

# Lisszaboni képe

DR. NOVÁK ZOLTÁN

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekklinika

**E**z év június elején Portugália fővárosa, Lisszabon adott otthont az allergológiai, klinikai immunológiai kongresszusnak. A legnagyobb allergológiai foglalkozó európai társaság, a jól ismert EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) által évente megrendezett kongresszus igen fontos találkozója a téma iránt érdeklődő szakembereknek, újdonságokat bemutató cégeknek, kiállítóknak. A résztvevők száma évről évre növekszik, lassan megközelíti a tízezret. A legújabb szakmai ismereteket neves előadóktól hallgathattuk meg plenáris előadások, témaorientált szimpóziumok, poszterbemutatók, izgalmas szakmai „pódiumviták”, azaz a pro-con szekciók során, ahol a különböző véleményeket ütköztették az előadók, igyekezve megnyerni saját álláspontjuk számára a hallgatóságot. Számos gyógyszergyártó cég ismert előadókat nyert meg a saját szimpóziuma előadójának, így ezek is igen tartalmas és színvonalas programot jelentettek. Természetesen egy rövid írás még arra sem lenne alkalmas, hogy vázlatyszerűen megemlítssem a legérdekesebb előadásokat, érintsem az egyes témákat. Mivel azonban az a nagy megtiszteltetés ért, hogy az idén immár harmadik alkalommal kaptam én is felkérést előadás tartására, jelen írásomban arról az eseményről, a Menarini–FAES gyógyszercégek közös szimpóziumáról szeretnék röviden beszámolni, amelyben előadóként részt vehettem.

A szimpóziumra a kongresszus második napján, az esti órákban került sor. Témája az egyik legújabb és legkorszerűbb antihisztamin, a bilasztin volt. Azt igyekeztünk bemutatni, hogy allergiás betegségekben kisgyermekkorától idős-korig társ lehet a betegek mellett. Körüljártuk, hogyan nyújt enyhülést a klinikai tünetekkel szemben különböző allergiás kórképekben, milyen előnyökkel rendelkezik a többi hasonló támadáspontú gyógyszerrel összehasonlítva, hogyan befolyásolja a betegek mindennapi életét.



A legnagyobb öröm számunkra mindjárt az elején az volt, hogy zsúfolt terem, 6-700 ember volt kíváncsi mondanánkra. Talán nem véletlenül, hiszen a szimpóziium levezető elnöke Angliából az a Martin Church professzor volt, aki számos allergológiai alapkönyv szerzője, és antihisztamin témában a világ egyik, ha nem a legnagyobb szaktekintélye. A bilasztin hatásáról allergiás rhinitisben Németországból Ralph Mösges professzor beszélt, aki az allergiás szénanátha diagnosztikájáról és kezeléséről összeállított nemzetközi ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) guideline egyik szerzője. Az urticaria bilasztinkezeléséről Marysa Recto professzor asszony adott elő, aki Manilából, a Fülöp-szigetéről érkezett, jelezve a kongresszus Európán túlnyúló jelentőségét. Ő is egyik szerzője volt az urticaria szakmai ajánlásnak, és fontos pozíciókat tölt be az ázsiai allergológiai társaságokban. Én gyermekgyógyászként a bilasztin gyermekkori használatáról számoltam be elsősorban annak a nagy, multicentrikus nemzetközi vizsgálatnak az eredményei alapján, melynek európai koordinátora lehettem.

A szimpóziiumot nem szokványos módon, hanem inkább interaktív jelleggel szervezték. Oldottabb stílusban, nemcsak egymásra épülve, hanem időnként egymást kiegészítve és a közönségtől online folyamatosan érkező kérdésekre is válaszolva zajlottak az előadások Church professzor kiváló moderálásával. Ő vetette fel időről időre a különböző témákat, tolmácsolta felénk a közönség kérdéseit.

Mösges professzor a tőle megszokott – korábban már néhány alkalommal módomban volt vele közösen szerepelni –, rendkívül színes előadásban mutatta be a bilasztin előnyös tulajdonságait allergiás náthában. Néhány epidemiológiai adatot követően, melyben bemutatta, hogy az allergiás nátha egyre gyakoribb világszerte, azzal foglalkozott, hogy az allergiás kórképek hogyan befolyásolják a betegek mindennapi életét, milyen hatással vannak az életminőségre. Mennyire tudták ezt befolyásolni a korábbi kezelési lehetőségek? Szinte valamennyi ezzel foglalkozó közlemény szerint az allergiás tünetek fáradtságot, álmatlanságot, ingerlékenységet okoznak, rontják az életminőséget, csökkentik a teljesítőképességet.<sup>1</sup> Sajnos jól ismert az is, hogy a betegek együttműködési készsége nem megfelelő, ritkán használják a megfelelő kezelést az előírt adagban és időtartamig. Egy új vizsgálatban a modern technikát felhasználva, mobilapplikációval mérték ezt az együttműködési készséget, ami antihisztamin esetén alig haladta meg a 11%-ot.<sup>2</sup> A bilasztin hatékonyságát, biztonságosságát több vizsgálat alapján mutatta be, hiszen évente jelennek meg újabb és újabb közlemények ennek igazolására. Ezek alapján megállapította a következőket<sup>3</sup>:

- gyorsan kialakul és tartós a hatása,
- szedatív tulajdonságai a placebóval megegyeznek,
- nem befolyásolja a pszichomotoros aktivitást, nincs káros hatása a járművezetésre,

- nem potenciózza az alkohol hatását,
- mindenkinek ajánlott, akinek fontos a kognitív teljesítőképesség megtartása,
- nem metabolizálódik,
- kiválóan tolerálható.

Bemutatta egy nagy japán vizsgálat eredményeit, amelyben hosszú távon is igazolták, hogy a bilasztin korábban leírt kedvező hatásai egyéves követés során is beigazolódtak, rendkívüli hatékonysága mellett nagyon biztonságosnak bizonyult.<sup>4</sup>

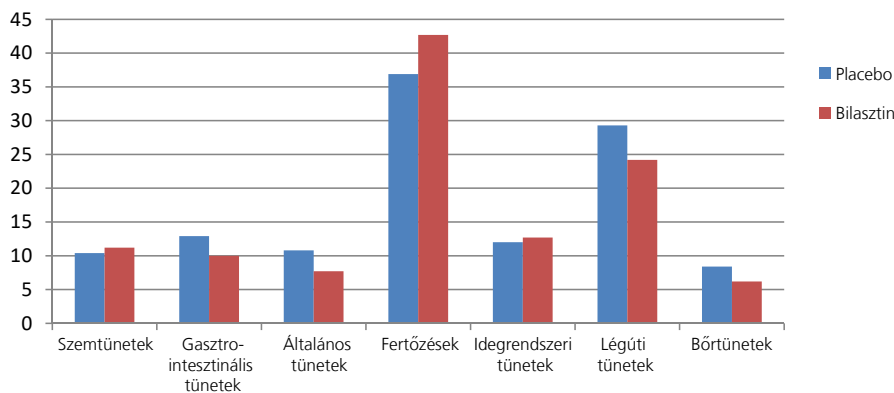
Recto professzor asszony szintén epidemiológiai adatokkal kezdte. A szénanátha és a krónikus urticaria gyakorisága az ázsiai régióban is folyamatosan növekszik, egyre nagyobb kihívást jelentve az ezzel foglalkozó szakemberek számára. Komoly gondot jelent az is, hogy a betegek jelentős része nem megfelelően kezelt, illetve az alkalmazott gyógyszerek egy része – főként urticaria esetén – nem enyhíti a panaszokat. A felnőttek közel egynegyedének valamikor életében egy urticariás epizódja előfordul. Szerencsés esetben az akut urticaria gyorsan elmúlik, a betegek sokszor maguktól meg tudják állapítani a tünetek kiváltó okát, és ennek elhagyása a tünetek megszűnését eredményezi, további beavatkozásra nincs is szükség. A hat hétnél tovább tartó, angiooedemával járó vagy anélkül előforduló krónikus forma lényegesen ritkább, különböző adatok szerint a felnőtt lakosság 0,5–5%-át érinti. Nőkben kétszer olyan gyakori, mint férfiakban, és ellentétben az akut formával, amikor az allergénkerülés önmagában megoldást jelenthet, az esetek 90%-ában gyógyszeres kezelést igényel.<sup>2</sup> Az urticaria kezelésére is nagy nemzetközi ajánlások születnek, illetve esnek át folyamatos revízió az évek során.<sup>5</sup> Itt az első választandó szer az antihisztamin.

Professzor Church közbevetése, hisz ennek a kimutatása az ő nevéhez fűződik, hogy krónikus urticaria kezelésére, amennyiben szokványos antihisztamin adag mellett a tünetek nem enyhülnek, a szakmai irányelvek az antihisztamin négyszeres adagban történő adását is megengedik, és erre az emelésre a bilasztin ideálisnak tekinthető.<sup>6</sup> A résztvevők megegyeztek abban, hogy ezt minden országban külön vizsgálni kell, hiszen a gyógyszer-előírások ezt nem mindenhol – így hazánkban sem – teszik lehetővé.

Recto professzor asszony folytatva előadását, bemutatta a bilasztin kedvező hatását krónikus urticariában. Ebben az esetben egy antihisztamin hatékonyságának, a hatáskialakulás gyorsaságának megítélésére a legelfogadottabb modell az intradermálisan adott hisztamin által kiváltott csalángöb és bőrpír (W&F) gátlásának meghatározása. Bilasztinnal négy ilyen vizsgálat is történt. A bilasztin valamennyiben előnyösebbnek bizonyult, mint az összehasonlításra alkalmazott egyéb szer vagy placebo. Ezek közül az egyikben 24 egészséges önkéntesnek adtak egyszeri adagban 20 mg bilasztint, 5 mg dezloratadint, 10 mg rupatadint vagy placebót, majd a W&F választ 5 µg intradermálisan adott hisztamin injekcióval váltották ki. Figyelték a reakció nagyságát antihisztaminkezelés előtt, majd 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 és 24 órával a kezelés után. Szintén meghatározták a viszketést is egy 100 mm-es vizuális analóg skálán. Az eredmények igazolták, hogy a bilasztin sokkal hamarabb okozott gátlást, mint a másik két gyógyszer. Igen szignifikáns gátlás alakult ki már 1 órával a bilasztin beadása után ( $p < 0,001$ ), míg kevésbé szignifikáns gátlás ( $p < 0,01$ ) csak 4 órával a dezloratadin és rupatadin beadása után alakult ki. A bilasztin jelentősen csökkentette a viszketést is, ez a hatás a másik két szernél nem volt kimutatható.<sup>7</sup>

Előadásomat én is gyermekkori epidemiológiai adatokkal kezdtem. Szénanátha esetében ebben segítségemre volt az eddigi legnagyobb epidemiológiai felmérés, az ISAAC vizsgálat (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), amiben szintén szerencsém volt részt venni.<sup>8</sup> A vizsgálatban 98 ország 233 centrumának közreműködésével 1 200 000 gyermek vett részt két korcsoportban. A résztvevő országok között óriási különbségek voltak, erre nem tudtam kitérni az idő hiánya miatt, de globálisan a szénanátha prevalenciája a 12–14 éves korúak között 14,6%, a 6–7 évesek között 8,5% volt. Gyermekkorban az urticaria lényegesen ritkább, mint felnőtteknél, és nincs olyan nagy átfogó epidemiológiai vizsgálat, mint szénanáthában. Különböző országokban végzett vizsgálatok szerint a gyermek lakosság 3,4–5,4%-át érinti, a krónikus forma pedig ennek is csak mintegy 10%-a.<sup>9</sup>

A felkészülésem során úgy éreztem, hogy kevesebbet beszélünk arról, hogy a szénanátha, a krónikus urticaria milyen befolyással van a gyermekek mindennapi életére, tanulási képességeire, iskolai teljesítményére? Meglehetősen szegényes volt az irodalom is ezzel kapcsolatban, ezért úgy gondoltam, hogy ezzel föltétlen foglalkoznunk kell. Jó alapot biztosított ehhez Meltzer közleménye, aki kimutatta, hogy az allergiás gyermekek sokat hiányoznak az iskolából, többek között azért is, mert könnyű összetéveszteni egy szénanáthás tünetet egy fertőzéssel. Iskolai tevékenységük a fáradtság, ingerlékenység miatt romlik, a tünetek megváltoztatják a család életét.<sup>10</sup> Később azt is igazolták, hogy még évekként később is szorongás, befelé fordulás jellemzi az allergiás gyermekeket. Meglepően kevés adat áll rendelkezésre, hogy a már amúgy is érintett tanulási képességet milyen mértékben befolyásolják az alkalmazott gyógyszerek? Például, ha téves indikáció miatt még mindig szedáló, első generációs antihisztamint alkalmazunk a gyermekek kezelésére. Szintén Martin Church kimutatása, hogy még mindig a gyermekek közel egyharmadának első generációs antihisztamint rendelnek, ami nem megengedhető. Aznap élményemet osztottam meg a hallgatósággal, amikor arról számoltam be, hogy napközben a posztterek között tájékozódva egy olyan vizsgálatot találtam – és ezt az anyagot elfogadta valaki –, amiben az első generációs antihisztaminok kedvező hatásait ecsetelték a második generációsokkal szemben. Ha az allergiás betegségek kedvezőtlen hatásait figyelembe vesszük, még fontosabb, hogy a bajt ne fokozzuk egy szedáló, az iskolai képességeket még tovább rontó antihisztamin adásával. Ezért előadásom hátralevő részében beszámoltam a bilasztinnal szerzett gyermekkori tapasztalatokról. 2009 májusában két vizsgálatot nyújtottak be és engedélyezett az Európai Gyermekgyógyász Tanács (PDCO) a bilasztin gyermekgyógyászati alkalmazásáról a Paediatric Investigation Plan (PIP) keretében. Mivel a farmakológiai szabályozás szerint egy gyógyszer hatékonysága felnőtt vizsgálatok alapján megállapítható, amennyiben farmakokinetikai (PK) vizsgálatokkal a megfelelő gyógyszeradagot meghatá-



1. ÁBRA TEAEs százalékos gyakorisága a két vizsgált csoportban. Egyik különbség sem szignifikáns

rozzák, azonban biztonságossági vizsgálat mindenképpen elvégzendő. Ezért elsőként egy PK modell vizsgálat történt. Ennek során megállapítást nyert, hogy 10 mg egyszeri bilasztin adag gyermekeknek hasonló szisztémás hatékonyságot ér el, mint 20 mg egyszeri adag felnőtteknél.<sup>11</sup> Ezért ezt a dózist választották a gyermekbiztonságossági vizsgálatokhoz. A másik, III. fázisú, több centrumban végzett, placebokontrollos, kettős vak biztonságossági vizsgálatba 2–11 éves allergiás náthában és/vagy krónikus urticariában szenvedő gyermekek kerültek bevonásra.<sup>12</sup> Egyik részük (n=260) 12 héten át napi egyszeri 10 mg bilasztint kapott szájon át oldódó tablettá formájában, míg a másik csoport (n=249) placebót. A biztonságosság megítélésére figyelembe vettünk mindkét csoportban valamennyi nem várt eseményt, függetlenül attól, hogy a gyógyszer adásával kapcsolatban állhatott vagy nem (treatment-emergent adverse events – TEAEs), laboratóriumi értékeket, EKG-t, álmosági kérdőívet (PSQ). Az eredmények azt igazolták, hogy bár a 12 hetes vizsgálat ideje alatt természetesen különböző események, tünetek, fertőzések előfordultak, a bilasztin biztonságossági profilja a placebóval megegyezett. Valamennyi életkori csoportban a TEAEs előfordulási gyakoriságában lényeges különbség nem volt kimutatható a két csoport között (1. ábra).

Egyetlen egyéb vizsgált paraméterben sem találtunk különbséget. A vizsgálat alapján egyértelműen igazolódott, hogy

a bilasztin már 2 éves kortól biztonságosan alkalmazható szénanátha és urticaria kezelésére. Vannak országok, ahol már ebben az életkorban megengedett. Hazánkban 6 éves kortól adható megfelelő formában és adagban.

Számomra nemcsak nagy megtisztelés volt ilyen neves szakemberek társaságában részt venni a szimpóziumon, de én magam is nagyon élveztem a többiek előadását, Martin Church vezetését, az élénk érdeklődést. Mindig komoly mutatója egy ilyen rendezvénynek, hogy mennyire kitartó a hallgatóság, hiszen a bőség zavara uralkodik, olyan sok érdekes eseményt rendeznek sokszor egymással párhuzamosan. A cég képviselőinek megfigyelése alapján senki nem távozott korábban, végig élénk érdeklődés kísérte az elhangzottakat.

Mind a szimpózium közben, mind azt követően számos kérdés érkezett mindannyiunkhoz, amelyben elsősorban a saját tapasztalatainkra és a bilasztinnal kapcsolatos egyéb vizsgálatokra voltak kíváncsiak a hallgatók. Ezek közül csak néhány téma. Mennyire fontos, hogy a bilasztint éhgyomorra, a reggeli órákban vegyék be a betegek? Church válaszolt, aki éppen befejezett egy ezzel kapcsolatos vizsgálatot, amely még nem került publikálásra, de kimutatta, hogy az étkezés nem befolyásolja károsan a gyógyszer felszívódását. Ennek ellenére, mivel a gyógyszerelírás ezt javasolja, továbbra is az éhgyomri bevételt tanácsolja. Sok hallgató érdeklődött a bilasztin kedvező hatásáról az autózvezetők számá-

ra. Elmondtam annak a vizsgálatnak az eredményét, amelyben a bilasztin, még extrém körülmények között, Forma-1 versenyautó szimulátorban sem okozott teljesítménycsökkenést, figyelemzavart. Rákérdeztek a bilasztin hatására különböző egyéb bőrtünetek esetén. Szintén én tudtam erre a választ megadni, hiszen benne voltam abban a vizsgálatban, melyben a bilasztin kedvező hatását igazoltuk számos egyéb, viszketéssel járó bőrtünet esetén. Mivel minden előadó évek óta foglalkozik a bilasztinnal és Church professzor kivételével – aki elméleti szakemberként tudományosan érdeklődik a téma iránt – magunk is használjuk mindennapi klinikai munkánk során, úgy éreztem, hogy sikerült a hallgatóságot is meggyőznünk, hogy kiváló antihisztamin van a kezükben, ami – ahogy a főcímben mottóként is szerepelt – végigkísérheti allergiás betegek útját kisgyermekkoról egy életen át.

#### Irodalom:

- Hellings PW, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1–7.
- Menditto E, et al. Adherence to treatment in allergic rhinitis using mobile technology. *The MASK Study*. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(4):442–460.
- Mösgeles R, et al. Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria: an Asia-Pacific consensus statement. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(1):56–66.
- Okubo K, et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(3):294–301.
- Zuberbier T, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO urticaria guidelines. *Allergy*. 2018;73:1393–1414.
- Church MK, Labeaga L. Bilastine: a new H1 -antihistamine with an optimal profile for uposing in urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(9):1447–1452.
- Antonijoo R, et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:129–136.
- Al-Khaled N, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64:123–148.
- Church MK, et al. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:1–8.
- Meltzer EI. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:45–53.
- Vozmediano V, et al. Model Informed Pediatric Development Applied to Bilastine: Ontogenic PK Model Development, Dose Selection for First Time in Children and PK Study Design. *Pharm Res*. 2017;34(12):2720–2734.
- 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.