



Az allergiás tüdőbetegségek (asztma, EGPA) terápiája



Vaskó Attila dr.

DEKK, Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Vaskó Attila, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika, 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.

E-mail: vasko.attila@med.unideb.hu

Az asthma bronchiale és az eozinofil granulomatózis polyangiitisszel régóta ismert betegség, a differenciáldiagnosztika mégis sokszor nehézséget okoz, így a megfelelő terápia beállítása sem lehetséges. Ezen betegségek kiváltó okának feltárása azonban magyarázattal szolgálhat a két betegség kapcsolatára.

Kulcsszavak: asthma bronchiale, EGPA, biológiai terápia, eozinofil diszfunkció

Bevezetés

Az asthma bronchiale és az eozinofil granulomatózis polyangiitisszel (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) látszólag két teljesen eltérő betegség, az előbbi viszonylag gyakori és elég ismert, az utóbbi ritka, és sokszor nem is gondolunk rá. Mégis, a tünetek lehetnek megegyezően azonosak, jelentős átfedést mutathat az alkalmazott terápia, és ha a patomechanizmus mélyére ásunk, akkor megtalálható a közös pont is a két betegség között. A következőkben a két betegség rövid ismertetése után a kezelésüket foglalom össze, röviden kitérve a közös terápiás lehetőségekre, a biológiai terápiákra.

Asthma bronchiale

Az asthma bronchiale egy heterogén betegség, amelyben a tünetek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak, amelynek oka a változó súlyosságú légzési áramláskorlátozottság. A tünetek leggyakrabban éjszaka és kora reggel jelentkeznek, terhelésre és más provokáló hatásokra súlyosbodnak, a háttérben álló

légúti obstrukció azonban spontán vagy kezelésre reverzibilis.

Világszerte mintegy 300 millió embert érint ez a megbetegedés (1), az európai átlagos prevalencia 5-10%. Magyarországon a nyilvántartott betegek száma 2020-ban 310 ezer körül volt, mely azonban alulreprezentált érték, az incidencia 15-20 ezerre tehető. A mortalitás Európában 5/100 000 beteg/év, az allergiás és nem allergiás esetek aránya pedig kb. 2/3:1/3.

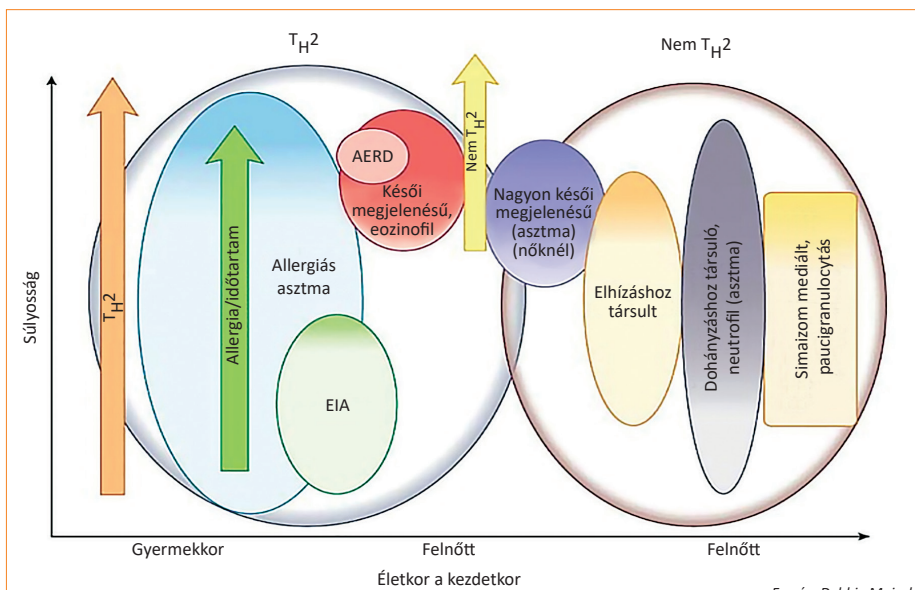
Az asztma oka komplex és multifaktoriális folyamat, a betegség kialakulásáért számos tényező felelős. Ezek lehetnek a beteggel kapcsolatos faktorok, mint a genetika (atópia, légúti hiperreaktivitáshajlam, Th1/Th2/Treg/Th17 immunreakciók aránya), az elhízás és a női nem, illetve különböző környezeti tényezők, mint az allergének, az infekciók, a dohányfüst, a légszennyezés és a táplálkozási elemek. Mindezek révén egy következményes légúti gyulladás és hiperreaktivitás alakul végül ki.

Mielőtt továbblépnénk az asthma bronchiale kezelésére, fontos kiemelni, hogy az asztmának mára számos fenotípusa ismert, amely akár jelentősen befolyásolja a különböző terápiás modalitásokat (1. ábra).

Az asthma bronchiale kezelése

Az asthma bronchiale kezelése összetett feladat, amely a gyógyszeres terápián kívül számos komponenst tartalmaz. Mint minden krónikus betegségnél, rendkívüli fontossággal bír a megfelelő partnerközpontú orvos-beteg kapcsolat. Lényeges pont a tüneteket okozó tényezők felismerése és kiiktatása. A kezelés során az asztmakontrollt és a rizikótényezőket újra és újra fel kell mérni, és az ezt figyelembe vevő kezelést kell beállítani, majd ezek rendszeres újraértékelése szükséges. A kezelés hosszú távú célja a tüneti kontroll és a normális aktivitási szint fenntartása, a betegség okozta kockázatok csökkentése, illetve megszüntetése (exacerbáció, fixált légúti áramláskorlátozottság, gyógyszer mellékhatások).

A gyógyszerválasztás bizonyos keretek között személyre szabott, és ez magában foglalja mind a hatóanyag, mind az eszköz kiválasztását is. A preferált gyógyszerbeviteli mód az inhalációs, mert a hatóanyag így az elvárt hatóhelyre kerül a szükséges minimális dózisban, csökkentve a szisztémás mellékhatásokat.



1. ábra: Asztmafenotípusok (2)
(EIA=exercise-induced asthma; AERD=aspirin-exacerbated respiratory disease)

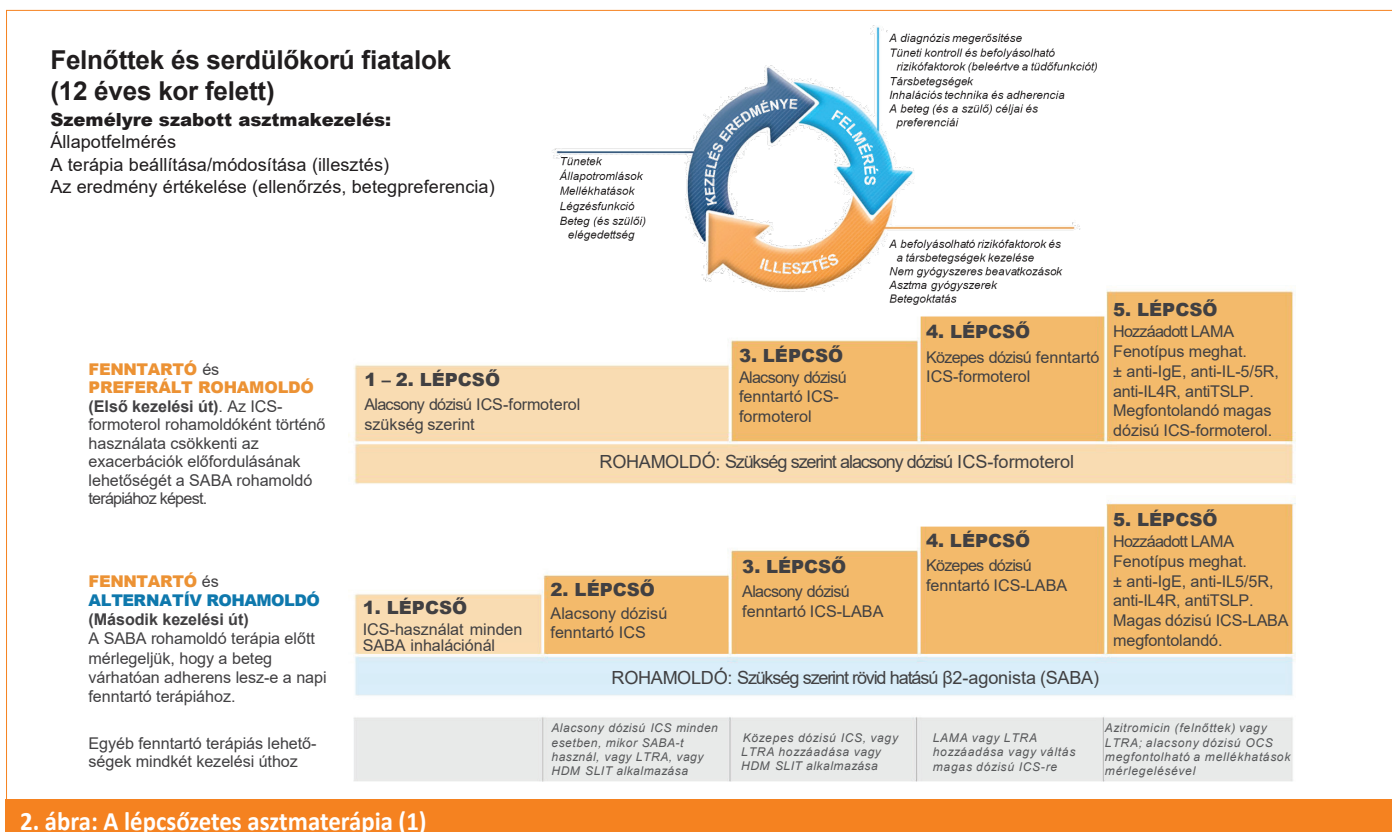
Az asthma bronchiale klasszikus gyógyszerai az inhalációs és szisztémás szteroidok, a leukotriénreceptor-antagonisták, a gyors és a hosszú hatású béta-mimetikumok, a gyors és a hosszú hatású antikolinerg szerek (ipratropium bromide, tiotropium bromide), a hosszú hatású teofilinok.

Az asztma kezelése során ötlépcsős terápiás protokollt használunk, amely a beteg panaszainak súlyosságát és gyakoriságát figyelembe véve határozza meg a javasolt kezelést, és ezen a beteg állapotának javulásával vagy rosszabbodásával felfelé is, lefelé is léphetünk (2. ábra).

A kezelési protokoll kapcsán fontos kiemelni egy paradigmaváltást, amely szerint a béta-2-mimetikumok kizárólagos használata rohamoldóként ma már nem elfogadott, hiszen az asztma patofiziológiai alapja a légúti gyulladás, amire nincs effektív hatása. A béta-mimetikumok tehát rohamoldóként csak szteroiddal kombinálva alkalmazhatók, így a szteroiddózis követheti a légúti gyulladás aktivitását.

Az asztmaterápiás lépcső negyedik és ötödik fokán olyan problémás betegek találhatóak, akiknek a kezelésével kapcsolatban a továbbiakban bővebben foglalkozom. Az asztmás betegek mintegy 17%-a nehezen kezelhető asztmás beteg, itt azonban főleg a rossz adherencia, a perzisztáló környezeti provokáló ágensek, fel nem ismert vagy kezeletlen komorbiditások, illetve pszichoszociális tényezők állnak a háttérben. Az asztmás betegek csak mintegy 3,7%-a súlyos asztmás, amelyben nagy dózisu inhalációs szteroid- és hosszú hatású béta-mimetikum-(ICS + LABA) kezeléssel sem érhető el megfelelő kontrollszint, vagy a beteg állapota romlik, ha a nagy dózisu szteroid intenzitása csökken.

A súlyos asztmás betegek esetén kritikus fontosságú az adherenciaproblémák



2. ábra: A lépcsőzetes asztmaterápia (1)

megoldása, a társbetegségek megfelelő kezelése, a dohányzásról történő leszoktatás támogatása és a megfelelő kivizsgálás annak érdekében, hogy a fenotípusalapú kezelések biztosíthatók legyenek számukra.

A fenotípusizálás során segítségünkre vannak bizonyos biomarkerek is (eozinofil granulocita a perifériás vérben >300 sejt/ μ l, szérum-IgE >75 NE/ml, FeNO [kilélegzett levegő nitrogén-oxid-koncentrációja] >25 ppb), amelyek mérése leképezi a normál és a patogén folyamatot, valamint megmutatja a beavatkozásra adott választ.

Az asthma bronchiale súlyos eseteiben jelenleg már számos biológiai terápia áll rendelkezésre az arra alkalmas betegek részére. Ezen gyógyszerek egy része az asztma mellett más betegségek kezelésére is alkalmas, mint a nazális polipózis, az EGPA, a krónikus idiopathiás urticaria vagy a hipereozinofil szindróma.

Az asztma kezelésében legrégebben alkalmazott ilyen készítmény az omalizumab, amely anti-IgE-monoklonális antitest. Alkalmas olyan súlyos asthma bronchialis betegek kiegészítő terápiájára, akiknél emelkedett IgE-szint észlelhető, perenniális inhalatív allergénnel szembeni pozitív bőrpróbájuk van vagy specifikus IgE kimutatható a szérumban, gyakori nappali tünetek vagy éjszakai ébredéseik vannak, akiknél dokumentáltan a nagy dózisú inhalációs ICS+LABA alkalmazása ellenére többszörös súlyos asztmaexacerbációk lépnek fel, és a FEV1 kisebb, mint a referenciaérték 80%-a. A kezelés javítja az asztmakontrollt, mérsékli a tüneteket, csökkenti az akut exacerbációk számát, és a szisztémás kortikoszteroid iránti igényt, valamint hatékony pl. orrpolipózisban is (3).

Újabb kezelési lehetőséget teremtett az IL-5-gátló mepolizumab, amely humanizált monoklonális antitest, és a keringő IL-5-molekulákhoz kötődve az IL-5 eozinofil sejteken lévő receptorokhoz való kötődését gátolja. Korlátozza, de nem szünteti meg az eozinofilek csontvelőben történő fejlődését, csökkenti az eozinofilek proliferációját és aktivitását. Az asztma mellett hatásos orrpolipózissal kombinált krónikus rhinosinusitisben is (4).

A szintén IL-5-gátló reslizumab, a mepolizumabhoz hasonlóan működve, szintén hatékony kezelési lehetőséget tud nyújtani (5).

Az IL-5-receptort gátló benralizumab a többi IL-5-ellenes antitesttől eltérő hatás-

mechanizmussal csökkenti az eozinofil sejtek számát. Specifikusan kötődik az eozinofil és a bazofil sejtek IL-5-receptorainak α -alegységéhez, majd az NK-sejtek, illetve a makrofágok Fc-receptoraihoz kapcsolódik, melynek eredményeként felerősített antitestfüggő sejtmediált citotoxicitás révén apoptózissal elpusztítja az eozinofil és bazofil sejteket, ezáltal ez gyakran az eozinofilek és progenitor sejtek teljes kimerüléséhez vezet (6).

Az IL-5/IL-5-receptort gátló kezelések indikációja a nagy dózisú ICS+LABA kezelés mellett nem kontrollált és exacerbációkat okozó súlyos eozinofil asztma, a FEV1 $<$ ref. 80%, valamint további feltétel a laboratóriumi vérkép vizsgálat által kimutatott magas perifériás eozinofil sejt száma (mepolizumab ≥ 150 sejt/ μ l a kezelés beállításakor, vagy az elmúlt 12 hónapban bármikor igazolható volt 300 sejt/ μ l; reslizumab ≥ 400 sejt/ μ l; benralizumab ≥ 300 sejt/ μ l). A jelenlegi szabályok alapján anti-IgE és anti-IL5-kezelés egyidejűleg nem alkalmazható, az anti-IL-5-hatóanyagok egymás közt nem válthatók, valamint az anti-IgE és az anti-IL-5 hatástalansága esetén ezek egymás után adhatók.

A dupilumab IL-4- és IL-13-receptort gátló hatóanyag, mely orális kortikoszteroidot igénylő, gyakran exacerbáló súlyos asztma esetén alkalmazható, ha az eozinofil szám a perifériás vérben nagyobb, mint 300 sejt/ μ l vagy a FeNO >25 ppb. Emellett hatásos atópiás dermatitisben és orrpolipózisban is. Hatására csökken az exacerbációs ráta, az oráliskortikoszteroid-igény és javul a légzésfunkció, valamint az asztmakontrollszint (7). A készítmény a FeNO-értéktől függetlenül hatékony volt, viszont nem bizonyult hatékonyknak 150/ μ L alatti kiindulási keringő eozinofil szám esetén (még magas FeNO mellett sem).

A TSLP- (thymic stromal lymphopoietin) ellenes humán monoklonális antitest egy új terápiás lehetőség a súlyos asztma kezelésében. Maga a TSLP a légúti hámból származó olyan alarmin fehérje, amely lényeges szerepet játszik az asztma kórfejlésében, mint a gyulladási kaskádban elől helyet foglaló molekula. A tezepelumab jelenlétében a TSLP nem tud kötődni a receptorához, következményesen gátolva az utána következő jelátviteli útvonalat. A tezepelumab a lezárt klinikai vizsgálatok eredményei alapján eozinofil és nem

eozinofil fenotípusú súlyos asztmában is hatékony (8).

Összefoglalva az asztma biológiai terápiájáról elmondható, hogy az exacerbációcsökkentő hatás jelentős (minden biológiai terápia kb. 50%-kal), a szisztémászteroid-igény szintén csökken (pl. benralizumab és mepolizumab kb. 50%, dupilumab 30-50%). Minden esetben szükséges a hatás felmérése a kezelés megkezdése után 4 hónappal, majd 3-6 havonta. Ha a hatás bizonytalan, 6-12 hónapig a kezelés még adható.

Eozinofil granulomatózis polyangiitisszel (EGPA)

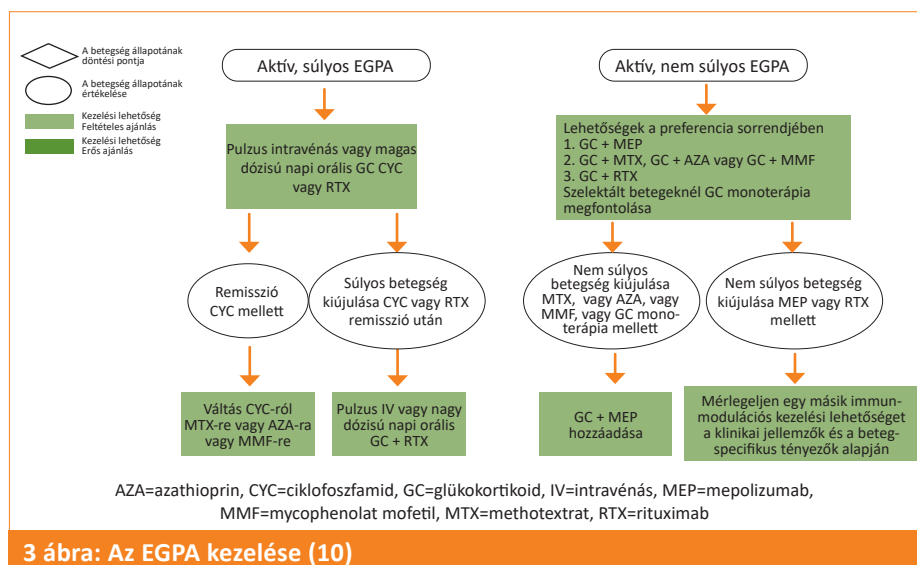
Az EGPA az antineutrofil citoplazmatikus antitest (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) által asszociált vasculitisek (antineutrophil cytoplasmic antibody [ANCA]-associated vasculitides, AAV) csoportjába tartozó betegség, amely asztmával, hipereozinofiliával, lázzal járó szisztémás, kis és közepes érvasculitis. Ritka megbetegedés, prevalenciája az európai populációban 2-38 beteg/1 millió lakos, amelyben a férfi:nő arány azonos (9).

A bevezető szakban allergiás rhinitis és asztma jelentkezik, amely éveket fennállhat. A második fázisban megjelenik a perifériás eozinofília és az eozinofil szöveti infiltráció, amely érintheti a szívet, a tüdőt és a májat is. A harmadik fázisban a vasculitis kiterjedhet a vesékre, a központi idegrendszerre és a gastrointestinalumra. A tünetek megjelenése és a klinikai kép igen változatos lehet.

Diagnosztikus kritériumok (legalább 4) az asztma, az eozinofília ($>10\%$), a neuropathia, a migráló tüdőinfiltrátum, az orrmelléküreg-érintettség, a szövettan során észlelt extravaszkuláris eozinofil szaporulat. A betegek mindössze 40%-a termel kimutatható ANCA-t, tehát az ANCA negativitása nem zárja ki a betegséget. Az EGPA-t szövettanilag a vasculitis mellett eozinofil szöveti beszűrődés jellemzi.

Az EGPA kezelése

Az EGPA diagnózisának felállítása után nagyon fontos a súlyosabb prognózist jelentő kardiális, vese-, központi idegrendszeri, gyomor- és bélrendszeri érintettség vizsgálata. Az EGPA kezelésében alapvetően fontos glükokortikoid mellett egyéb



immunszuppresszáns kombináció is szükséges (3. ábra).

Szívérintettség esetén, illetve ANCA-negatív esetekben központi idegrendszeri és gasztrointesztinális tüneteknél ciklofoszfamid használata javasolt. ANCA-pozitív betegekben és veseérintettségnél a rituximab adása előnyösebb. Emellett használható metotrexát, azatioprin, mofetil és a mepolizumab is törzskönyvezett Magyarországon.

A mepolizumab adása esetén az asztmához képest háromszoros dózis alkalmazása szükséges. A relapszáló-remittáló

vagy refrakter EGPA esetén alkalmazva az eozinofilszám 83%-kal csökken, nő a remisszióban lévőek száma és nő a remisszióban töltött idő, 50%-kal csökken a relapszusrata, és csökken az oráliskortikoszteroid-igény (11).

Más biológiai terápiák alkalmazása is szóba jöhet az EGPA kezelésében, mint például a benralizumab, amely ugyanolyan dózisban alkalmazandó, mint asztmában, és csökkenti az oráliskortikoszteroid-igényt, javítja a légzésfunkciót és az életminőséget (12). A reslizumabmal kapcsolatban még kevés az adat, de szintén

csökkenti a szteroidigényt és az exacerbációkat (13). Az omalizumab ugyanolyan dózisban alkalmazható, mint asztmában, és javítja az asztmakontrollt az EGPA-betegeknél, valamint csökken az oráliskortikoszteroid-igény és az exacerbáció (14).

Összefoglalás

A két betegség esetén több közös pont fedezhető fel, részben a differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó hasonló tünetek, részben pedig az átfedő terápiás spektrum miatt. A kapocs az eozinofil immundiszfunkció, amely az eozinofil sejtek vándorlásáért és aktivációjáért felelős mechanizmusok kóros működése. Ezen gyűjtőfogalom összekapcsol számos betegséget (az eozinofil asztma és az EGPA mellett a hipereozinofil szindrómát, az orrpolipózist vagy az eozinofil oesophagitist), amelyekben az eozinofil diszfunkció mögött meghúzódhat autoimmun folyamat, génmutáció vagy kóros Th2-es válasz is. A következményes túlzott eozinofiltermelés vagy aktiváció, illetve fokozott migráció aztán eozinofilfelhalmozódással és a diszfunkcionális gyulladás tartós megmaradásával jár (15). Ezen folyamatok kordában tartásában jelenthetnek segítséget a fent részletezett biológiai terápiák, melyek spektruma várhatóan tovább szélesedik a későbbiekben.

Irodalom

- GINA 2022 <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18: 716–725.
- Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(2): 190–196.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clinical Therapeutics* 2016; 38(9): 2058–2070.
- Sahota J, Robinson DS. Update on new biologics for intractable eosinophilic asthma: impact of reslizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 1173–1181.
- Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(11): 879–890.
- Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2020; 125(5): 565–576.
- Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020; 21(1): 266.
- Sawhney I, Herédi E, Szántó A, et al. Eosinophil granulomatosis polyangiitis: eszet-bemutatók és irodalmi áttekintés. *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle* 2017; 93(6): 295–301.
- 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 0(0): 1–18.
- Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(6): 2170–2177.
- Menzella F, Galeone C, Ghidoni G, et al. Successful treatment with benralizumab in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to mepolizumab. *Multidiscip Respir Med.* 2021; 16(1): 779.
- Manka LA, Guntur VP, Denson JL, et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(6): 696–701.
- Sozener ZC, Gorgulu B, Mungan D, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): single-center experience in 18 cases. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1): 39.
- Tamási L. Eozinofil immundiszfunkció (EID) gyulladással pulmonológiai kórképekben. *Medicina thoracalis* 2020; 73(3): 214–218.