



Denveri képeslap

2015. május 15–20. között Denverben több mint 15 ezren vettek részt az American Thoracic Society kongresszusán, amely a tüdőgyógyász szakma egyik legrangosabb tudományos rendezvénye. A kongresszuson a szokásos három fő témakör – a tüdőgyógyászat, az intenzív terápia és az alvásmedicina – mellett komoly hangsúlyt kaptak a társszakmák is: az allergológia, a magatartástudomány, a kardiológia, a környezetegészségügy, az infektológia és a gyermektüdőgyógyászat. Több mint 100 országból érkeztek a résztvevők, akik rendkívül széles spektrumban és mélységben ismerhették meg a legújabb tudományos eredményeket: közel 400 szekcióban 6000 új kutatási eredményt és esetet mutattak be. Rengeteg új és hasznos információhoz juthattak mindazok, akik a kongresszus online felületén előre megtervezett programjuk szerint járták be az előadótermeket, de azok is, akik a helyszínen találták ki aznapi programjukat, mert akadtak igazi gyöngyszemek. Az alábbiakban ezekből mutatunk be hármat.

Az aszpirin megvéd az emfizémától?

A rendszeres aszpirinszedés lassítja az emfizéma progresszióját, derült ki amerikai kutatók követéses CT-vizsgálatából. Ha ezt az eredményt prospektív vizsgálatokkal is sikerül alátámasztani, akkor az aszpirin lehet az első olyan gyógyszer, ami hat az emfizémára. Korábban számos állatkísérletben igazolták, hogy az endothel károsodásának komoly szerepe van az emfizéma kialakulásában, és humán biopsziás leletekben is megfigyelték az emfizémán belül olyan területeket, ahol roncsolódtak a kapillárisok. Nem világos azonban, hogy ez a teljes alveoláris tér destrukciójának részjelensége, vagy eleve a kapillárisokból indul az egész kórfolyamat. A New York-i Columbia Egyetem Orvosi Központjában Carrie Aaron és munkatársai azt feltételezték, hogy az aszpirin – a vérelmezke-aktiváció gátlása, a gyulladás csökkentése vagy a pulmonális kapillárisok vérátáramlásának javítása révén – gátolhatja az emfizéma kialakulását. Munkájuk a MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) vizsgálat részeként indult, amibe több mint 6000 beteget válogattak be a szubklinikai kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorainak vizsgálatára, de egy idő után leváltak erről, és külön MESA-Lung Study néven foly-

tatták a kutatást. Ebben közel 4500, 45–84 év közötti önkéntest válogattak be, akiknek nem volt kardiovaszkuláris betegségük. 55%-uk a beválogatás időpontjában vagy korábban dohányzott. A vizsgálat kezdetén CT-vel mindenkinél meghatározták az emfizémás tüdőterületek nagyságát (ez átlagosan 2,92% volt), majd a 10 éves követési időszakban még négy CT vizsgálatot végeztek az emfizémás területek növekedésének



A kongresszus helyszíne a Nagy Kék Medvével

dokumentálására. A résztvevők 81%-ánál spirometria is történt. Minden CT-vizsgálat alkalmával feljegyezték a megelőző két hétben bevett gyógyszereket. A résztvevők közül 921 (21%) számolt be arról, hogy hente legalább három alkalommal aszpirint vett be. A 10 éves követés alatt a CT-vel megfigyelt átlagos emfizéma-progresszió 0,86% volt, azonban az aszpirint szedők csoportjában ez 0,36%-kal kisebb volt, mint az aszpirint nem szedőknél (95% CI, -0,63 és -0,09 között; $p=0,008$). A valaha dohányzott résztvevők alcsoportjában ugyanez a különbség 0,37% volt (95% CI, -0,76 és -0,03 között; $p=0,07$). Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási FEV₁/FVC hányadosa 0,7 alatti volt, a progresszió 0,93%-kal volt kisebb aszpirin szedése esetén (95% CI, -1,73 és -0,13 között; $p=0,02$). Bár az eredmények ígéretesek, interpretálásuk mégis óvatosságot igényel, hiszen akik rendszeresen aszpirint szednek, azok általánosságban is racionálisabb döntéseket hoznak az egészségük vonatkozásában, és ezek kapcsán az aszpirin mellett más hatások is érvényesülhetnek.

Aaron CP, et al. Aspirin use and longitudinal progression of percent emphysema on CT: the MESA Lung Study.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: A6354

Új biológiai terápia asztma esetén

Egy új monoklonális antitest, a dupilumab javítja a légzésfunkciót és látványosan csökkenti a súlyos exacerbációk számát asztma esetén, hangzott el a kongresszus egyik teltházás előadásán. A szerzők elmondták, hogy az IL-4 és az IL-13 egyidejű gátlása ígéretes módja lehet az asztma biológiai terápiájának. „A kezelés hatására figyelemre méltó mértékben javultak a légzésfunkciós paraméterek és az exacerbációs ráta, jobban, mint a közelmúltban bevezetett új terápiás módok bármelyikénél. Valószínűleg ezért ilyen nagy az érdeklődés” – mondta *Sally Wenzel*, a munkacsoport vezetője, a University of Pittsburgh professzora. *Wenzel és munkatársai* egy 24 hetes fázis-2b vizsgálatba olyan, nem kontrollált asztmás betegeket vontak be, akik közepes vagy nagy dózísú inhalációs kortikoszteroidot és hosszú hatású béta-agonistát használtak. A 776 beteg 42%-át a magas (>300/μl), 58%-át az alacsony eozinofil sejtszámú (<300/μl) csoportba sorolták, majd a következő kezelési módok valamelyikét alkalmazták: (1) kéthetente 200 vagy 300 mg dupilumab; (2) havonta 200 vagy 300 mg dupilumab; (3) placebo. A betegek átlagéletkora 48,6 év, az átlagos kiindulási FEV₁ értéke 61%, az asztma kontroll kérdőív átlagos kiindulási pontszáma 2,74 volt. Az alacsony eozinofil sejtszámú betegeknél a kéthetente adott 200 vagy 300 mg dupilumab kezelés 12. hetében a FEV₁ javulás legalább 8% volt ($p < 0,001$). A súlyos exacerbációs ráta csökkenése a kéthetenkénti 200 mg dupilumab kezelés hatására 68% ($p < 0,01$), a kéthetenkénti 300 mg dupilumab kezelés esetén 62% ($p < 0,05$) volt. Magas eozinofília mellett a kéthetente adott 200 vagy 300 mg dupilumab keze-

lés 12. hetében a FEV₁ javulás 12–15%, az exacerbációs ráta csökkenése 62–75% volt ($p < 0,05$). Javulást tapasztaltak a havonta adott dupilumab dózisok esetén is.

A kezelésre adott válasz látványos volt a magas eozinofil sejtszámú betegeknél, de egyértelmű javulás mutatkozott alacsony eozinofil sejtszám esetén is. Az eredmények éppen ezért megkérdőjelezik, hogy az eozinofil sejtszám hatékony biomarkerként használható-e a dupilumab kezelés alanyának kiválasztásához. Az eozinofil sejtszám egyszerű biomarker, de a kérdés sokkal inkább az, hogy megfelelő biomarker-e. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy ebben az esetben nem az eozinofil sejtszám a legjobb választás.

A hallgatóság körében a vizsgálati eredmények bemutatása mindezzel együtt is egyértelmű sikert aratott. A kezelés hatására az exacerbációs ráta drámai mértékben csökken, és ez jelentősen csökkenti a kezelés költségeit. Fontos azonban a jövőben a kezelésre jól reagáló betegek pontos fenotípus-pizálása. A következő lépés a kéthetente adott 200 mg dupilumab fázis-3 vizsgálatá lesz.

Wenzel SE, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled asthmatics with baseline eosinophil levels above and below 300 cells/μL.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: A6362

Súlyos asztma magas IL-6 szinttel

A magas IL-6 szinttel társuló asztmát külön asztma-endotípusnak kell tekinteni, amit súlyosabb kórlefoiyás és magas neutrofil sejtszám jellemez, hangsúlyozta egy kaliforniai munkacsoport. Az asztma genetikai rizikófaktoraként már évekkkel ezelőtt azonosították az IL-6 receptor polimorfizmusait, és régóta

ismert az is, hogy súlyos akut asztma esetén a légutakban megemelkedik az IL-6 szintje, azonban meglepően kevesen vizsgálták az IL-6 szerepét krónikus asztmában. Az IL-6 pleiotrop citokin számos olyan biológiai hatással, ami asztmát válthat ki. *Peters és munkatársai* azt vizsgálták, hogyan változik a plazma IL-6 szintje krónikus asztmában, ez összefügg-e az asztma súlyosságával, illetve a Th2-es típusú légúti gyulladással. 267 asztmásnál és 101 egészséges önkéntesnél ELISA technikával mérték a plazma IL-6 szintjét. A normál referenciatartomány 95%-ánál (3,5 pg/ml) magasabb érték esetén a beteget a „magas IL-6” csoportba sorolták. Mérték a vér és a köpet eozinofil sejtszámát, a FENO-t, valamint a köpetben az IL-4, az IL-5 és az IL-13 gén-expresszióra utaló paramétereket. A plazma IL-6 szintje alapján az asztmás betegek 12%-a került a „magas IL-6” csoportba. Ezek a betegek idősebbek voltak, magasabb volt a testtömeg-indexük, rosszabb volt a légzésfunkciójuk, gyakrabban exacerbáltak, rosszabb volt az asztmakontrolljuk és magasabb volt a neutrofil sejtszámuk. A plazma IL-6 szintje nem mutatott összefüggést az eozinofil sejtszámmal, a FENO-val és a Th2-es gyulladásra jellemző citokinekkal.

A magas IL-6 szint tehát az idős, túl+súlyos, rosszul kontrollált asztmásokat jellemzi, akiknek magas a szisztémás neutrofil sejtszámuk. Érdeemes ezeket a betegeket külön alcsoportként kezelni, mert asztmájuk súlyosabb lefoiyású.

Peters MC, et al. „IL-6 high” asthma, a new asthma endotype characterized by severe disease and neutrophilia.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: A3625

Dr. Rónai Zoltán



A denveri Városháza karácsonyi fényekben