

ITT TALÁLKOZTAK AZ AMERIKAI ALLERGOLÓGUSOK: PHOENIX

Az American Academy of Asthma, Allergy and Immunology élen jár a betegek számára legjobb eredményt adó kezelési módok megismertetésében, amihez innovatív oktatási, kutatási és kommunikációs módszereket alkalmaz. Küldetésének tartja, hogy kiemelkedő eredményeket érjen el az allergiás betegségek prevenciója, diagnózisa és kezelése terén egyaránt, és tagjai részére hozzáférést biztosítson a legújabb klinikai ismeretekhez. Minden AAAAI kongresszus igazi szakmai feltöltődést jelent a résztvevőknek, és rengeteg új információhoz juthatnak mindazok, akik a kongresszus online felületén előre megtervezett programjuk szerint járják be az előadótermeket, de azok is, akik rögtönözve találják ki aznapi programjukat, mert akadnak igazi gyöngyszemek. Az American Academy of Asthma, Allergy and Immunology 2022. évi kongresszusát február 25–28. között tartották Phoenixben, a koronavírus-járvány ellenére jelenléti formában, de ezzel párhuzamosan teljes online elérhetőséggel. Az itt elhangzott előadásokból mutatunk be néhányat.

SZÚRÁS NÉLKÜLI EPINEPHRINE ANAPHYLAXIÁS ROHAMBAN

Az epinephrin autoinjektorok használatát övező, kezdetektől fennálló szorongás arra ösztönözte a kutatókat, hogy más gyógyszerbeviteli módokat keressenek ennek az életmentő hatóanyagának. Ezen a kongresszuson több cég is mutatott be posztert a fejlesztés alatt álló tümentes epinephrin készítményéről. Két cég fejleszt intranazális formulációt, egy pedig nyelv alá helyezhető film formájában juttatna be prodrugként epinephrint. Az epinephrinnek alapvető szerepe van az életveszélyes allergiás reakció leállításában, de a betegek gyakran mégsem hordják maguknál vagy sokáig haboznak, amíg végre beadják maguknak. „Ennek oka a tífóbia” – mondja *Richard Lowenthal*, az egyik epinephrin orrspray-t fejlesztő cég vezetője. „A szülők is félnek használni a tús eszközt, nem szeretnek beleszúrni a gyerekükbe, ezért halogatják a szúrást” – teszi még hozzá. Mindkét epinephrin orrspray esetén 20-30 percen belül maximális plazmakoncentrációt értek el.

175 egészséges felnőtt részvételével randomizált, keresztzett vizsgálatot végeztek, melynek során az egyik orrspray (Neffy 1 mg), a manuálisan beadott 0,3 mg intramuszkulá-

ris injekció és két autoinjektor (EpiPen 0,3 mg és Symjepi 0,3 mg) esetén a farmakokinetikát, a farmakodinamikát és az emberi tényezők hatását is vizsgálták. Kiderült, hogy a leggyorsabban (20 perc alatt) az EpiPen esetén érhető el a maximális plazmakoncentráció, ezt a Symjepi és a Neffy követte 30 perccel, majd a 0,3 mg manuálisan beadott i.m. epinephrin zárta a sort 45 perccel. Az emberi tényezők vizsgálata során a szimulált sürgősségi helyzetben a gyógyszer beadására nem kiképzett személyek képesek voltak a megfelelő módon, biztonságosan és hatékonyan használni az orrspray-t saját magukon vagy másokon.

A másik gyártó orrspray-e esetén a farmakokinetikai adatokat hasonlították össze a beteg által, illetve egy előzetesen kiképzett személy által történt beadás esetén, de nem találtak lényeges eltérést. A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő hasonló volt: 21,63 perc kiképzett személy által beadva, illetve 19,82 perc a beteg által beadva. Fejlesztés alatt áll egy kisméretű postabélyeg nagyságú termék, amiből a nyelv alá helyezve oldódik ki az epinephrin. „Nem kell lenyelni és víz sem kell hozzá, a csomagolása pedig kisebb és vékonyabb, mint egy hitelkártya” – mondta *Keith Kendall*, a készítményt előállító cég vezetője. A vizsgálatok szerint a nyelv alól felszabaduló epinephrinnel 15



perc alatt érhető el a maximális plazmakoncentráció, ami gyorsabb, mint az Epipennel elérhető.

A nyelv alá helyezhető filmlap esetén 2022 második felében lezárulhatnak a klinikai vizsgálatok és megkezdődhet a gyártás. Az orrspray-k fejlesztése is az utolsó szakaszban jár, itt 2023 nyarára várható a megjelenés.

„A tű nélküli beviteli eszközök sok embernek segíthetnek a kezelés okozta félelem leküzdésében, és remélhetőleg sokkal többen fognak használni epinephrint az anaphylaxia kezelésére” – mondta *David Stukus*, a Nationwide Children’s Hospital (Columbus, Ohio) gyermekallergológiai részlegének professzora, aki nem vett részt egyik készítmény kifejlesztésében sem, de leendő felhasználóként már nagyon várja a megjelenésüket. „És itt nem csak az ételallergiáról, a földimogyoróról van szó, hiszen ugyanúgy anaphylaxiát válthat ki rovarcsípés vagy gyógyszer is” – tette még hozzá.

Dworaczyk D, Hunt A. Subanalysis of an Open-Label, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Self-administered Nasal Epinephrine Compared to Administration by Trained Health Personnel in Healthy Adult Subjects. Poster #006

Oppenheimer J, Wargacki S, Kainthan R, et al. A Phase 1, Randomized Study Evaluating the Safety Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Single Ascending Doses of Epinephrine Prodrug 109 Sublingual Film (AQST-109) in Healthy Male Volunteers. Poster #L37

FAECALIS MICROBIOTA ALLERGIA ELLEN

A korai eredmények arra utalnak, hogy a nem-allergiás donoroktól nyert, kapszulázott széklet megváltoztatja az immunrendszer működését és fokozza a földimogyoró allergénnel szembeni toleranciát a földimogyoró-allergiás egyéneknél. Egyetlen faecalis microbiota transzplantátum (FMT) kezelés után egy és négy hónappal is lényegesen magasabb volt a tünetek kiváltásához szükséges földimogyoró küszöbdózis. „Ez a vizsgálat biztató a tekintetben, hogy a microbiomra ható beavatkozások hatékonyak lehetnek ételallergia esetén” – mondta *Rima Rachid*, Boston Children’s Hospital munkatársa. „Meglepő volt azt látni, hogy az FMT hatása tartós, és akár négy hónapon át is fennáll” – tette hozzá *Rachid*. Ezek a betegek csak egyetlen FMT kezelést kaptak, ezért nagyon biztató az eredmény. Nagyobb betegszámmal végzett randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatokra lesz szükség az FMT kezelés hatáserősségének és hatástartamának további vizsgálatára ételallergiás betegeknél. A kongresszuson bemutatott nyílt, fázis-1 vizsgálatban 15 beteg vett részt (18–33 év közöttiek), akiknél 100 mg (kb. fél szem) vagy annál kevesebb földimogyoró tüneteket váltott ki. Mindegyikük FMT kezelést kapott, ami egészséges, nem földimogyoró-allergiás donorok székletmintáiból készült. A betegek három óra alatt 36 kapszulát nyeltek le. Mindegyik betegnek felajánlották, hogy 2-3 nap alatt nyelje le a kapszulákat, de mindannyian inkább az egyszerre egy alkalommal történő lenyelést választották, mert így nem kellett további kapszulanyelések alkalmával visszajönniük a klinikára. A



RHINOSINUSITIS TÁRSULÁSA ASZTMÁVAL ÉS BRONCHIECTASIÁVAL

Krónikus rhinosinusitis – az az állapot, amikor az orrdugulás, az arctáji nyomásérzés és a sűrű orrváladék gyógyszeres kezelés mellett 12 héten túl is fennáll – gyakran társul asztmához és bronchiectasiához. Azok a betegek, akiknél az asztma vagy a bronchiectasia mellé krónikus rhinosinusitis is társul, sokkal gyakrabban fordulnak orvoshoz, derül ki abból a vizsgálatból, melynek eredményeit a 2022. évi AAAAI kongresszuson ismertették. A kutatók áttekintették az 1988 és 2021 közötti időszakból az olyan asztmás betegek orvosi adatait, akiknél társbetegségként krónikus rhinosinusitist és/vagy bronchiectasiát adtak meg. Az asztmát és a krónikus rhinosinusitist a BNO kódok, a bronchiectasiát a mellkasi CT lelet alapján azonosították. Vizsgálták a betegek orális kortikoszteroid és antibiotikum használatát, továbbá a sürgősségi ellátások és a kórházi kezelések számát. Akár krónikus rhinosinusitis, akár bronchiectasia társult az asztmához, mindegyik esetben magasabbak voltak az egészségügyi ellátási igényt mérő paraméterek. A vizsgálat során 5038 olyan asztmás beteget találtak, akinél történt mellkasi CT, ezek 19%-a igazolt bronchiectasiát, 39%-a krónikus rhinosinusitist, és 9,8%-a mindkettőt. Az asztmás és bronchiectasiás betegeknél nagyobb volt az esélye a krónikus rhinosinusitis társulásának, mint a bronchiectasia *nélküli* asztma esetén (51% vs 36%). Azoknál, akiknél bronchiectasia és krónikus rhinosinusitis is társult az asztmához, az orális kortikoszteroid használat esélye 2,3x, az antibiotikus kúrák esélye 3x, a kórházi kezelés és a sürgősségi ellátás esélye pedig 1,6x nagyobb volt. Ezek az eredmények nem változtak az adatok életkor, nem és rassz szerinti statisztikai tisztítása után sem. Az eredmények egyértelműen körülírtak egy olyan betegcsoportot, akiknél egyszerre áll fenn krónikus rhinosinusitis, asztma és bronchiectasia, és akik gyakran szorulnak egészségügyi ellátásra. Ennek a fontos társbetegségnek, a krónikus rhinosinusitisnek az azonosításával és szűrésével, az egészségügyi szakemberek proaktív lépéseket tehetnek az ilyen betegek ellátásának javítása érdekében.

Kim M, Vu TH, Stevens W, et al. The Presence of Chronic rhinosinusitis (CRS) is Associated with Increased Healthcare Utilization in Patients with Asthma and Bronchiectasis (BE). *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(2) (Supplement): AB161.



dózis hasonló a *C. difficile* colitis esetén alkalmazott dózishoz. Azonban, ha a beteg ezt nem képes tolerálni egyszeri bevitellel, akkor 2-3 napra elosztva is bejuttatható a dózis. Az FMT kezelés biztonságos volt, senkinél nem lépett fel allergiás reakció vagy más nemkívánt esemény. Az FMT kezelés után néhány beteg képessé vált több mint két szem földimogyoró tünetektől mentes elfogyasztására. Ez a védőhatás elég lehet ahhoz, hogy eloszlassa a különböző élelmiszerekben nyomokban előforduló földimogyoró okozta aggodalmakat, de a földimogyoró élvezeti szinten történő fogyasztását nyilván nem teszi lehetővé. Bár a résztvevők száma kicsi volt, a laboratóriumi leletek és a klinikai eredmények egybehangzóak voltak. Azoknál, akik jól reagáltak az FMT kezelésre, az immuntoleranciáért felelős regulatorikus T sejtek számának emelkedését és az allergiás folyamatokhoz köthető T helper sejtek számának csökkenését lehetett kimutatni. Amikor az ő microbiotájukat transzplantálták allergiára hajlamos egerekbe, akkor az egerekben hasonló immunológiai változások történtek, és védettekké váltak az ételprovokáció által kiváltott súlyos allergiás reakcióval szemben. „A mikrobiális transzfer terápiával (MTT) 2022 végén szeretnénk továbblépni a fázis-II randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok irányába” – mondta *Rima Rachid*. MTT esetén további tisztítási ciklusok történnek, sokkal koncentráltabban tartalmaz baktériumokat, sokkal kevesebb fekális szennyeződést tartalmaz, és ennek köszönhetően egy – orvosi felügyelet mellett zajló – kezelés alkalmával elegendő öt kapszulát beadni. Az MTT kapszulái hűtőszekrényben is tárolhatók, így az öt kapszulával történő kezelésindítás után az eljárás napi egy kapszulával otthon is folytatható.

Rachid R. Microbiome interventions in food allergy. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, Phoenix, February 26, 2022.



VALÓS-E A PENICILLIN-ALLERGIA GYERMEKEKNÉL?

A magas kockázatúnak tartott, penicillin-allergiásként nyilvántartott gyermekeknél nem kell lemondani a penicillin-allergia ismételt kivizsgálásáról – állítják *Susan S. Xie és munkatársai*. Számos infekció kezelésére a penicillin lenne a legbiztonságosabb és leghatékonyabb antibiotikum, és tíz – magát penicillin-allergiásnak tartó – beteg közül kilencről kiderül, hogy mégsem allergiás, ha a szakma szabályai szerint kivizsgálják. „A tévesen penicillin-allergiásnak címkézett betegek komoly közegészségügyi problémát jelentenek” – mondja *Susan S. Xie*. „Ha provokációs vizsgálatokkal igazoljuk, hogy a magas kockázatúnak tartott, penicillin-allergiásként nyilvántartott gyermekek nagy része valójában nem allergiás, akkor megalapozottan feltételezhetjük, hogy több más betegnél is megszüntethető a ‚penicillin-allergiás‘ címke viselése. Ezzel optimálissá tehető az ellátásuk, és csökkenthető a penicillin elkerüléséből adódó költségnövekedés” – tette még hozzá. A szerzők a Cincinnati Children’s Hospital Medical Center penicillin-allergia teszt adatbázisában szereplő gyermekek adatait elemezték, és vizsgálták az előzetes kockázatbecslés és a penicillin provokációs teszt eredménye közötti összefüggést. Kockázatmentes kategóriába sorolták azokat, akiknél több mint egy évvel korábban fordult elő kisebb bőrkütiés (beleértve a csalánkütiést is), legfeljebb enyhe szomatikus tünetekkel, vagy a családjukban előfordult penicillin-allergia; alacsony kockázatú csoportba sorolták azokat, akiknél egy éven belül fordult elő kisebb bőrkütiés (beleértve a csalánkütiést is), arcduzzanattal, légzési nehezítettséggel, vagy reakciót adtak minden penicillin és cephalosporin származékra; magas kockázatú csoportba sorolták azokat, akiknél szérumbetegségi reakció, anaphylaxiás reakció vagy súlyos bőrreakció lépett fel, vagy korábban pozitív reakciót adtak bőrteszt vagy gyógyszer provokációs vizsgálat során. Több mint 1500 beteg előzetes kockázatbecslését elemezték. Ezek 66%-át sorolták a kockázatmentes, 27%-át az alacsony kockázatú és 7%-át a magas kockázatú csoportba. Az összes beteg 57%-ánál történt gyógyszerprovokáció, és a vizsgált betegek 95%-a nem volt allergiás penicillinre. Az adatok szerint a magas kockázatú betegek kevesebb mint 1/3-ánál végeztek gyógyszerprovokációt, miközben a kockázatmentes és alacsony kockázatú betegek több mint felénél. A penicillin-tolerancia aránya minden kockázati csoportban 90% feletti volt, beleértve a magas kockázatú betegek 94%-át is (30 beteget a 32-ből), akiknél gyógyszerprovokáció történt. A magas kockázatú csoportba sorolt, nem penicillin-allergiás gyermekek közül 22-nél korábban szérumbetegségi reakciót, háromnál anaphylaxiát írtak le, négynek a korábbi bőrtesztje pozitív volt (ami az ismétléskor negatív eredményt adott), egynek pedig korábbi pozitív gyógyszerprovokációs vizsgálati eredménye volt. A magas kockázatú csoportba sorolt betegek közül mindössze kettőnél adott pozitív eredményt a penicillinnel végzett gyógyszerprovokáció, mindkét esetben késői reakció formájában fellépő csalánkütiés jelentkezett. Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy a magas kockázatúnak tartott, penicillin-allergiásnak címkézett gyermekbetegeknél is érdemes újragondolni a diagnózist, és leszedni róluk a penicillin-allergia címkéjét még akkor is, ha az anamnézisében súlyos klinikai tünetek vagy pozitív vizsgálati leletek szerepelnek. ■

Xie S, Wendling T, Earl P, et al. Outcomes of Penicillin Allergy Testing in Children with High-Risk Reaction Histories. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(2) (Supplement): AB62.

Dr. Rónai Zoltán