

Mi történt a GYERMEKTÜDŐGYÓGYÁSZATBAN 2021-ben?

Dr. Novák Zoltán



Asztmás gyermek – Forrás: Wikimedia Commons

Ebben az összefoglalóban érinteni fogok néhány újdonságot az asztmával kapcsolatban, beszélek az ételallergiák kezeléséről és a még mindig megkerülhetetlen koronavírus-fertőzés néhány kérdéséről: a Covid és az allergiás kórképek kapcsolatáról, az újszülött- és csecsemőkori koronavírus-fertőzésekről és a vakcinákról is említést teszek egy-egy gondolat erejéig.

AZ ASZTMA KEZELÉSE

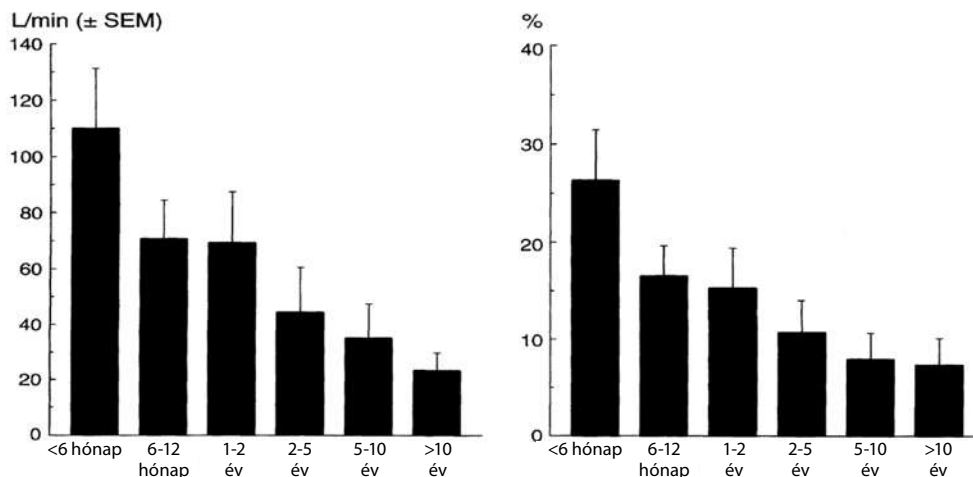
Minden évben megjelenik egy új GINA ajánlás, és mindig nagy várakozás előzi meg, hogy vajon milyen javaslatok lesznek benne az asztma

diagnosztikájára, terápiájára és gondozására vonatkozóan. 2019 volt az az év, amikor tényleg alapvető változás történt a GINA-ban: a GINA ettől kezdve nem javasolja a kizárólag rövid hatású hörgőtágító használaton alapuló kezelést még a legenyhébb, 1-es terápiás lépcsőn sem¹. Azt javasolják, hogy inkább inhalációs kortikoszteroidot (ICS) is tartalmazó kezelést kapjanak a betegek, mert ezzel csökkenthető a súlyos exacerbációk kockázata.

Valóban, az régóta ismert, hogy abban az esetben, ha valakinek rövid hatású hörgőtágítót (SABA: short-acting beta agonist) írunk fel, akkor fennállhat az a veszély, hogy késünk az ICS kezeléssel². Ha megnézzük, hogyan javul-

A közlemény alapjául szolgáló előadás az alábbi QR-kódot beolvasva megtekinthető:





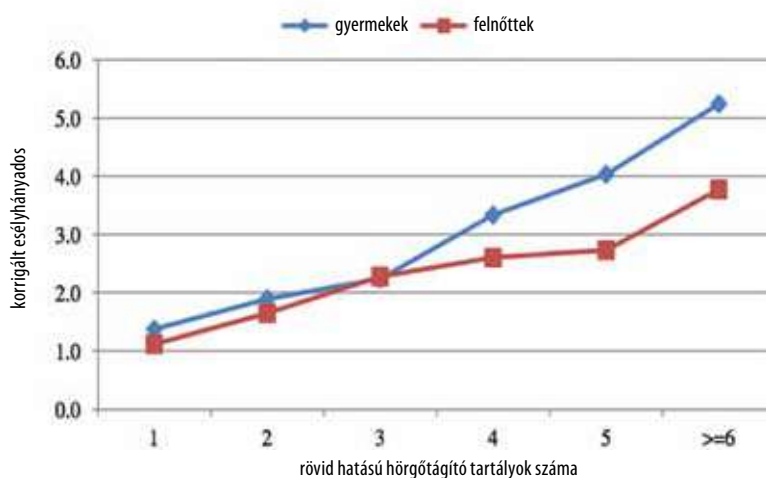
1. ábra: A csúcsáramlás-értékek maximális javulása (L/min és %) az inhalációs budesonid kezelés két éve alatt a kezelés előtti tünetes időszak hosszának függvényében (Selroos és mtsai nyomán)³

hat a kezelés hatására a légzésfunkció, akkor azt látjuk, hogy minél több idő telik el a diagnózis felállításától az ICS kezelés megkezdéséig, annál kisebb lesz a terápia során várható eredmény (1. ábra)³. A SABA önmagában nem veszélyes, de ha túl sokat használja a beteg és a gyulladáscsökkentő kezelés elmarad, mert ahelyett is gyors hatású hörgőtágítót szippant, akkor az már komoly veszélyeket jelenthet.

Azt is régóta tudjuk, hogy a mortalitási arány összefügg a SABA és az ICS használatával. Abban az esetben, ha a rohamoldó szer használat gyakoribbá válik, az emeli az asztma halálozás kockázatát. Ezzel szemben, ha az ICS kezelést fokozzuk, az csökkenti az asztmás ha-

lálózás kockázatát⁴⁻⁶. Ha a beteg három vagy több dobozzal használ évente SABA-t, az a súlyos állapotromlás veszélyét a duplájára képes növelni mind gyermekeknél, mind felnőtteknél (2. ábra)⁷.

Megállapították azt is, hogy az enyhe asztma is lehet veszélyes. A heveny felnőtt asztmás állapotromlások közel egyharmada, az életveszélyes asztmás esetek egyhatoda, a haláleseteknek pedig egyötöde olyan betegeknél következik be, akiknek korábban alig volt tünetük⁸. Ez egy régi adat, de az enyhe asztma veszélyére hívja fel a figyelmet, ezért fontosnak tartottam bemutatni. Még egy régebbi adatot legyen szabad megemlítenem. Tudom,



2. ábra: A súlyos állapotromlás esélye kétszeresére nő, ha a beteg három vagy több tartály rövid hatású hörgőtágítót használ évente (Stanford és mtsai nyomán)⁷

nem illik már ilyen régi közleményt citálni, de annyira döbbenetes, hogy nem hagyhattam ki. Ausztráliában, Victoria államban megvizsgáltak 51 olyan asztmás halálesetet, akik 20 éves kor alattiak voltak. Egyharmaduk nagyon enyhe asztmás volt, nem is volt soha kórházban, és biztos, hogy a halálesetek jelentős hányada könnyen megelőzhető lett volna⁹.

Tehát valóban igaz az, hogy az enyhe asztma is lehet életet veszélyeztető, és bizonyára egyetértenek velem abban, hogy egyetlen megelőzhető haláleset is pontosan eggyel több, mint ami megengedhető.

Ennek megfelelően a GINA 2021. évi kezelési stratégiája megállapított preferált és alternatív kezelési módokat¹⁰. Nekünk az a feladatunk, hogy mindenkit próbáljunk meggyőzni arról, hogy amennyiben lehetséges, mindig a preferált, első vonalbeli kezelést alkalmazza. Ennek a kezelésnek az a lényege, hogy mindig ICS-t kell adni a hörgőtágító mellé, és az ICS-t lehetőség szerint formoterollal, hosszú hatású hörgőtágítóval (LABA: long-acting beta agonist) kombinálva. Amennyiben lehetséges, mind az 1-es lépcsőben, mind pedig a súlyosabb esetekben inkább ez javasolt a roham oldására, mint az önmagában adott SABA.

ASZTMA ENDOTÍPUSOK

Az elmúlt év újdonsága volt az asztma endotípusok megfogalmazása¹¹. Ezek olyan szubtypusok, amiket a patofiziológia alapján lehet elkülöníteni mind felnőtt, mind gyermekkorban. Két fő endotípust határoztak meg: az egyik az úgynevezett T2-„magas”, a másik pedig a T2-„alacsony” asztma. Utóbbit úgy is mondhatnánk, hogy az a nem allergiás, az előbbi pedig az allergiás asztma. A T2 allergiás asztmában légúti eozinofília is jellemző.

Nem öncélú ezeknek az endotípusoknak a definiálása, mert nem egyformán reagálnak a különböző gyógyszerekre. Az egyik jól reagál a szteroidra, a másik kevésbé. Tehát amennyiben lehetséges, érdemes ezt a besorolást a betegeinknél elvégezni.

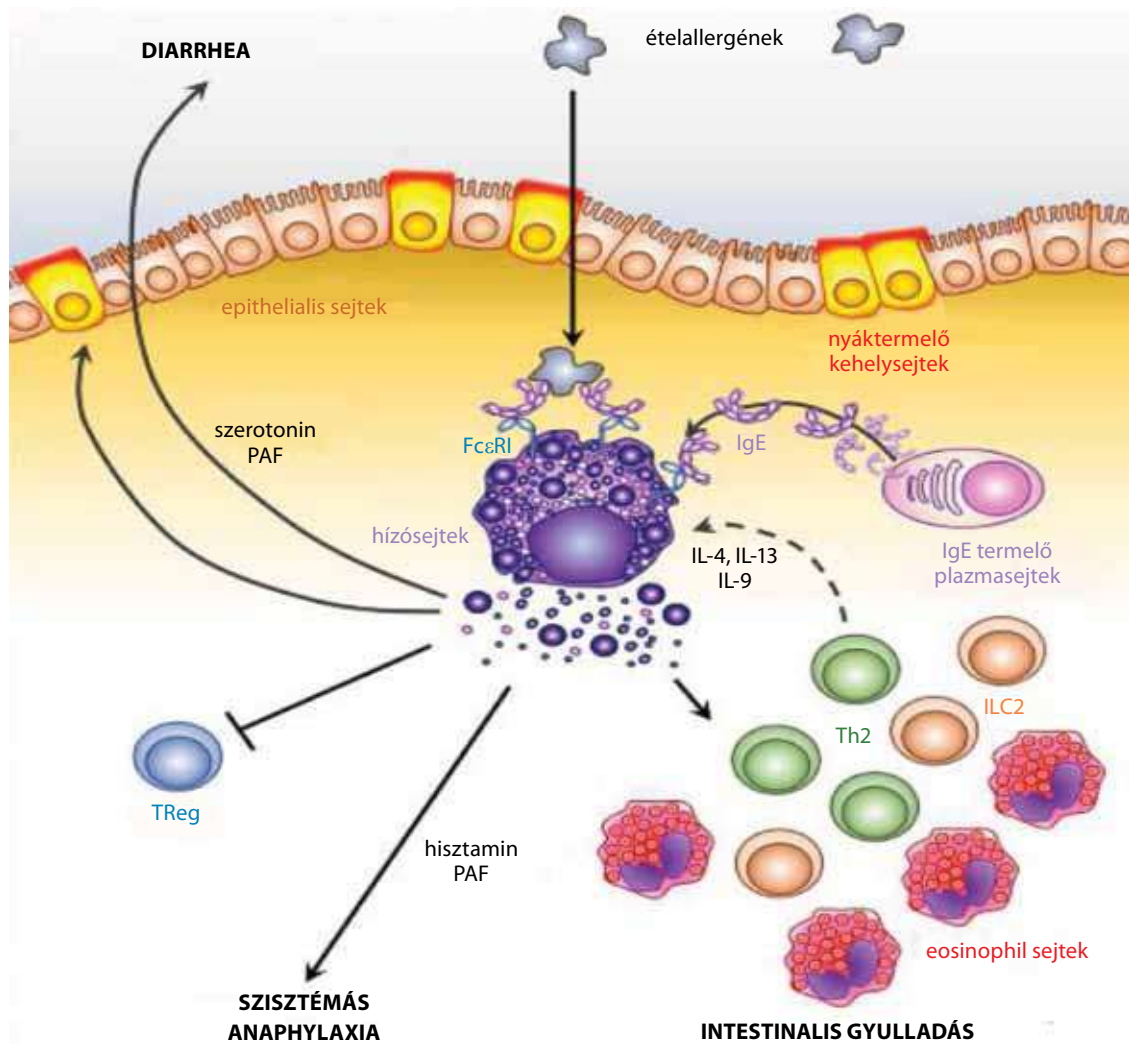
Az Európai Tüdőgyógyász Társaság egy klinikai gyakorlati ajánlást jelentetett meg 5–16 éves életkor közötti gyermekeknél az asztma diagnosztikájára¹². Neves szakértők kilenc kérdést vizsgáltak meg, és ennek alapján tettek megállapításokat a megfelelő adatokat és közleményeket átnézve. Néhány a kérdések közül: elegendő-e az asztma megállapításához a klinikai diagnózis, kell-e reverzibilitás teszt, milyen terhelés legyen, szükséges-e allergiavizsgálat ahhoz, hogy az asztma diagnózisát felállítsuk. Néhány válasz: szakorvos állapítsa meg a valószínű asztma diagnózist a klinikai tünetek alapján, de emellett egy komplex kivizsgálást is javasolnak azokban az esetekben, ahol hosszan tartó terápiás javaslatot is fogunk tenni. Ennek megfelelően nem tartják elegendőnek a csak a klinikai jelek vagy csak a csúcsáramlás-értékek variabilitásán alapuló diagnózist. Viszont nem tartják szükségesnek az allergológiai vizsgálatot.

AZ ÉTELALLERGIÁK IMMUNTERÁPIÁJA

Az ételallergiák egyre nagyobb globális problémát jelentenek. Van, akinél csak egy banális bőrkiütést okoznak, de lehet belőlük akár súlyos anafilaxiás reakció is. Egyértelműen bizonyított, hogy jó kezelési módszer az elimináció, ezt viszont nem egyszerű megvalósítani.

Éppen ezért felvetődött az immunterápia kérdése, ami bizonyos esetekben – megfelelő intézetben, megfelelő szakemberrel – megkísérelhető. Ennek lehetnek veszélyei és ezek nagyobbak, mint önmagában annak a veszélye, hogy elhagy valaki egy ételt, amire érzékeny, továbbá nem is minden allergénnel szemben kivitelezhető. Lehet orális immunterápiát (OIT) alkalmazni, amikor valaki egyszerűen csak olyan ételt fogyaszt megfelelő dózisban és ütemezésben, amire allergiás. Epikután immunterápia (EPIT) esetén a beteg bőrre teszik az allergént, szublingvális immunterápia (SLIT) során pedig a nyelve alá cseppentik¹³.

Az orális immunterápia nem veszélytelen. Nehéz meghatározni a dózist, a dózisemelés



3. ábra: Az IgE szerepe ételallergiában. A Th2 eredetű citokinek (IL-4, IL-13) indukálják a B-sejtek IgE termelő plazmasejteké történő átalakulását. Az IgE az intestinalis hízósejtek felszínén található, nagy affinitású FcεRI receptorhoz kötődik. A szenzitizációt követően az ételallergiás egyénekben az ételallergén ismételt bejutásakor a hízósejtek felszínén lévő FcεRI receptorhoz kötött specifikus IgE felismeri az allergént, ami két FcεRI receptorhoz kapcsolódva azok keresztkötését hozza létre. Az FcεRI aktivációja a hízósejtek degranulációjához, a hisztamin és más preformált mediátorok azonnali felszabadulásához vezet. Egérben végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a hisztamin és a vérlemezke aktiváló faktor (PAF) a szisztémás anaphylaxia fő mediátorai, míg a diarrhea kialakulásában a szerotonin és a PAF játszanak szerepet, de a hisztamin nem. Az ételallergia során megfigyelhető számos jelenség (intestinalis gyulladás, diarrhea, kehelysejtek nyáktermelése, a TReg sejtek működési zavara) hátterében igazolták a hízósejtek IgE mediált aktivációját. (Michelet és mtsai nyomán)¹⁶

ütemezését, és csak olyan helyen szabad alkalmazni, ahol az anaphylaxia ellátására megfelelően felkészült személyzet van¹⁴.

Az epikután immunterápiának vannak előnyei ételallergia esetén: jobban tolerálható, általában nem okoz anaphylaxiát és a betegek is jobban elfogadják. Viszont rendkívül változó, hogy milyen terápiás hatása van, egyáltalán van-e terápiás hatása, ugyanis a hatás mérésének egyelőre nincs biomarkere¹⁵.

A szublingvális immunterápia kapcsán rendkívül kevés adat áll rendelkezésre és egymásnak kicsit ellentmondó eredmények vannak. Minden szakember megállapítja, hogy ezzel kapcsolatban további, jól megtervezett vizsgálatok szükségesek.

BIOLOGIAI TERÁPIA ÉTELALLERGIA ESETÉN

A biológiai terápiának komoly előnye lehet ételallergiákban, mert ha orális immunterápia mellé biológiai terápiát is teszünk, akkor az csökkentheti az orális immunterápia rizikóját. Mivel nem allergénspecifikus, ezért többszörös allergiák esetén is használható, és emellett egyéb allergiás betegségeket is kezel. Két szerrel, az anti-IgE omalizumabbal és az anti-IL-4/IL-13 dupilumabbal történtek klinikai vizsgálatok.

Mind a kettő lényegében az IgE ellen irányul, ami érthető is, mert az IgE-nek komoly szerepe van ételallergiák esetén¹⁶. Ételallergének hatására hasonló reakciók zajlanak a gyomor-bélrendszerben, mint inhalatív allergének hatására a légutakban. Ételallergén → IgE kapcsolódás → hisztamin felszabadulás a hízósejtekből → különböző gyulladásos sejtek megjelenése, majd a klinikai tünetek fellépése (3. ábra).

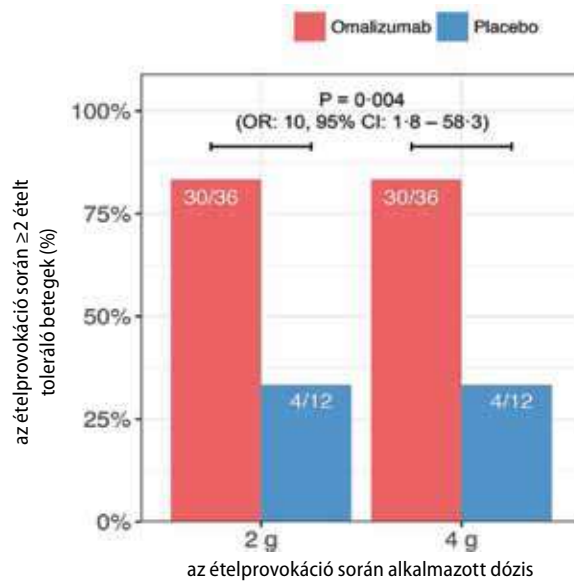
Az omalizumab mindezt meg tudja akadályozni, mert a szabad IgE-hez kötődve meggátolja, hogy az IgE-hez antigén kapcsolódjon, így elmarad a hízósejtekből a különböző mediátorok felszabadulása. Klinikai vizsgálatok során 48, igazoltan többszörös ételallergiás gyermeknél alkalmaztak orális immunterápiát önmagában, illetve emellé omalizumabot vagy placebo-t adtak. Ha anti-IgE-t adtak az orális immunterápia mellé, akkor az növelte a kezelés hatékonyságát és csökkentette a mellékhatások kockázatát (4. ábra)¹⁷.

Hasonló eredményre jutottak, amikor gyermekkori súlyos atópiás dermatitis esetén anti-IL-4/IL-13 gátló dupilumab kezelést alkalmaztak akár önmagában vagy lokális szteroiddal kombinálva. Ez mindkét előbbi esetben lényegesen hatékonyabb volt, mint a szteroid + placebo kombináció (5. ábra)¹⁸.

Az anti-IgE-vel kapcsolatos klinikai vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy az anti-IgE javítja az immunterápia biztonságosságát. Vizsgálatok támasztják alá azt is, hogy az anti-IL-4/IL-13 hatékony és biztonságos az étel kiváltotta atópiás bőrbetegségek és eosinophil oesophagitis esetén. Tehát a biológiai kezelések mind orális immunterápia mellé, mind pedig önállóan adva ígéretesek az ételallergia kezelésében. Egyelőre azonban csak asztma és egyes országokban krónikus spontán urticaria esetén engedélyezettek, ételallergiában még nem.

A KORONAVÍRUS ÉS AZ ALLERGIÁS KÓRKÉPEK

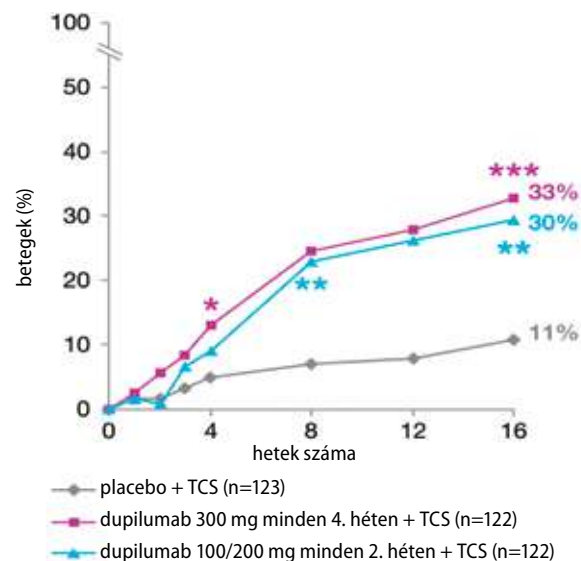
Számtalanszor hallottunk az elmúlt időszakban a koronavírus-betegség rizikótényezőiről és nagyon sok megkeresést kaptunk, hogy va-



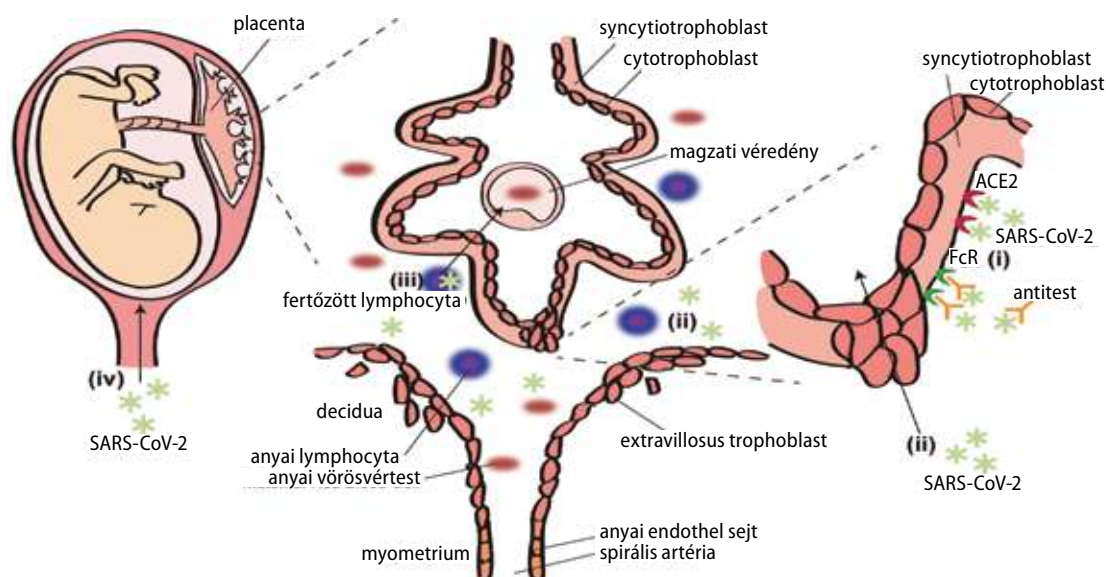
4. ábra: Az orális immunterápia mellé adott anti-IgE növelte a kezelés hatékonyságát (Andorf és mtsai nyomán)¹⁷

jon az allergiás betegségek és az asztma mennyire növeli a kockázatot, mennyire várható, hogy egy asztmás beteg megkapja a koronavírus-fertőzést.

Az első klinikai adatok Kínából származtak¹⁹, hiszen onnan indult a járvány, és azt lehetett látni, hogy nemhogy magasabb, hanem inkább alacsonyabb volt az asztma prevalenciája a koronavírusos betegek között, mint az általában abban a tartományban mért adatok²⁰. Több teória van arra, hogy mi lehet ennek az oka, de amit összefoglalóan meg lehetett állapítani



5. ábra: A gyermekkori súlyos atópiás dermatitis esetén az anti-IL-4/IL-13 dupilumab kezelés önmagában vagy lokális szteroiddal (TCS) kombinálva lényegesen hatékonyabb volt, mint a lokális szteroid + placebo kombináció (Paller és mtsai nyomán)¹⁸

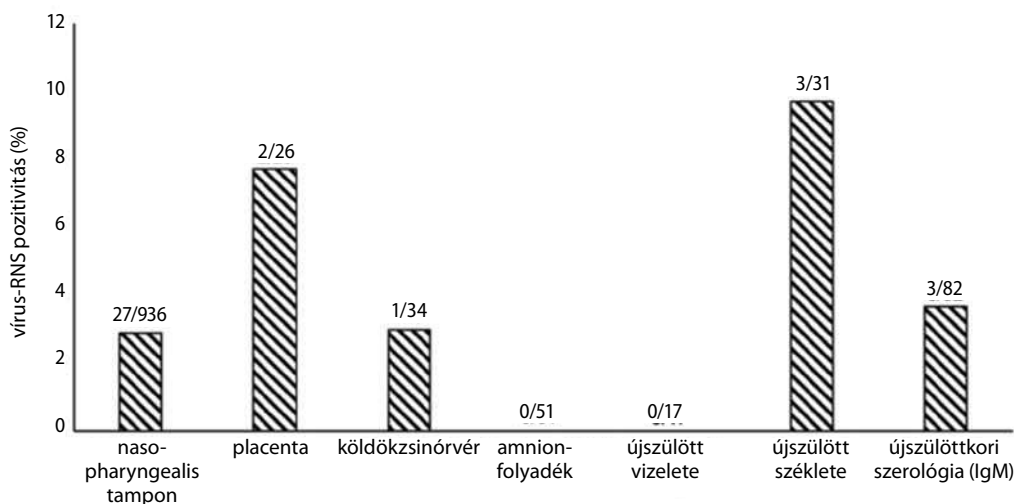


6. ábra: A koronavírus vertikális terjedésének lehetséges mechanizmusai: (i) a syncytiotrophoblastok közvetlen megfertőződése és a syncytialis rétegek áttörése; (ii) átjutás az anyai keringéssel az extravillózus trophoblastokba vagy a placenta más sejtjeibe; (iii) átjutás az anyai immunsejtekkel; (iv) felszálló infekció a hüvelyen keresztül (Komine-Aizawa és mtsai nyomán)²¹

az az, hogy önmagában az allergiás betegségek miatt nem magasabb a rizikó. Természetesen mint minden súlyos betegség, a súlyos asztma is nagyobb kockázatot jelent.

Az a kérdés is felvetődött a gyermekgyógyászokban, hogy vajon újszülötteknél mennyire kell koronavírus-fertőzésre számítani, előfordul-e transzplacentáris terjedés. Eleinte nagy örömmel olvastuk azokat a közleményeket, miszerint a placenta mintegy barrierként működik, nincs vertikális terjedés, tehát a méhen belül az újszülött biztonságban van. Előfordult, hogy a terhesség alatt beteg volt az édesanya, ami koraszüléshez vagy vetéléshez vezetett, de nem találtak koronavírusos eseteket. Aztán sajnos kiderült, hogy vertikálisan bizony számos úton van lehetőség arra, hogy a koronavírus átjusson a magzatba a különböző fertőzött lymphocytákon és cytotrophoblastokon keresztül (6. ábra)²¹. Aztán megjelentek közlések,

dik, nincs vertikális terjedés, tehát a méhen belül az újszülött biztonságban van. Előfordult, hogy a terhesség alatt beteg volt az édesanya, ami koraszüléshez vagy vetéléshez vezetett, de nem találtak koronavírusos eseteket. Aztán sajnos kiderült, hogy vertikálisan bizony számos úton van lehetőség arra, hogy a koronavírus átjusson a magzatba a különböző fertőzött lymphocytákon és cytotrophoblastokon keresztül (6. ábra)²¹. Aztán megjelentek közlések,



7. ábra: A koronavírus vertikális terjedése a 3. trimeszterben 3,2%-os gyakoriságú (27/936) nasopharyngealis tamponnal vizsgálva. Más helyekről vett minták esetén a vírus-RNS pozitívitas gyakorisága az amnionfolyadékban és a vizeletben mért 0%-tól (0/51) a köldökzsinórvérben mért 3,6%-on (1/28) át, a placentában mért 7,7%-ig (2/26) és a székletmintákban mért 9,7%-ig (3/31) terjed. Az IgM szerológiával meghatározott érték 3,7% (3/81). (Kotlyar és mtsai nyomán)²²

hogy a harmadik trimeszterben igazoltan találtak vertikális terjedésre utaló adatot (7. ábra)²².

A koronavírus gyermekkori jellemzőivel kapcsolatosan nagyon szép összefoglaló közlemény jelent meg, ami 62 vizsgálat, 3 review és több mint 7400 gyermek adatait dolgozta föl²³. A mortalitás meglehetősen alacsony volt és viszonylag kevés volt a súlyos eset. Inkább az enyhe–közepesen súlyos esetek domináltak, a kisebbeknél inkább a dyspnoe, a nagyobbaknál pedig már a láz és a felnőttekre jellemző köhögés volt a fő tünet.

Egy nemrég megjelent közlemény összevettette a koronavírus-betegség jellemzőit gyermek- és felnőttkorban. Gyermekkorban gyakori a tünetmentes vagy enyhe lefolyás, inkább a felső légutak érintettek és ritkán sokszervi gyulladásos szindróma alakulhat ki, míg felnőtteknél az alsó légutak érintettsége és súlyos esetekben citokin vihar jellemző. Gyermekkorban gyakran fordul elő társfertőzés egyéb vírusokkal, ami felnőtteknél csak ritkán tapasztalható. Gyermekkorban a mortalitás rendkívül ritka²⁴.

Végezetül néhány szó az allergia és a vakcina kapcsolatáról. Mi mindenkit próbálunk rábeszélni arra, hogy oltassa be magát, hiszen ez az egyetlen, valódi védekezési lehetőség a koronavírusokkal szemben. Számptalan kérdés érkezik, hogy ha valaki allergiás valamire, akkor az mennyire kontraindikálja az oltást. Az allergia önmagában nem kontraindikációja az oltásnak. Természetesen, ha az oltóanyag valamelyik komponensével szemben allergiás valaki, akkor azzal az oltóanyaggal nem oltatható. Ilyen például a polietilén-glikol, ami az mRNS vakcinák (Pfizer, Moderna) egyik komponense. Poliszorbát allergia esetén a Johnson & Johnson vakcinája nem adható. Ha az anamnézisben súlyos anaphylaxia szerepel, akkor javasoljuk, hogy az oltás oltási központban történjen.

Hadd hívjam fel a figyelmüket arra, hogy a MAKIT honlapon (www.makit.hu) igyekszünk a kollégáimmal naprakész információt adni mindenkinek a vakcinák és az allergiás betegségek, az immunológiai kórképek, immunterápiák és a reumatológiai kórképek kérdéseiről. ■

IRODALOM

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046
2. Beasley R, Bird G, Harper J, Weatherall M. The further paradoxes of asthma management: time for a new approach across the spectrum of asthma severity. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800694
3. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-1234.
4. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-610.
5. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(5): 332-336.
6. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012; 13(1): 59.
7. Stanford RH, Shah MD, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109(6): 403-7.
8. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62: 591-604.
9. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13(2): 95-100.
10. Levy ML. GINA asthma strategy: what's new for 2021? <https://www.guidelinesinpractice.co.uk/respiratory/gina-asthma-strategy-whats-new-for-2021/456042.article>
11. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-"Low" asthma: Overview and management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 452-463.
12. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J* 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>).
13. Pepper AN, Assa'ad A, Blaiss M, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 Oral Immunotherapy for Food Allergy Summit. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(2): 244-249.
14. Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an oral food challenge: An update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(1): 75-90.
15. Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 863-74.
16. Michelet M, Balbino B, Guilleminault L, Reber LL. IgE in the pathophysiology and therapy of food allergy. *Eur J Immunol* 2021; 51(3): 531-543.
17. Andorf S, Purington N, Block WM, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoody allergic participants: Results of a randomized, double-blinded control trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(2): 85-94.
18. Paller AS, Siegfried EC, Taçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(5): 1282-1293.
19. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730-1741.
20. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 110-118.
21. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta* 2020; 99: 45-49.
22. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(1): 35-53.
23. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179(7): 1029-1046.
24. Boechar JL, Wandalsen GF, Kuschnir FC, et al. COVID-19 and pediatric asthma: Clinical and management challenges. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(3): 1093.