

Új ismeretek az asthma bronchiale területén

Madarasi Anna

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített
Kórházai

2011

Az allergia genomikai vizsgálat nehézségei

- Multifaktoriális betegség
sok gén + környezeti tényezők
- Genetikai heterogenitás: pl. különböző gének mutációi okoznak fokozott IgE termelést
- Fenokópia: kizárólag környezeti hatások ugyanazt a klinikai képet eredményezhetik, mint a genetikai tényezők
- Pleiotropia: ugyanaz a mutáció a környezet hatására más klinikai képet eredményezhet
- Nincs standard diagnózis

Az öröklődés vizsgálata

- Az asztma együttes előfordulása egypetéjű ikrekben szignifikánsan magasabb, mint kétpetéjűekben



Az öröklődés vizsgálata

- Ahol egyik szülő sem allergiás, a gyermeknél 11-13% az előfordulási ráta
- Ahol mindkét szülő allergiás, ott 50-70%
- Az atópiára való hajlam nagyobb azokban a gyermekekben, akiknek az anyja atópiás

Az asztma genomikai vizsgálatának eredményei

20 különböző genomterületen találtak asthmára hajlamosító tényezőket

a genetikai asszociációs vizsgálatokban
eddig

> 500 jelölt gént neveztek meg

Epigenetika

a géneexpresszióban bekövetkező, a DNS szekvencia megváltozásával NEM járó, ÖRÖKLŐDŐ változásokat kutató tudomány

a környezeti tényezőknek a szülőkre gyakorolt hatása, milyen változásokat okoz az utódok génkifejeződését tekintve

Dohányzás, dohányfüst, légszennyező anyagok

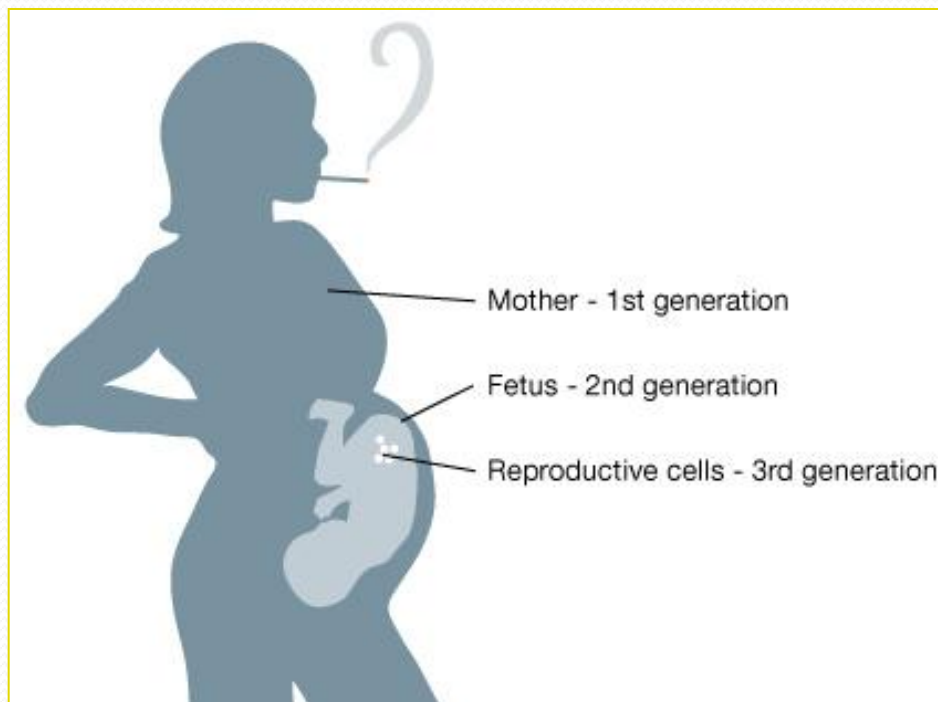


Prenatalis kitettség asszociál:

- csökkent születési súly,
koraszülöttség
- csökkent légzésfunkció
 - átmeneti zihálás
(asztmatikus légzés)
- asztma és/vagy légúti
fertőzés

(Magnusson et al 2005; Alati et al 2006)

A dohányzás többgenerációs hatása



Nagymama dohányzik várandótság idején



unoka nagyobb asztma kockázat
OR=1.8
(függetlenül attól hogy anyuka
dohányzott- e a terhessége
alatt)

Ha anyuka is dohányzott => **OR=2.6**

Mikrobiális környezet



**a nagyobb mértékű mikrobiális kitettség fordítottan arányos
az asztmával**

(Riedler et al 2001; Remes et al 2001)

Kik tekinthetők veszélyeztetettnek?

- Pozitív családi anamnézis asztma irányában
- Korai és perzisztáló szenzitizáció környezeti allergénekkal
- Fiatal csecsemőkorban vírusos alsólégúti fertőzés

Az asthma fenotípusai

- Atópia – IgE
- Aszpirin
- Neutrophil sejtek szerepe döntő:
 - fatalis, majdnem fatális
 - vírusinfekció indukálta
 - foglalkozási
 - gyermekkori
 - éjszakai
 - szteroid rezisztens

Noninvazív diagnosztikai lehetőségek

- Kilégzett levegő: NO, osteopontin
- Köpet sejtes elemei
- Vizelet LTR E4
- Légzésfunkciós értékek

FENO-mérés asthma bronchialeban

- Módszer:
kemilumineszcencia
- Noninvazív
- Specifikus (92%)
- Szenzitív (86%)
- Jól reprodukálható (5%)
- Költséges



Noninvazív diagnosztikai lehetőségek

- Kilégzett levegő: NO, osteopontin
- Köpet sejtes elemei
- Vizelet LTR E4
- Légzésfunkciós értékek
- SRA
- gyulladás
- remodelling

Noninvazív diagnosztikai lehetőségek

- FENO
- Köpet sejtes elemei
- Vizelet LTR E4
- Légzésfunkciós értékek
- indukált köpet
- eozinofil abszolút száma, aránya (norm.: 2,5%)
- neutrofil dominancia
- terápiás következmény: szteroid alkalmazás eredményessége

Noninvazív diagnosztikai lehetőségek

- FENO
- Köpet sejtes elemei
- Vizelet LTR E4
- Légzésfunkciós értékek
- FEV1-el korreláció
- terápia beállítása: emelkedett szint esetén LTR antagonisták kedvező hatása várható

Noninvazív diagnosztikai lehetőségek

- FENO
- Köpet sejtes elemei
- Vizelet LTR E4
- Légzésfunkciós értékek
- FEV1, FEF 25-75%
- IOS
- PEF monitorizálás

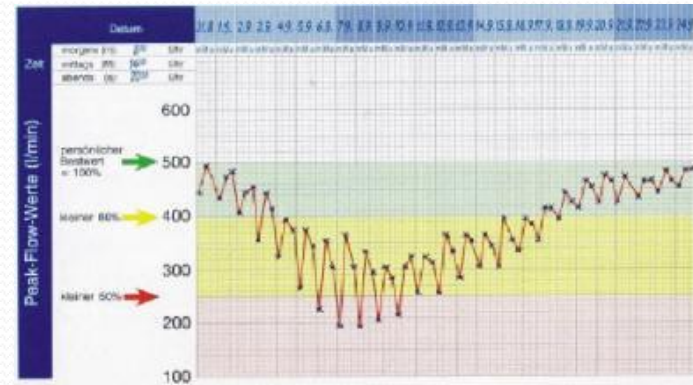
Impulzus oszcillometria (IO)

Előnye:

- Normál légzésből vesz mintát
- Érzékeny (légúti obstrukció korai diagnózisa)
- Különbséget tesz centrális és disztális obstrukció között
- Nincs életkori megkötés



Csúcsáramlás mérés (PEF)



az asztma-kezelés célja :

a teljes asztma-kontroll

elérni

az aktuális asztma
kontrollt

mérsékelni

a jövőbeli
kockázatokat

- tünetek
- akut hörgőtágító használat
- légzésfunkció
- fizikai aktivitás

- hullámzó panaszok/a panaszok súlyosbodása
- exacerbációk
- tüdőfunkció-vesztés
- gyógyszer-mellékhatások

GINA 2006

NIH/NAEPP Expert Report No.3 2007

ATS/ERS Task Force on Asthma Severity & Control 2008

Terápiás cél 2009

GINA (Global Initiative for Asthma)

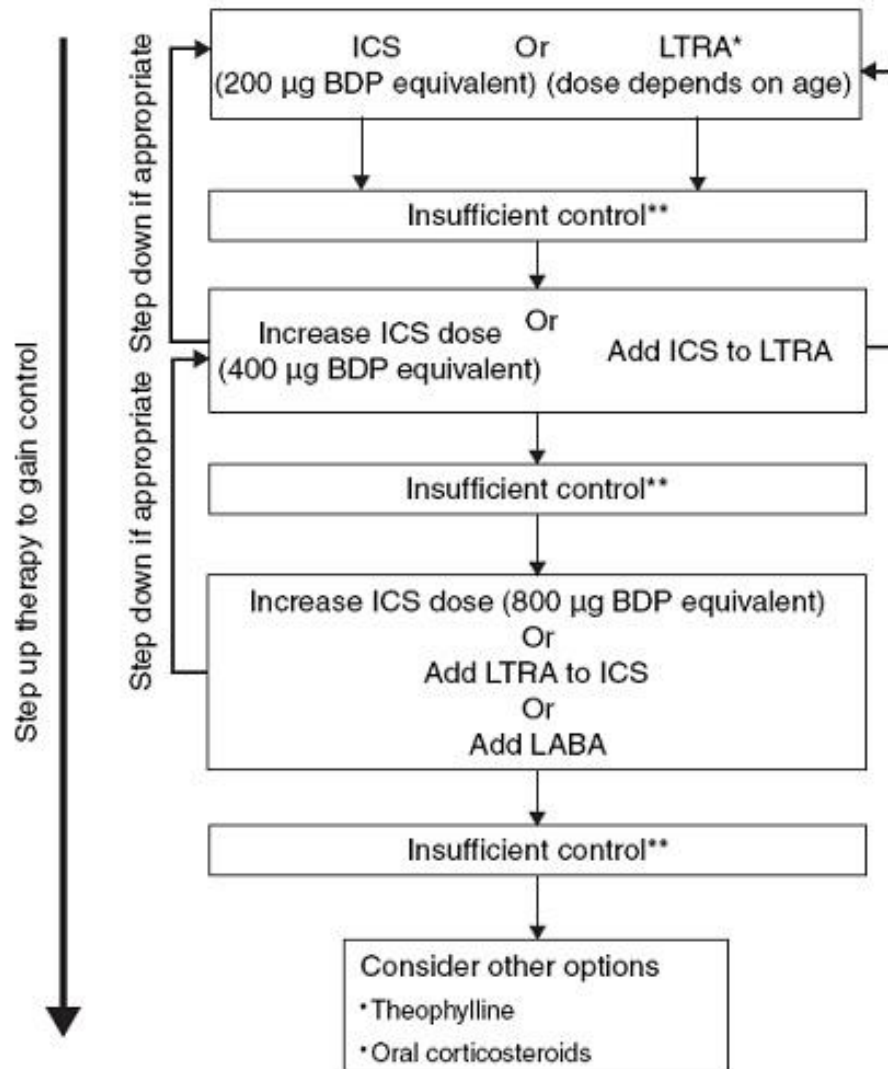
- nincs zavaró nappali vagy éjszakai tünet
- nem, vagy minimálisan használ sürgősségi hörgőtágítót
- fizikai tevékenység nem korlátozott
- nincs súlyos roham

Súlyos intermittáló zihálás

PRACTALL

- Légúti infekcióhoz társulóan súlyos akut nehézlégzés
- Infekciómentes időszakban tünetmentesség/minimális tünetek
- Életkorral javuló tünetek
- LTRA kedvező hatása

Asthma lépcsőzetes kezelés



Fix kombináció előnye

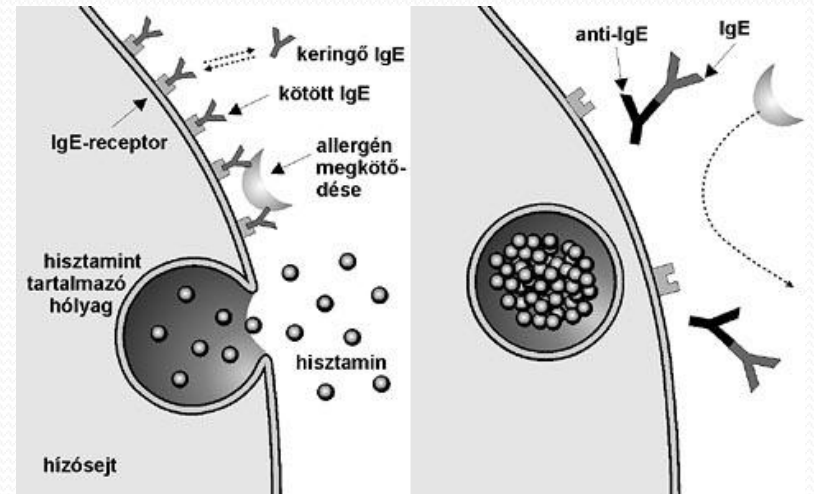
- a két komponens potencírozó hatása jobban érvényesül
- jobb compliance
- fluticason + salmeterol esetén a szteroid adagja emelhető a LABA emelése nélkül
- budesonid + formeterol állapottól függő adagolása esetén kedvező:
 - formeterol azonnali hatás
 - formeterol tág terápiás ablak

Exacerbációk száma és súlyossága ↓

Recombináns anti-IgE (omalizumab, Xolair)

IgG osztályba tartozik

- Indikáció: 12 év felett súlyos IgE mediálta asthma bronchiale
- Eredmények:
 - akut exacerbációk száma és súlyossága ↓
 - miközben csökkenthető volt az ICS mennyisége
 - tüneti pontszám ↓
 - FEV1 és PEF ↑
 - életminőség javul



ábra: dr.T.A.

Térfogatnövelő eszközök



NesSpacer



Babyhaler



Nebuhaler



OptiChamber



AeroChamber



Volumatic spacer



ProChamber

Por formátumú kiszerezések



discus



easyhaler



turbuhaler

Ciclesonid

- a gyógyszer inaktív - tüdő észteráz enzim - aktív metabolit (desciclesonid)
- alacsony szisztémás expozíció
- tüdőbeli depozíció magas (52%)
- gyors elimináció
- napi egyszeri alkalmazás
- gyógyszerbeviteli eszköz: hidrofluoroalkán hajtógáz, részecske nagyság $< 2 \mu\text{m}$

Specifikus immunterápia új vakcinái

- sublingualis immunterápia (SLIT)
- peptid-immunterápia
- rekombináns DNS-vakcina
 - nagy immunogenitás
 - nincs IgE-kötés (nincs anafilaxia)

Thermoplasty

Indikáció

- Súlyos, maximális gyógyszereléssel sem kezelhető asztma
- Felnőttkor

Hatás

- simaizom tömege ↓, kötőszövetté alakul
- epithelsejtek, ér nyálkahátya, idegek regenerálódnak

Bronchoscopea során hőenergia



Farmakogenomika

- 5-lipoxigenáz gén promoterében lévő polimorfizmus befolyásolja az antileukotriének hatását
- acetilszalicilsav indukálta asthma: LTC₄-szintetáz promotervariáció
- kortikoszteroid dependens, nocturnalis asthma, β_2 -agonista hatásvesztés: β_2 -adrenoreceptor gén polimorfizmus (Arg/Arg)

Jövő:

**EGYÉNRE SZABOTT
TERÁPIA**

farmakogenomikai
profilvizsgálat alapján