

Még mindig viszket? – Egy új, második generációs antihisztamin, a rupatadin hatása különböző viszketéssel járó állapotokban

DR. MEZEI GYÖRGYI

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bár az allergiák a civilizációs betegségek széles körben ismert csoportjait alkotják, a legtöbb beteg még mindig „alulkezelt”. Mivel urticariában és rhinitis allergicában a hisztamint tartják a legfontosabb mediátornak, a leggyakrabban használt gyógyszerek a hisztamin H1-es receptorán ható antihisztaminok. A jelenleg rendelkezésre álló antihisztaminok hatásaiban és biztonságossági profiljában figyelemre méltó különbségek vannak. Érdekes megismerni a rupatadin, a hazai piacra újonnan bekerült antihisztamin tulajdonságaival, annál is inkább, mivel az Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) dokumentum¹ kíváncsún tartja, hogy az antihisztaminok a hisztaminreceptoron kifejtett hatásokon kívül további tulajdonságokkal is rendelkezzenek.



BŐRÉRINTETTSÉG

A viszketés nagyon tartós érzés, mely vakarózást is kivált. Akut formájában a gazdaszervezetet segíti, hogy az a 2-es típusú immunválasz segítségével megszabaduljon az ektoparazitáktól, toxi-

noktól, valamint az ártalmas környezeti stimulusoktól. Krónikus formájában a viszketés általában kórjelző, nagyon sokféle betegség állhat a háttérben.

A krónikus vakarózással járó viszketés a 2-es típusú immunválasz viselkedésben

megnyilvánuló formája. Nagyon kellemetlen kórképekben jelenhet meg, úgymint a gyulladásos bőrbetegségek, például atópiás dermatitis, malignus betegségek (leukaemiák, lymphomák), krónikus vese- és hepatobiliáris betegségek, endokrin za-

varok (hyperthyreosis és diabetes), primer neuropathiák (brachioradiális viszketés, posztherpetikus viszketés). Összességében a lakosság 15%-a szenved viszketéstől.²

A viszketés klasszikusan az IgE-hízósejt-hisztamin tengely mechanizmusával érthető meg, ezért a viszketés kezelésére leggyakrabban antihisztaminokat adunk, bár azok elég sokszor hatástalannak látszanak. Emiatt már régebb óta feltételezték, hogy léteznek hisztamintól független patomechanizmusú viszketések is. Nemrég a viszketés biológiáját tekintve új ismeretek is előtérbe kerültek, elsősorban bőrbetegségekben,³ ezek közt találunk allergiás és nem allergiás eredetűeket is. Figyelemre méltóak a komorbiditásaik is, mint például az allergiás nátha, amelynek az orrvizketés az egyik fő tünete. A biológiai kezelések közül – bizonyos feltételek fennállása esetén – az anti-IgE (omalizumab) már befogadott indikációt jelent a krónikus csalánkiütésben, ha az antihisztaminok nem elegendők.

A krónikus viszketés és kezelése új immunológiai és neurális elemeiről olvashatunk Flower⁴ összefoglalójában, amely elsősorban a nem hisztamin eredetű viszketésérzést keltő utakat segít feltérképezni a gasztrin-releasing peptid, a mas-related G protein-coupled receptor család (Mrgpr) és a nátriuretikus peptid B (Nppb), valamint számos, a viszketést közvetítő citokin receptor, illetve útvonalak leírásával. A viszketés jelentős célpontjának a neuronális IL-4, IL-13, IL-31, TSLP és JAK1 szignált tartják.

Új felfedezés, hogy a neuroimmun tengely Mrgprb2 nevű receptor aktivációja, amely IgE-től független hízósejt-aktivációhoz vezet, viszketést okoz. A precíz mechanizmust célzó vizsgálatoktól az várható, hogy a krónikus csalános betegek számára fontos kezelési célpontot jelölnek ki.⁵

A bőr mechanikai sérülése pedig önmagában is hízósejt-hyperplasiát okoz, és fokozza az étel által kiváltott anafilaxiát.³

Az újabb vizsgálatok szerint a súlyos viszketés és az ebből eredő vakarózás, valamint a károsodott bőrbarrier mint az atópiás dermatitis és ételallergia szoros kapcsolataért felelős tényező került előtérbe.² Az atópiás dermatitis és ételallergia társulásában új endotípust írtak le, amelyre a nem léziós, de viszkető bőrfelszínről vett minta sajátossága hívhatja fel a figyelmet.

A PAF (trombocitaaktiváló faktor) egy lipid mediátor, amely foszfolipáz A2-mediált foszfatidil kolin metabolizmusból származik. A PAF receptorok expressziója és a helyben szintetizálódó PAF elsődlegesen a hízósejtekben és trombocitákban, neutrofilokban, monocitákban, eozinofilokban fordul elő.

A PAF a trombocitaaggregáción kívül a hízósejt-degranulációt is kiváltja, makrofágokat, neutrofilokat eredményez, illetve eozinofil kemotaxiszt és aktivációt von maga után.

Az embereknél az eozinofilokon a PAF-aktivitás két különböző szignálon lehet jelen, végeredményben eozinofil kemotaxiszt vált ki és eozinofil-degranulációt is okoz.

A rupatadin gátolja a PAF és a hisztamin urticariát kiváltó hatását. Ezekben a vizsgálatokban a rupatadin 72 órán át hatott.⁶

AZ AKUT URTICARIA KEZELÉSE

Az akut csalánkiütés okai gyermekkorban többnyire felső légúti vírusfertőzésekhez köthetők. Az étel által kiváltott csalánkiütések sokkal ritkábbak (5,3%), a gyógyszerhiperszenzitivitás is csak a csalánkiütések 5%-áért felelős. Akut urticariával csak kisszámú allergiást diagnosztizálunk. Allergiagyanú esetén néhány allergiánál igen fontosak lehetnek a megerősítő tesztek, ugyanis a pontos diagnózissal elkerülhetjük a téves felcímkézéseket. A nem anafilaxiás csalános epizódok első vonalbeli gyógyszerei a második generációs antihisztaminok. A különböző vonatkozó vizsgálatok során igazolódott a cetirizin hatásossága az egy évnél idősebbeknél, akár csak a levocetirizin (2 év felett), fexofenadin (6 éves kor felett), dezloratadin (1 éves kor felett), és loratadin (2 éves kortól) hatékonysága.

Az anafilaxiával jelentkezők 80%-ának van urticariás rush-ra emlékeztető kiütése. Ha az urticarián kívül még második szervrendszer is érintett, vagy ismert allergénre adott válaszból hypotensio következik be, akkor ezeknek a betegeknek azonnali adrenalininjekciót kell adni. Anafilaxiában az antihisztamin csak második vonalbeli szer lehet.

Akut csalánkiütésre emlékeztető állapot a szúnyogcsípés is, amelyet egy érdekes kísérlet során mesterségesen, la-

borban idéztek elő felnőtteknél rupatadin előkezelés előtt és után. Azoknál, akik a csípés előtt rupatadint kaptak, jól mérhető, szignifikáns csökkenést tapasztaltak a szúnyogcsípés kiváltotta bőrjelenségekben.⁷

A KRÓNIKUS URTICARIA KEZELÉSE

A krónikus csalánkiütést nem tekintjük allergiás betegségnek, annak ellenére, hogy a primer patogenetikai esemény a bőr hízósejtjeiből történő hisztaminfelszabadulás.⁷ Rutinszerűen nem ajánlanak vérvételt vagy bőrtesztet sem.⁷ Ha egyáltalán történik vizsgálat krónikus csalánkiütéses betegnél, akkor is „első körben” elegendő a vérkép és a CRP (vagy vérséjtszüllyedés). A betegség aktivitását a csalán és viszketés score-okkal ellenőrzik. A IIb típusú, autoimmun alapú, krónikus spontán csalánkiütés (chronic spontaneous urticaria, CSU) feltérképezésére autológ szérumteszteket lehet végezni. Újabban gyermekek CSU-jában a hamarabb lezajló csalánkiütés prognosztikai tényezője, ha a bazofil aktivációs teszt (BAT) magas CD63-expressziót jelez a bazofilok >1,8%-ánál, vagy a vérképben bazofilhiányt találunk.⁸

Gyermekekben a legtöbb krónikus csalánkiütés spontán lép fel, azaz nem lehet kiváltani például fizikai stimulusokkal (hideggel, napsugárzással, nyomással, kontakt hővel, dermografizmussal vagy vibrációval). Gyermekeknél a krónikus csalánkiütések kisebbik részét, csak 22%-át váltják ki fizikai tényezők.

A csalánkiütés ezen formájában – amellet, hogy kerülni kell az ismert fizikai kiváltó tényezőket – általában nem szedáló antihisztaminokat kell adni naponta. A várható kiváltó tényező behatása előtt célszerű antihisztamint bevenni. Súlyos fizikai urticariában korábban off-label adták az omalizumabot, elsősorban akkor, ha nem megfelelő válasz érkezett az antihisztaminokra (például hideg által kiváltott vagy késői nyomási urticaria esetén).⁸

Felnőttek és kisszámú tinédzser bevonásával végzett négy randomizált vizsgálat során az omalizumabkezelés⁷ igen hatásosnak és biztonságosnak bizonyult súlyos krónikus csalánkiütés esetén (kiseb gyermek nem volt a vizsgáltak között).

A hideg-urticaria társulhat szisztémás tünetekkel is, és akár fatális is válhat (pl. ellenőrzés nélkül, hideg vízben történő úszás esetén). Az ebben a tekintetben nagy kockázatúnak nyilvánítható betegek számára adrenalintartalmú önbőlővő injekciót is felírunk, s ezt sürgősségi önellátás céljából magukkal kell hordaniuk.

A kolinerg urticariában a passzív (meleg fürdő) vagy aktív (terhelési) felmelegedésre fellépő csalán nyújt diagnosztikai támpontot. Ilyenkor az antihisztaminok az első vonalbeli szerek, de ha nem kellően hatásosak, akkor a felnőtteken végzett vizsgálatok alapján előnyösnek mutatózó omalizumab javasolható, bár a szer elhagyásakor a tünetek visszatérnek. Gyermekekkel kapcsolatban még nem közöltek vizsgálati eredményeket.

A KRÓNIKUS CSALÁNKIÜTÉS KEZELÉSÉRŐL SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓK

A gyermekkori krónikus csalánkiütéssel foglalkozó 15 randomizált, kontrollált, az utóbbi tíz évben megjelent vizsgálat⁸ összegzése szerint igen hatásos és biztonságos a levocetirizin, a rupatadin, a dezloratadin és a bilasztin is.

A gyermekeknél sajnos hiányoznak a felnőtteknél sikerrel alkalmazott, nagy dózisu második generációs antihisztamin-kezelés hatásait igazoló vizsgálatok. Egyes tekintélyes szervezetek a gyermekeknél is ajánlanak fokozatos dózisemelést, ha a normál antihisztamin dózisok nem elegendők: lépcsőzetesen akár négyszeres dóziskig is emelik a második generációs antihisztaminok napi adagjait.⁸ Minden összefoglaló megjelöli, hogy 12 év alattiaknak csupán a normál dózisu antihisztamin nem jelent off-label alkalmazást, de a felnőtt rhinitises vizsgálatok gyermekekre történő extrapolációja alapján⁸ szükség esetén javasolhatóan tartják a megemelt dózisokat.

2019-ben egy olasz szakértő gárda tollából jelent meg a krónikus urticaria diagnózisára, kezelésére vonatkozó ajánlás.¹⁰ Első vonalban kéthetes második generációs antihisztamin-kezelést ajánlanak standard dózisban, s ha nincs kellő eredmény, akkor második vonalban a 12 év alattiaknál dózisemelést javasolnak (off-label) akár négyszeres dózissal, míg 12 év felettieknek a második generációs

antihisztaminok és omalizumab kombináció adását tartják indokoltnak.

Ha a tünetek elviselhetetlenek, vagy 6 hét alatt sem érhető el megfelelő tüneti kontroll, harmadik vonalban 12 év alatt második generációs antihisztamin + leukotrién-antagonista kezelés, míg 6 éves kor felett omalizumab vagy ciklosporin-A jön szóba off-label.

12 év felett csak harmadik vonalban emelik az antihisztamin dózist, vagy második generációs antihisztamin kombinálnak leukotriénnel, illetve ciklosporin-A-t adnak – az utóbbi két lehetőség off-label.

| Gyermekeknél a krónikus csalánkiütések kisebbik részét, csak 22%-át váltják ki fizikai tényezők.

Kiemelik, hogy az új antihisztaminok bevezetésével jobban kontrollálhatóvá vált a CSU, valamint azt is, hogy a rupatadinnak magas affinitása van a H1 receptoron kívül a trombocitaaktiváló faktorhoz is. Az utóbbi hatásos mediátor a hiperszenzitivitási allergiás reakciókban, bár a rupatadinhatás független is lehet a trombocitaaktiváló faktortól.¹¹

A RUPATADIN HATÁSOSSÁGA GYERMEKEK KRÓNIKUS CSALÁNKIÜTÉSÉNEK KEZELÉSÉRE

A közvetlen összehasonlító vizsgálatokban a viszketés csillapítása tekintetében a rupatadin volt fölényben a dezloratadinhoz képest.¹² Ebben a krónikus spontán csalánkiütést vizsgáló fázis III-as vizsgálatban a hat hétig tartó rupatadinkezelés alatt szignifikánsan csökkent a viszketés (–56,8%), míg a placebónál –33,4%-ot, és a dezloratadinnál –46,7%-ot változott (nem szignifikánsan) a viszketés score-ja. Ebben a vizsgálatban magyar gyermekek bevonásával magyar vizsgálok is részt vettek.

A rupatadin a viszketésen kívül az urticaria másik fő tünetének, a csalángöbnek a számát illetően is hatásosnak bizonyult (viszketés + csalángöb mérése

Urticaria Aktivitási Score⁷ segítségével). Ennek (UAS7) alapján a 6 hétig tartó kezelés során az átlagos legnagyobb változás placebóhoz képest a rupatadin esetében történt, abszolút értékben és százalékosan is (–55,8%), ezt a dezloratadin placebóval szembeni változása követte (–48,4%). Mindkét antihisztamin UAS7 score-ja szignifikánsan csökkent.

A 25 kg testsúly feletti, krónikus urticariás gyermekcsoportba tartozókat napi 5 ml-nyi rupatadinnal kezelték, az UAS7 százalékos változása statisztikailag szignifikáns volt a placebóhoz képest, de a dezloratadin–placebo összevetésben nem bizonyult annak. Bár a 2,5 ml-es dózist kapó, 25 kg alatti testsúlyú kisgyermekek csoportjában nem volt szignifikáns a változás, a rupatadin és a dezloratadin csoport fölényt mutatott a placebóhoz képest.

Ami a rupatadin biztonságosságát illeti, a rupatadin biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult 2–11 évesek krónikus spontán urticariájában. Biztonságossági profilja a placebóhoz hasonló.¹²

A RUPATADIN ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁSA CSU-BAN

Urticariás gyermekeknél, 6 hetes kezelés után¹² a rupatadin jelentősen javítja az életminőséget, és a dezloratadinnak is szignifikáns ez a hatása.

Az életminőséget a validált Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) segítségével mérték ≥ 4 évnél idősebbeknél. A kérdőívet a résztvevők kiinduláskor és a kezelés végén is kitöltötték. A kérdőív értékelésénél a két időpont közötti különbséget vették figyelembe.

A következő hat domént értékelték: tünetek és észlelések, napi aktivitás, iskolai/szünidei aktivitások, személyes kapcsolatok, alvás és kezelés. A kezelési csoportokban a záró- és a kiindulási vizit alkalmával mind a hat domént összehasonlították. A rupatadin és a dezloratadin CDLQI pontjai magasabbak voltak, mint a placebóé.

AZ ALLERGIÁS NÁTHA KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (EAACI) ajánlása¹³ a gyermekkori allergiás nátha ke-

zelésére – a tüneteket fokozó tényezők elkerülésén kívül – minden súlyossági lépcsőben alapos, sós vízzel történő orröblítést javasol. Tüneti szerként az első lépcsőben lokális vagy *per os* antihisztamin-kezelést ajánlanak. Szezonális rhinitisben a szezonális tünetek megjelenése előtt 2 héttel javasolják a tüneti kezelés indítását. A gyermekek jobban tolerálják az orális antihisztamint, mint a nazális, bár az intranazális antihisztamin gyorsabb hatású, mint a szisztémás. Hazánkban azonban csak a 6 év fölöttiek számára áll rendelkezésre ez a lokális forma.

Ha a tünetek két hét kezelés után sem javultak, a diagnózis újragondolása javasolt.

Ha a két év alatti allergiás náthás gyermek egy hét alatt nem reagál a *per os* antihisztaminra, a diagnózist szintén újra kell gondolni. Ha a tünetek kifejezettek, napi egyszeri nazális szteroidkezeléssel lehet próbálkozni. Érdeemes elmondani a szülőknek, hogy a nazális szteroidtól 5–7 napos kezelés után várható csak teljes hatás. Végül, ha ez sem elég, fokozatosan kombinálható a nazális szteroid + antihisztamin + leukotrién-antagonista kezelés.¹³

A RUPATADIN HATÁSAI ALLERGIÁS RHINITISBEN, ILLETVE ALLERGIÁS NÁTHÁS GYERMEKEKNÉL

A hízósejt korai aktivációs fázisában a hisztaminon és számos más mediátoron kívül a trombocitaaktiváló faktor (PAF) is felszabadul. Sőt, az allergiás reakció késői fázisában (azaz a sejtes beszűrődés időszakában) az eozinofilokból, monocitákból felszabaduló PAF-nak is lehet szerepe a tünetek kiváltásában. A legtöbb PAF-vizsgálat anafilaxiával foglalkozó tanulmányból származik. Mivel aszthmában és allergiás náthában is lehet szerepe a PAF-nak, megvizsgálták a rupatadinkezelés hatását a PAF által kiváltott orrdugulás és orrtérfogát-változásban, és kiderült, hogy a levocetirizinnel és placebóval szemben a rupatadin gátolja ezeket a PAF-hatásokat.⁶

A Rupatadine (orális oldat 1 mg/ml) 4 hetes alkalmazás után javítja gyermekeknél az allergiás rhinitises tüneteket.¹⁴

Egy 6 hetes vizsgálatban kimutatták, hogy a rupatadin javítja az egyes tüneteket a 6–11 évesek perzisztáló allergiás náthájában. Hathetes kezelés után statisztikailag szignifikáns különbség volt a rupatadin és a placebo között az orrfolyást, orrviszketést és/vagy fülviszketést illetően. Huszonnyolc és 42 napos követés után elmondható, hogy megmaradt a placebóval való összehasonlításban tapasztalt statisztikai különbség.¹⁵

| Ha a tünetek két hét kezelés után sem javultak, a diagnózis újragondolása javasolt.

A RUPATADIN BIZTONSÁGOSÁGA GYERMEKEKNÉL

Az adverz reakciók aránya rupatadinnal kezelt gyermekeknél alacsonyabb, mint a felnőtteknél.^{11,16} A rupatadint a placebohoz hasonlóan jól tolerálták a gyermekek. A leggyakoribb adverz reakció a fejfájás volt (1,36% a 25 kg alatti, illetve 2,52% a 25 kg feletti súlyú gyermekeknél). A fejfájás előfordulása a placeboban tapasztalathoz (1,61%) hasonló volt. Nem volt a gyógyszereszedéssel kapcsolatos súlyos nem várt esemény. A rupatadint kapó összes vizsgált, kb. 6000 beteg EKG-ját tekintve nem volt eltérés a QTc-t illetően sem. Aluszékonyságot csak a rupatadint szedő nagyobb gyermekeknél észleltek (1,26%-nál), a kicsiknél nem.^{11,16}

ÖSSZEFOGLALÁS

A felnőttek a rupatadint 10 mg-os tabletta formájában, napi egyszer alkalmazzák, étkezéskor vagy attól eltérő időpontban. A gyermekek számára a rupatadin laktózt nem tartalmazó, banán ízű, 1 mg/ml-es orális oldat formájában került forgalomba az allergiás rhinitis tüneti kezelésére, illetve urticariában is alkalmazható 2–11 éveseknél. Az orális oldat dozírozása 25 kg-os testsúly és afölött 5 ml (5 mg rupatadin), 10–25 kg közötti súlyúaknak ugyanebből az oldatból 2,5 ml (2,5 mg rupatadin) adható.

Irodalom:

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466.
2. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, et al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as unique endotype. *Sci Transl Med*. 2019;11(480) <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav2685>.
3. Leyva-Castilla J-M, Galand C, Kam C, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion. *Immunity*. 2019;50:1–14.
4. Flower E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immun system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):158–165.
5. Yang TB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:353–360.
6. Munoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):43. doi: 10.1186/1710-1492-9-43.
7. Karppinen A. Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26:919–922. Doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04543.x
8. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1152–1161.
9. Church MK, Weller K, Stock P. Chronic spontaneous urticaria in children; itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;21:1–8.
10. Caffarelli et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>.
11. Mullol J, Bousquet C, Canonica GW, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy*. 2015;70:1–24.
12. Potter P, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:55–61.
13. Roberts G, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
14. Izquierdo I, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(20):2.
15. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):144–150.
16. Santamaría E, Izquierdo I, Valle M, Vermeulen J, Potter P. Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: A safety, open-label, prospective study. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018;11:225–231.