

Súlyos asthma pathogenezisének átfogó vizsgálata

Szalai Csaba és munkatársai

1. Az Országos Súlyos Asztma Adatbázis létrehozása

A súlyos asztma (SA) irodalomban közölt prevalencia adatai nagymértékben szórnak. Hazai előfordulási gyakoriságáról pontos adatok még nem voltak, és ilyen irányú célzott epidemiológiai felmérések eddig nem történtek. A tüdőgondozói (TG) hálózathoz tartozó hazai asztma epidemiológiai mutatók, - így az asztma prevalencia is, - valójában az ott diagnosztizált és/vagy gondozott asztmás betegek nyilvántartási adatai. Bizonytalanok a jelentett asztmás populáción belül a súlyosság szerinti megoszlásról rendelkezésre álló mutatók is, ami a súlyos asztma esetében döntően a definíció eltérő értelmezéséből fakad.

A súlyos asztma vizsgálatát a betegség definíciójának meghatározása nehezíti, különösen problémás ez populáció szintjén megvalósuló vizsgálatoknál, amelynek megfelelően ilyen eredményekkel ritkán találkozunk az irodalomban. A súlyos asztma máig legátfogóbb leírását az Amerikai Mellkasi Társaság (ATS) Refractory Asthma munkacsoportja adta 2000-ben, major és minor kritériumokat meghatározva, amelyek között a szteroid igény, a tüdőfunkció, az exacerbációk gyakorisága és súlyossága a meghatározók (1. táblázat). A két major kritérium egyikének és a hét minor kritériumból kettőnek a megléte szükséges a diagnózis felállításához. Megelőzően azonban ki kell zárni egyéb, differenciáldiagnosztikai szempontból felmerülő kórképek fennállását, illetve tisztázni kell a beteg compliance kérdését, valamint az exacerbációt kiváltó, provokáló ágensek jelenlétét a beteg környezetében.

Nemzetközi munkacsoportok több alkalommal, így 2006-ban, 2008-ban, majd 2010-ben pontosították a súlyos asztma definícióját, egyértelműen megkülönböztetve a „nem-, vagy alulkezelt”, a „súlyos refrakter” és a „nehezen kezelhető” asztma fogalmát. Ez utóbbinál az elégtelen asztma kontroll nem a betegség sajátja, hanem járulékos tényezők, a rossz terápiás adherencia és compliance, az exacerbációt kiváltó, provokáló hatású környezeti ágensek, társbetegségek, nem megfelelő betegoktatás következménye. A nem-vagy alulkezelt súlyos asztma, olyan országokban jelent problémát, ahol az asztma kezelése a betegek részére nem biztosított, illetve tágabb értelmezésben azokat az eseteket is magába foglalja, ahol az egészségügyi szolgáltatás lehetőségeitől függetlenül a beállított preventív gyógyszerelés összetétele és/vagy adagolása nem megfelelő és ennek korrekciójával az asztma kontroll biztosítható.

Az irodalomban közölt SA prevalencia adatok, a felméréshez használt definíciótól függően, nagymértékben szórnak, rendszerint a betegek 5-10%-át jelölik súlyos terápia rezisztens asztmásként, akik a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres kezeléssel nem kontrollálhatók.

Ugyanakkor az ATS súlyos asztma definíciója alapján a GINA (Global Initiative for Asthma) 4-5. terápiás lépcsőn kezelt betegek sorolhatók a súlyos asztmások csoportjába, jóllehet ezen két csoport betegei között is jelentősek a morbiditásbeli különbségek, azaz a 4-5-s terápiás lépcsőn eltérő súlyosságú fenotípusok jelenhetnek meg.

Ennek megfelelően egy hazai súlyos asztma felmérést kezdeményeztünk, amelynek célja hazai epidemiológiai adatok pontosítása, a súlyos asztma definíció egységesítése, amely biztosítékát képezheti annak, hogy hiteles adatokat nyerjünk a betegcsoport klinikai, biológiai és genetikai fenotípus jellemzéséhez.

2009-ben, elkerülendő a definíció értelmezéséből származó TG-i adatszolgáltatási hibákat, az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (OKTPI), mint epidemiológiai centrum az alábbi meghatározás szerint kérte a súlyos asztma jelentését (a meghatározás lényegében a GINA 5. lépcső szerint kezelt beteget fedti):

„Olyan krónikus asztmás betegek, akik nagy adagú inhalációs szteroid + hosszú hatású β_2 agonista kezelés, illetve ezeket kiegészítő terápia (anti-leukotrién, hosszú hatású teofillin) mellett sem kontrolláltak, gyakran szorulnak szteroid lökésterápiára vagy folyamatos per os szteroid kezelést igényelnek”.

Fenti kritériumok alapján 2009-ben 4399 súlyos asztmás beteget jelentettek a TG-ok (az összes eset 1,7 %-a), míg 2010-ben - azonos definíció alapján - a jelentett SA betegszám 2624 (1,05%), majd 2011-ben 2434 (0,9%) volt (2. táblázat). A fenti időszakban jelentett betegszámokban mutatkozó jelentős különbségek több helyütt kérdéssé tették az íly módon nyert hazai SA adatok megbízhatóságát. Ugyanakkor valószínűsíthető volt, hogy a jelenlett súlyos asztma betegszám több megyére érvényes csökkenése a párhuzamos zajló adatbázis felmérésnek, a súlyos asztma körültekintőbb megítélésének köszönhető. Ennek megfelelően, a nemzetközi adatok tükrében az 1% körüli súlyos asztma prevalencia tekinthető a tényleges helyzetet jobban megközelítő értéknek. 1999-ben egy brit felmérésben a hazai ajánlás szerinti

5. terápiás lépcsőn kezelt, fenntartó szisztémás szteroid kezelést igénylő betegek arányát 1%-ban adták meg.

Emellett 2010-ben egy súlyos asztma beteg-adatbázis kialakítását kezdtük meg, a tüdőgyógyászati hálózatban gondozott súlyos asztmások nyilvántartásba vételével.

Az ország 156 tüdőgondozójának vezetőjét kerestük meg személyesen és levélben, együttműködésüket kérve az Országos Súlyos Asztma Adatbázis felállításában. 13 tüdőgondozó jelezte, hogy nem tart nyilván ilyen betegeket, a többiek vállalták az együttműködést. A tüdőgondozókban, a GINA 5. lépcső szerint kezelt betegekről egy egyszerű kérdőív kitöltését kértük, a betegség kezdetére, a funkcionális paraméterekre, az atopiás statusra, salicylát intoleranciára, társuló felső légúti megbetegedésre, dohányzási szokásokra, valamint a szisztémás szteroid igényre vonatkozó adatokkal. A betegek a regiszterben TAJ-számukkal szerepelnek, melyek alapján azonosíthatóak.

Ez idáig az együttműködést elviekben vállaló tüdőgondozók 48 %-tól összesen 519 kitöltött adatlapot kaptunk vissza. A dohányzási szokásokra vonatkozó adatokat és a súlyos asztma definíció kritériumait figyelembe véve a regisztrált esetek 19%-át a további elemzésekből kizártuk. A részletesebb adatelemzésbe nem vontuk be azokat a betegeket, akik anamnézisében 5 csomagévnél nagyobb mértékű dohányzás szerepelt vagy obstruktív légúti betegségük 65 éves koruk felett kezdődött. Továbbá a SA diagnózisának kérdéses volta miatt kizártuk az elemzésből azokat, akiknél fiziológiás tüdőfunkciós értékek mellett sem szisztémás szteroid dependencia, sem gyakori szteroid lökésterápia igénye nem állt fenn.

Az egyszerű, asztmás betegeket gondozó szakorvosok számára könnyen értelmezhető definíció ellenére tehát magas volt a megadott kritériumoknak nem megfelelő esetek aránya, amely mutatja a súlyos asztmával kapcsolatos diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai problémákat.

Az adatfeldolgozásra elfogadott kérdőívek 6,2%-nál hiányzott egy-egy, a súlyos asztma alap kritériumait nem érintő adat. Tekintve azonban, hogy ezek hiánya a meglévő adatok értelmezését nem befolyásolta, és az adatbázisba beválasztott betegek esetében a továbbiakban részletesebb adatfelmérést és vizsgálatot terveztünk, az eddigi eredmények elsődleges értékelésénél ezeket az eseteket elfogadtuk.

A 2013 decemberéig beérkező kérdőívekből végül 416 beteg adatai kerültek be a további feldolgozásba.

Azonos kérdőíveket töltöttünk ki az OKTPI Asztma Ambulanciáján évek óta gondozott, a GINA 5. lépcső súlyossági ismérveinek mindenben megfelelő asztmás betegeinkről. Az OKTPI-i betegcsoport - mint referencia csoport - adatait a TG-i hálózathoz jelentett betegcsoport adataival hasonlítottuk össze azt vizsgálva, hogy találunk-e különbséget a klinikai jellemzőkben a két csoport között, azaz mennyiben felelnek meg a TG-ből jelentett betegek a súlyos asztma kritériumainak. Az OKTPI Asztma ambulanciáról 100 beteget vontunk be a vizsgálatba. A két csoport kérdőíves adatainak összehasonlítását a 2. táblázat tartalmazza. Néhány mutató vonatkozásában, egy-egy hiányzó adat miatt, teljes csoportként kevesebb, mint 516 beteg szerepel.

A két csoport adatai a legfontosabb paraméterek vonatkozásában nem különböztek. Így hasonló a nemek (férfi/nő) megoszlása –mindkét csoportban egyértelmű női dominancia érvényesül-, a betegek funkcionális állapota, az atopiás esetek és a szisztémás szteroid fenntartó kezelést igényelő betegek aránya. A betegség mindkét csoportban döntően a felnőttkorban kezdődött, a betegség fennállásának időtartama hasonló.

A TG-i hálózathoz jelentett betegek átlagos életkora 57,6 (± 13) év volt, az országos intézetből regisztrált csoporté 55,9 (± 13) év ($p < 0,05$). A szignifikáns különbség miatt, amennyiben a TG-i csoport átlag életkora magasabb, felmerülhet, hogy COPD-es betegek is bekerültek az adatbázisba. Ez ellen szól azonban, hogy kizártuk a vizsgálatból az 5 csomagévnél erősebb dohányosokat, ill. azokat, akiknek betegsége 65 éves kor felett kezdődött. Ugyancsak ellene szól, hogy a betegség fennállásának átlagos ideje a gondozói csoportban 21,6 ($\pm 11,8$) év, ami azt jelenti, hogy súlyos obstruktív légúti betegségük átlagosan 37 éves korukban kezdődött. A OKTPI-i csoportban a betegség fennállásának átlagos ideje 26,3 ($\pm 15,4$) év, a két csoport között e tekintetben a különbség szignifikáns ($p > 0,05$). A Budapesten és környékén élő betegek klinikai és funkcionális után vizsgálata bizonyította a dohányzásra vonatkozó adatszelekció helyességét, minthogy a „dohányos súlyos asztmások” esetében ez COPD és nem súlyos asztma jelenlétét igazolta.

Nem volt különbség a csoportok között a nemek (f/fi/nő) tekintetében sem, mindkét csoportban egyértelmű női dominancia érvényesült (TG f/n 37/63%, OKTPI f/n 45/55%). A teljes adatbázisban a férfi/nő arány 36/64% volt.

Nem mutatkozott különbség az allergiás/nem allergiás betegek arányában (TG 235/168, 58% vs OKTPI 55/45, 55%; $p>0,05$). A teljes csoportban a betegek 56%-a bizonyult atopiásnak, mutatott valamely inhalatív allergénnel pozitív bőrpróbát.

A szisztémás szteroid dependens és a szisztémás szteroid fenntartó kezelést nem igénylő esetek aránya a csoportokban hasonló volt (TG 144/272, 34% vs. OKTPI 30/70, 30%; $p>0,05$). A teljes csoport eseteinek 33 %-a bizonyult folyamatosan szisztémás szteroidra szoruló betegnek.

Szignifikánsan magasabb volt a társuló rhinosinusitis és a salicylat intolerancia előfordulási aránya az OKTPI-ben gondozott súlyos asztmásoknál a tüdőgondozókban nyilvántartott esetekkel összehasonlítva. Kísérő krónikus rhinosinusitis a TG-i csoportban: 138/275 (33%), OKTPI-i csoportban: 83/17 (83%), ($p<0,05$). Ismert salicyl túlérzékenység: TG: 73/340 (16%), OKTPI:43/57 (43%), ($p<0,05$).

A kérdőíven megadott, a beteghez tartozó legjobb FEV₁ értékek átlagában (a prediktív érték százalékában megadva) nem volt különbség a csoportok között, a TG-i csoportban a legjobb FEV₁ átlaga 67%, az intézeti csoportban 70% ($p>0,05$).

A teljes vizsgálati populációt (tüdőgondozók+OKTPI) elemezve nem találtunk összefüggést a betegség fennállásának időtartama és a gondozás során mért legjobb FEV₁ értékek között ($r: 0,1$, ns) (1. ábra). Ugyanakkor a gondozás során mért legjobb, prediktív érték százalékában kifejezett FEV₁ értékeket tovább bontva azt láttuk, hogy az esetek csaknem kétharmadánál (62%) ez az érték 60% felett (átlagban 80%) volt, míg egy kisebb hányadnál (38%) mutatkozott 60% vagy az alatti érték, mely esetekben ugyanakkor súlyos rögzült obstrukció volt detektálható, 47%-os átlagos FEV₁ értékkel (2. ábra).

A súlyos rögzült obstrukció előfordulása nem különbözött az allergiás és nem allergiás súlyos asztmások között (53 vs 47%, ns) (3. ábra). Ugyancsak nem volt összefüggés a szisztémás szteroid dependencia és az allergiás/nem allergiás súlyos asztma kóreredit között (54 vs 46%, ns) (4. ábra).

Az elmúlt években több, a súlyos asztma kutatását célzó átfogó, európai és észak-amerikai kezdeményezésű vizsgálat történt, így az ENFUMOSA (European Network for

Understanding Mechanisms of Severe Asthma), a TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens), a BIOAIR (Longitudinal Assessment of Clinical Course and BIOMarkers in Severe Chronic AIRway Disases), a SARP (Severe Asthma Research Program). A legutóbb indult, Európai Unió által támogatott innovatív U-BIOPRED vizsgálat (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes) új megközelítésben, egy integratív biológiai rendszerben gondolkozva elemzi a kérdést.

Tekintve hogy a lényeges, SA-t jellemző klinikai mutatók tekintetében a két csoport nem különbözött, azt a továbbiakban egységes csoportként (516 beteg) kezelve, adatait az irodalomban közölt adatokkal vetettük egybe. Ennek alapján megállapítható, hogy a hazai SA regiszterbe eddig bekerült betegek klinikai jellemzői megfelelnek a nemzetközi adatoknak.

Bár a súlyos asztma világszerte a kutatás és gyógyszerfejlesztés fókuszában áll, a hazaihoz hasonló átfogó, országos felmérést célzó vizsgálatról eddig nincsenek adatok. A helyi szakmai társaság kezdeményezésére Nagy-Britanniában folyt egy hasonló, amelyben súlyos asztmásokat gondozó nagy betegellátó centrumok vesznek részt. Epidemiológiai adatgyűjtés ott azonban nem történt, az elsődleges cél a betegellátás egységesítése és a súlyos asztma további kutatása, fenotípusainak elemzése volt. Magyarországon a jól szervezett tüdőgondozói hálózat működése kivételes lehetőséget ad az ilyen jellegű felmérések elvégzésére, jöhetnek a súlyos asztmások egy részét valószínűleg a kórházi asztma centrumok gondozzák.

Már az eddig betegszám is nemzetközi szinten értékelhető adatbázist jelent, de a tüdőgondozókból jelentett súlyos asztma betegszámokat figyelembe véve országosan 2000 körüli súlyos asztma beteg populációval számolhatunk. A TENOR vizsgálatban közel 1800, az ENFUMOSA vizsgálatban 163, míg a SARP vizsgálatban 204 felnőttkori súlyos asztmás vett részt. A brit regiszterben, a 2010-ben közölt eredmények alapján 382 beteg szerepel.

A betegek átlag életkora mind az OKTPI ($51,8 \pm 13,3$ év)-, mind a TG-i ($58,3 \pm 13$ év) betegcsoport esetében magasabb, mint a nemzetközi vizsgálatokban feldolgozott eseteké (41 ± 13 évtől $48,9 \pm 14,8$ évig). Erre magyarázatul szolgálhat, hogy a legalacsonyabb átlagéletkort mutató SARP és ENFUMOSA vizsgálatok elsődlegesen kutatási céllal szervezett, így némileg tervezett betegbevonást igénylő projektek voltak. Ezzel szemben a TENOR vizsgálatban,

részben epidemiológiai felmérést is célozva szélesebb körből és nagyobb betegszámmal dolgoztak (átlagéletkor a felnőtt betegekénél $48,9 \pm 14,8$ év), a brit regiszterbe pedig a betegek a vizsgálati centrumokból előzetes szelekció nélkül kerültek be (átlagéletkor $44,9 \pm 13,7$ év). Mindezek alapján feltételezhető, hogy ez utóbbi két vizsgálatban elemzett betegcsoport jobban tükrözi az átlagos, egyébként heterogén súlyos asztma populáció összetételét, mint ezt hosszú távon a hazai, egész országot lefedő adatbázis esetében is várjuk.

Az időskori asztmára egyre nagyobb figyelem irányul. A TENOR vizsgálatban, a teljes vizsgálati populációra vonatkoztatva 16% volt a 65 évesnél idősebb betegek aránya, $71,9 (\pm 5,4)$ év átlag életkorral. A 65 év feletti betegek előfordulása az OKTPI-ben gondozott csoportban 15%, TG-i csoportban átlagosan 22% volt. A különbség adódhat a tüdőgondozókban ellátott betegek eltérő korösszetételéből, amely egyben megerősíti, hogy szélesebb körből nyert adatok esetleg jobban tükrözik egy betegcsoport, így a súlyos asztma jellemző vonásait.

A betegség kezdete a tüdőgondozókból regisztrált és az országos intézetben gondozott betegcsoport esetében is döntően felnőttkorra tehető (>12 év), ez az arány azonban a gondozói csoportban szignifikánsan magasabb (90% vs 73%). Ennek magyarázata az lehet, hogy a gyermekkori súlyos asztmásokat Magyarországon néhány nagy centrumban gondozzák, ahonnan felnőttkorba érve, további ellátásra nagyobb valószínűséggel a kórházi felnőtt asztma centrumokba kerülnek. A nemzetközi felmérések közül a SARP vizsgálatban vannak az általunk is használt ismérv szerint meghatározott gyermek és felnőttkori kezdetű betegségre vonatkozó adatok, nagyjából 50-50%-os megoszlási aránnyal. Az nem ismert, hogy a betegek bevonásánál figyelembe vették-e a betegség kezdetére vonatkozó adatokat, minthogy a vizsgálatban a gyermek és felnőttkori kezdetű csoportok összehasonlítása is megtörtént.

A rhinosinusitis előfordulása saját betegeink körében lényegesen magasabbnak bizonyult (85,8% vs 24,8%), amit elsődlegesen értelmezési problémának tekintjük. Minthogy a kérdőíven társuló rhinosinusitist jelöltünk meg, a TG-i hálózatból valószínűleg csak az igazolt sinusitissel járó eseteket jelezték, míg a saját adatbázisunkban a rhinitises betegek is szerepelnek. A vizsgálati szempontok különbözőségéből adódóan az erre vonatkozó nemzetközi adatok is nehezen összehasonlíthatóak. A SARP vizsgálatban a sinusitis előfordulási arányát 54%-ban adták meg, míg súlyos, fül-orr-gégészeti beavatkozást igénylő állapot az esetek 27%-ban fordult elő. A TENOR vizsgálatban az allergiás rhinitis előfordulására vonatkozóan vannak adatok, ami 74% a teljes vizsgálati csoportban, tehát a

nagyjából fele-fele arányban előforduló középsúlyos és súlyos asztmások körében. A brit regiszterben külön elemezték a perennialis (29%), a szezonális (36,6%) allergiás rhinitis, az orrpolyposis (13,4%), valamint a gégeszeti beavatkozások arányát (14,4%). Miután a fenti csoportok között átfedések lehetnek, ezekből az adatokból a krónikus rhinitis és rhinosinusitis előfordulási aránya csak nagy vonalakban becsülhető.

A salicylat intolerancia OKTPI-ben észlelt lényegesen magasabb arányára (40% vs 16%) nincs egyértelmű magyarázat, hiszen a társuló polyposist és salicylat intoleranciát oly gyakran mutató intrinsic asztmások előfordulása a két csoportban hasonló. Ugyanakkor valószínűsíthetjük, hogy az ambulanciánkon gondozott súlyos asztmás betegek körében talált 40%-os salicylat intolerancia azzal magyarázható, hogy a témát az 1980-as évek óta vizsgáljuk, az esetleges túlérzékenységre vonatkozó kérdést minden beteg esetében feltesszük, az az anamnézis felvétel lényeges pontjaként szerepel. A salicylat intolerancia előfordulását asztmában 10-20%-ra becsülik, súlyos asztmásoknál azonban magasabb aránnyal számolnak. Egy európai felmérésben a salicylat intoleranciát mutató asztmások 51%-nál dokumentáltak szisztémás szteroid dependenciát. Az eddigi nemzetközi vizsgálatok közül csak a brit regiszterben közölnek az aspirin intolerancia súlyos asztmában való előfordulására vonatkozó egyértelmű adatokat, centrumonként 8,6-13,2%-os (átlag 9,5%) előfordulási aránnyal. A hazai viszonyokat az adatbázisba beválasztott betegek további részletesebb vizsgálata pontosítja majd.

A nemzetközi adatok tükrében a súlyos asztma-női dominancia ismert jelenség, ennek oka azonban ez idáig tisztázatlan. A teljes jelenlegi magyarországi súlyos asztma adatbázisra vonatkoztatva a női betegek aránya 62%, ami lényegében egyezik a brit regiszter (63,1%) és a SARP vizsgálat (64%) eredményeivel. A női betegek ennél valamivel nagyobb hányadát találták a TENOR vizsgálatban (71,2%), az ENFUMOSA vizsgálat pedig kiemelkedően magas arányt, a súlyos asztmások között a női nem 2,8-szor gyakoribb előfordulását adta meg.

A funkcionális paraméterek közül a beteghez tartozó legjobb FEV₁ értéket (prediktív érték százalékában megadva) elemeztük, jöllehet a vizsgálatok többsége a bétamimetikum után mért FEV₁-et értékeli. Tekintve, hogy esetünkben adatgyűjtésről és nem közvetlen betegvizsgálatról volt szó úgy értékeltük, hogy a beteghez tartozó legjobb FEV₁ értékre vonatkozóan a gondozó orvosnak nagyobb valószínűséggel vannak megbízható adatai.

A teljes adatbázis tekintve a gondozás során mért legjobb FEV₁ százalékos értékének átlaga 67,6%, ami szintén nem tér el lényegesen a nemzetközi vizsgálatokban közölt, reverzilitási teszt előtt mért átlag értéktől. Ez a brit regiszterben 64%, az ENFUMOSA vizsgálatban 71,8%, a SARP vizsgálatban 62%, a TENOR vizsgálatban 74,2%. A bétamimetikum után mért FEV₁ értékek átlaga ugyanezen vizsgálatokban, sorrendben 73,6%; 80,9%; 77% és 79%.

Az atopiás esetek aránya a teljes hazai adatbázisra vonatkoztatva 53%. A bőrpróbával igazolt atopia aránya súlyos asztmában az ENFUMOSA vizsgálatban 58%, a SARP-ban 71 % volt. A brit regiszterben a RAST és bőrpróba pozitivitás együttes előfordulása a súlyos asztmás betegek 59,2%-nál volt igazolható.

Vizsgálatunkban a szisztémás szteroidot igénylő súlyos asztmások aránya 32%, ami azonos a SARP vizsgálatban talált értékkel (32%). A brit regiszterben átlagosan a betegek 41,7%-nál írják le szisztémás szteroid dependenciát, ugyanakkor egyes centrumokban ez az arány 33,7 és 38% között mozog, egy kiugró 58,2%-os értékkel.

Összefoglalva tehát, vizsgálataink nyomán a súlyos refrakter asztma 1% körüli magyarországi prevalenciája körvonalazódik, amellet, hogy megfelelő adatszelekciót követően betegszámában és a szolgáltatott adatok minőségében is a nemzetközi adatokkal összevethető, azokhoz jól illeszkedő súlyos asztma adatbázis eredményeket kaptunk.

A vizsgálat további részében az OKTPI-ben gondozott súlyos asztmások klinikai és gyulladáshoz fenotípus elemzése valósult meg.

OKTPI Asztma Ambulanciáján évek óta gondozott 87 súlyos asztmás betegről részletes klinikai kérdőívet töltöttünk ki, amely demográfiai adatokra, a saját asztma anamnézisre és a családi kórtörténetre, társbetegségekre, funkcionális paraméterekre, az asztma trigger faktoraira, az alkalmazott bázissterápiára, az évi exacerbációk számára, súlyosságára, a munkahelyi környezeti anamnézisre vonatkozóan tartalmazott adatokat. Kontroll csoportként 58 enyhe-középsúlyos asztmás hasonlóan felvett és értékelt adatait elemeztük.

A légúti gyulladás elemzéséhez a mintákat köpetindukció során nyertük, melyet 400 µg salbutamol belégzését követően, fiziológiás, majd hipertóniás sóoldat (2%) belégzésével végeztünk. A köpetmintát abban az esetben értékeltük megfelelőnek, ha a laphámsejtek a gyulladáshoz sejtek 20%-nál alacsonyabb arányban voltak jelen. A mintákból cytospin készült,

a sejtarányok meghatározásához a festést May-Grünwald-Giemsa módszerrel végeztük. Lemezenként legalább 300 gyulladós sejtet számoltunk meg. A gyulladós sejteket az összes detektálható, nem laphámsejtnek megfelelő sejtalak arányában fejeztük ki.

Korábbi irodalmi adatoknak megfelelően a köpetek eosinophil és neutrophil sejtarányai alapján az alábbi gyulladós fenotípus csoportosítást alkalmaztuk:

$<2\%$ eosinophil és $\geq 40\%$: „neutrophil” csoport,

$<2\%$ eosinophil és $<40\%$: „granulocytaszegény” csoport,

$\geq 2\%$ eosinophil és $\geq 40\%$: „kevert sejt” csoport,

$\geq 2\%$ eosinophil és $<40\%$ neutrophil: „eosinophil” csoport

A vércép elemzéséhez, a különböző fehérvérsejt frakciók meghatározásához zárt rendszerrel, etiléndiamid- tetraacetilsavat tartalmazó csőbe vénás vért vettünk.

A részletesebben vizsgált súlyos asztmások, valamint a kontroll csoportként bevont enyhe-középsúlyos asztmások klinikai adatait a 3. táblázat mutatja.

Az elmúlt évtizedek klinikai megfigyelései és kutatómunkája nyomán világossá vált, hogy az asztma klinikai megjelenését, természetes lefolyását tekintve önmagában is heterogén kórkép, mely komplexitás a súlyos asztmások kis csoportjánál talán még hangsúlyosabb. A súlyos asztma különböző klinikai dimenziói mögött eltérő pathofiziológiai folyamatok sejthetők, amely egyben előrevetíti annak a lehetőségét, hogy ezek ismeretében a jövőben alcsoportokra szabott, célzott terápiát alkalmazzunk. Ennél fogva érhető az a törekvés, hogy a témával foglalkozó kutatócsoportok a súlyos asztma különböző alcsoportjainak pontos klinikai meghatározására és a háttérfolyamatok megismerésére összpontosítsanak.

Napjainkban a fenotipizálás elsődlegesen alkalmazott módszere az endotípus meghatározás, az a megközelítés, hogy az asztmát jellemző klinikai vonásokat és pathofiziológiai jelenségeket független jellemzőkként értékelik és statisztikailag cluster analízis módszerével elemzik.

Az ezen elv mentén tervezett vizsgálatok nyomán ma három súlyos asztma fenotípust ismerünk: így a korai kezdetű allergiás súlyos asztmát; a késői kezdetű, adekvát szteroid kezelés mellett is perzisztáló eosinophiliával jellemzett kórformát; valamint a késői kezdetű, rosszul kontrollált, általában elhízott nőket érintő súlyos asztmát, ahol a légúti gyulladás, - ha

jelen van – jellemzően nem eosinophil típusú. Ezen túlmenően, klinikai megfigyelésekre és a súlyos asztmával kapcsolatos korábbi vizsgálati eredményekre alapozva egy negyedik, a COPD-től sok esetben nehezen differenciálható, késői megjelenéssel, a remodelling egyértelmű jeleivel, ennek nyomán súlyos, rögzült légúti obstrukcióval és neutrophil légúti gyulladással jellemzett súlyos asztma fenotípus is körvonalazódik.

A fenti súlyos asztma fenotípusok saját betegeink adatelemzésénél is körvonalazódtak.

Legalább egy légúti allergénre adott pozitív bőrpróba eredmény a súlyos asztmások 57%-nál volt jelen, míg ugyanez az arány a kontroll csoport esetében 71% volt. Krónikus betegségről lévén szó perenniális allergénekre vizsgálva a kérdést a fenti arány 42/62%-nak mutatkozott, az adott allergén klinikai relevanciájával is számolva pedig 41/58% arányt kaptunk, mely a súlyos és az enyhe-középsúlyos kontroll asztmás csoport között szignifikáns különbségnek bizonyult ($p < 0,01$) (5. ábra). Általánosságban elmondható, hogy az allergia, mint etiológiai faktor a súlyos asztmások körében alacsonyabb arányban van jelen, mint enyhébb kórformáknál. Ugyanakkor a fentebb is idézett, cluster analízis módszerével történt adatelemzések eredményeként vált ismertté, hogy a felnőttkori asztma fenotípusok meghatározásában a betegség életkori kezdete a kulcsfontosságú elem, mely inkább meghatározó, mint az allergiás háttér igazolása. Ez az összefüggés saját betegeink adatainak elemzése során is fellelhető volt, minthogy a polyszenzitizáció és korai betegségkezdés kapcsolódása kimutatható volt a teljes populáció (súlyos asztma+enyhe-középsúlyos kontroll betegek) együttes vizsgálata során (82/36%, $p < 0,05$), de még a súlyos asztmás csoporton belül is gyakoribb volt az allergiás háttér korai életkorban kezdődő betegség mellett (72/32%, $p < 0,05$).

Az észak amerikai szervezésű SARP (Severe Asthma Research Program) vizsgálatban azt a megfigyelést tették, hogy a korai kezdetű súlyos asztmásokra többszörös bőrpróba pozitivitás és rosszabb tüdőfunkció volt jellemző, a betegség hosszabb fennállása és pneumóniák gyakoribb előfordulása mellett..

Saját vizsgálati eredményeink nem mutattak összefüggés az allergiás asztma súlyossága és a polyszenzitizáció valamint az asztmát megelőző egyéb allergiás kórképek előfordulása között (50/50% és 40/54%, ns), ugyanakkor az atopiás betegségek irányába pozitív családi anamnesis gyakoribb volt a súlyos allergiás asztmások körében (71/51%, $p < 0,01$). Ez az

eredmény erősíti azt a korábbi megfigyelést, mely szerint a korai kezdetű allergiás asztmánál szoros családi, így valószínűleg genetikai kapcsolódásról van szó.

Az idézett vizsgálathoz hasonlóan az allergiás súlyos asztmások bétamimetikum után mért százalékos FEV1 átlag értéke alacsonyabb volt ($57,8 \pm 12,2$ vs $85,4 \pm 7,7$ % pred., $p < 0,0001$), mint allergiás enyhe-középsúlyos asztmás társaiknál. A ml-ben illetve %-ban vizsgált reverzibilitásban nem volt különbség a két csoport között ($144,5 \pm 141,9$ vs $166,4 \pm 179,5$ ml és $10,7 \pm 11,3$ vs $5,8 \pm 6,3$ %, ns).

Az átlagéletkor magasabb volt a súlyos asztmások körében (n: 87/58, $52,4 \pm 13,6$ vs $40,2 \pm 14,2$ év, $p < 0,0001$). Az életkor átlagában kifejezett betegségkezdetben azonban nem volt különbség a két csoport között ($27,3 \pm 17,8$ vs $23,4 \pm 17,3$ év, ns), súlyos asztmásoknál azonban a vizsgálat idején a betegség hosszabb ideje állt fenn ($25,2 \pm 14,7$ vs $16,7 \pm 13,8$ év, $p < 0,01$).

A fenti eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az asztma, ezen belül a korai kezdetű, allergiás súlyos asztma patogenezisében is genetikai és környezeti tényezők együttese játszik szerepet.

A súlyos asztmások légúti nyálkahártyájából vett biopsziás minták és a bronchusmosó folyadék elemzése alapján a betegek 50-75%-ban a nagy légutakban perzisztáló szöveti eosinophilia mutatható ki folyamatos nagy adag inhalációs vagy szisztémás szteroid kezelés mellett is. A magasabb eosinophil sejtarány a köpetmintákban, sőt sok esetben a szisztémás keringésben is megjelenik. Az ún. eosinophil asztmának nincs egységesen elfogadott definíciója. Az eddigi vizsgálati eredmények alapján általában a 2%-os vagy azt meghaladó köpet eosinophil sejtarányt tekintik olyan határvonálnak, mely differenciál az egészségesek és a nem eosinophil jellegű gyulladással járó asztmás esetek irányába is. Vannak olyan megfigyelések, melyek szerint ez a határ 3%-nál, vagy 2% és 3% között optimális.

Az eosinophil asztmát típusosan a késői betegségkezdet, az atopiás háttér ritkább előfordulása írja le. Saját anyagunkban a vér eosinophil sejtarányok átlagában nem találtunk különbséget sem a súlyos és enyhe-középsúlyos asztmások között (n: 77/58, $4,4 \pm 3,3$ vs $4,2 \pm 3,6$ %, ns), sem pedig a súlyos asztmás csoporton belül az allergiás-nem allergiás valamint a korai-késői kezdetű eseteket elemezve, jóllehet a hypereosinophil asztma minden jellegzetes vonását mutató asztmás betegek is részt vettek a vizsgálatban. A súlyos asztmás csoportban a Churg-Strauss syndroma előfordulása 7% volt.

A köpet eosinophil sejtarányt vizsgálva, a súlyos és enyhe közép súlyos asztmás eseteknél is gyenge pozitív összefüggés volt az életévekben kifejezett betegség kezdet és a köpet eosinophil sejtaránya között (n:72/38, $r = 0,3$, $p < 0,05$). A teljes vizsgálati populáció (súlyos asztma+enyhe-közép súlyos kontroll csoport) eredményeit együtt vizsgálva azonban azt láttuk, hogy késői betegségkezdés esetén a köpet eosinophil sejtarány magasabb volt, mint korai kezdetű betegség mellett (n: 25/85, $24,5 \pm 12,6$ vs $15,5 \pm 10,8$ %, $p < 0,01$), ugyanakkor a neutrophil sejtarányokban nem volt különbség a két csoport között ($46,5 \pm 13,9$ vs $40,5 \pm 15,9$ %, ns).

Klinikai eredményeink megfelelnek a korábbi megfigyeléseknek, minthogy a salicylat idiosyncrasia a súlyos asztmás csoportban egyértelműen magasabb arányban jelent meg ($44/9$ %, $p < 0,0001$). A teljes populációt vizsgálva (súlyos asztma+enyhe közép súlyos kontroll betegek) ugyancsak összefüggés adódott a nem allergiás hátterű asztma és salicylat intolerancia együttes előfordulását érintően ($73/27$ %, $p < 0,01$). A súlyos, FESS műtétet szükségessé tevő rhinosinusitis szintén gyakoribbnak bizonyult a késői kezdetű, nem allergiás asztmás populációban ($75/24$ %, $p < 0,01$).

A salicylat intoleranciát mutató súlyos asztmások körében egyértelműen magasabb volt a szisztémás szteroid dependencia előfordulása ($64/36$ %, $p < 0,05$). Ugyanakkor nem mutatkozott összefüggés ezen betegcsoportnál a szisztémás szteroid lőkésztérapiák gyakoribb igényével, vagy a hospitalizációt, intenzív ellátást szükségessé tevő súlyos állapotromlások előfordulásával, de szintúgy a súlyos rögzült obstrukció kialakulásával sem ($53/38$ %, $42/43$ %, $42/43$ % és $44/56$ %, ns).

A késői betegségkezdés mellett a súlyos asztma gyakoribb előfordulását találtuk ($80/66$ %, $p < 0,05$), mely esetekben a salicylat intoleranciához gyakran szisztémás szteroid dependencia társult. A késői kezdetű, eosinophil asztma fenotípusra általánosságban jellemző, hogy betegség sokszor súlyos asztma képében indul.

Korábbi vizsgálatok eredményeiből ismert, hogy a salicylat intoleranciával gyakran együtt jár a súlyos, sürgősségi ellátást, hospitalizációt, intenzív kezelést igénylő exacerbációk előfordulása valamint a rögzült légúti obstrukció kialakulása, amellett, hogy ezeknek a betegeknek sokszor a szteroid igényük is nagyobb. Saját betegeink körében ezen

összefüggések közül csak a súlyos esetek nagyobb szisztémás szteroid igénye volt statisztikailag igazolható ($p < 0,05$).

Az obesitás, mint az asztma kialakulását, fennálló betegség esetén annak egyensúlyát, súlyosságát befolyásoló tényező régóta a vizsgálatok előterében áll. Az azonban még mindig kérdéses, hogy az obesitás elfogadható-e az asztma kialakulásában fontos tényezők egyikének vagy inkább csak társuló kóros állapotként, társbetegségként értékelendő.

Az obesitással elsődlegesen összefüggő asztma fenotípus és a feltehetően következményesen obes asztmások csoportja a saját betegeink között is megjelent, minthogy összefüggést találtunk az elhízás ($BMI > 30$) és a szteroid dependencia között, amellet, hogy a cushingoid klinikai karakterek jelenléte is hasonló eloszlást mutatott (46/21% és 53/21%, $p < 0,05$). A fenotípusokat egyénre illeszkedően vizsgálva ugyanakkor megfigyelhető volt az a jellegzetes obes súlyos asztma típus is, amit a cluster elemzések nyomán ismerünk. Erre jellemző a késői, a beteg negyvenes életéveire vagy azt követő időszakra, sokszor a menopausára tehető betegségkezdet, a nagyon hangsúlyos klinikai tünetkör és a szteroid kezelés viszonylagos ineffektivitása.

A neutrophilek asztma pathogenezisben betöltött szerepét hosszú évek során sem sikerült minden kétséget kizáróan tisztázni. Egyes szerzők szerint a neutrophil asztma fenotípus létezését alátámasztó adatok nem bizonyító erejűek és pontosan nem körülhatárolt az a szint, amely felett egyértelmű neutrophil gyulladós fenotípusról beszélhetnénk. Az asztmások indukált köpetmintáit elemző vizsgálatok egy része 40 %, mások 60%-os neutrophil sejtarányt tekintenek jellemzőnek. A neutrophilek nagyobb arányú jelenlétét sok esetben magával a szteroid kezeléssel hozzák összefüggésbe, hiszen a szteroidok neutrophil apoptosist gátló hatása ismert. Más vizsgálatok a neutrophilek egyértelmű szerepét írják le acut asztma exacerbációkban és súlyos krónikus asztmában is. Az adatok utólagos elemzésénél a SARP vizsgálatban egy súlyos légúti obstrukcióval, szteroid dependenciával és súlyos klinikai képpel jellemzett alcsoport körvonalazódott, ahol légúti neutrophilia volt jelen. Saját vizsgálati anyagunkban azt találtuk, hogy a vér és köpet neutrophil sejtarány is magasabb volt a súlyos asztmásoknál, mint az enyhe-középsúlyos asztmás betegek esetében ($63,7 \pm 11,4$ vs $58,2 \pm 9,1$ %, $p < 0,05$ és betegeknél ($57,5 \pm 76,2$ vs $40,9 \pm 14,6$ %, $p < 0,01$). A súlyos asztmásoknál emellet a köpet eosinophil és neutrophil sejtarány inverz korrelációja mutatkozott ($n: 72$, $r = -0,3$, $p < 0,05$). Ezen túl a „kevert sejtes”, vagyis eosinophilek és neutrophilek magasabb arányát egyaránt mutató esetekben gyakoribb volt az infekció

indukálta asztma kórtörténeti megjelenése (6/32%, $p<0,05$) valamint a szisztémás szteroid fenntartó kezelés igénye (48/19%, $p<0,05$). A magasabb eosinophil és neutrophil sejtarány együttes jelenléte korábbról is ismert, általában nagyon súlyos klinikai képhez társul, melyre csökkent tüdőfunkció, markáns tünetkör és a sürgősségi ellátást igénylő állapotromlások gyakori előfordulása jellemző.

A korábbi vizsgálatok eredményei alapján a súlyos rögzült obstrukció kockázati faktoraként elsősorban a késői betegségkezdés, az asztma tartós fennállása, a légúti eosinophilia és a salicylat intolerancia szerepe vált elfogadottá, a légúti neutrophiliával való ilyen jellegű összefüggés nem volt ismert. A jelen vizsgálatban részletesebben elemzett betegcsoportnál a súlyos asztmások százalékos FEV1 értékének átlaga bétamimetikum után mérve is elmaradt az enyhe közepesúlyos asztmás csoporttól, mindamelllett, hogy a súlyos asztmások 26%-nál szignifikáns (12%, 200 ml), bár az eredmények tükrében nyilvánvalóan legtöbbször csak részleges reverzibilitás igazolódott. A súlyos rögzült obstrukciót korábbi vizsgáltunkhoz hasonlóan 60% alatti FEV1 értékben definiálva, ezen esetek előfordulása a súlyos asztmások körében 46%-nak bizonyult. A súlyos asztmás csoport FEV1 értékének átlaga a súlyos rögzült obstrukciót mutató eseteket kizárva sem érte el a normál tartományt, attól mérsékelten elmaradt (FEV1: $76,9\pm 11,3\%$). A súlyos rögzült obstrukció kialakulásának kockázati faktorait vizsgálva nem találtunk összefüggést a tekintetben, hogy a súlyos asztma korai-késői kezdetű, allergiás-nem háttérű volt illetve, hogy milyen gyulladásos fenotípushoz tartozott. Ugyanakkor a teljes vizsgálati populációt, tehát a súlyos valamint enyhe-közepesúlyos asztmás betegeket együttesen elemezve a nem allergiás betegeknél alacsonyabb átlag FEV1 érték adódott, mint az allergiás esetekben.

Az elmúlt 10-15 év nemzetközi vizsgálatainak eredményeként a SA számos általános vonása vált ismertté. Az ATS súlyos asztma definícióban meghatározott minor kritériumokat elemezve kiderült, hogy a betegségre leginkább jellemző a többszörös támadáspontú tartós preventív terápia mellett is kialakuló súlyos, sürgősségi vizeteket, hospitalizációt, intenzív ellátást igénylő állapotrosszabbodások előfordulása.

Saját vizsgálati anyagunkban nagy adag inhalált szteroid és kombinált hosszú hatású bétamimetikum (ICS+LABA) mellett a súlyos asztmások 30% igényelt szisztémás szteroid fenntartó kezelést, ami megfelel a nemzetközi vizsgálatok és a hazai súlyos asztma adatbázis eredményeinek.

Ennek átlag napi adagja $5,1 \pm 3,4$ mg methylprednisolone volt. Az inhalált szteroid napi átlag dózisa egyértelműen magasabb volt a súlyos asztmás csoportban a kontrollal összehasonlítva (1480 ± 690 μ g vs 630 ± 220 μ g napi ICS, budesonide dózissra konvertálva, $p < 0,0001$), mely utóbbi csoportban a betegek 96%-a igényelt tartós preventív ICS kezelést. A LABA, leukotrién antagonisták (LTRA) és theophylline rendszeres használata a súlyos asztmás csoportban gyakoribb volt (100/77%, 52/19% és 34/2%, $p < 0,0001$). Az anti-IgE és immunmoduláns készítmények, - így azathioprine és metotrexát -alkalmazása csak a súlyos asztmás csoportban fordult elő (4. táblázat, 6. ábra). A súlyos asztmások 67%-a legalább három asztma kontrollt biztosító gyógyszer rendszeres használatát igényelte a kielégítő klinikai állapot fenntartásához, míg az enyhe-középsúlyos kontroll csoportban a betegek 82%-a egy vagy legfeljebb két kontrolláló szert használt (5. táblázat, 7. ábra).

Évi egynél több szisztémás szteroid kezelést igénylő exacerbáció csak a súlyos asztmás csoportban fordult elő, a vizsgált esetek 88%-át érintően. Ezen belül a gyakori, évi négyenél több ilyen jellegű állapotromlás a fenti komplex gyógyszerelés mellett is az esetek 30%-nál jelent meg. Asztma miatti kórházi felvétel a súlyos asztmások 52%-nál szerepelt a kórtörténetben, intenzív ellátást a vizsgálat idejéig tartó gondozásuk során az esetek 8%-a igényelt. Az asztma miatt történt kórházi felvételek aránya a kontroll csoportnál 19% volt, ebben a tekintetben a két csoport között szignifikáns különbség állt fenn ($p < 0,0001$).

A gyakori asztma exacerbációkhoz kötött öt legjellemzőbb társbetegség, -így az alvási apnoe syndroma, a pszichopathológiai kórképek, a rhinosinusitis, a gastrooesophagealis reflux és a légúti infekciók- kérdését vizsgálva a súlyos asztmás csoportban a pszichopathológiai kórképek (28/10%, $p < 0,05$), a gastrooesophagealis reflux (49/21%, $p < 0,01$) és az infekciók (86/65%, $p < 0,01$) gyakoribb előfordulását találtuk (6. táblázat, 8. ábra) A rhinosinusitis vonatkozásában nem volt ugyan szignifikáns különbség a súlyos és az enyhe-középsúlyos asztmás csoport között (86/81%, ns), az endoscopos orr és melléküreg (functional endoscopic sinus surgery-FESS) műtétek kórtörténeti előfordulása azonban súlyos asztmában gyakoribb volt (53/10%, $p < 0,0001$), jelezve a fennálló felső légúti betegség súlyosságát.

A súlyos asztmások 78%-ánál a fenti társbetegségek közül 2-4 együttes előfordulásával kellett számolni, míg a kontroll csoport enyhe-középsúlyos betegeinél 82%-ban 1-2 társbetegség volt jelen. A gyakori exacerbációk előfordulása olyannyira a súlyos asztma jellemző vonása, hogy a betegség definíciójának is részét képezi (9. ábra).

A vizsgált súlyos asztmás csoporton belül a szisztémás szteroid dependencia szignifikánsan magasabb arányban fordult elő azokban az esetekben, ahol a gyakori (> évi 4) exacerbáció jellemző klinikai vonás volt (62/37%, $p=0,0001$), továbbá azoknál a betegeknél, akik asztmája légúti infekció kapcsán jelent meg, majd perzisztált (48/19%, $p<0,05$). Ugyancsak gyakoribb volt a fenntartó szisztémás szteroid igénye az elhízott ($BMI>30$) súlyos asztmások között, jóllehet a cushingoid klinikai vonások megjelenése hasonló összefüggést mutatott (46/21% és 53/21%, $p<0,05$). A szisztémás szteroid dependencia vonatkozásában nem találtunk különbséget a különböző gyulladásos fenotípusok között (18/31%, ns). A fenntartó szisztémás szteroid kezelés igényében nem különböztek továbbá az allergiás nem allergiás súlyos asztmás betegek, szintúgy a korai és késői betegségkezdetet mutató esetek (44/39%, 36/26%, ns).

Súlyos asztmás betegeink körében a gyakori exacerbációk tekintetében nem találtunk összefüggést az obesitással, a súlyos funkcióvesztéssel és a gyulladásos fenotípus jellemzőkkel (38/23%, 54/41% és 29/22%, ns).

A vizsgálat az OTKA81941/ 2009 számú pályázat keretében történt..

Az adatgyűjtés a betegek írásos beleegyező nyilatkozata alapján, az ETT TUKEB 8-375/2009-1018EKU számú engedélyével történt.

Összefoglalva:

Az Országos Súlyos Asztma Adatbázis keretében a tüdőgondozók bevonásával megvalósuló adatgyűjtés a súlyos asztma definíciójából adódó nehézségek és a populáció szintű vizsgálatokkal kapcsolatos szerény tapasztalatok mellett jól értékelhető, a referencia csoporthoz és nemzetközi adatokhoz is illeszkedő eredményeket adott. Az ez idáig Magyarországon regisztrált 516 beteg adatai nemzetközi viszonylatban is értékelhető adatbázist jelentenek, és alapul szolgálnak a téma további tanulmányozásához epidemiológiai, feno- és endotípusokat célzó vizsgálatokban.

2. Genetikai vizsgálatok, bioinformatikai fejlesztések

A pályázat indulása előtt gyermek asthma és egészséges kontrollokon elvégeztük a 11q13 és 14q22 asthma susceptibilitási régiók szűrése, melyekben 145 SNP-t került lemérésre 1200 mintán. 2010-ben ennek kiértékelése történt meg a saját fejlesztésű bayesi módszerekkel

(Bayesian network based Bayesian multilevel analysis of relevance (BN-BMLA)), illetve az eredmények összehasonlítása a hagyományos, ún. frekventista módszerekkel. A hagyományos kiértékeléssel egy új, az asthmával nagyon erős kapcsolatot mutató gén került detektálásra (*FRMD6*), mely eredmény állatkísérletekben is megerősítésre került. A BN BMLA ennek a génnek a szerepét megerősítette, és további SNP-k, illetve 5 gén (*PTGER2*, *PTGDR*, *PRPF19*, *MS4A2*, *AHNAK*) szerepét sikerült megállapítani. A módszer előnye, hogy olyan géneket, illetve SNP-eket is képes azonosítani, amelyek önmagukban nem, de másokkal kölcsönhatásban hatnak a célváltozóra (itt az asthmára való hajlamra). A módszerrel számos ilyen gén-gén kölcsönhatást, illetve eaz egyes fenotípusok és gének közötti függőségi viszonyt sikerült detektálni a vizsgált két genom-régióban (pl. 10. ábra).

Az asthmához kapcsolódó további kutatási terület a tight junction fehérjék, illetve azok génjeinek vizsgálata. Ezekhez a fehérjékhez tartoznak a claudinok, ZO és az occludin. Ezekben a génekben 12 SNP lett kiválasztva és az asthma mintákon lemérve. Az SNP-k válogatása a projekt keretében kifejlesztett módszerrel történt. Az eredmények kiértékelése folyamatban van.

Irodalmi adatok alapján az atherosclerosisban használt statinok befolyásolják a PON-1 expresszióját, mely a csoport eredményei alapján komoly szerepet játszik asthmában is. Állatkísérletben ennek tesztelése történt úgy, hogy az állatokat 4 csoportra lettek osztva, majd egy korábban kifejlesztett módszerrel allergiás légúti gyulladás lett az állatokon indukálva. Az állatok egyik csoportja statinos kezelésben is részesült. A folyamatban a tüdő génexpresszió – változás microarray segítségével történt lemérésre. Állatonként (összesen 16 chippel) 44 ezer transzkriptum expresziója lett meghatározva, továbbá miRNS mérések is történtek. Mindemellett az állatok légzésfunkcióját is mértük. Az eredmények alapján a statinok csökkenthetik az asthma tüneteit bizonyos betegekben.

Asztma biobankunkon a hisztamin receptor 4 (*HRH4*) génben 21 SNP-t genotipizálva megállapítottuk, hogy a génben található egyes SNP-k és haplotípusok befolyásolják az infekció-indukálta asztmára való hajlamot. Az eredményekből készült publikációt elfogadták a International Archives of Allergy and Immunology újságban.

Gén-környezet kölcsönhatás vizsgálatában asztmás és kontroll gyermekek születési adataiból származó légszennyezettségi értékeket és az oxidatív stressz válaszban résztvevő gének variációinak szerepét vizsgáltuk asztma kockázatára. 12 SNP vizsgálatával megállapítottuk, hogy az *NFE2L2* gén szabályozó régiójában található egy variáció és egy haplotípus légszennyezettségtől függően befolyásolják az asztma bizonyos endofenotípusának kockázatát. Az eredményekből készült publikációt elfogadták a J Community Genet újságban.

A korábbi, asztma állatmodellen végrehajtott génexpressziós kísérletek, és a genetikai asszociációs vizsgálataink eredményei a fejlesztett bioinformatikai eszközökkel együttesen is kiértékelésre kerültek. Ezek alapján összesen 6 gén kiválasztása történt meg további elemzésre: *Derlin3*, *Calpain 9*, *AIF1*, *BIRC5*, *LY9*, *FRMD6*. Ezek közül a konzervált Hippo útvonalon található *FRMD6* és *BIRC5* szintje szignifikánsan emelkedett humán, felnőtt asztmások indukált köpet mintájában. Mindkét gén bizonyos SNP-éi fokozzák az asztma hajlamot magyar gyermekekben, és a *BIRC5* gén egyik SNP-je korrelált szérum eozinofil szinttel asztmásokban. Az eredményekből készült publikációt elfogadták az *International Immunology* újságban.

Az asztma genetikai hátterének vizsgálatát, és a pályázatban vállalt informatikai fejlesztéseket is folytattuk 2012-ben. A genetikai vizsgálatokhoz folytattuk a nem-súlyos asztmás, allergiás és kontroll betegektől származó biológiai minták és klinikai adatok gyűjtését. Összesen kb. 300 ilyen mintával, illetve izolált DNS-sel bővítettük biobankunkat. Genetikai vizsgálatainkat a korábban feltárt Hippo jelátviteli útvonal és az asztma kapcsolatának tanulmányozásával folytattuk. Mind a Hippo jelátvitel upstream mediátora az *FRMD6*, mind az útvonal által szabályozott *BIRC5* génnél szignifikáns génexpressziós különbséget találtunk asztmás egérmodellben, illetve emberi indukált köpetmintában asztmás és nem-asztmás egértüdőből, illetve emberből származó mintákon. Ráadásul génasszociációs vizsgálatokban egyes genetikai variációk eloszlása mindkét génben szignifikánsan különbözött emberi asztmás és nem asztmás populációkban. Az *FRMD6*, más néven willin aktiválja a Hippo útvonalat, aminek utolsó tagja (*YAP1*) foszforilálódik, ami megakadályozza, hogy bekerüljön a sejtmagba, és ott transzkripciós faktorokhoz kapcsolódva sejtproliferációs, antiapoptotikus gének átíródását indítsa be. Ezek közé tartozik az onkológiából jól ismert *BIRC5* onkogén (*survivin*). Ezzel összhangban, méréseinkben, az asztmásokban az *FRMD6* gén kis mértékű génexpresszió csökkenése mellett nagyarányú (6x) *BIRC5* génexpresszió emelkedést lehetett tapasztalni. Ezután a Hippo útvonal további 7 génjében (*LATS1*, *LATS2*, *MST1*, *MST2*, *WW45*, *YAP1*, *TAZ*) mértük meg a génexpressziókat asztmás és kontroll köpetmintákon. A gének közül a *YAP1* expressziója mutatott több mint 6-szoros génexpresszió növekedést az asztmás köpetben. Ezután bioinformatikai módszerekkel 6 darab tagSNP-t választottunk ki a gén promóter régiójában és asztmás biobankunkon 307 asztmás és 344 kontroll mintán génasszociációs vizsgálatot végeztünk. Az SNP-k eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két populációban. Következő lépésben további tag-SNP-eket választottunk ki bioinformatikai módszerekkel a *YAP1* génben. Eredményeink alapján a génben található egyes SNP-k módosíthatják az asztma fenotípusát. Az eredmények közzlése jelenleg előkészületben van.

Indukált köpetmintákon megállapítottuk, hogy az asztmások mintáiban szignifikánsan emelkedett a komplement H faktor szintje, ez korrelált csökkent tüdőfunkcióval, az asztma súlyosságával, a gyógyszerelés intenzitásával, illetve a köpetben található eozinofil koncentrációval.

A pályázatban vállalt Bayes-alapú BN BMLA módszer továbbfejlesztése is folytatódott. Erről egy, 2013-ban megjelenő, kb. 40 oldalas angol nyelvű könyvfejezetben adunk majd részletes leírást. A módszert két saját mérés elemzésénél is kipróbáltuk, illetve prezentáltuk lehetőségeit, az új megközelítés előnyeit, összehasonlítva a hagyományos módszerekkel. Az eredményeket két cikkben, a PLOSOne és a BMC Medical Genomics újságokban közzétettük.

2012-ben az OTKA pályázattal kapcsolatos közleményünk (Csoma Zs, Antus B, Barta I, Strausz J, Kovács G, Herjavec I (levelező szerző), Szalai Cs. A súlyos asztma hazai előfordulása és klinikai fenotipizálása, *Medicina Thoracalis* LXIV. Évfolyam, 5. szám, 313-325.) a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Nívódíját nyerte el.

A Csoma Z, Szalai C. Az asztma kezelése és genetikai háttere. *Gyógyszerészet*. 2012:56: 1-9. cikk pedig az újság szerkesztőségének Végh Antal Nívódíját kapta.

2013-ban, a korábbi egér géneexpressziós vizsgálatainkból, irodalmi adatok alapján egy korábban kifejlesztett génprioritizáló szoftver segítségével rangsoroltuk azokat a géneket, amelyeknek géneexpressziója szignifikánsan különbözött az OVA és a placebo kezelt egerek tüdeje között. A rangsor alapján kiválasztottunk 60 gént humán vizsgálatokra. Ezekben a génekben összesen 90 tag-SNP-t azonosítottunk bioinformatikai módszerekkel, majd 311 asztmás gyermekben és 360 kontroll résztvevőn genotipizáltuk őket MassARRAY technológiával. Összesen 4 SNP eloszlása tért el szignifikánsan a két populáció között. 13 asztmás és 10 felnőtt kontrolltól gyűjtöttünk indukált köpet mintát. A genotipizálási eredmények alapján géneket választottunk ki, melyek géneexpresszióját összehasonlítottuk a két populációban. Az eredmények alapján 3 potenciális asztma gént azonosítottunk. A *SCIN*, *PPARGC1B* és az *ITLNI* gének eredményeink alapján szerepet játszhat az asztma pathomechanizmusában. Eredményeinket a *The Allergy, Asthma & Immunology Research* újságba küldtük publikálásra, a cikk jelenleg review alatt van. A 3 gén lehetséges szerepére humán asztmában már korábbi állat és in vitro kísérletek, illetve a gének által kódolt fehérjék ismert funkciója alapján voltak utalások, azonban humán vizsgálatok ez idáig csak a *PPARGC1B* esetén történtek.

A jelen pályázatban vállalt informatikai fejlesztésekkel három projektben vettünk részt. Az egyikben a SE Orálbiológiai intézetével együttműködve a hypodontia genetikai hátterének vizsgálatának eredményeit elemeztük BN-BMLA segítségével. A másikban saját gyermekkori ALL genetikai, farmakogenomikai vizsgálataink eredményeit értékeltük a hagyományos frekventista alapú értékelés mellett (ld. 11. ábra). Mindkét projektben igazoltuk a bayes-i statisztikai keretrendszer előnyeit, számos gén-gén kölcsönhatást felfedtünk. A Plos One-ban publikáltuk az ALL-es eredményeinket. Itt publikáltuk először a bayes-i keretrendszerben az ún. „effect size analysis-t”, azaz a hatásereőség elemzést, amellyel a posterior értékek mellé egy odds ratio szerű értéket is tudunk rendelni.

A bayes-i keretrendszer felhasználásának egyik lehetséges felhasználását mutattuk be a Future Medical Chemistry újságban, ahol a gyógyszerek újrapozícionálására írtuk le az ún. „knowledge-recycling strategy” módszert.

2013-ban a projekt keretében készült publikációk a súlyos asztma adatbázis, a genetikai vizsgálatok és a bioinformatikai fejlesztések témakörében.:

1. Temesi G, Bolgár B, Arany A, Szalai C, Antal P, Mátyus P. Early repositioning through compound set enrichment analysis: a knowledge-recycling strategy. *Future Med Chem.* 2014 Apr;6(5):563-75.
2. Lautner-Csorba O, Gézsi A, Erdélyi DJ, Hullám G, Antal P, Semsei ÁF, Kutszegi N, Kovács G, Falus A, Szalai C. Roles of genetic polymorphisms in the folate pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia evaluated by Bayesian relevance and effect size analysis. *PLoS One.* 2013 Aug 5;8(8):e69843
3. Jobbágy-Óvári G, Páska C, Stiedl P, Trimmel B, Hontvári D, Soós B, Hermann P, Tóth Z, Kerekes-Máthé B, Nagy D, Szántó I, Nagy A, Martonosi M, Nagy K, Hadadi E, Szalai C, Hullám G, Temesi G, Antal P, Varga G, Tarján I. Complex analysis of multiple single nucleotide polymorphisms as putative risk factors of tooth agenesis in the Hungarian population. *Acta Odontol Scand.* 2014 Apr;72(3):216-27.
4. Gergely Temesi, Viktor Virág, Éva Hadadi, Ildikó Ungvári, Lili Fodor, András Bikov, Adrienne Nagy, Gabriella Gálffy, Lilla Tamási, Ildikó Horváth, András Kiss, Gábor Hullám, András Gézsi, Péter Sárkozy, Péter Antal, Edit Buzás, Csaba Szalai. Novel genes in human asthma based on a mouse model of allergic airway inflammation and human investigations. *Allergy, Asthma & Immunology Research*; resubmitted after the first review.

5. Csoma Zs, Antus B, Barta I, Szalai Cs, Herjavec I. Súlyos refrakter asztma fenotípusai a hazai adatbázis alapján. *Med. Thor.* 2013, 66, 246-262.
6. Csoma Zs., Antus B., Barta I., Szalai Cs., Herjavec I. National severe asthma survey in Hungary. Submitted Plos One Medicine.

3. Irodalom

1. Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: What can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012 Aug; 272(2):121-32.
2. Anderson GP. Endotyping asthma: new insight into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372:1107-19.
3. ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotypes of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-7.
4. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:32-9.
5. http://ec.europa.eu/research/quality-of-life/ka4/pdf/report_bioair_en.pdf
6. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotypes by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-13.
7. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011 Oct;66(10):910-7.
8. Gibeon D, Chung KF. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012 May; 42(5):678-92.
9. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS task force on difficult/therapy-resistant asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999; 13:1198-208.
10. ATS Board of Directors. Proceeding of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.

11. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Nov;126(5):926-38.
12. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010; 65:787-94.
13. Ekerljung L, Bossios A, Lötvall J, Olin AC, Rönmark E, Wennergren G, et al. Multi-symptom asthma as an indication of disease severity in epidemiology. *Eur Respir J* 2011, 38 (4):825-32.
14. Auerbach I, Springer C, Godfrey S. Total population survey of the frequency and severity of asthma in 17 year old boys in an urban area in Israel. *Thorax* 1993; 48 (2):139-141.
15. Woolcock AJ. Worldwide Differences in Asthma Prevalence and Mortality: Why is Asthma Mortality So Low in the USA? *Chest* 1986; 90:40S-45S.
16. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999; 54:296-300.
17. Kubir Z, Manning PJ, Holohan J, Goodman PG, Clancy L. Prevalance of symptoms of Severe Asthma and Allergies in Irish School Children: An ISAAC Protocol Study, 1995-2007. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8:3192-3201.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-38.
19. Global Initiative for Asthma, Update 2012. www.ginasthma.org.
20. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in Elderly. *J of Allergy* 2011; doi 10.1155/2011/861926.
21. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE et al. Asthma in older adults: observations from the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:406-14.
22. Herjavec I, Böszörményi Nagy Gy. Provocation tests with aspirin and food additives in patients with non-allergic asthma. *Proceeding of the International Union of Physiological Sciences, Abstract* 1980; XIV. 470.
23. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432-436.

24. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218-24.
25. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:315-23.
26. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011 Aug;38(2):310-7.
27. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012 May 4;18(5):716-25.
28. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127 (2):382–389.
29. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005 Nov;26(5):812-8.
30. Kupczyk M, Haque S, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, et al. Detection of exacerbations in asthma based on electronic diary data: results from the 1-year prospective BIOAIR study. *Thorax* 2013 Jul;68(7):611-8.

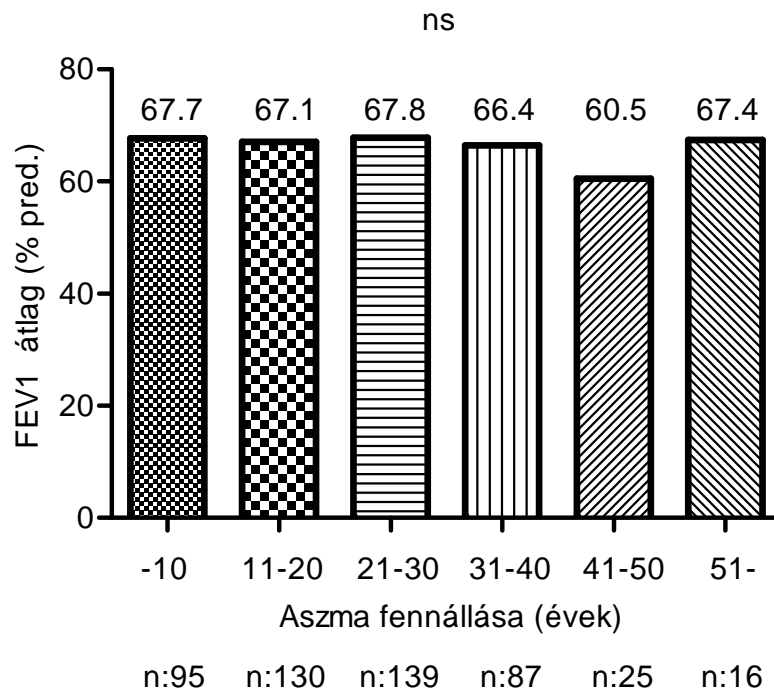
1. táblázat. A teljes adatbázisban, a tüdőgondozókban és az OKTPI asztma ambulancián regisztrált súlyos asztmások adatai

Változók	Teljes	Tüdőgondozók	OKTPI	P érték
Kor (évek)	56.9± 13.4	57.6 ±13.2	55.9 ±13.7	p<0,05
Betegség fennállása (évek)	22.5 ±12.7	21.6 ±11.8	26.3 ±15.4	p<0,05
FEV1, beteghez tartozó legjobb (% pred.)	67.2 ±19.8	66.5 ±20.5	69.8 ±16.2	ns
Nem (férfi/nő,%)	187/325 (36%)	153/259 (37%)	45/55 (45%)	ns
Betegség kezdet (korai/késői)	456/58 (88%)	377/37 (91%)	79/21 (79%)	p<0,05
Atopia (igen/nem)	281/222 (56%)	235/168 (58%)	55/45 (55%)	ns
Szisztémás szteroid dependencia (igen/nem)	171/345 (33%)	144/272 (34%)	30/70 (30%)	ns
Szteroid „lökés” (igen/nem)	415/100 (81%)	332/88 (80%)	83/17 (83%)	ns
Szalicilát intolerancia (igen/nem)	116/397 (23%)	73/340 (18%)	43/57 (43%)	p<0,0001
Rhinosinusitis (igen/nem)	221/292 (43%)	138/275 (33%)	83/17 (83%)	p<0,0001

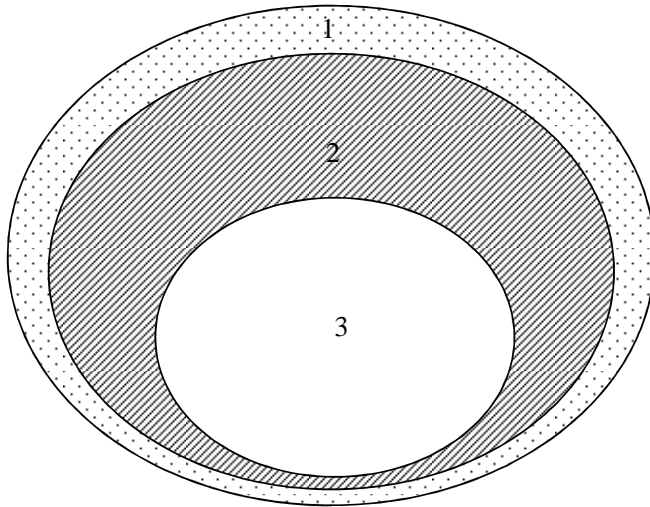
2. táblázat. Tüdőgondozókban regisztrált súlyos asztmások száma megyénként

Megye	2009	2010	2011
Budapest	430	262	267
Pest	1356	591	599
Fejér	46	48	59
Komárom-Esztergom	32	20	54
Veszprém	246	43	56
Győr-Moson-Sopron	25	40	52
Vas	186	8	10
Zala	69	47	31
Baranya	236	158	427
Somogy	175	140	346
Tolna	88	3	5
Borsod-Abaúj-Zemplén	105	218	234
Heves	34	5	6
Nódrád	9	21	28
Hajdú-Bihar	376	35	72
Jász-Nagykun-Szolnok	207	61	43
Szabolcs-Szatmár-Bereg	666	78	61
Bács-Kiskun	36	51	37
Békés	60	39	31
Csongrád	23	755	16
Teljes	4405	2623	2434

1. ábra. Betegség fennállása, gondozás során mért legjobb FEV1 (országos adatbázis)

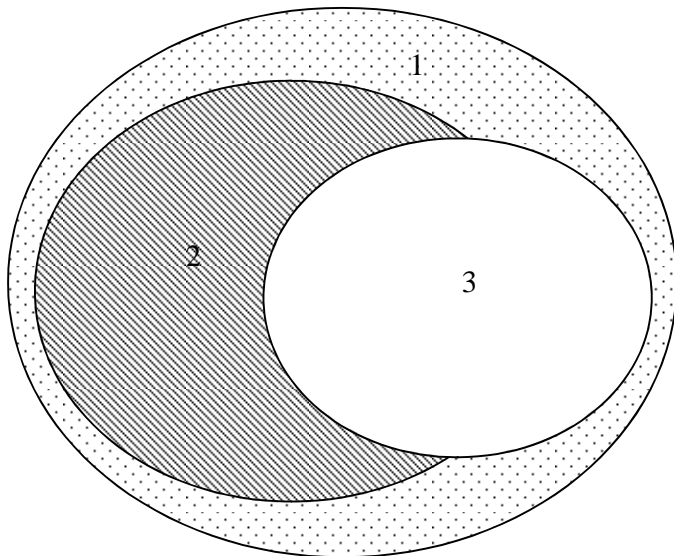


2. ábra. Súlyos rögzült obstrukció aránya (országos adatbázis)



1. Teljes betegcsoport (n: 506, FEV1: $67.2 \pm 19.8\%$ pred.)
2. Azoknak a betegeknek az aránya, ahol a FEV1 < 80% (arány: 73%, FEV1: $58.2 \pm 13.5\%$ pred.)
3. Azoknak a betegeknek az aránya ahol a FEV1 $\leq 60\%$ (arány: 38%, FEV1: $47.5 \pm 9.4\%$ pred.)

3. ábra. Súlyos rögzült obstrukció, atopiás, nem-atopiás súlyos asztmában

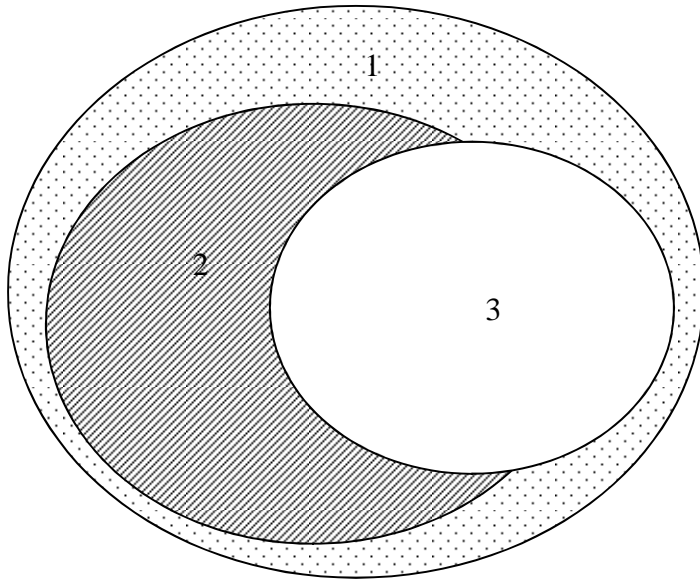


1. Teljes asztma populáció (n: 503)

2. Az atopiás esetek aránya: 56%

3. Azoknak a betegeknek az aránya, ahol a $FEV_1 \leq 60\%$: 38% (53% atopiás/47% nem-atopiás)

4. Szisztémás szteroid dependencia, atopiás status összefüggése súlyos asztmában



1. Teljes asztma populáció (n: 516)

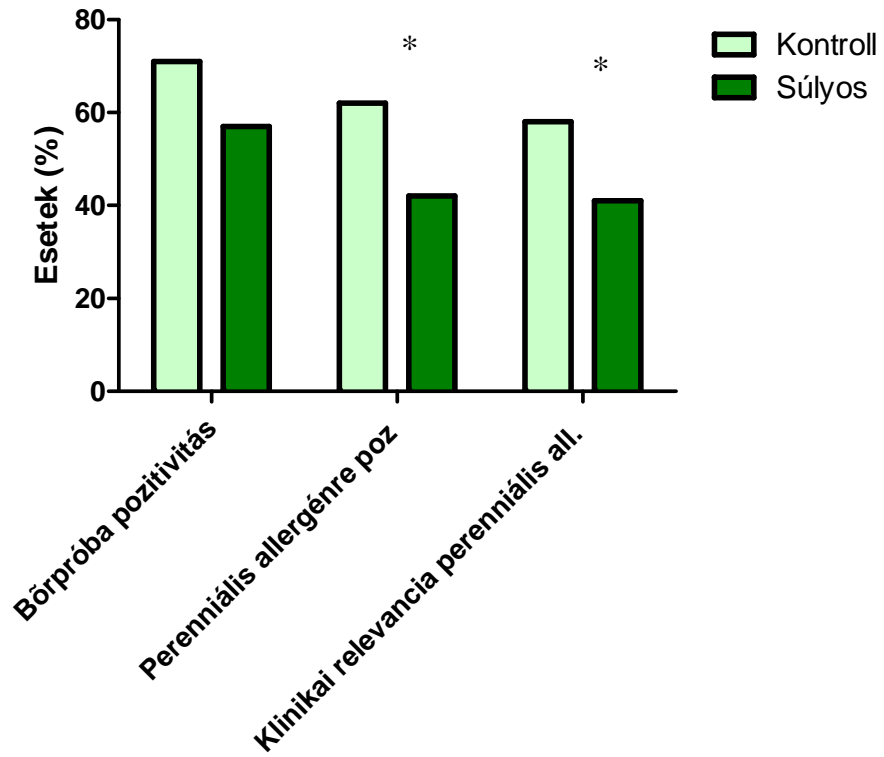
2. Atopiás esetek aránya: 56%

3. Szisztémás szteroid dependenciát mutató esetek aránya: 33%
(54% atopiás/46% non-atopiás)

3. táblázat Súlyos és enyhe-középsúlyos asztmás betegek részletesebb demográfiai, klinikai adatai (OKTPI)

	Súlyos asztma	Enyhe-középsúlyos asztma	
Férfi/nő arány (esetszám, %)	29/58, 34%	27/31, 47%	ns
Életkor (év)	52,4 ± 13,6	40,2 ± 14,2	p<0,0001
Betegség kezdet (életkor, év)	27,3 ± 17,8	23,4 ± 17,3	ns
Betegség fennállása (év)	25,2 ± 14,7	16,7 ± 13,8	p<0,01
BMI	26,9 ± 4,8	26,4 ± 4,6	ns
FEV1 aktuális (% pred.)	55,2 ± 15,1	80,4 ± 9,6	p<0,0001
FEV1 Ventolin után (% ored.)	60,3 ± 15,5	85,6 ± 8,3 %	p<0,0001
Reverzibilitás (12% és 200 ml, esetek%)	26	17	ns
Allergiás/nem allergiás arány (esetek %)	41/59	58/42	p<0,01
Korai/késői betegségkezdés arány (esetek %)	20/80	34/66	p<0,05

5. ábra. Allergia: súlyos asztma és enyhe-középsúlyos kontroll csoport



A * szignifikáns különbséget jelez

4. táblázat. Preventív gyógyszeres terápia megoszlása, súlyos asztma és enyhe középsúlyos kontroll csoport

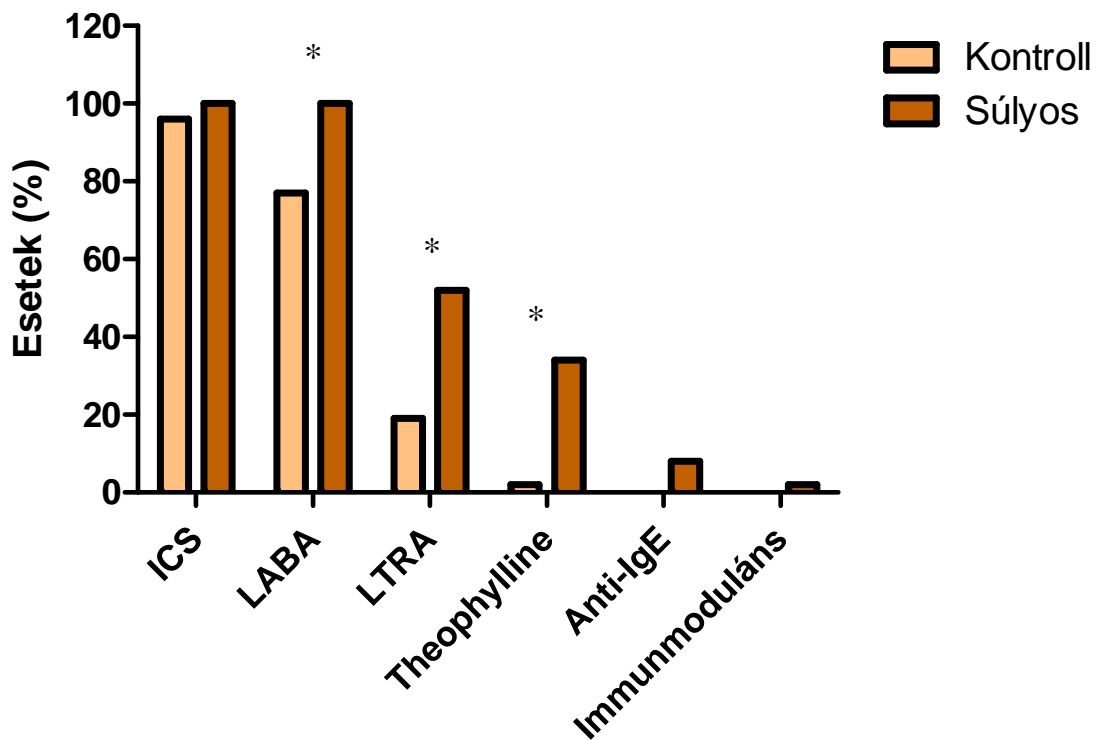
Súlyos asztma

Enyhe-középsúlyos asztma

LABA	100%
LTRA	52%
Theophylline	34%
anti-IgE	8%
Egyéb immunmod.	2%

LABA	77%
LTRA	19%
Theophylline	2%
Anti-IgE	0%
Egyén immunmod	0%

6. ábra Preventív gyógyszeres terápia megoszlása, súlyos asztma, kontroll csoport



A * szignifikáns különbséget jelez

5. táblázat. Preventív asztma terápia együttes alkalmazása, súlyos asztma, kontroll csoport

Súlyos asztma

„Preventív”	1	2%
	2	31%
	3	46%
	4	18%
	5	3%

Enyhe-középsúlyos asztma

„Preventív”	1	18%
	2	64%
	3	18%
	4	0%
	5	0%

7. ábra Preventív asztma terápia együttes alkalmazása, súlyos asztma, kontroll csoport



6. Táblázat. Társbetegségek előfordulása, súlyos asztma és kontroll csoport

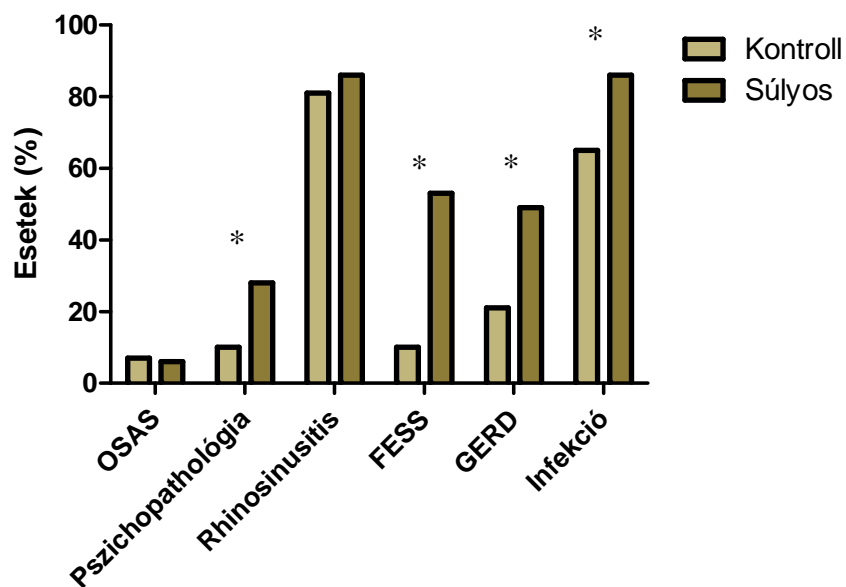
Súlyos asztma

Enyhe-középsúlyos asztma

OSAS	6%
Pszichopathológia	28%
Sinusitis	86%
FESS	53%
GERD	49%
Infekció	86%

OSAS	7%
Pszichopathológia	10%
Sinusitis	81%
FESS	10%
GERD	21%
Infekció	65%

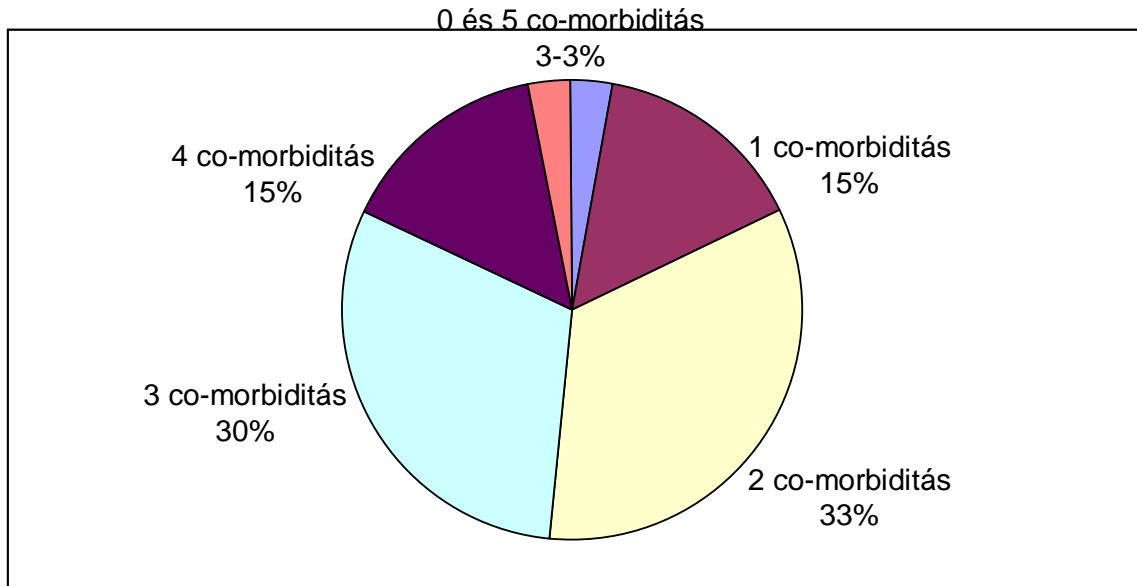
8. ábra. Társbetegségek előfordulása, súlyos asztma és kontroll csoport



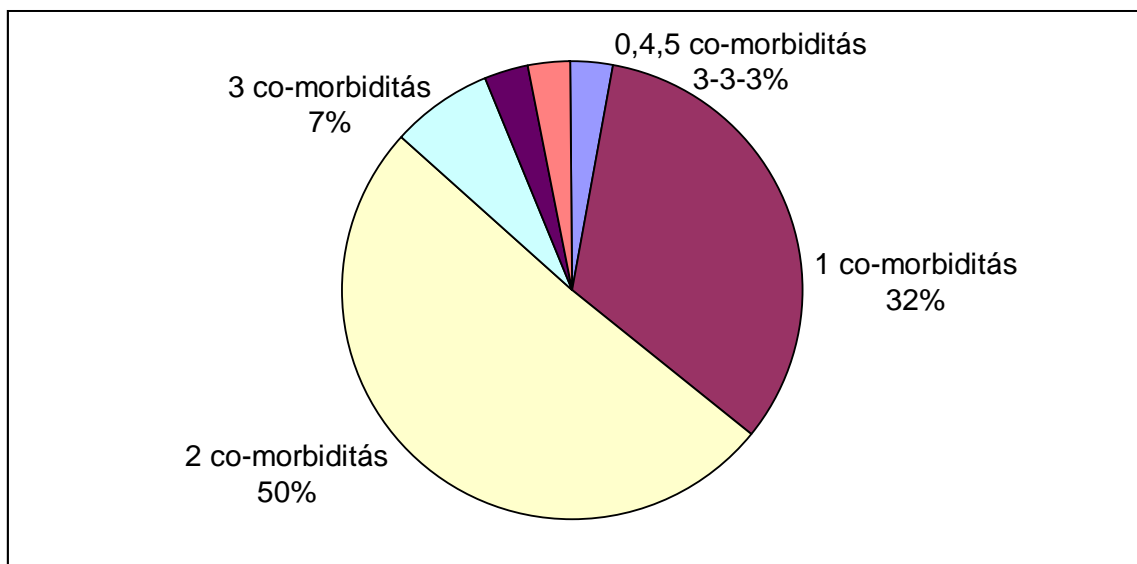
A * szignifikáns különbséget jelez

9. ábra. Társbetegségek együttes előfordulása

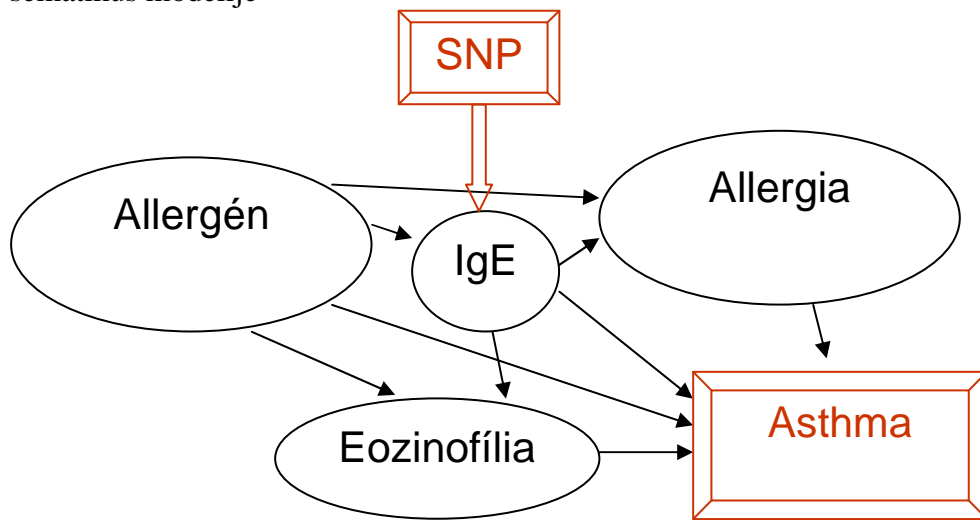
Súlyos asztma



Enyhe-középsúlyos asztma



10. ábra: Egy SNP és az asthma között megfigyelt asszociáció lehetséges módjainak sematikus modellje



11. Ábra Példa a BN-BMLA-s elemzésben feltárt gén-gén kölcsönhatásokra és a különböző függőségi viszonyok számszerűsítésére és ábrázolására.

