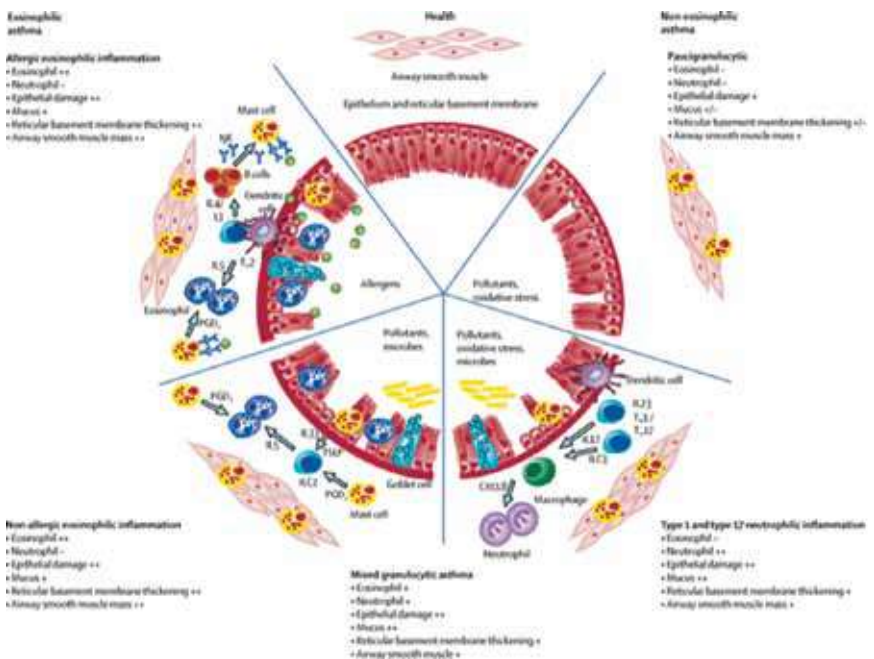
AZ ALLERGIA KÖRMECHANIZMUSA

Az allergiás betegségek körmechanizmusát régen elég egyszerű ábrákkal tudtuk demonstrálni. Az 1. ábra felső része például a T-helper 1-es és a T-helper 2-es limfociták egyensúlyának változását mutatja, azt, hogy a T-helper 2-es immunválasz túlsúlya az allergia lényege². Később aztán kiderült, hogy nemcsak T-helper 1-es és 2-es sejtek, hanem T-regulátor sejtek és a T-helper 17-es sejtek is fontos szereppel bírnak. Számtalan egyéb faktor vált ismertté, a kép lényegesen bonyolódott, és egyre többet tudtunk meg arról, hogyan alakul ki az epitélkárosodás, hogyan rekrutálódnak a különböző gyulladásos sejtek, és milyen mediátorok és citokinek játszanak ebben szerepet. Évről évre egyre bonyolultabb ábrák jelentek meg erről, és az allergiás betegségek patomechanizmusának minden részlete ma már nem is fér fel egy ábrára. Ha csak az asztmát nézzük, akkor a 2. ábra különböző szeleteiben látszanak az egyes asztma fenotípusok eltérő körmechanizmusai³.

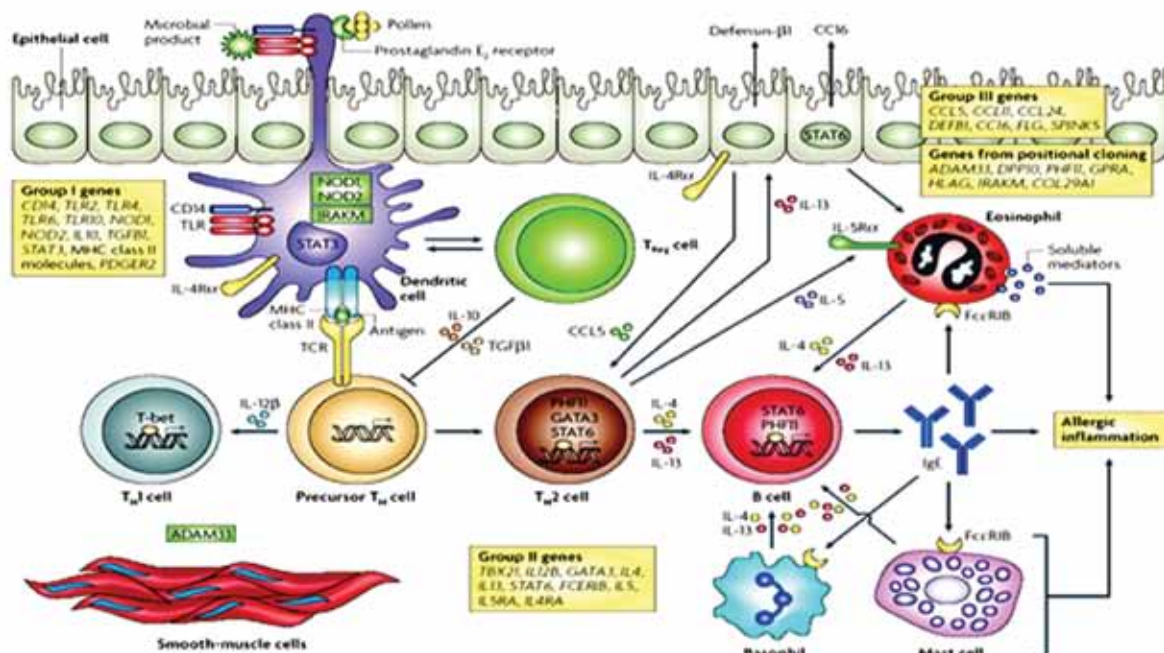
Azt is tudtuk már korábban is, hogy az allergiás betegségek genetikailag is determináltak, és az elmúlt 25 évben egyre több asztmára hajlamosító gént sikerült azonosítani⁴. Sikerült tisztázni azt is, hogy az egyes gének milyen szerepet játszanak az immunválasz kiváltásá-



1. ábra: Az allergiás betegségek körmechanizmusa korabeli ábrákon



2. ábra: Az egyes asztma fenotípusok eltérő körmechanizmusai³



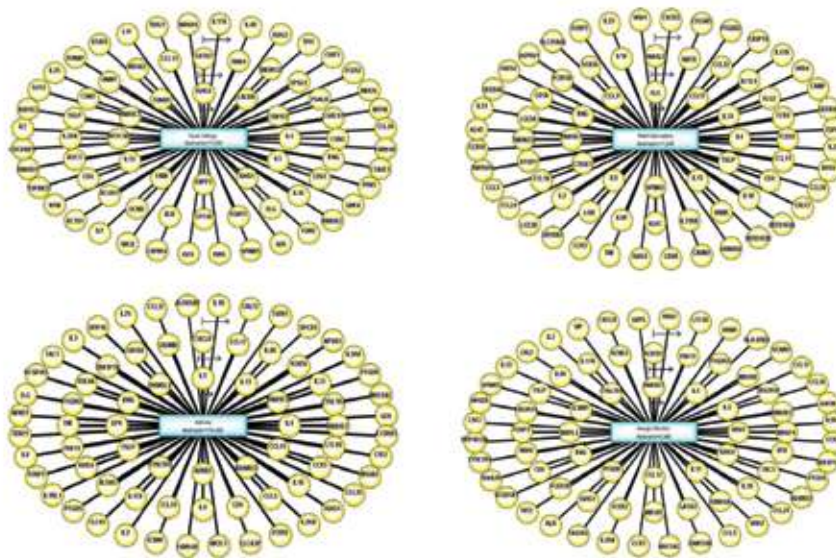
3. ábra: A gének szerepe az immunválasz kiváltásában, a helper limfociták differenciálódásában és a hörgőfal szerkezeti átalakulásában⁴

ban, a helper limfociták differenciálódásában és a hörgőfal szerkezeti átalakulásában (3. ábra). Még bonyolultabb a kép, ha az egyes atópiás kórképek kialakulásában szerepet játszó géneket térképezzük fel (4. ábra)⁵. Az ábrán négy atópiás betegséget látunk: az ételallergiát, az atópiás bőrbetegséget, az asztmát és a szénanáthát. A centrumhoz képest minél inkább kívülre kerülünk ezekben a kis körökben, annál lazább az összefüggés a különböző genetikai változások és az adott atópiás be-

tegség között. A 25 év alatt ilyen mélységéig sikerült feltárni a körmechanizmust.

AZ ALLERGIA DIAGNOSZTIKÁJA

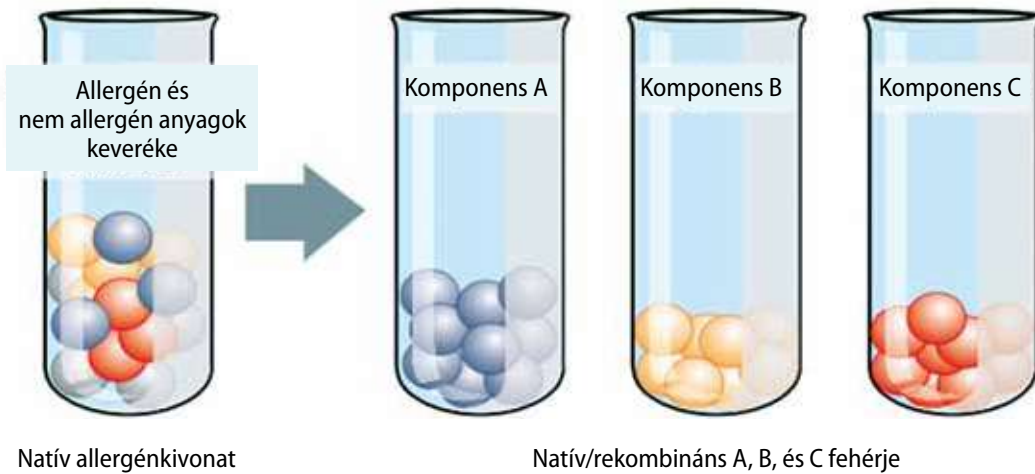
Talán egyszerűbb és jobban érthető, ha a diagnosztikáról beszélünk. 25 év alatt sem változott a részletes anamnézis fontossága. Ki kell derítenünk, hogy milyen az allergiás betegség családi halmozottsága, milyen környezeti hatások vannak jelen, mik provokálják az egyes tünete-



4. ábra: Az atópiás kórképek kialakulásában szerepet játszó gének⁵

Hagyományos allergia diagnosztika

Komponens alapú allergia diagnosztika



5. ábra: A hagyományos és a komponens alapú diagnosztika közti elvi különbség

ket, és hogyan változnak a tünetek. A fizikális vizsgálat is ugyanolyan fontos, mint 25 évvel ezelőtt is volt. A pontosabb allergológiai diagnosztikában viszont már vannak változások.

Régebben azt mondtuk, hogy bőrtesztre, esetleg specifikus IgE kimutatására van szükség az allergiás szenzitizáció igazolásához. Igen ám, de kiderült, hogy amikor specifikus IgE-t néztünk, akkor az allergéneknek egy olyan keverékét vizsgáltuk, amiben számos, akár nem allergiás természetű anyag is benne volt. Ha ezeket az összetevőket szétválasztjuk egymástól, és úgy határozzuk meg a komponenseket, akkor sokkal pontosabb diagnózishoz jutunk. Ez a komponens alapú diagnosztika (5. ábra).

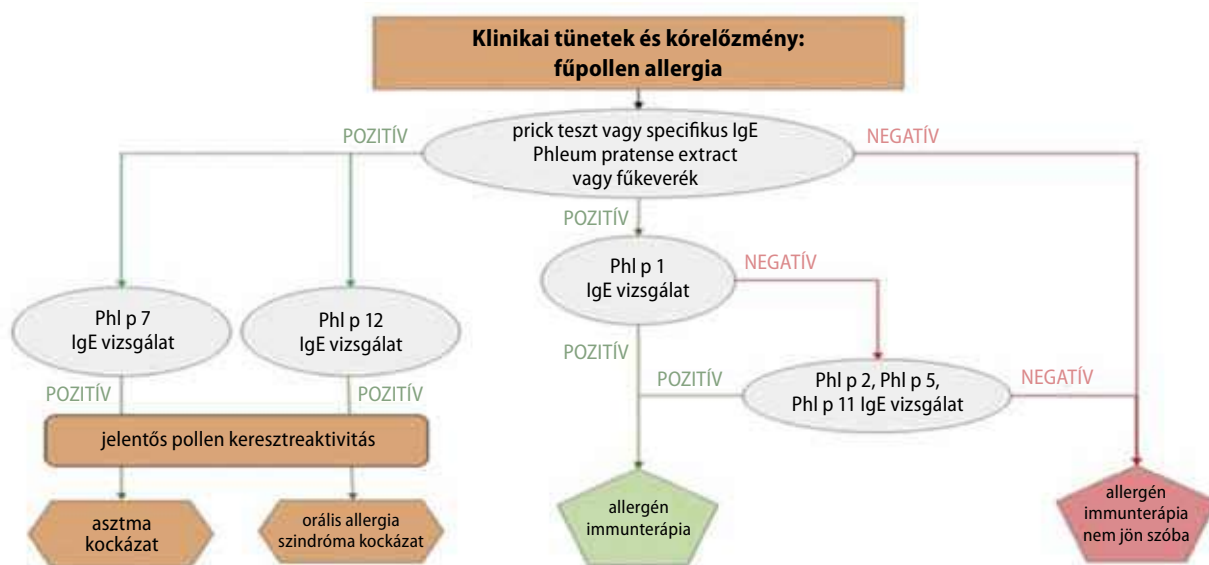
Ha valaki tejfehérje-allergiás, akkor ezt kimutathatjuk specifikus IgE meghatározással, és elkezdjük a beteget diétáztatni. De ha elvégezzük a komponens alapú allergén-diagnosztikát, akkor akár az is igazolódhat, hogy a beteg csak egy hőlabilis tejfehérje-antigénre érzékeny. Tehát nem kell diétázni, egyszerűen csak fel kell forralnia a tejet, és a hőlabilis antigént ezzel ki tudja iktatni. Az is előfordulhat, hogy az allergén csak nagyobb mennyiségben fog reakciót kiváltani, tehát kis adagot elvisel a beteg, nagyobb adagot már nem. A komponens alapú diagnosztikával az is meghatározható, hogy átmeneti vagy élethosszig tartó allergiára kell-e számítani. Az elkövetke-

zendő években a komponens alapú diagnosztika egyre elterjedtebbé válik a mindennapi gyakorlat számára is.

AZ ALLERGIA OKI KEZELÉSE

Ami nem változott az elmúlt 25 év alatt, az az ismert allergének lehetőség szerinti kerülése. Némi változás azért mégis van, mert korábban például azt mondtuk, hogy ételeknél feltétlenül kerülni kell az allergéneket, most pedig azt mondjuk, hogy a korai bevitel toleranciát is kiválthat.

Az allergia egyetlen oki kezelési módja az immunterápia. Ennek során magát az immunválaszt próbáljuk megváltoztatni, és élethosszig tartó toleranciát elérni a hosszú ideig, 3-5 évig tartó kezelés segítségével. Az egyik első hazai immunterápiás guideline-t 2004-ben jelentettük meg⁶, és hatékony kezelési eljárásnak tartottuk már abban az időben is, és most már a 2020. évi közlések egyértelműen alátámasztják a hatását. Mikor érdemes immunterápiát kezdeni, ha valakinek igazolt allergiás náthája van? Természetesen lehet első vonalban is alkalmazni, ha a betegnek az a kifejezett igénye, hogy ő oki kezelést szeretne. De feltétlenül érdemes megfontolni és elkezdeni akkor is, ha az allergénkerülés hatástalan vagy esetleg súlyos fokú életminőségromlás alakul ki.



6. ábra: A komponens alapú diagnosztika szerepe az immunterápia megkezdése előtt⁷

Az immunterápia megkezdése előtt fontos szerepe lehet a komponens alapú diagnosztikának⁷. Megfigyelték, hogy bizonyos esetekben az immunterápia kiváló hatású volt, míg másoknál hiába igazolták az allergiát a betegnél, az immunterápia hatástalan volt.

Amikor valakinél klinikailag fűpollenallergia gyanúja merül fel, és elvégezzük a bőrtesztet és a specifikus IgE kimutatást, akkor két lehetőség van (6. ábra). Ha a tesztek eredménye negatív, akkor természetesen nem jön szóba fűpollen-immunterápiára. Ha a tesztek eredménye pozitív, akkor komponens alapú diagnosztika esetén több lehetőség adódik. Ha a beteg a Phl p 7 allergénkomponensre pozitív, akkor ez kifejezett asztma rizikót jelent a számára, viszont ha Phl p 12 pozitivitás van, az inkább orális allergia szindróma rizikójával jár együtt. Ha pedig Phl p 1 pozitív a beteg, akkor az egyértelmű indikációt jelent allergén immunterápiára, de ha erre negatív a beteg, akkor lehet még Phl p 2, 5, 11 pozitív, és ekkor még mindig érdemes az allergén immunterápiával próbálkoznunk.

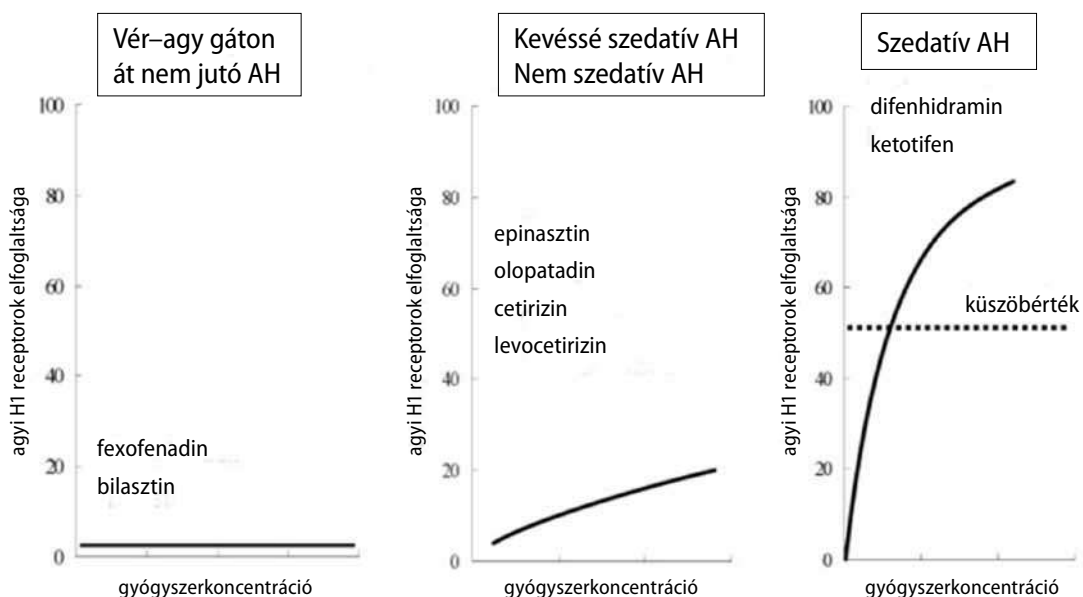
Az allergén immunterápiával az a gond, hogy ha 3-5 évig kell alkalmazni, akkor romlik a betegek együttműködési készsége. Mindannyian tudjuk, hogy minél hosszabb ideig tart egy kezelés, annál rosszabb a betegek együttműködési készsége. Az élet felgyorsult, a bete-

gek lehetőség szerint mindent azonnal, de legalábbis gyorsan szeretnének megkapni. Éppen ezért rendkívüli izgalommal várja mindenki az ultragyors immunterápiát, ahol 2 hónapig tartó kezeléssel el lehet érni azt az immuntoleranciát, amit a korábbi immunterápiával csak 3 év alatt tudtunk kialakítani.

AZ ALLERGIA TÜNETI KEZELÉSE

Az antihisztaminok terén jelentős változások történtek az elmúlt 25 év alatt. Egyre jobb, egyre hatékonyabb, egyre biztonságosabb, és egyre kevesebb mellékhatással rendelkező antihisztaminokkal találkozhatunk, amelyek már szinte mindenben megfelelnek az ideális antihisztaminnal szemben támasztott követelményeknek. Az allergiás betegségekben hatékonyak, gyorsan fellép a hatásuk és 24 órán át tart, napi egyszeri adásuk elegendő, gyógyszerrel, étellel és alkohollal nincs kölcsönhatásuk és nincs nyugtató hatásuk.

A végén egy személyes élményemet szeretném megosztani Önökkel, mert az elmúlt években az életem több ponton is kötődött a bilasztinhoz, az egyik legújabb antihisztaminhoz. 2001-ben Sevillában egy kongresszuson jelentek meg először a Faes Farma képviselői azal, hogy van egy új antihisztamin, ami nagyon



7. ábra: Az agyi H1 receptorok elfoglaltsága különböző antihisztaminok emelkedő koncentrációi esetén (AH = antihisztamin)⁸

IRODALOM

1. D'Amato G, et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10: 39.
2. Howarth PH. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998; 316: 758.
3. Papi A, et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122): 783–800.
4. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Rev Immunol* 2008; 8: 169–182.
5. Gupta J, et al. Resolving the etiology of atopic disorders by genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3): 676–699.
6. Cserhádi E, és mtsai. A gyermekkori specifikus allergén immunterápia: Allergén vaccinatio - módszertani ajánlás. *Gyógyszereink* 2004; 54(1-2): 37-49.
7. Matricardi PM, et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3): 831-843.
8. Kawauchi H, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci* 2019; 20(1): 213.
9. Novák Z, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5): 493-498.
10. Church MK, et al. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(3): 445-454.

jónak tűnik, mára pedig már több mint száz közlemény jelent meg, ami ezt alátámasztja.

Ezek közül egy 2019-ben megjelentet mutatok be, ami arról szól, hogy mennyire biztonságos egy antihisztamin, mennyire szedál egy antihisztamin, és ezt hogyan határozhatjuk meg az agyi H1 receptorok elfoglaltsága, az ún. H1RO (RO: receptor occupancy) alapján⁸. Ha az agyi H1RO 50% feletti, akkor ez egy kifejezetten szedáló antihisztamint jelent (7. ábra). Ha 20% és 50% között van, akkor kevésbé szedáló, ha 20% alatti, akkor pedig egy nem szedáló antihisztaminról beszélhetünk. Az ábra bal oldalán pedig egy új kategória látható: az agyba nem penetráló antihisztaminoké, magyarul azoké az antihisztaminoké, amelyek nem jutnak át a vér–agy gáton, nem jutnak be az agyba még akkor sem, ha emelt dózisban adják őket. Itt a grafikonon egy nyílegyenes vonal látszik, szemben a többi, egyébként nem szedáló antihisztaminnal, melyeknél a dózis emelésekor az agyi H1RO emelkedik. A nem penetráló antihisztaminok közé a bilasztin és a fexofenadin tartozik.

Számos vizsgálatban részt vettem mind gyermekgyógyászati alkalmazásban szénanátha és urtikária kapcsán, mind pedig

a felnőtt spontán urtikáriás betegek vizsgálata során, több előadást tartottam itthon és külföldön egyaránt⁹. Részt vettem a farmakokinetikai vizsgálatokban egészen odáig, hogy *Martin Church*, az antihisztaminok egyik legelismertebb angol szaktekin-télye mellett társszerző lehettem egy idén megjelent közleményben¹⁰. Ennek a címe (*Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies*) arra utal, hogy az allergia végigkísérhet minket szinte a születéstől az elmulásig, és a bilasztin – ami a közleményekben 2 éves kortól, nálunk 6 éves kortól alkalmazható, 20 kilogramm feletti testsúlytól – egészen idős korig jól javítja a klinikai tüneteket szénanátha és urtikária esetén, és ezt több mint 93 közlemény alapján tudtuk megállapítani. Rendkívül jó hatású, gyors hatáskezdettel, nagyon jól tolerálható és nincs szedatív hatása.

Elnézést, hogy ezzel a személyes képpel fejezem be az előadást, de az utóbbi években valóban jelentősen befolyásolta az életemet a kapcsolatom ezzel az antihisztaminnal. Bízom benne, hogy sikerült egy rövid áttekintést adnom az allergiás betegségek kapcsán az elmúlt 25 évben történt változásokról. ■