

XVIII. Nemzetközi Allergológiai és Klinikai Immunológiai Kongresszus

2003. szeptember 7–12., Vancouver

A kétévente megrendezett Nemzetközi Allergológiai Kongresszus (ICACI, WAO) mindig több ezer résztvevőt vonz a világ számos országából; ez évben Kanada egyik legszebb városában, a Sziklás-hegység lábainál találkoztak az allergológia – számos szakmát képviselő – művelői. Az ötnapos találkozón kora reggeltől késő estig folyamatosan, párhuzamosan zajlottak az események. Néhány – talán szélesebb érdeklődésre igényt tartó – fontosabb információt csokorba gyűjtöttem azoknak az üléseknek az anyagából, amelyekre eljutottam.

A kongresszuson visszatérő témaként szerepelt az allergiás betegségek kialakulásának háttere, lehetséges okai, az immunológiai tolerancia mechanizmusa, valamint az a problémakör, hogy mi szabja meg azt, ki lesz allergiás beteg és ki nem. *HayGlass* (Kanada) feltevése szerint nem alakul ki allergiás betegség, ha nincs kellő antigénterhelés, ha az illetőnek az allergiás betegségek iránt nincs válaszkészsége (non-responder), illetve megfelelő védekezőmechanizmusok esetén. A válaszkészség genetikai hátterű, de az immunológiai tolerancia kialakulása is hasonló eredménnyel jár. A nem allergiás, egészséges ember az allergiás beteg által antigénként felismert molekulákat nem kezeli idegen anyagként;

ebben fontos szerepet játszhat a T-sejtek triptofán-anyagcseréje. Az is elképzelhető, hogy az antigéneket minden szervezet felismeri és immunológiai válasszal reagál, de egészségeseknél a védekezőreakciók kivédik az allergiás betegség kialakulását. Az egészséges immunrendszert a Th₁/Th₂ egyensúly, a szabályozó T-sejtek és citokinek (IL-10, TGF-β) megfelelő jelenléte és működése jellemzi. *Paul* szerint a Th₂-válasz szabályozásának és működésének megértése elmarad a Th₁-válaszé mögött. Érdekes adat, hogy a kis antigénkoncentráció és -terhelés az allergiás Th₂-es, míg a nagy antigénterhelés Th₁-es választ indukál. Az éretlen T-sejteket a szabályozás interferon-γ (IFN-γ), IL-12 és IL-4 citokinek segítségével, valamint a T-sejt-receptorokon (TCR) keresztül befolyásolja egyik vagy másik irányba. Ezt eddig úgy értelmeltük, hogy az élet korai éveiben kiállott fertőzések a Th₁-es, azaz nem allergiás válaszképződést indukálják,

míg az élet korai éveiben a kis antigénterheléstől (primer prevenció) azt vártuk, hogy gátolja a szenzitizáció kialakulását. *Custovic* és *Platts-Mills* – színházi produkciókat idéző, előre megrendezett vitája arról, hogy vegyünk-e gyermekeinknek macskát vagy öljük meg azt – számos tekintetben csak elbizonytalanította az amúgy is ellentmondásokkal tarkított véleményünket az antigénterhelésről. Mint kiderült, a macskaantigén is mindenütt előfordul, még a macskát sohasem látott otthonokban és helyiségekben is. Az antigénterhelés egyenesen arányos a szenzitizáció mértékével, de a szenzitizáció már nem arányos egyenes mértékben az allergiás betegség manifesztációjával. Macskaantigénre érzékeny aktív beteg esetében a macskát az érintett személy környezetéből el kell távolítani, ebben egyet lehet érteni. Azonban fiatal életkorban nagymérvű – bármilyen, akár macska eredetű – antigénterhelés hatására, mint azt *Paul* professzor is kifejtette, tolerancia, védekezőmechanizmusok, illetve szabályozórendszerek léphetnek működésbe, ezek következtében nem alakul ki a Th₂-es válasz. A kérdés – korai antigénterhelés vagy prevenció és antigénkerülés – még nem dőlt el. A terhelés hatásait tízéves kor felett is meg kell majd vizsgálni, mivel az eddig vizsgált betegcsoportban 10 éves kor körül a szenzitizáció és a manifesztáció eddig ismert arányai – minden tényező ellenére – ismét kialakulnak.

Luster szerint asthmában a korai T-sejt-akkumulációt a légutakban a leukotrién B₄ (LTB₄) generálja. Amint megfigyelhető, számos előadó kifejezetten nagy hangsúlyt fektetett a T-sejtek és a T-sejtes válasz szabályozásának kérdésére. *Kay* a szabályozó citokinek szerepére irányította a figyelmet, e szerint a Th₁-es választ az IL-13, a Th₂-est az IL-4, míg a szabályozó T-sejtek aktiválását az IL-10 és a TGF-β generálják. Krónikus infekciókban és immunterápia után e citokinek magasabb koncentrációját figyelték meg a szérumban. A szabályozó T-sejtek és citokinek fontos szerepet játszhatnak abban, hogy a T-sejtes válasz milyen irányú és hatású lesz. A TGF-β – többek között – felelős a szöveti homeostasis fenntartásáért, ezért gyulladásban és szövetkárosodás esetén nagyobb mennyiségben szabadul fel. Egyik legfőbb forrása az eozinofil sejt; a fibroblastok működésének befolyásolásán keresztül a tenascin képződését és lerakódását irányítja. Az extracelluláris mátrixban lévő protein, a tenascin példá-

Korai
antigénterhelés
vagy prevenció
és antigén-
kerülés?
A kérdés még
nem dőlt el.

Levelezési cím: dr. Hirschberg Andor, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Fül-Orr-Gégészeti Klinika, 1083 Budapest, Szigony u. 36.

ul asthmában és orrpolyposisban is felszaporodik, ez az alaphártya megvastagodásával és fibrosissal állhat összefüggésben. A tenascin mennyisége és az eozinofil sejtek száma jó korrelációt mutat asthmában. Az eozinofil sejtes infiltrációval járó felső légúti gyulladásos betegségekben – asthma, orrpolyposis – és például eozinofil sejtes infiltráló oesophagitis és/vagy gastritisben jótékony hatású lehet az anti-IL-5-terápia: csökkenti a TGF- β -expressziót és a tenascin, valamint más extracelluláris mátrixfehérje képződését. Humán vizsgálatok során végzett intravenás anti-IL-5- (mepolisumab-) kezeléssel is beszámoltak, szteroidrezisztens hypereozinophiliával járó kórképekben, ahol a szérum eozinofilsejt-száma és a tenascinszint szignifikáns mértékben csökkent. Igen figyelemre méltó és ennek kapcsán említést érdemel az eozinofil sejtes infiltráló oesophagitis; ismeretlen eredetű dysphagia kapcsán kell gondolni rá, fennállása hisztológiai mintavétel során bizonyítható. Terápiarezisztens esetekben eredményesnek bizonyult az anti-IL-5-kezelés.

A különböző hypereozinophiliás szindrómák IgE-mediált és nem IgE-mediált formáiról külön plenáris ülés keretein belül hallhattunk. A mechanizmusok vizsgálatára igen alkalmas a – más területeken is sikerrel alkalmazott – génkiütött egérmodell, amelyben az egyes tényezők szerepe ovalbuminnal (OVA) provokált légúti gyulladásban vizsgálható. Az eotaxin- és IL-5-hiányos egérben ovalbuminprovokációt követően külön-külön is jelentős mértékben csökkent az eozinofilsejt-szám, de teljes hiány csak az eotaxin/IL-5 kétszeresen génkiütött egérben alakult ki. A további vizsgálatok azt is kimutatták, hogy ezekben az egerekben nincsen IL-13, és csökken az eozinofil sejtek eotaxinreceptorának (CCR₃) expressziója. Ebből következően, mindkét kemokin alapvető szerepet játszik az eozinofil sejtek vándorlásában és disztribúciójában; az eotaxin működése IL-13-dependens lehet.

A Pharmacia Allergy Research Foundation 2003. évi díját egy fiatal kutató, *Gesine Hansen* kapta, aki a díjnyerést követően igen értékes előadást tartott. Hipotézise szerint az allergiás betegségek a Th₁/Th₂ egyensúly helyes beállításával, illetve korrekációjával gyógyíthatók. Vizsgálati modelljében ovalbuminnal kezelt egerek légúti hiperreaktivitását mérte teljes test-pletizmográf-fal, allergénprovokáció után. Eredményei szerint a már kialakult Th₂-es válasz megfordítása veszélyes és nem lehetséges. A kísérletes modellben a szabályozó T-sejtek (T_{reg}) és termékei (IL-10, TGF- β) azonban kivédtek az antigén kiváltotta reakciókat. Jelenleg a T_{reg}-sejtek és a szabályozó citokinek termelődését indukáló immunizációs módszerrel dolgozik. Valószínűleg a krónikus, illetve ismételt fertőzésekben kialakuló Th₁-es válasz a szabályozómechanizmusok beindításával védi ki az allergiás betegségek manifesztációját.

Az orrpolyposis patogenezisében *Bachert* szerint fontosabbak a *Staphylococcus aureus* enterotoxin szuperantigénjei (SAE) által generált helyi folyamatok (helyi, szöveti IgE-termelés, eosinophil influx) és a hypereozinophilia, mint a gombaantigének. Összefüggést talált a szöveti össz-IgE, a multiklonális specifikus

IgE mennyisége, az asthma és az ASA-szindróma (acetilsalicilsav-intolerancia), valamint a *Staphylococcus aureus* enterotoxin szuperantigénjei elleni specifikus IgE mennyisége között, azaz a légúti gyulladás mértékével. Ponikau elméletét egyelőre többen támogatják; szerintük orrpolyposisban és a krónikus rhinosinuszitis bizonyos formáiban a minden orrváladékban jelen lévő gombaantigének ellen indul meg a légúti hypereozinophiliás gyulladás, ahol e sejtek szisztémásan, már a keringésben aktiválódnak és orientálódnak.

A *Ponikau* és munkatársai által jónak véleményezett helyi antimycoticus kezelés értékét *Dyke* a nasalis sós öblítéssel tartja egyenértékűnek, és hiányolja a placebo csoportot. Szerinte a sinusitis terápiájának legtöbb összetevőjének alkalmazása bizonyítékokkal nincs alátámasztva. Sinusitisben egyes adatok alapján jótékony hatásúak a nasalis szteroidok, de véleménye szerint ez inkább az (allergiás) rhinitis tüneteinek javításán alapul, semmint a specifikus sinusitis tüneteinek befolyásolásán. Ezen a területen több, jól tervezett, a sinusitis definícióját jobban figyelembe vevő vizsgálat szükséges. Krónikus rhinosinuszitisben az antibiotikus terápia szerepe tisztázatlan, az FDA nem regisztrálta eddig egyetlen formáját sem.

Cauwenberge az allergiás/nem allergiás rhinitis területén 1994-től napjainkig napvilágot látott állásfoglalásokat és ajánlásokat elemezte, és részben kritikai véleményt fogalmazott meg. Szerinte ezek az állásfoglalások mindenképpen szükségesek; elsősorban a háziorvosoknak készülnek, de a szakorvosok munkáját is segítik. A nemzetközi összehasonlító vizsgálat azt mutatta ki, hogy a háziorvosok betegei közül az ajánlások alapján kezelték tüneteiket és életminőségük szignifikáns mértékben jobban javultak, mint az ajánlásoktól függetlenül kezelték. Az állásfoglalások közül a legtöbb fontos feltételnek az ARIA dokumentum (Allergic Rhinitis and Impact on Asthma) felel meg.

Meltzer kétórás szimpózium keretében helyzetképet adott az allergiás rhinitis mai kezeléséről. Többé nem indokolt első generációs antihisztamin rendelése (egy-két kivételtől eltekintve); az újabb generációs antihisztaminok azonban sok tekintetben nem egyformák. A legutóbb megjelent molekulák – desloratadin, fexofenadin, levocetirizin – antiphlogisticus hatásúak is, gyorsabban hatnak és elődeikhez képest javítják a gátolt orrlégzést. Kiemelte, hogy a fexofenadin szupraterápiás dózisban sem szedatív. A nasalis szteroidok hatása már órákon belül tapasztalható, a teljes hatékonyság kialakulásához azonban tényleg több idő szükséges. Sokszor viszonylag kis dózis is elegendő, az előírásokban javasolt adag növelése már nem jár együtt a hatás növekedésével. A rhinitis medicamentosa kezelésében tapasztalható eredményesség mechanizmusa nem ismert.

A kezelési szokásokban különbségek mutatkoznak földrészenként és országonként, például az Amerikai Egyesült Államokban az orális terápia a népszerűbb.

Krónikus
rhinosinuszitisben
az antibiotikus
terápia szerepe
tisztázatlan.

Allergiás rhinitisben gyűlik a tapasztalat az antileukotrién-kezelésről; a professzor szerint elsősorban perzisztáló nasalis congestióval járó esetekben jön szóba, legtöbbször kiegészítő, additív formában. A placebónál biztos, hogy szignifikáns mértékben hatékonyabb; kérdés, hogy milyen előnyöket nyújtanak majd a kombinációk.

Az egyesült, egységes légút fogalmat már széles körben elfogadták.

Az anti-IgE-terápia hatékonyságáról főleg az asthma kezelése területén hallhattunk többit.

Újdonság az anti IL-5-kezelés klinikai próbáinak egyre szélesebb körű alkalmazása.

Az előző évekhez hasonlóan ismét több ülés témájaként szerepelt a felső és alsó légutak kapcsolata, illetve egysége, valamint a közös kezelési stratégia szükségessége. Az *egyesült, egységes légút* – vagy más megfogalmazásban a krónikus respiratorikus gyulladás szindróma (chronic respiratory inflammation syndrome) – fogal-

mat már széles körben elfogadták és alkalmazzák. Az asthma exacerbációjában az egyik legfontosabb rizikófaktor vírusinfekció esetén az allergiás rhinitis, illetve a nasalis eosinophilia. Vírusinfekció esetén kifejezettebb reakciókat tapasztalhatunk allergiás rhinitisben; több eozinofil sejt figyelhető meg, a hisztaminfelszabadulás fokozott, bronchialis allergénprovokációt követően kifejezettebb a késői fázis, a normális IFN- γ -válasz IL-5 irányba tolódik el. Fentiek miatt allergiás rhinitises betegnél vírusinfekció esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki alsó légúti gyulladás.

A Vancouver downtown, a Stanley park, a Vancouver sziget, a környező hegyek (Grouse Mountain) és persze a Sziklás-hegység látványai egészítették ki a tudományos programot azok számára, akik lehetőséget találtak e csodálatos helyek megtekintésére.

Két év múlva München, 2007-ben pedig Bangkok lesz a WAO Kongresszus házigazdája.

dr. Hirschberg Andor



KONGRESSZUSI ELŐZETES

A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XVII. KONGRESSZUSA

Időpont: 2004. április 22-25.

Helyszín: Club Tihany, 8237 Tihany, Rév u. 3.

Szervező: Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centruma és az Alapítvány a cukorbetegéért

A kongresszus a háziorvos, belgyógyász, gyermekgyógyász, kardiológus, nefrológus, neurológus, szemész, sebész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvosok és szakdolgozók számára hivatalos, pontszerző továbbképző oktatási program.

A *Magyar Diabetes Társaság diabetológus orvosa* cím megszerzéséhez is elismert továbbképzésnek számít.

A kongresszusra előadások (posztterek) jelenthető be az experimentális és klinikai diabetológia témaköréből. (Határterületi kérdéseket érintő témákat is szívesen lát a szervezőbizottság.)

Beküldési határidő: 2003. december 1.

Regisztrálási határidő: 2004. április 1. Ezt követően már csak helyszíni regisztrációra nyílik lehetőség.

Felvilágosítás:

dr. Jermendy György, a Magyar Diabetes Társaság elnöke; Bajcsy-Zsilinszky Kórház, 1106 Budapest, Maglódi út 89-91. Telefon/fax: (1) 260-7619. E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

dr. Vándorfi Győző, a helyi szervezőbizottság elnöke; 8200 Veszprém, Komakút tér 1. Telefon: (88) 406-354, fax: (88) 401-135, e-mail: vandorfi@sednet.hu

Kongresszusi Iroda: Fourmed Kft., Gyógyház; 8200 Veszprém, Ádám I. u. 1. Telefon: (88) 421-217, fax: (88) 442-763.

PR-menedzser: *Németh Edit*

Regisztráció, szállás, étkezés: *Novotny Júlia*

Telefon/fax: (88) 574-301.