

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikai (igazgató: Nagy Endre dr. egyetemi tanár) közleménye*

## Krónikus alimentaris urticaria kezelése Zaditennel

M É S Z Á R O S C S I L L A D R., D E B R E C Z E N I M A R G I T D R. és R E M E N Y I K É V A D R.

**Összefoglalás:** A szerzők 24 krónikus alimentaris urticariában szenvedő beteget kezeltek Zaditennel. A kezelés előtt és alatt a betegek részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatokban részesültek. Az élelmiszerekkel szembeni túlérzékenységet bőrpróbával és per os provokációval igazolták. 101 napos átlagos kezelési idő alatt a betegek tünet- és panaszmentessé váltak. A kezelés időtartama alatt lényegesen káros mellékhatást nem észleltek.

**Kulcsszavak:** — *krónikus urticaria* — *élelmiszer túlérzékenység* — *Zaditen*

Az „élelmiszer allergia” különböző patomechanizmusok révén kialakuló, igen heterogen betegségsz csoport. *Ring* [9] allergia, idiosyncrasia és intolerancia alapján kialakuló reakciókat különböztet meg. Valamennyi folyamat végeredményeként hisztamin szabadul fel, mely különböző súlyosságú és megjelenési formájú klinikai tüneteket vált ki. A tünetek a sokszerveket, vagy az egész szervezetet érinthetik, ezért néhány urtikától, vagy enyhe hasmenéstől az anaphylaxiás reakcióig fokozódhatnak. A bőrgyógyászati rendeléseken jelentkező krónikus urticariás betegek nagy részénél ételek és/vagy gyógyszerek váltják ki a tüneteket. Előző közleményünkben a  $H_1$ — $H_2$  antagonisták anti-hisztaminok kombinált alkalmazásáról számoltunk be, ez azonban csak az esetek egy részében eredményes [11]. Irodalmi adatok szerint a  $H_2$  antagonisták alkalmazása nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, és egyre több mellékhatást írnak le [1, 3, 6]. Ezért további hatásosabb antihisztamin készítmények bevezetése indokolt.

Az asthma kezelésében és profilaxisában jó eredménnyel alkalmazott Zaditen vagy Ketotifen 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo(4,5) cyclohepta(1,2-b)thiophene 10(9H)-on 1/hydrogen fumarat. A szer hatásmechanizmusát in vitro és in vivo kísérletben vizsgálták [4, 7, 8]. Megállapították, hogy a jó terápiás effektus számos hatás eredőjeként alakul ki. Ezek közül a legfontosabbak a következők: 1. antihisztamin ( $H_1$  receptor antagonisták), 2. anti-serotonin, 3. anti-acethylcholin, 4. anti-SRS hatás, 5. Kalcium felvétel gátlása, 6. leukotriének gátlása, 7. prostaglandinok gátlása, 8. trombocita aktiváló hatás gátlása. 9. bétareceptor blokkoló hatás gátlása [2]. A Zaditen tablettá 1 mg hatóanyagot tartalmaz. Szokásos adagja  $2 \times 1$  mg naponta. Kipróbálását 1985—1986. évben végeztük a Sandoz cég felkérésére. A szert megfelelő mennyiségben a gyártó cég bocsátotta rendelkezésünkre.

A beteg kiválasztásánál a gyár által megszabott szigorú feltételek szerint jártunk el. A kísérletben önként vállalkozó 14 éven felüli férfiak és nők vehettek részt, akiken az élelmiszerekkel szembeni túlérzékenységet bőrpróbával, vagy

per os provokációval igazoltuk. Az alapbetegségen kívül más megbetegedésben nem szenvedtek és vállalták az ellenőrző vizsgálatokon való pontos megjelölését.

#### *Anyag és módszer*

A végleges kiértékelés 24 krónikus alimentaris urticariában szenvedő betegre vonatkozik.

A betegek nem szerinti megoszlása: férfi 12, nő 12.

Átlagéletkor: 24,2 év (14—53 év között).

Átlagos kezelési idő: 101 nap (28—336 nap között).

*Anamnézis:* a kezelés előtt valamennyi betegről részletes egyéni és családi anamnézist vettünk fel.

*Klinikai vizsgálatok:* bőrgyógyászati, belgyógyászati vizsgálat, gócvizsgálat.

*Laboratóriumi vizsgálatok:* Gyomor aciditási viszonyokat fractionált próbareggeli, vagy acidotest segítségével vizsgáltuk. Széklet parazita vizsgálatokat a Kőjál Laboratóriuma végezte.

Az élelmiszerekkel szembeni érzékenységet Bencard ételallergenekkel prick próbával, illetve per os provokációval igazoltuk.

A kezelés megkezdése előtt, a kezelés 10. hetében, hosszabb kezelés esetén havonta a következő vizsgálatokat végeztük el: Vérvkép: Hgb. Htc., fvs, thrombocyta, kvalitatív vérvkép, We., Szérum: urea, kreatinin, GOT, GPT, gamma GT, alkalikus foszfatáz, total bilirubin, húgysav, serum cholesterin, vércukor. Immunglobulinok: IgG, IgA, IgE, IgM. Vizelet: fehérje, genny, cukor, üledék,  $\mu$ bg.

A betegek klinikai és laboratóriumi leleteit vizsgálati lapokon rögzítettük. A klinikai tünetek súlyosságát 0—3 ponttal jelöltük (score).

#### *Eredmények*

*Anamnézis:* Két beteg családjában szerepelt allergiás megbetegedés. Az egyéni anamnézisben 3 esetben gyógyszerallergia, egy esetben rovarcsípéssel szembeni érzékenység fordult elő. Atopiás megbetegedésekben szenvedőket nem vontunk be a kipróbálásba. Valamennyi beteg több, mint 4 hete fennálló, étkezéssel összefüggésbe hozható, eddigi kezelésre nem javuló csalánkiütésről számolt be.

*Klinikai vizsgálatok:* Bőrgyógyászati vizsgálattal valamennyi betegen urticariát, esetenként Quinke ödémát észleltünk. Belgyógyászati fizikális vizsgálat lényeges kóros eltérést nem mutatott.

Gócvizsgálatok során 5 esetben találtunk bakteriális gócot, melyet megfelelő kezelésben részesítettünk.

#### *Laboratóriumi vizsgálatok:*

Gyomor aciditási viszonyok: hyperacid: 7  
hypacid: 5  
normacid: 12 beteg

Széklet parazitológiai vizsgálatok során 1 esetben találtunk *Enterobius vermicularis* pozitivitást, a féregűzést elvégeztük.

*Bőrp próbák:* (Prick test Bencard allergenekkel).

19 betegen kaptunk pozitív reakciót ételallergenekkel:

<i>Allergen</i>	<i>Pozitív reakciók száma</i>
hús	11
tej, tejtermék	8
tojás	6
csokoládé	3
hal	1
összesen:	29

Tíz beteg két allergénnel szemben mutatott pozitív reakciót. Öt beteg bőrpróbája negatív volt, de per os provokációval a következő ételek fogyasztása után jelentkeztek csalánkiütések:

<i>élelmiszer</i>	<i>pozitív reakciók száma</i>
tojás	3
tej, tejtermékek	2

A módszerek között felsorolt laboratóriumi vizsgálatok eredményei kezelés előtt és után a normál értékhatáron belül voltak.

A kvalitatív vérképben az eozinofília 0—12% között volt kezelés előtt. Kezelés alatt 0—4%-ra csökkent.

*Eozinofil fehérvérsejtek változása kezelés alatt*

	$\% \bar{x} \pm se$	$G/1 \bar{x} \pm se$
Kezelés előtt	$3,83 \pm 0,48$	$0,23 \pm 0,03$
Kezelés után	$2,08 \pm 0,22$	$0,14 \pm 0,02$

A csökkenés szignifikáns:  $p < 0,01$

*A Se össz IgE változása kezelés alatt*

	$\bar{x} \pm se$
Kezelés előtt	$190 \pm 36$ kU/l (PRIST)
Kezelés után	$146 \pm 28$ kU/l (PRIST)

A csökkenés nem szignifikáns

Csökcent 15, nem változott 6, emelkedett 3 beteg esetében.

A serum cholesterolin érték a kezelés alatt 7 beteg esetében emelkedett a normál érték felső határáig. A vérvétel azonban ambuláner történt, így előzetes táplálkozási kihágás nem zárható ki.

### *A kezelés eredményének értékelése*

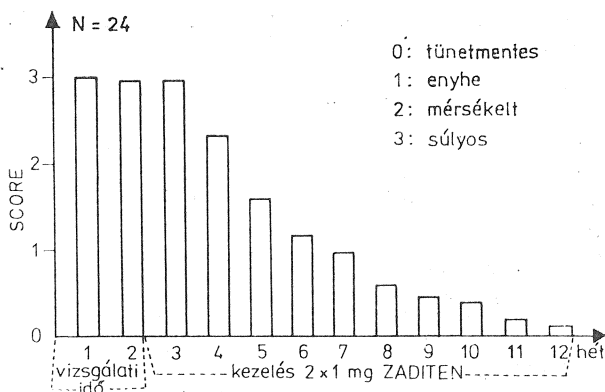
A klinikai tüneteket a bőrtünetek súlyosságától függően 0—3 jelzéssel jelöltük, a kezelés előtt és alatt: 0: tünetmentes, 1: enyhe, 2: mérsékelt, 3: súlyos.

A kezelést a vizsgálatok befejezése után kezdtük el napi  $2 \times 1$  mg ( $2 \times 1$  tb1) Zaditen formájában, az esetek többségében klinikán fekvő betegeken. Lehetőség szerint más gyógyszer adását kerültük. A kezelés alatt a klinikai tüneteket eleinte naponta, majd hetenként ellenőriztük. A betegek feljegyezték, hogy milyen ételek fogyasztása után jelentkeztek kiütések. A vizsgálati periodusban és a kezelés kezdetén szigorú, fehérjeszegény diétát rendeltünk, majd fokozatosan beépítettük a különböző fehérjéket. Legutoljára — tünetmentes állapotban — próbálkoztunk azzal a fehérjével, amivel szemben az érzékenységet bőrpróbával, vagy provokációval igazoltuk. A klinikai tünetek csökkenésének átlagát *táblázatban* tüntettük fel.

A *táblázatból* látható, hogy 2—3 hetes kezelés után lényegesen csökkent a klinikai tünetek súlyossága. Általában 4—6 hetes kezelés után már nem kellett diétát alkalmazni, a betegek tünetmentesek voltak, de csak gyógyszereszedés mellett. 10 hét kontinuális kezelés után próbálkoztunk a gyógyszer kihagyásával, de csak akkor, ha legalább 2 hétig tünetmentes volt a beteg. Ha a kihagyás után recidiva jelentkezett, a kezelést tovább folytattuk.

15 beteg 10 hetes kezelés után gyógyult. 5 betegen a gyógyszer kihagyása után 1—2 hónappal ismét csalánkiütések jelentkeztek, ezek újabb 8—10 hetes kezelésben részesültek. 4 beteg csak több hónapi folyamatos kezelés után vált tartósan tünetmentessé.

code		%
1. rosszabbodott	—	—
2. mérsékelt hatás	4	17
3. jó	7	29
4. kiváló	13	54
	24	100



Klinikai tünetek csökkenésének átlaga Zaditen kezelés alatt

**Mellékhatások:** 6 beteg a kezelés első napjaiban enyhe szedatív hatást érzelt. 3 beteg a kezelés első két hónapjában 2—6 kg-os testsúlygyarapodás következett be, ez azonban a későbbiekben nem emelkedett. Más lényeges káros mellékhatást még több hónapig tartó kezelés alatt sem észleltünk.

### Megbeszélés

A Zaditen jó hatásáról több közlemény számolt be. Eleinte asthma, szénanátha kezelésére használták, később atopiás dermatitiszben és hideg urticariában is hatásosnak találták. Multicentrikus, nagy beteganyagban történő, hosszantartó kezelés során sem észleltek lényeges káros mellékhatást [7, 9, 12].

Az általunk kezelt betegek előzőleg már különböző, hazánkban forgalomba levő antihisztaminikumokat használták — Sandosten, Fenistil, Peritol, Dehistin stb. — eredmény nélkül. A Zaditen hatását valamennyi beteg jobbnak tartotta az előzőeknél. Azon esetekben is, ahol hosszabb kezelésre volt szükség, a betegek gyógyszer szedés mellett, diéta nélkül is tünetmentesek voltak, és ezt előző állapotukhoz képest lényeges javulásnak tekintették.

A kipróbálási periódusban, valamint a tartósabb kezelés alatt észlelt mellékhatások elhanyagolhatóak. A szedatív hatás, csak a kezelés első napjaiban jelentkezett, utána fokozatosan megszűnt. A betegeket munkavégzésükben a gyógyszer szedés nem zavarta. Testsúlynövekedés az első két hónapban jelentkezett, ez azonban a diétás megszorítások feloldásával is magyarázható. Máj, vese, vérképző- és idegrendszeri károsodást nem észleltünk.

Kedvezően ítéltethető meg az eozinofil fehérvérsejtek számának és arányának, valamint a szérum össz IgE szintjének csökkenése.

Tapasztalataink szerint a Zaditen eredményesen alkalmazható a krónikus alimenteris urticaria kezelésében.

IR O D A L O M: 1. *Cook, L. J.* és mtsai.: *Acta Dermato Vener.*, 63, 265, (1983). — 2. *Craps, L. P., Ney, U. M.*: *Sandoz Revue* 11; 2/84. — 3. *Flowers, F. P., Aranjó, O. E., Nieves, C. H.*: *I. J. Derm.*, 25, 224 (1986). — 4. *Frank, A.*: *Sandoz Revue* 1/83. 1. o. — 5. *Fucks, E.*: *Zeitschr. f. Hautkr.*, 59, 211 (1983). — 6. *Illig, L.*: *Hautarzt.*, 36, 57 (1985). — 7. *Macdonald, G. F., Ackermans, F., Plumley, D. L.*: *Excerpta Med.*, 1982. Asia Pacific Congress Series No. 8. pp. 47. — 8. *Martin, U., Römer, D.*: *Arzneimittelforschung*, 28, 770 (1978). — 9. *Okuda, M.*: *Rhinology*, 22, 171 (1984). — 10. *Ring, J.*: *Nahrungsmittelallergie*. Dusteri-Verlag Dr. Karl Feistle München—Deizenhofen 1984. 55. o. — 11. *Remenyik É., Mészáros, Cs., Debreczeni, M.*: *Bőrgyógy. Vener. Szle.*, 61, 73 (1985). — 12. *Widelli, C., Rudelli, G.*: *Curr. Ther. Res.*, 32, 686 (1982).

Érkezett: 1987. II. 27.  
Közlésre elfogadva: 1987. III. 20.

#### Ч. Месарош, М. Дебрецени, Э. Ременник: *Лечение хронической пищевой аллергии Задитеном*

Авторы 24 больных страдающих хронической пищевой аллергией лечили Задитеном. До и во время лечения больные были подвергнуты подробному клиническому и лабораторному обследованию. Сверхчувствительность в отношении пищевых продуктов была подтверждена кожной пробой и оральной провокацией. Во время лечения средней продолжительности 102 дня больные стали свободными от симптомов и жалоб. Во время лечения не наблюдали существенных побочных явлений.

Mészáros, Cs., Debreczeni, M., Remenyik, E.: *Zaditen treatment of chronic alimentary urticaria*

Authors have treated 24 patients suffering from chronic alimentary urticaria by Zaditen. Before and during treatment patients have undergone detailed clinical and laboratory investigations. Hypersensitivity against foodstuffs was proven by skin testing and oral challenge. After 101 days of average treatment patients became symptomless and had no more complaints. There were no significant deleterious side-effects during treatment.

Mészáros, Cs., Debreczeni, M., Remenyik, É.: *Die Therapie der chronischen alimentären Urtikaria mit Zaditen*

Die Autoren behandelten 24 Patienten mit chronischer alimentärer Urtikaria mit Zaditen. Vor und während der Behandlung wurden die Patienten ausführlich klinisch und paraklinisch untersucht. Die Überempfindlichkeit auf Lebensmittel wurde sowohl mit Hilfe von Hautproben als auch durch per os-Provokationen nachgewiesen. Während einer durchschnittlichen 101 tägigen Behandlungszeit wurden die Patienten symptom- und beschwerdefrei. Wesentliche Nebenwirkungen traten in dem Zeitraum nicht auf.

## A klinikapatológiai kvíz megoldása

1. eset: Carcinoma spinocellulare
2. eset: Granuloma annulare