

# Beszámoló az American Thoracic Society 2017. évi kongresszusáról a gyermektüdőgyógyász szemével

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

**A**z Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (*American Thoracic Society*, a továbbiakban rövidítve: ATS) 2017. május 19. és 24. között Washingtonban tartotta éves kongresszusát. A rendezvény nemzetköziségére jellemző, hogy 102 országból több mint 17 000 résztvevőt regisztráltak, és 6 710 összefoglalót fogadtak el. Emellett, több mint 500 szekcióban nyolcszáznál is több meghívott szakértő tartott referátumot. Európai viszonyokhoz képest rengeteg, több mint 200(!) kiállító mutatta be legújabb termékeit (marketing ajándékokat viszont egyáltalán nem osztogattak...). Irigykedhetünk amiatt is, hogy az ATS 2016-ban egymagában a Genen-

techtől 160 ezer dollár támogatást kapott. Ennek megfelelően, a kongresszuson sok kutató munkáját tudták különböző kitüntetésekkel elismerni. Nagyon büszkék lehetünk arra, hogy az ATS a „Robert Crapo Memorial Lifetime Achievement Award in Pulmonary Diagnostics” kitüntetésben részesítette a szegedi **Dr. Hantos Zoltán** professzor emeritust.

A kongresszus helyszínéül szolgáló Walter E. Washington Convention Center a főváros szívében, három – egymással föld alatt és fölött is összeköttetésben lévő – hatalmas, modern épületből áll, amelyekben a több mint tizenhétezer résztvevő szinte „elveszett”. Érdekesség, hogy az épületekhez egyáltalán nem tartozik garázs vagy parkoló (ami a zsúfolt belvárosban el sem férne), viszont a nagyobb szállodákból igen gyakori, ingyenes busz összeköttetést biztosítottak.

## Politika és pénzügyek

A tudományos program követhetetlenül sokrétű volt, abból csupán szemezgetni lehet. Ez a kongresszus viszont nemcsak a tudományról, hanem sajnos a politikáról és a pénzügyekről is szólt. Ennek apropóját az szolgáltatta, hogy rövid idővel a konferencia kezdete előtt látott napvilágot a Trump-adminisztráció 2018. évi költségvetés-tervezete, melyből kiderült, hogy 58 milliárd dollárral szánnak kevesebbet az állami kiadásokra, amiből 15 milliárd dollár a népegészségügyet érinti. Az Egyesült Államok központi egészségügyi intézménye a *National Institute of Health*, amely a legmagasabb szintű alapkuta-



tások mellett több száz más kutatócsoportot is szponzorál. Ezen intézet támogatását 5,8 milliárd dollárral tervezik csökkenteni, ami az éves költségvetésük 20%-át jelentené. A másik ilyen nagyon jól működő intézményük az 1970-ben létrehozott Környezetvédelmi Ügynökség (*Environmental Protection Agency*). Munkájuk hatására 1970 és 2015 között az egész országra kiterjesztett átlagértékek alapján 71%-kal csökkent a levegő kén-dioxid, nitrogén-oxid, szén-monoxid, ólom, PM10 és PM25 koncentrációja, és ez a drasztikus csökkenés sok millió életet mentett meg. Ennek az intézménynek a költségvetését 31%-kal (2,4 milliárd dollárral) tervezik mérsékelni. Mellesleg ez a legnagyobb mérvő csökkenés az Egyesült Államok valamennyi intézménye közül...

Talán nem is meglepő, hogy ezen tervek ismeretében az ATS elnöke, *David Gozal* és ügyvezető igazgatója, *Stephen Crana* is felemelte a szavát. Olyannyira, hogy a konferencia résztvevőivel tiltakozó menetet is szerveztek a Capitolium elé... Megpróbálom *Gozal* nyilatkozatát magyarul szöveghűen idézni: „ez a költségvetés rossz az egészségnek, rossz a tudománynak, rossz a környezetvédelemnek és rossz Amerikának”.

Akkor még nem is tudtuk, hogy Trump nem fogja aláírni a párizsi klímaegyezményt sem. Igaz, az ismert volt, hogy ő a megújuló energiával szemben a szénbányászatot támogatja, és nem tekinti érvényesnek az Obama-kormányzat alatt a parlament mindkét pártja által támogatottan, 2016-ban elfogadott Clean Power Plan-t sem, és nulla erőfeszítést tesz a klímaváltozás lassításáért.

*Clay Marsh*, az ATS Tudományos Tanácsadó Testületének elnökhelyettese elmondta, hogy a biomedikális kutatásokra az Egyesült Államok idáig is kevesebbet fordított, mint Kína vagy India, de ha ez az összeg még tovább fog csökkenni, akkor teljesen biztos, hogy lassulni fognak a COPD-re, a foglalkozási tüdőbetegségekre és a légúti fertőzések kezelésére irányuló kutatások, amelynek következménye – a sok százezer megelőzhető halál – sajnos megjósolható. Nem mellesleg, a Környezetvédelmi Ügynökség több mint 3000 dolgozójának munkájára sem lesz szükség. *Marsh* reméli, hogy az Egyesült Államok Kongresszusa kevésbé lesz „rövidlátó”, mint az előterjesztés megfogalmazói voltak.



A légszennyezettség és a tüdőbetegségek kapcsolatával a politikától függetlenül is sok előadó foglalkozott. Egy detroiti beszámolóból (*Nelson Roxanne*) kiderült, hogy az intenzív „ágálás” nem is mindig eredménytelen. Detroit Michigan állam legnépesebb városa, valaha az amerikai autógyártás központja volt (számomra azért kedves, mert 1988-tól 1991 végéig ott voltam vendégkutató). Tudni kell, hogy Detroitban az asztma prevalenciája duplája a Michigan államban mérhetőnek, az asztma miatti kórházi kezelés háromszor gyakoribb, mint másutt, az asztma miatti halálozás is több mint kétszerese a michiganiéknak. A *Centers for Disease Control and Prevention* adatai szerint (*Kim H*) 2008 és 2010 között az asztma prevalencia a szegénységi küszöb alatt élők között magasabb volt, mint máshol. Különösen így volt ez a fekete bőrűek, az amerikai indiánok és a natív alaszakaiak között. 2016-ban a 800 ezres detroiti lakosság 83%-a fekete bőrű volt, 40%-uk szegénységben élt, és 20%-uknak nem volt egészségbiztosítása. Az egyik külvárosi szegénynegyed mellett van az Egyesült Államok legnagyobb szemétegetője. Emellett jelentős a nehéziparból származó légszennyezettség (ózon, kén-dioxid, szilárd részecskék stb.).

Ezt a helyzetet tovább rontotta volna a Marathon olajfinomító tervezett bővítése. Ezt azonban nem csupán a lakosság ellenezte hevesen, hanem a Detroit Department of Health is akcióba lépett.







Közös „ágálásuk” hatására a Marathon átdolgozta a technológiát, aminek eredményeképpen a tervezettnél 20%-kal kisebb lett a kén-dioxid kibocsátásuk, igaz, ez 10 millió dollárjukba került...

A pocskék detroiti asztma helyzetet látva más akciót is elindítottak. Megalakítottak egy szervezetet (Michigan Managing Asthma Through Case-management in Homes = MATCH), amelynek az lett a feladata, hogy megtanítsa az asztmás gyermekeket és felnőtteket saját maguk ellátására. Az önellátás hatására 1625 dollárral csökkent a betegenkénti kórházi ellátás költsége, 66%-kal a kórházi felvételek száma, 46%-kal a kórházi tartózkodás időtartama és 60%-kal a sürgősségi vizitek száma.

Cullinan és munkatársai szerint a légszennyezettség azonban nemcsak Detroit vagy a fejlődő országok problémája, hanem valamennyiünkre hat: „Mi valamennyien ezt a levegőt lélegezzük be. Nem számít, hol dolgoznak, minden orvos érintett a légszennyezettségben és annak a tüdőre gyakorolt hatásában.”

## Magyarországi poszterek

Mielőtt elkezdenék találomra „csemegézni” a különböző témák között, kedves kötelességem megemlékezni a magyar vonatkozású publikációkról.



Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet és a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika munkatársai azt vizsgálták, hogy a vérplazmában oldott klotho fehérje koncentrációja összefügg-e a tüdőrákkal, esetleg annak stádiumaival. Ehhez tudnunk kell, hogy a klotho gén a korai öregedéssel és az idő előtti halálozással mutat összefüggést. 5 kissejtes és 21 nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő beteg és 26 hasonló életkorú, de nem daganatos beteg vizsgálata alapján nem találtak különbséget a két csoport között és a klotho szint a daganatok stádiumaival sem mutatott összefüggést (**Pako J, Barta I, Kerpel-Fronius A, Antus B, Bikov A, Horvath I.** Assessment of plasma klotho concentration in lung cancer patients).

Egy másik magyar posztert debreceni gyógyszerkutató, valamint budapesti sportegészségügyi és rehabilitációs szakember szerzők mutattak be. 22 COPD-s (átlagosan 63 éves) beteg fizikai és élettani adatait vizsgálták 6 percig tartó, csukott szemmel végzett pihenés alatt. A nők (11 személy) és a férfiak egyaránt túlsúlyosak voltak. Arteriográfiával az erek falának csökkent elaszticitását regisztrálták. Magas volt a perifériás rezisztenciájuk (PWV: 12,23 m/s) és alacsony volt a koszorús erek perfúziója (DAI: 49,24 %). Kicsi volt a minimum – maximum pulzus különbségük (12,58 bpm). A súlyos COPD-ben szenvedőknek szimpatikus overloadjuk volt (pNn50: 0,87, LF/HF: 148), ami igen heves paraszimpatikus modulációval is járt (Pnn50: 6,69, LF/HF: 43,47). Spirometriával rövid légzési ciklust mértek (T-TOT: 3,97s) csökkent kilégzési térfogattal (VT-OUT: 0,63L) (**Szucs B, Petrekanits M, Varga J.** Complex Physiological Assessment in COPD).

Még egy magyar vonatkozású posztert mutattak be a kongresszuson. Ebben Braziliában, Ausztráliában és a szegedi egyetem Tüdőgyógyászati Klinikáján dolgozó kutatók egy viszonylag új – oszcilláción alapuló – légzésfunkciós módszer használhatóságát mutatták be asztmás gyermekeken. 74 stabil állapotban lévő és 10 exacerbációban szenvedő asztmás gyermeket vizsgáltak. Azt állapították meg, hogy a delta-R értéke jelezheti a különböző kezelések hatásfokát és alkalmas lehet a gyermekkori asztma súlyosságának követésére (Jones MH, Vacarri A, Correa KADS, De Barros CD, Stein RT, Sly P, **Hantos Z, Czovek D.** Assessment of lung function

and asthma management with a new forced oscillation method in children).

## Foglalkozási tüdőbetegségek

Sok szekció foglalkozott (nemcsak a légszennyezettség kapcsán) a munkahelyen, foglalkozási ártalomként kialakuló idült légúti betegségekkel. Nemzetközi statisztikák szerint a világon évente hozzávetőlegesen kétmillió ember hal meg munkahelyi baleset vagy ott kialakult betegség következtében, melyek egyharmada tüdőrák vagy intersticiális tüdőbetegség. Ezeket a betegségeket meg lehetne előzni. A megelőzés lépéseit *Cullinan és munkatársai* a következőképpen határozzák meg: 1. elimináció, 2. helyettesítés, 3. folyamatmódosítás, 4. adminisztratív eszközök, 5. személyi védőfelszerelés.

Az első lépés a primer prevenció, azaz a veszélyeztető tényező kiküszöbölése. Ezt például az azbeszt esetében már megtették. Ha nem lehet teljesen kiküszöbölni, akkor helyettesíteni kell valami kevésbé veszélyes anyaggal (az azbesztet például kőzetgyapottal). Ha e kettő közül egyik lépés sem lehetséges, akkor úgy kell megtervezni, megváltoztatni a technológiát, hogy csökkenjen a belélegezhető káros anyag mennyisége (pl. a mosószergyárakban a proteolitikus enzimet tartalmazó mosóporokat kapszulába zárják, így az nem juthat a levegőbe). Adminisztratív eszköz például az lehet, hogy módosítják a munkabeosztást, jelölik a veszélyes anyagokat és rendszeresen oktatják és gyakorlatoztatják a dolgozókat. A személyes védőfelszerelés használata a legutolsó, legkevésbé fontos lépés a hierarchiában. Csaknem lehetetlen egész nap légszűrő álarcban dolgozni. Jogi szabályozás pl. az, hogy megszabják a károsító anyag megengedett legnagyobb légkoncentrációját, vagy az, hogy bírságot szabnak ki az előírást megszegőkre.

Kipróbálták azt is, hogy munkába lépés előtt prick bőrpróbával és terheléses légzésfunkcióval kiszűrték az atópiásokat és a hörgő hiperreaktivitásban szenvedőket. Az eddigi vizsgálatok szerint ez a „szűrés” sajnos semmilyen hatással sem volt a foglalkozási betegségek kialakulására, sem a betegség miatt hiányzott napok számára.

Sok szó esik az életvitelünkből adódó rizikó-tényezőkről, mint pl. a dohányzás, a cukor-, a só- és az alkoholfogyasztás, de szinte semmi a mun-



kahelyi veszélyeztetőkről, pedig ezekből mindig újabbak jelennek meg. Erre jó példát szolgáltatott a következő két előadás.

Egy Washington államban végzett felmérés során *Nett és munkatársai* 5204 műanyagcsónak-építő munkás egészségi állapotát követték 1978–2011 között. Közülük 15-en haltak meg légúti betegség miatt 55 éves koruk előtt. Valamennyien sztirollal (vinilbenzol) is dolgoztak. Egyébként kb. 90 ezren dolgoznak sztirollal az Egyesült Államokban (hajóépítők, autóipari dolgozók, plasztikkal foglalkozók, élelmiszer csomagolók, szélturbinát készítőik). A 15 fiatalon elhunyt közül 8-ról korábban azt gondolták, hogy asztma, 7-ről pedig, hogy COPD miatt halt meg. Kórtörténetük átvizsgálásából kiderült, hogy nagy valószínűséggel valamennyiük halálát obliteratív bronchiolitis okozta, amit csaknem biztosan a sztirol váltott ki.

Foglalkozás-egészségüggyel foglalkozó török orvosok (*Uzmeczoglu B, Simsec C*) négy olyan beteget találtak, akiknél sarcoidosis alakult ki a vas- és fémfeldolgozó munkahelyükön. Itt 2000 °C fölé emelik a szilikon hőmérsékletét, és ennek hatására az tridimit és krisztobalit formává alakul, ami – valószínűleg autoimmun mechanizmust beindítva – sarcoidosisra hajlamosít.

A foglalkozási tüdőbetegségek egyik legsúlyosabb formája a heveny gázmérgezés. Egy fémfeldolgozó üzemben véletlenül klórgáz szabadult ki egy ép palackból, és az azt belélegző 44 éves, túl-







súlyos férfi minden orvosi beavatkozás ellenére meghalt. Boncolása során ARDS-t, gennyes hörghurutot és tüdőgyulladást észleltek. Nem csupán a felső légútjaiban, de hörgőiben is bevérezések voltak (*Harvey és munkatársai*).

Svájci kutatók kimutatták, hogy a COPD-s betegek 25–45%-a nem a dohányzás, hanem a foglalkozásuk kapcsán őket érő légszennyező anyagok miatt lett beteg (*Puhan és munkatársai*).

Kanadában talán a világon a legjobban megoldott a foglalkozási asztmások rehabilitációja. Erre ott külön szervezetet hoztak létre, amely a kompenzációjukban is segítségükre van. *Lougheed és munkatársai* arról számoltak be, hogy a foglalkozásuk kapcsán asztmássá váló fiatalok egy része még így sem kerül felismerésre, mert nem fordulnak orvoshoz a panaszaiikkal.

## Az asztma kezelése

Igyekeztem az engem leginkább érdeklő témában – az asztmában – valami kezelési újdonságról információt szerezni. Azt eddig



is tudtuk, hogy az asztmások bizonyos csoportjának a kezelését biológiai készítményekkel is ki lehet egészíteni. Hazánkban legerősebben használt ezek közül az anti-IgE (amivel a Th2-es típusú serdülő és felnőtt asztmások kezelését lehet eredményesebbé tenni), de létezik anti-IL-13 és anti-IL-5 ellenanyag is.

*Chupp és Geoffrey* az anti-IL-5-tel szerzett tapasztalataikról számoltak be. A készítmény (Nucala®) súlyos, eozinofil sejtes asztmások kiegészítő kezelésére, 100 mg-os por alakú injekciós formában kerül forgalomba, a kémiai neve mepolizumab. Egy nemzetközi munkacsoport 274 ilyen beteget 24 hétig kezelt 4 hetenként szubkután adott 100 mg mepolizumabbal, 277 hasonló beteget pedig placebóval. A kettős vak vizsgálat 19 ország 146 kórházában zajlott. A vizsgálat végére a kezelték életminősége szignifikánsan jobban javult, mint placebó esetén (16,5 vs. 7,9 ponttal), azonban a kórházi kezelést igénylő exacerbációk aránya egyforma volt a két csoportban. A felvételt nem igénylő exacerbációk száma 68%-kal csökkent a kezelték között, 58%-kal a placebo csoportban. Az utolsó injekciót a 20. héten kapták, és a 20. és 24. hét között nem volt szignifikáns különbség a két csoport reggeli csúcsáramlásértéke között, továbbá a napi asztma score és a hörgőtágító használat sem mutatott eltérést. A 24. héten a kezelték pre-bronchodilatátor FEV<sub>1</sub>, FVC és FEF<sub>25-75</sub> értéke szignifikánsan magasabb volt a kontrollokénál.

Mivel a serdülőkorú asztmások egy része nem lesz tünetmentes a szokásos inhalációs kortikoszteroid (ICS) + hosszú hatású hörgőtágító (LABA) kezelés mellett, igyekeztek számukra kiegészítő kezelést találni. Amerikai és német kutatók (*Goldstein S és mtsai*) a tiotropiumot találták hatásos kiegészítőnek. 792 gyermek vizsgálata alapján megállapították, hogy a napi 1x adott tiotropium-Respimat® jó kiegészítés az ICS mellé, javítja a légzésfunkciót és csökkenti az exacerbációk számát, attól függetlenül, hogy milyen magas az IgE szint vagy az eozinofil sejtszám.

A serdülőkorú asztmások számára egy másik újdonságot is felfedeztem. A tezepelumabról eddig nem sokat tudtam. Ez egy monoklonális ellenanyag az IgG2 lambda szárával szemben. A thymus stroma lymphopoietinjéhez (TSLP) kapcsolódik, ezzel megakadályozza, hogy az a TSLP receptorához tudjon kapcsolódni. Ha mégis lét-

rejönne ez a kapcsolódás, a TSLP számos gyulladásos sejt aktiválásával járul hozzá az asztma patogeneziséhez. *Roseti és munkatársai* 21 (12 és 17 év közötti) serdülőnek adtak szubkután 140 mg tezepelumabot. Ennek fél-életideje a mérésük szerint 23,5 nap. Egyik serdülőn sem alakult ki súlyos mellékhatás, ennek alapján javasolják használatát az asztmás serdülőkön (klinikai eredményességről nem tettek említést...).

### Gyermekkori asztma

Az asztma kezelésének nyomonkövetésére és a betegség kórisméjének felállítására általában a FEV<sub>1</sub> érték változását szokták elfogadni. A gyermekgyógyászatban (főként fiatal gyermekeknél) ez azonban nem mindig informatív. Washingtoni gyermektüdőgyógyászok (*Phull és munkatársai*) 148 súlyos asztmában szenvedő (5–11 év közötti) gyermekkel 2,5 mg porlasztott salbutamolt lélegeztettek be. Azt tapasztalták, hogy betegeik 34,4%-ánál a FEV<sub>1</sub> érték is növekedett ugyan (átlagosan 12%-kal), a FEF<sub>25-75</sub> érték viszont a betegek 69,6%-ában nőtt és a FEV<sub>1</sub>-nél sokkal nagyobb mértékben, legalább 20%-kal. Ennek alapján a FEF<sub>25-75</sub> érték változását jó módszernek gondolják a gyermekkori asztma nyomonkövetésére.

Ugyancsak amerikai gyermektüdőgyógyászok (*Concepcion E és munkatársai*) 274 kövér gyermek légzésfunkcióját vizsgálták. Kövérnek azokat minősítették, akiknek a BMI indexe az életkoruknak megfelelő 95 percentilisével nagyobb volt. A hörgők hiperreaktivitását fizikai terheléssel váltották ki. A vizsgált gyermekek 89%-a (245) afro-amerikai volt, BMI indexük átlaga 33,2 kg/m<sup>2</sup>. A 274 közül 111-nek a kórtörténetében szerepelt az asztma. 75-nek volt hörgő hiperreaktivitása és közülük 43 kórtörténetében szerepelt az asztma. A szerzők szerint a kövér gyermekeknek esélyük van a hörgő hiperreaktivitásra, de ez az esély a kövér és asztmás gyermekek között a legnagyobb.

Amerikai statisztikusok (*Ramratram és munkatársai*) szerint az első 3 életévben az anya depressziója és stressznek kitettsége befolyásolja a gyermekkori asztma kialakulásának kockázatát. Ehhez 442 magas asztma rizikójú gyermeket követtek születésétől 7 éves koráig. Ha az anya stressznek volt kitéve a gyermek első 3 életévben, akkor a gyermeknek 1,1-szer nagyobb volt



az esélye arra, hogy asztmás legyen 7 éves korában, mintha az anya nem lett volna kitéve stressznek. Depresszió vonatkozásában ez a szám OR=1,03. A gyermekek 7 éves korában mért FEV<sub>1</sub> és a FEV<sub>1</sub>/FVC érték nem függött össze az anyai stresszel vagy depresszióval.

Kínai és a Johns Hopkinsban dolgozó amerikai kutatók (*He H és munkatársai*) 2461 gyermek 9 éves korban történt vizsgálatával megállapították, hogy a koraszülöttség (37. gesztációs hét előtt) nemcsak az asztma valószínűségét fokozza a gyermeknél (OR=2,12), hanem emellett tovább rontja az anyai dohányzás, az anyai atópia és a császármetszés asztmára hajlamosító hatását is.

Egy sok országot érintő, nemzetközi kutatógárda (*Hashimoto és munkatársai*) 271, klinikailag különböző súlyossági fokozatba tartozó asztmás gyermek vizsgálata alapján 5 csoportot különített el. Ezek: 1. nagyon súlyos asztmában szenvedő idősebb gyermekek (rendszeresen per os szteroidra szorulnak, magas a FeNO értékük); 2. fiatalabb, normális légzésfunkciójú súlyos asztmások (rendszeresen ICS-re szorulnak, magas a FeNO értékük, de csak ritkán van szükségük szisztémás szteroidra); 3. normális légzésfunkciójú, jól







kontrollált, súlyos asztmások (nekik is magas a FeNO értékük és ők is ICS-re szorulnak); 4. fiatal, enyhe asztmások (normális légzésfunkció, kis dózisú ICS, alacsonyabb FeNO, jó életminőség); 5. idősebb, enyhe asztmás gyermekek.

Az asztmás gyermekek antibiotikum használata nemcsak Magyarországon, hanem az Egyesült Királyságban és Hollandiában is probléma. *Baan és munkatársai* 2000 és 2014 között Hollandiában 373938, az Egyesült Királyságban 1641 132 gyermek életútját követték. Hollandiában szigorú kritériumok alapján 7,2%-uk bizonyult asztmásnak, az Egyesült Királyságban 4,5%-uk. Mindkét országban, mindkét nemben magasabb volt az asztmások antibiotikum fogyasztása, mint a nem asztmásoké.

A per os szteroid Texasban is – bár nem javasolt, de mégis – gyakran használt kezelési módja a gyermekkori asztmának. *Farber és munkatársai* 2012 és 2015 között, 1–17 éves asztmás gyermekeket vizsgáltak. 2015-ben 69056, 2014-ben 71460, 2013-ban 66119, 2012-ben 67810 asztmás beteget tartottak nyilván. Ez 17–21%-os prevalenciát jelent a 17 év alatti korosztályban. Valamennyi vizsgált évben az asztmás gyermekek 42–44%-a kapott per os szteroidot, legtöbbit az 5 évesnél fiatalabbak között használták. A gyermekgyógyász szakorvosok kevesebbet írtak fel, mint az általános orvosok.

Az eozinofil sejtek a Th2-es típusú asztma jó indikátorai. Atlantai kutatók (*Shah SP és Fitzpatrik AM*) 216, 6–12 éves asztmás gyermek között 126 (58%) olyat találtak, akinek 4%-nál magasabb volt a perifériás vérben az eozinofil sejtek aránya (ún. „eosinophyl high” asztmások). Megállapították, hogy köztük sok volt a fekete bőrű fiú, akik gyakran szorultak sürgősségi ellátásra (OR=2,39). Többnyire magas volt az IgE értékük és a FeNO koncentrációjuk, és majdnem mind egyiknek volt valamilyen légúti allergiája. Ennek alapján az eozinofil sejtszámot jó segítségnek tartják annak megállapítására, hogy várhatóan kik igényelnek majd több sürgősségi ellátást.

A serdülőkorú asztmások kezelése mindenütt probléma. A New York-i Columbia Egyetem kutatói (*Bruzzese és munkatársai*) kidolgoztak egy számítógépes programot (feltételezték, hogy azt majd

használják a serdülők), amellyel a serdülő asztmások önkezelését segítik. Az első vizsgálatban 11 (átlagosan 15 éves), nem kontrollált asztmás serdülő vett részt (a még le nem zárt felmérésben már 61-en szerepelnek). Elvileg a felmérés 95 napja során naponta kellett volna kitölteniük az aznapi állapotukra vonatkozó kérdőívet (a modulok általában színes, játékos képeket is tartalmaztak), és annak „eredménye” alapján javasolták az aznapi kezelést. Ezt eleinte meg is tették, de az idő előrehaladtával egyre nőtt az egyes kitöltések közti idő. Átlagosan 15,8 nap telt el az egyes modulok kitöltése között. Akik okostelefont használtak, gyakrabban töltötték ki a modult, mint akik számítógépet. Viszont a serdülők 80%-a annyira jónak találta ezt a segítő módszert, hogy a 95. nap után is folytatni szeretnék.

A számítógépet nem csupán a serdülők és a betegek oktatására, hanem az orvosok segítségére is felhasználják. Philadelphiai kutatók (*Morris és munkatársai*) a súlyos szepszis korai felismerésére szolgáló (általuk *machine-learning algorithm*-nek nevezett) módszert dolgoztak ki. Ezzel a súlyos szepszist már a kialakulása előtt fel lehet ismerni, és több beteg életét lehet vele megmenteni. 2011 és 2014 között 3 akut felvételes kórházban 943 betegen állapítottak meg súlyos szepszist vagy szeptikus sokkot, de a klinikai tünetek megjelenése előtt 12 órával már diagnosztizálni tudták ezt az állapotot a módszerükkel.

### Felnőttkori asztma

Torontói szerzők (*Al-Lehebi és munkatársai*) az asztma kontroll teszt eredményét hasonlították össze a légzésfunkciós paraméterekkel. Esetükben az 5 pont jelentette a legrosszabb, míg a 25 pont a legjobb, tünetmentes állapotot. 126 asztmás felnőttet követtek 2013 és 2016 között. Minként az várható volt, a hörgőtágító belégzése előtt mért FEV<sub>1</sub> érték pozitívan, míg az RV érték negatívan függött össze a pontszámmal.

Egy nemzetközi kutatócsoport (*Meyers és munkatársai*) hét országban (Spanyolország, Franciaország, Olaszország, Egyesült Királyság, Németország, Hollandia és Svédország) mérte fel a súlyos, nem kontrollált asztmások helyzetét. A betegek többségének folyamatosan tünetei voltak, folyamatosan romlott a légzésfunkciójuk és gyakran volt exacerbációjuk. A betegek felének legalább egyszer volt az elmúlt 12 hónapban súlyos exa-

cerbációja, és ők szignifikánsan gyakrabban keresték fel az orvosukat, mint azok, akiknek ennél ritkábban volt. Érdekes, hogy a legtöbb exacerbáció az Egyesült Királyságban fordult elő.

Amerikai kutatók (*Martin és munkatársai*) azt állapították meg, hogy a magas eozinofil sejtszámú asztmásoknak a gyógyszeres kezelés ellenére is súlyos tünetei vannak. 1679 beteg közül 1100-nak  $400/\mu\text{l}$  alatt, 579-nek e fölött volt a vér eozinofil sejtszáma. A magasabb eozinofil sejtszámú betegek a tüneti szerekből és a szteroidból is többet használtak, mint a  $400/\mu\text{l}$  alattiak, és 40%-kal több pénzt költöttek asztma gyógyszerre. Ennek ellenére a magas eozinofil sejtszámúak között több volt a nem kontrollált asztmás.

Olasz tüdőgyógyászok (*Latorra és munkatársai*) azt vizsgálták, jelezhető-e egyszerűen meghatározható laboratóriumi paraméterrel, hogy ki szenved eozinofil túlsúlyú asztmában, és ki nek a kezelését érdemes kiegészíteni omalizumabbal. Azt találták, hogy ha a vérben  $400/\mu\text{l}$ -nél több eozinofil sejt van, akkor a beteg hörgőváladékában és a hörgőiben is sok az ilyen sejt, a „Th2 high” típusba tartozik, és várhatóan jól tesz majd neki az anti-IgE kezelés.

Kanadai orvosok (*Bell és munkatársai*) 1218 beteg egy éves követésével (a világon elsőként) arról számoltak be, hogy a szisztémásan (szájon át vagy injekcióban) adott szteroidok jelentősen (37–40%-kal) csökkentik az asztmások vérében az eozinofil sejtek számát.

Nigériai tüdőgyógyászok (*Desalu és munkatársai*) három nigériai egyetemen vizsgálták 1485 diák között az asztma gyakoriságát. Kérdőív alapján lehetséges, hogy asztmás volt a kérdezettek 21,4%-a, aktuálisan asztmára jellemző tünetei voltak 9,5%-uknak, és orvos által megállapított asztmában szenvedett 6,6%-uk. Az aktuálisan asztma elleni gyógyszereket használók 37%-ának a betegségét még nem diagnosztizálta orvos.

A periosztin a Th2-es túlsúlyú asztmásoknál játszik jelentős szerepet. Görög szerzők (*Loukides és munkatársai*) 145 felnőtt asztmás – köztük 55 súlyos, kezelésre nem reagáló, szteroid-rezisztens asztmás (SRA) – beteg vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a periosztin szint mérés jól használható az enyhe és a mérsékelt súlyos asztma szétválasztására, de az SRA esetén nincs prediktív jelentősége.



## COPD

A felnőttkori asztma gyakran COPD-vel társul. Kanadai orvosok (*Al-Lehebi és munkatársai*) 2006 és 2016 között 3139 idült légúti beteget követtek rendszeres légzésfunkciós vizsgálattal. Közülük csupán 399 olyan volt, akinek az első vizsgálat alkalmával több mint 400 ml-rel javult a FEV<sub>1</sub> értéke hörgőtágító belégzése után. 650 betegnél a javulás 200–400 ml közötti volt, míg a túlnyomó többségüknél (2090 beteg) a 200 ml-t sem érte el. Miként az várható is volt, azoknak maradt legtovább jó a légzésfunkciójuk, akik kezdetben a hörgőtágító belégzése után a legnagyobb javulást érték el. Az asztmában és COPD-ben egyszerre szenvedők (asthma-COPD overlap syndrome) állapota rosszabb volt, mint a csak asztmás, vagy a csak COPD-s betegeknek.

A COPD kezelésének elengedhetetlen gyógyszerei a hosszú hatású muszkarin-antagonisták, melyeknek egyik képviselője az egyelőre még csak SUN-101 néven szereplő készítmény. Érdekessége, hogy extrafinom aeroszol formájában juttatják le a kishörgőkbe. Fázis 3 vizsgálatban amerikai orvosok (*Donohue és munkatársai*) 1293 GOLD 3 és GOLD 4 stádiumú és 1086 GOLD 5 stádiumú beteget kezeltek vele 12 hétig, a tiotropiumhoz hasonló klinikai eredménnyel.

A COPD a légszennyezettséggel erősen összefüggő betegség, és világszerte az egyik vezető halálok. Nemcsak a dohányzás, hanem a légszennyezetség, ezen belül is a szilárd részecskék és a szerves anyagok (pl. fa, szén, olaj) elégetéséből származó légszennyező anyagok is kiválthatják. Jó példa erre az Egyesült Államok, ahol a dohányzás mértéke csökkent ugyan, de a COPD prevalenciája nőtt. *Yolanda Mageto* véleménye szerint, ha csökkenteni tudnánk a biomasszából származó légszennyezést, akkor a COPD prevalenciája is csökkenne.

Az Egyesült Államok különböző területein dolgozó 205 tüdőgyógyász szakorvos és 254 COPD-s beteg véleményét kérték ki arról, milyen gyógyszerbeviteli formát részesítenek előnyben, ami-





kor nehézlégzésük van (*Mahler és munkatársai*). Az orvosok is és a betegek is a „hand-held small volume nebulizer”-t (azaz a kézben tartható, kis méretű porlasztókat) preferálták, miközben az orvosok azt gondolták, hogy a betegek majd a szárazporbelégzőket fogják választani, mert azok kényelmesebben használhatók.

Egy kanadai munkacsoport (*Rocker és munkatársai*) a hiperkapniában észlelt oxigén túladagolás veszélyeire hívta fel a figyelmet. 89 súlyos COPD-s beteg közül 18 hiperkapniás ( $\text{PaCO}_2 > 45$  Hgmm) és túl oxigenizált ( $\text{PaO}_2 > 75$  Hgmm,  $\text{SpO}_2 > 92\%$ ) volt. 29-en kerültek sürgősségi osztályra, köztük ugyanez az arány már 55% volt!

## Alfa-1-antitripszin hiány

Korábban Magyarországon *Tarján Enikő* és jómagam foglalkoztunk az átlagosnál komolyabban az alfa-1-antitripszin (AAT) hiányállapottal, emiatt kicsit jobban odafigyeltem erre a témára.

A világ fejlett országaiban mindenütt (nálunk is) elérhető már a liofilizált, injekciós formájú AAT (Prolastin®-C). Amerikában kapható egy oldott formájú alfa-1-proteináz inhibitor készítmény is (Zemaira®). 32 AAT hiányos felnőtt betegnél összehasonlították a Prolastin®-C és a Zemaira® hatékonyságát. Egyik csoport 8 hétig hetente 60 mg/kg folyékony alfa-1-proteináz inhibitorot, a másik csoport Prolastin®-C-t kapott infúzióban. 8 hét után megcserélték a kezelést a két csoport között. Úgy találták, hogy biológiailag meg egyező a két készítmény hatása, és a folyékony formának sem volt több mellékhatása, mint a Prolastin®-C-nek (*Barker és munkatársai*).

Az aránylag új készítménynek számító alfa-1-proteináz inhibitor hatását egy nemzetközi (dán, holland, német, ausztrál, ír, amerikai) munkacsoport is megvizsgálta. 75 beteg négy évig kapott Zemaira®-t, míg 64 csak két év placebo kezelés után két évig. Ahogy az várható volt, annak a csoportnak csökkent jobban a tüdődenzitása, akik csak két évig kapták a gyógyszert, de a kezelés két éve alatt, hasonló volt a denzitás csökkenésük, mint azoké, akik négy évig végig kapták a kezelést. Mindebből arra következett-

nek, hogy Zemaira® kezeléssel az AAT hiányos betegek kórlefolysását módosítani lehet (*Reed és munkatársai*).

Az AAT hiányos felnőtteknél idővel romlik a légzésfunkció. *Choate és munkatársai* 248 betegen ezt legkevesebb három évig követték, évente legalább négy légzésfunkciós vizsgálattal. Az derült ki, hogy a betegeknek évente átlagosan 15,2 ml-rel csökkent a FEV<sub>1</sub> értékük, és a legnagyobb mértékű csökkenés azoknál a betegeknél volt mérhető, akiknél már a megfigyelés kezdetén is alacsony volt a FEV<sub>1</sub>.

Német tüdőgyógyászok (*Fahndrich és munkatársai*) 116 PiZZ genotípusú AAT hiányos beteg FEV<sub>1</sub> változását követték nyomon. Betegeiknél évente átlagosan 55 ml-rel csökkent a FEV<sub>1</sub>, és a csökkenés azoknál volt a legnagyobb, akik poros környezetben dolgoztak, akik csak sok év után hagyták abba dohányzást, akiknél már kezdetben is kóros volt a FEV<sub>1</sub>, és akik gyakran exacerbáltak.

Floridában *Rouhani és munkatársai* egy génalapú szűrőprogramot is kidolgoztak az AAT hiányállapot korai felismerésére. 192 087 egyén szűrőpapírra cseppentett teljes vérmintáját vizsgálták 2014 és 2016 között. A túlnyomó többség (84%) teljesen egészséges MM genotípusú volt. Ehhez tudnunk kell, hogy sok allél van, amelyeket betűkkel jelölnek, de csak a Z, az S és a null allél jár alacsony AAT szinttel, az F allél esetén pedig normális lesz az AAT koncentráció, de funkcionálisan „használatlan” az AAT. MS típusú volt 8,2%, MZ (heterozigota hiányállapotú): 4,8%, SS: 0,3% (505), SZ: 0,4% (673), ZZ (súlyos hiányállapot): 0,3% (601), MF: 0,7% (1350). Az MM genotípusúak 43%-a, míg a ZZ genotípusúak 41%-a tudta magáról, hogy COPD-ben szenved. A ZZ egyének 41%-a soha nem dohányzott. A felfedezett betegek átlagéletkora több mint 55 év volt.

Ugyancsak amerikaiak (*Choate és munkatársai*) vizsgálták azt, van-e értelme fizikai aktivitásra és egészséges táplálkozásra vonatkozó írott tanácsokat adni az AAT hiányban szenvedő felnőtteknek. Azt találták, hogy van értelme. Az a 212 beteg, aki kapott ilyen tanácsot, átlagosan 35,5 percet „tornázott”, míg az 205, aki nem kapott ilyen tanácsot, csak 31,5 percet, ami szignifikánsan kevesebb.

Salemi szerzők (*Menon és munkatársai*) egy olyan 49 éves, AAT hiányban szenvedő nőbeteg esetét ismertették, akinek normális (118,6 mg/

dl) volt a szérum AAT koncentrációja, de a légzésfunkciója súlyosan károsodott volt. FEV<sub>1</sub>/FVC: 39%, RV: 190%. Súlyos emfizémája és COPD-je volt. Itt az F allél volt felelős a diszfunkcionális AAT-ért. A diagnózist követően hetente i.v. alfa-1-proteináz inhibitor injekciókat kapott.

Az AAT hiányállapottal gyermekgyógyászok is találkozhatnak (elsősorban csecsemőkori májbetegség kapcsán). Spanyol kollégák (*Dasi és munkatársai*) 62 AAT hiányos gyermekek vizsgálták a telomer hosszakat, a telomeráz aktivitást és az oxidatív stresszt. Az oxidatív stressz nemcsak a ZZ hiányos, hanem SZ és MZ genotípus esetén is fokozott volt. Mind az intermedier, mind a teljes hiányos csoportban megemelkedett az oxidatív stressz biomarkereinek a koncentrációja. Az AAT hiányos gyermekeknek szignifikánsan rövidebb volt a telomerjük, mint a kontrolloké. A telomer hosszúsága összefüggött az ATT hiány fenotípusával, így az jó biomarker lehet az AAT hiányban szenvedő gyermekek betegségének progresszióját illetően.

## A kábítószeres hatása a tüdőre

A kábítószerhasználat az Egyesült Államokban napi probléma. A Stanford Egyetem kutatói (*Tsai és munkatársai*) a metamfetamin használat és a tüdőbetegségek összefüggését vizsgálták. 23 384 szerhasználó adatait hasonlították össze 2 082 470 nem-használó adataival. A nem-használók között 2005-től 2011-ig a különböző tüdőbetegségek aránya a következőképpen alakult (1000 egyénre vonatkoztatva): COPD: 6,6–12,7; asztma: 8,6–11,0; tüdőgyulladás: 36,2–48,6. Ugyanezek a betegségek a szerhasználók között: COPD: 18,1–19,7; asztma: 14,4–14,8; tüdőgyulladás: 58,5–60,9. Azt is megfigyelték, hogy 2005-től fokozatosan nőtt azoknak a szerhasználóknak a száma, akik valamilyen társbetegség miatt szorultak kórházi felvételre.

Nemcsak hazánkban, hanem Puerto Rico-ban is hódít a szintetikus marihuána. A szerzők (*Davila és munkatársai*) leszögezik, hogy létezik kedvező hatása is a kannabiodoknak: fájdalomcsillapítás, görcsoldás, súlycsökkentés, gyulladásgátlás, karcinómanövekedés lassítás, de nagyon súlyos kedvezőtlen hatásai is vannak. 2016

augusztusában csak Coloradoban 50 beteget kellett igen súlyos állapotban ellátni, akiknek a betegségét szintetikus marihuána okozta. Egy 26 éves beteg esetét külön is kiemelték, akinek súlyos veseelégtelensége alakult ki, hányással, általános gyengeséggel. Szövettanilag heveny intersticiális nephritise volt, súlyos tubuláris károsodással. A problémát tovább fokozza, hogy a szernek egyelőre nincs antidotuma!

Brooklyni orvosok (*Kyaw és munkatársai*) kannabisz által kiváltott, halálos szívritmuszavarral járó súlyos bronchopneumonitistről számoltak be egy egyébként egészséges 25 éves férfinél.

A vérköpés viszonylag gyakori tünet és az esetek 7–34%-ában az oka felderítetlen marad. Atlantai szerzők (*Husain és munkatársai*) egy 53 éves afro-amerikai férfi esetét mutatták be, aki a „normális” dohányzás mellett 30 éve napi rendszerességgel marihuánát is szívott. Háromnapos szisztémás kortikoszteroid kezeléssel tudták megszüntetni a vérköpését (aminek más okát nem találták).

## D<sub>3</sub> vitamin és légúti betegségek

Dán és amerikai szerzők (*Chawes és munkatársai*) igazolták, hogy a prenatálisan adott D<sub>3</sub> vitamin mérsékli a hároméves korig kialakuló asztma gyakoriságát (OR: 0,6).

Floridai kutatók (*D'Angelo és munkatársai*) 177 (nem cisztás fibrozisos) bronchiectasiában szenvedő betegnél azt tapasztalták, hogy 42%-uk D<sub>3</sub> vitamin hiányban szenved. Az összes beteg szérum D<sub>3</sub> vitamin szintjének átlaga 33,33 ng/ml volt. A D<sub>3</sub> vitamin szint egyenes arányban állt a FEV<sub>1</sub> és FVC% értékekkel. Ennek alapján úgy vélik, hogy a D<sub>3</sub> vitamin ebben a betegcsoportban fontos kofaktor a légzésfunkció alakításában.

## Iatrogén fertőzések

A kórházon belüli iatrogén, antibiotikumokra rezisztens baktériumokkal történő felülfertőződés Spanyolországban is probléma. 100 intenzív osztályon ápolott beteg légúti váladékából végzett tenyésztés során a következő gyakorisággal fordultak elő baktériumok: *Klebsiella pneumoniae* 32%, *Pseudomonas aeruginosa* 12%, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. és *E. coli* szintén számottevő gyakorisággal.



A kongresszuson hallottakat és látottakat összefoglalni nem lehet. Ha valaki a kongresszusi elfoglaltsága mellett időt tudott szakítani a városnézésre is, az csodálatos élményekkel gazdagodhatott. Nem csupán az Egyesült Államok történelmének és nagyhatalmának szelleme érinthette meg, de itt található a világ egyik leggazdagabb természettudományos múzeuma és az elképzelhetetlenül nagy kongresszusi könyvtár is. ■