

TÜDŐGYÓGYÁSZOK DALLASBAN

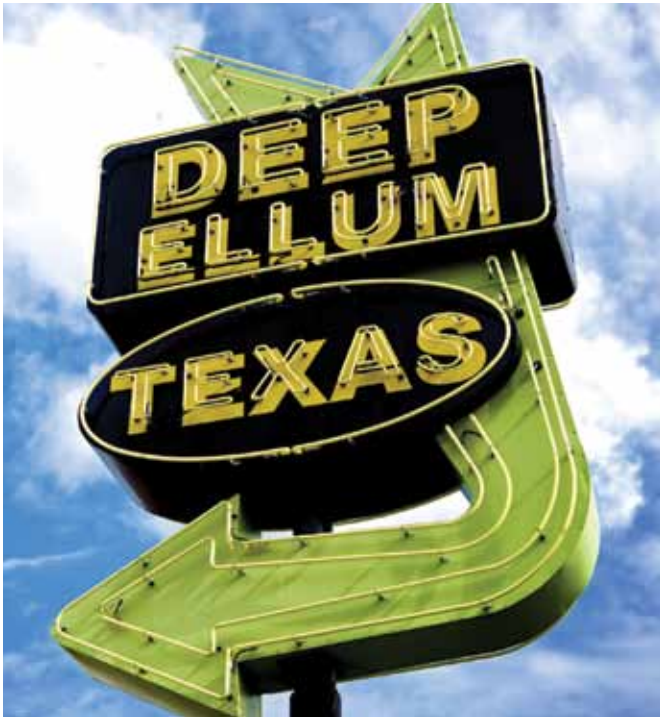
Az American Thoracic Society (ATS) 2019. május 17–22. között Dallasban, a Kay Bailey Hutchison Convention Centerben rendezte éves kongresszusát, melyen több mint 14 ezren vettek részt. Az ATS kongresszus hagyományosan a pulmonológusok, az intenzív terápiás orvosok és az alvásgyógyászok legnagyobb nemzetközi seregszemléje. Az első ilyen kongresszust 115 évvel ezelőtt rendezték, és az elmúlt több mint 100 év alatt a legmagasabb presztízszt vívta ki magának: az adott esztendőben mindig itt mutatják be először a klinikum és az alapkutatások legújabb eredményeit. Már a számok is imponálóak: a több mint 6500 eredeti kutatásról vagy kóresetről szóló beszámoló 500 szekcióban, közel 800 előadótól hangzott el. A gondolatébresztő előadások, plenáris szimpóziumok, éves áttekintő előadások és esetbemutatók között mindenki megtalálhatta a képzettségéhez leginkább illőt, legyen szó orvosról, szakdolgozóról, alapkutatóról vagy közegészségügyi szakemberről. Az ATS kongresszusra évek óta a szerény szervezés és a kötetlen hangneme jellemző. Nincs nyitófogadás és gálavacsora, ehelyett minden időt a szakmai tartalomnak szentelnek. Minden ATS kongresszus igazi feltöltődést jelent a résztvevőknek, ami a kimagasló színvonalú előadásokból és a kollégákkal zajló baráti eszmecserekből egyaránt származik. Rengeteg új és hasznos információhoz juthattak mindazok, akik a kongresszus online felületén előre megtervezett programjuk szerint járták be az előadótermet, de azok is, akik a helyszínen találták ki aznap programjukat, mert akadtak igazi gyöngyszemek. A következőkben – vállalva az asztma témaköre iránti elfoglaltságunkat – ezekből mutatunk be néhányat.

SIENA: KISFOKÚ EOZINOFÍLIA ESETÉN NEM HASZNÁL A SZTEROID

Az alacsony eozinofil sejtszámú enyhe, perzisztáló asztmás betegek **semmilyen sem lettek jobban inhalációs szteroid kezelés után, mint azok, akik csak placebo-t kaptak** – derült ki a nemrég lezárult SIENA (*Steroids in Eosinophil Negative Asthma*) vizsgálatból. „Egészen eddig azt súlykoltuk mindenkibe, hogy valami rossz dolog fog történni akkor, ha nem adunk szteroidot minden asztmás betegnek, most viszont mindez megkérdőjeleződött” – mondta *Stephen Lazarus*, a University of California (San Francisco) kutatója. „Nagyon izgatottak lettünk az eredmények láttán, de a klinikusokat egyelőre óvatosságra intjük. Semmiképpen sem javasoljuk, hogy a betegek dobják el a gyógyszereiket, mert ez még nem egy végleges vizsgálati eredmény” – tette hozzá *Lazarus*. Mindez újabb érv amellet, hogy nagyobb figyelmet kell fordítanunk arra, hogyan reagálnak a betegek a kezelésre, és realizáljuk azt, mennyire heterogén körkép az asztma. A 36 hetes randomizált, keresztezett vizsgálatban *Lazarus és munkatársai* három 12 hetes kezelés – inhalációs mometazon (napi 2×220 µg), tiotropium (napi 1×5 µg) és placebo (napi 2×) – hatását hasonlították össze 295 enyhe, perzisztáló asztmás betegen, akik legalább 12 évesek voltak. A betegek az egyik kezelési mód után a következő 12-12 hetes időszakokban a két másik kezelést kapták. A résztvevők mindegyikénél meghatározták a köpet eozinofil sejtszámát: ez 73%-uknál alacsony (<2%), 27%-uknál magas (≥2%) volt. „Arra számítottunk, hogy csak körülbelül a betegek felénél lesz alacsony az eozinofil sejtszám” – mondta *Lazarus*. A váratlan eredmény után módosították az eredeti protokollt, és elsődleges végpontként az alacsony eozinofil sejtszámú csoport kezelési eredményeit, má-



sodlagos végpontként pedig a magas eozinofil sejtszámú csoport kezelési eredményei figyelték. Az alacsony eozinofil sejtszámú csoportban nem volt szignifikáns különbség az asztma kontrollban a mometazon és a placebo között (57% vs. 43%, $P=0,14$). A tiotropium csoportban azonban jobb volt az asztma kontroll, mint a placebo csoportban (60% vs. 40%, $P=0,029$). Amikor a 18 évnél idősebeknél nézték a tiotropium monoterápia hatását, kiderült, hogy a tiotropium hatása jobb alacsony eozinofil sejtszám esetén, mint magas eozinofil sejtszám mellett (62% vs. 54%, $P=0,025$). „Statistikai szempontból a P érték itt a szignifikancia határán van, és egy szigorú biostatistikus nyilván azt mondaná, hogy nem tudunk különbséget igazolni. Mi mégis inkább azt gondoljuk a tiotropiumról, hogy enyhe, perzisztáló, alacsony eozinofil sejtszámú asztma esetén önálló kezelési alternatíva lehet, nem pedig a kombináció része” – mondta *Lazarus*. „Ha az asztma kontroll egyértelműen javul egy korszerű inhalációs szteroid adásakor, akkor folytatni kell a kezelést” – hangsúlyozta *Lazarus*. „Ha jó adherencia mellett sem javul a beteg állapota, akkor más gyógyszerre lehet szükség; érdemes ilyenkor kipróbálni a gyermekgyógyászatban jól bevált hatóanyagokat is, bár általában nem annyira hatásosak, mint a szteroidok” – tette hozzá.



PARS: KI LESZ ASZTMÁS HÉTÉVES KORÁRA?

A kisgyermek asztma kockázatának felmérésére *Biagini Myers és munkatársai* kifejlesztették az online ingyenesen elérhető *Pediatric Asthma Risk Score (PARS)* kérdőívet (<https://pars.research.cchmc.org/>), ami egyszerű, nem invazív, mégis kvantitatív eredményt ad a családok és a klinikusok számára. A korábban használt *Asthma Predictive Index (API)* és a PARS kérdőív összehasonlításának eredményeit az ATS konferencia előtt közlemény formájában is megjelentették. A PARS a hétéves korra kialakuló asztma kockázatát határozza meg hét kérdés alapján. Többek között a korai zihálásra, a nyugalmi állapotban fellépő légzési nehezítettségre, az atópiás dermatitiszre és a korábbi bőrtesztek eredményére, illetve a szülők asztmájára kérdez rá, majd százalékos rizikót számol és kockázati besorolást ad (alacsony, közepes, magas kockázat megjelöléssel). A PARS sokkal inkább személyre szabottan adja meg a kockázatot, mint az API, és a szenzitivitása is 11%-kal jobb az API-énál, invazív eljárások nélkül. A kérdőívet hamarosan bővítik mikrobiológiai (pl. a szülés módja), illetve az egyes népcsoportokra (spanyol és ázsiai) vonatkozó adatokkal. Az alacsony PARS pontszám eloszlatja a szülők aggodalmait, a reális kockázatértékelés pedig hozzásegít ahhoz, hogy a gyereke jobban odafigyeljenek és idejében megtegyék a szükséges beavatkozásokat és gyógyszeres kezeléseket.

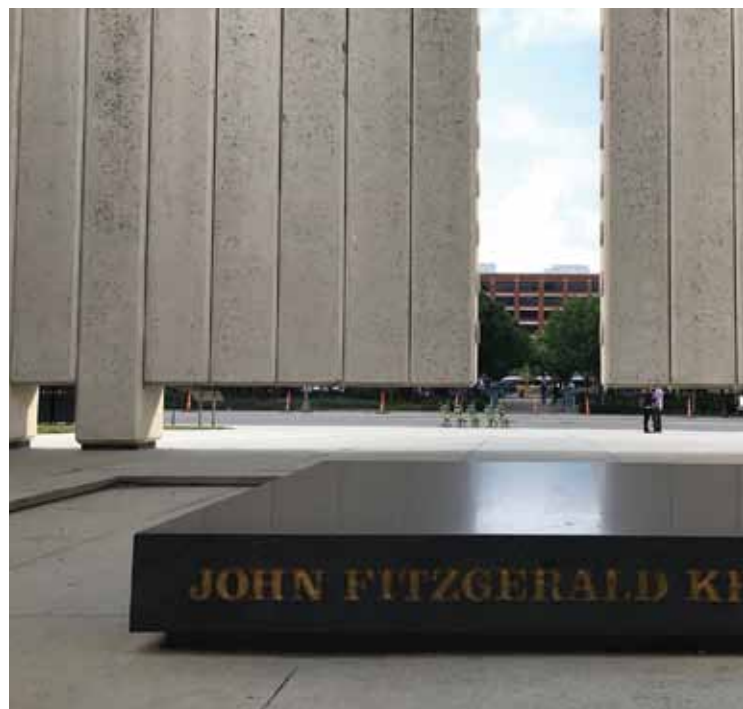
Myers B, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1803-1810.e2. American Thoracic Society (ATS) 2019 International Conference. 2019. május 20.

A SZEPSZIS NÉGY ARCA

Pittsburghi kutatók több mint 63000 sepszis eset statisztikai elemzése során – a demográfiai adatoktól a gyulladásoz markerekig – 29 változót vizsgáltak, és a betegeket négy fenotípusba (alfa, béta, gamma és delta) sorolták. Az alfák adják a betegek 33%-át, 2%-os halálzással és a legkevesebb abnormális laborlelettel. A béták teszik ki az esetek 27%-át, ők többnyire idősebb betegek, 5%-os mortalitással, jellemzően krónikus betegségekkel és rossz veseműködéssel. A gammák ugyancsak 27%-át adják a sepszises betegeknek, a mortalitásuk 15%, gyulladásoz paraméterek emelkedettek és tüdőkárosodásuk van. A delták az esetek 13%-át teszik ki, 32%-os halálzással, májkárosodással és sokkos állapottal.

A módszer nagyon megbízható, és a besoroláshoz szükséges adatok a betegágy mellől elérhetőek. Amikor Seymour és munkatársai először végeztek ilyen besorolásokat, 100 betegből mindössze hatnál támadtak kétségeik. A klasszifikáció kidolgozása során nem határozták meg az egyes fenotípusokra vonatkozó kezelési stratégiákat. A kutatók szerint még jobban el kell mélyedni az egyes fenotípusok biológiai jellemzőiben és kórtanában. Új klinikai vizsgálatokra van szükség annak kiderítésére, hogy gyorsan ható antibiotikumokkal vagy inkább komplex immunterápiával kezeljük az egyes fenotípusokat. A legfontosabb addig is az, hogy az orvosok hagyjanak fel a különböző etiológiájú sepszis esetek egy kaptafára történő kezelésével.

Seymour CW, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis *JAMA* 2019; 321(20): 2003-2017. American Thoracic Society (ATS) 2019 International Conference. 2019. május 19.



„Nagyon érdekesek ennek a vizsgálatnak az eredményei, és akár az egész eddigi gyakorlatunkat megváltoztathatják” – mondta *Andrew Bush*, a londoni Imperial College munkatársa. „Azonban ezek még csak előzetes eredmények, és nem állnak készen arra, hogy főműsoridőbe kerüljenek” – tette hozzá. „A szteroidok életmentőek lehetnek, ezért egyetlen asztmás beteg se dobja ki a szteroidjait ennek a közleménynek az eredményeire hivatkozva. Mindez mindenestre komoly kihívást jelent annak a paradigmának, miszerint minden asztmásnak szteroidot kell adni” – hangsúlyozta *Bush*.

Lazarus SC, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019; 380: 2009-2019. American Thoracic Society (ATS) 2019 International Conference. 2019. május 19.

HÁROM AZ EGYBEN

Egyetlen olyan bronchiális termoplasztika (BTP), ami előtt hiperpolarizált gáz MRI vizsgálattal választották ki a nem kontrollált asztmás beteg tüdejében azt a hat légúti szakaszt, ahol a legnagyobb hatás várható, hatásosabb, mint három másik, standard metódika szerint végzett beavatkozás – igazolták egy új vizsgálatban. „Elértük a kitűzött célt, miközben lényegesen kevesebb nem kívánt hatást láttunk” – mondta *Chase Hall* a Washington University School of Medicine (St. Louis) munkatársa. Bár súlyos, nehezen kezelhető ese-





tek csak az asztmások 5-10%-ánál fordulnak elő, mégis az egészségügyi költségek aránytalanul nagy része kötődik ehhez a betegcsoporthoz. „Amennyiben az eljárásunk általánosan elfogadottá válik, az a betegek számára kevesebb munkahelyi hiányzást, kevesebb szövődményt, az egészségügyi rendszer számára pedig kevesebb költséget jelentene” – mondta Hall. Vizsgálatukban 15, nem kontrollált asztmás beteget randomizáltak, és végeztek náluk irányított BTP-t. Ilyenkor a beavatkozás előtt volumetrikus CT és MRI vizsgálat történik ¹²⁹Xe kontrasztanyaggal. „A betegek belélegeznek egy gázt, ami lemegy a tüdejükbe, mi pedig figyeljük, merre halad és hol akad el. Ennek alapján választjuk ki a termoplasztika célterületeit. Azokat a tüdőszegmentumokat választjuk ki kezelésre, ahová a legkevesebb gáz jutott” – magyarázza Hall az irányított BTP lényegét. A másik 15 betegnél nem irányított BTP történt három standard kezelés során, háromhetes időközökben: egy a jobb alsó lebenyben, egy a bal alsó lebenyben, egy pedig mindkét felső lebenyben. A betegek átlagéletkora 45 év volt, 80%-uk volt nő, 63%-uk használt krónikusan orális kortikoszteroidot, 43%-uk kapott omalizumabot, az átlagos FEV₁ 69,7% volt. A teljes kezelés után az életminőség (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ pontszám) javulása az irányítottan kezelt csoportban lényegesen nagyobb volt ($P = 0,006$), bár az első kezelési menet után ez még nem volt szignifikáns (P

$= 0,06$). A 12. héten, amikor mindhárom kezelési menet lezajlott, a nem irányítottan kezelt csoportban, az AQLQ pontszámok átlagos emelkedése hasonló volt az irányítottan és a nem irányítottan kezelt csoportban (0,96 vs 1,46; $P = 0,201$). **Az egy irányított kezeléssel elért hatás a 12. héten hasonló javulást hozott az életminőségben, mint a három nem irányított kezelés.** A 12. hónapban az AQLQ pontszám és az asztma kontroll hasonló volt a két csoportban. Mindeközben lényegesen kevesebb asztmához kötődő nem kívánt hatás jelentkezett az irányítottan kezelt csoportban, mint a nem irányítottan kezeltéknél (12 vs 24), és az asztma exacerbációk aránya is kisebb volt (33% vs 73%; $P = 0,025$). A BTP után közel 60%-os gyakorisággal lép fel egy akut, de csak átmeneti gyulladásfokozódás, ami asztma exacerbáció képében jelentkezik, és gyakran igényel orális szteroid kezelést vagy kórházi ellátást. Ezek a mellékhatások csak rövid ideig tartanak, és ötéves követéses adatok támasztják alá, hogy elviselhetőek. A beavatkozást kísérő események bizonyos fókig korlátozhatják a BTP alkalmazását, mert az ezekből eredő kockázatot az egészségbiztosító sok helyen nem fogadja el. Ehhez hozzájárul az is, hogy a guideline-ok az eljárást csak azoknál a súlyos asztmás felnőtteknél javasolják, akik független hivatalos nyilvántartásban szerepelnek vagy klinikai vizsgálat résztvevői (*Eur Respir J* 2014; 43: 343-373). „Mindenesetre a BTP még viszonylag új eljárásnak számított,

amikor ezek a guideline-ok megjelentek, és még nem álltak rendelkezésre hosszú távú tapasztalatok” – mutatott rá *Chase Hall*. „Most itt az idő, hogy ezeket a vizsgálatokat nagyobb beteganyagban is elvégezzük” – mondta *Hall*. „Régóta próbáljuk kideríteni, hogy az asztmás betegek közül kik profitálhatnak a legtöbbet a BTP-ből. Az MRI és a gáz használata sokat segíthet” – tette még hozzá. Egyes szakértők véleménye szerint hosszú távon nem jó, ha a BTP során bizonyos légúti szakaszok érintetlenek maradnak. A beavatkozás után végzett biopsziás vizsgálatokból kiderült, hogy a középső lebenyben – azaz egy olyan területen, ahol a standard BTP során nem is történik direkt kezelés – a légúti simaizomzat mennyisége közel a felére csökkent. Ez arra utal, hogy az eljárásnak a szomszédos területeken is van additív hatása. Bár a metódika MRI komponense számos kórházban megnövelheti a várakozási időt, azzal mindenki egyetért, hogy egy kezelés (ezen belül is az egy szedáció) jobb, mint a három.

Hall C, et al. American Thoracic Society (ATS) 2019 International Conference: Abstract P721, 2019. május 20.

A GYERMEKKORI ASZTMA A SZÜLETÉS ELŐTT KEZDŐDHET

A gyermekkori zihálás kockázata lényegesen csökken, ha a csecsemő idejében összegyűjti a megfelelő baktériumokat a mikrobiomjába – mutat rá két vizsgálat eredménye is. „A korábbi higiénés hipotézistől eljutottunk a mikrobiális diszbiózis hipotézisig” – mondta

Christine Cole Johnson, a detroiti *Henry Ford Health System* munkatársa. „Nagyon fontosak azok a mikrobák, amelyek az élet első hónapjaiban kerülnek át az anyából a csecsemőbe. A csecsemő beleiben és bőrén kialakuló baktériumkolóniák nemcsak az asztma kialakulását befolyásolják, hanem az egész immunrendszer fejlődésére hatással vannak” – magyarázza. Az összefüggések még nem teljesen tisztázottak, annyi mindenesetre kiderült, hogy a korai életszakaszban erőteljesebb bakteriális expozícióra van szükségünk a mikrobiális diverzitás eléréséhez. „Ha az anya kutyát tart a lakásban, akkor a csecsemő köldökzsinórvérében kevesebb IgE mérhető, ami ugyancsak a korai expozíció szerepére utal. *Christine Cole Johnson* és munkatársai az anyai tényezők, a csecsemő bél mikrobióta és az allergiás asztma kockázata közötti összefüggésekre vonatkozó új adatokat mutattak be. Csecsemők székletmintáit elemezték egy- és hathónapos korban. 16S V4 szekvenálással vizsgálták, hogy a bél mikrobióta baktériumtörzsei közül melyeknek a jelenléte függ össze a 10 évvel később fellépő asztmával. A 10 éves korukra allergiás asztmássá váló gyermekeknél csecsemőkorban lassabban zajlott a bélbaktériumok diverzifikációja, és a 6 hónapos korban észlelt éretlen bélbaktérium-kolóniák növelték annak az esélyét, hogy a gyermek 10 éves korára asztmás legyen. Korábbi vizsgálatokban már igazolták, hogy a farmon felnövő gyermekek ritkábban lesznek asztmásak, és akkor is csökken az asztma kockázata, ha az anya lenyalja a cumit, mielőtt a csecsemőnek adja. „Munkacsoportunk mutatta ki először, hogy a nagyon



korai életkorban kialakuló bélbaktérium-kolóniák milyensége befolyásolja a 10-11 éves korban kialakuló asztma kockázatát” – mondta *Johnson*. A 10 éves korra kialakuló allergiás asztma esélyét növeli, ha a gyermek császármetszéssel született, ha *nem volt* a családban kutya, továbbá ha a bélbaktérium-kolóniák éretlenek. A fiúk általában hajlamosabbak a gyermekkori asztmára, mint a lányok, azonban a fiúk gyakrabban növik ki a betegséget, mint a lányok. A vizsgált kohortban azonban a korai életkorban kevésbé diverzifikált bélbaktériumok miatt 10 éves korban gyakoribb allergiás asztma jobban sújtotta a lányokat, amire a kutatók nem tudtak magyarázatot adni.

A másik vizsgálatban *Christian Rosas-Salazar és munkatársai* arra a kérdésre keresték a választ, hogy a vaginális szülés milyen mechanizmussal csökkenti a visszatérő zihálás kockázatát kisgyermekkorban. A kutatók 416, az újszülöttektől rövidebbdel a szülés után vett orrkenetet és 116 székletmintát elemeztek 16S riboszomális RNS szekvenálással, és határozták meg a légúti és a bél mikrobiomot. Ezután 3 éves korban a szülők által jelentett visszatérő zihálások gyakoriságát

nézték, majd 5-6 éves korban az asztma gyakoriságát. Visszatérő zihálása 132 gyermeknek (9%) volt. Ennek a kockázatát közel 40%-kal csökkentette a vaginális szülés és a szoptatás. Érdekes módon, a császármetszéssel világra hozott gyermekeknek a szoptatás nem befolyásolta a visszatérő zihálás kockázatát. Az újszülöttkorban a felső légutakban és a bélben lévő baktériumok befolyásolják az immunrendszer fejlődését, és védelmet nyújtanak bizonyos gyermekkori légúti megbetegedésekkel szemben. ***Az anyatej lehet a felelős azoknak a bélbaktériumoknak a táplálásáért, amiket az újszülött a szülőcsatornában összegyűjtött***, ami magyarázza a vaginális szülés + szoptatás kombináció védőhatását. „Azt tudjuk, hogy az anyatej összetétele a csecsemő igényeinek megfelelően akár naponta változhat, de a most leírt összefüggés jobb megértéséhez még több kutatómunkára van szükség” – mondta *Rosas-Salazar*.

Johnson CC, et al. American Thoracic Society (ATS) 2019 International Conference. 2019. május 21. / Rosas-Salazar C, et al. 2019. május 22.

Dr. Rónai Zoltán