

DOI:10.14753/SE.2017.2014

# A D-vitamin és a klinikai jellemzők vizsgálata asztma-COPD overlap szindrómában

Doktori értekezés

**Dr. Odler Balázs**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Vajer Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Böcskei Csaba, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabó András, az MTA doktora,  
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Becker Dávid, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Antus Balázs, az MTA doktora,  
osztályvezető főorvos

Budapest  
2016

## Tartalomjegyzék

<b>1. Rövidítések listája.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Bevezetés.....</b>	<b>4</b>
2. 1. Az asztma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség és asztma-COPD overlap szindróma definíciója és epidemiológiája.....	4
2. 2. Az asztma bronchiale, COPD és ACOS patofiziológiai és klinikai jellemzői .....	6
2. 2. 1. Patofiziológiai jellemzők.....	6
2. 2. 2. Tünettan, klinikai jellemzők, rizikófaktorok és komorbiditások .....	9
2. 3. Az asztma bronchiale, a COPD és az ACOS diagnosztikája.....	13
2. 3. 1. A légzésfunkció és a bronchodilatátor reverzibilitás vizsgálata .....	13
2. 3. 2. A légúti tünetekkel rendelkező betegek diagnosztikus megközelítése .....	14
2. 3. 3. Betegségspecifikus diagnosztikai megfontolások asztma bronchialében ...	17
2. 3. 4. Betegségspecifikus diagnosztikai megfontolások COPD-ben .....	20
2. 3. 5. Az ACOS diagnosztikai megközelítése .....	25
2. 4. Terápiás megfontolások az ACOS betegségben .....	25
2. 5. Inhalációs eszközök légúti betegségekben.....	28
2. 6. A D-vitamin szerepe a tüdőbetegségekben.....	29
2. 6. 1. A D-vitamin szintézise és státusz klasszifikációja.....	29
2. 6. 2. A D-vitamin szerepe a tüdőben és a légúti betegségekben .....	31
2. 6. 3. A D-vitamin szerepe asztma bronchiálében és COPD-ben.....	31
<b>3. Célkitűzések .....</b>	<b>34</b>
<b>4. Módszerek .....</b>	<b>36</b>
4. 1. Vizsgált személyek .....	36
4. 2. Etikai engedély .....	38
4. 3. Légzésfunkciós vizsgálatok .....	38
4. 4. COPD életminőség és asztma kontroll mérése .....	39

4. 5. A gyors hatású $\beta_2$ agonista eszköz preferenciájának mérése .....	39
4. 6. A D-vitamin szint laboratóriumi mérése.....	39
4. 7. Statisztikai analízis .....	40
<b>5. Eredmények .....</b>	<b>41</b>
5. 1. Klinikai adatok a D-vitamin méréssel összefüggő betegcsoportban .....	41
5. 2. A D-vitamin szintje a vizsgálati csoportokban .....	44
5. 3. A D-vitamin szint összefüggése a légzésfunkciós paraméterekkel .....	45
5. 4. A D-vitamin összefüggése az életminőség tesztekkel és az asztma kontrollal...	47
5. 5. A D-vitamin deficienciával összefüggő rizikófaktorok .....	50
5. 6. Klinikai adatok az obstruktív tüdőbetegekben a légúti reverzibilitást vizsgáló tanulmányban.....	52
5. 7. A posztbronchodilatátor légzésfunkciós értékek alakulása .....	55
5. 8. Klinikai tényezők hatása a reverzibilitásra .....	56
5. 9. A betegek értékelése a szalbutamol Easyhaler® DPI eszközről .....	58
<b>6. Megbeszélés .....</b>	<b>61</b>
6. 1. A D-vitamin szintje és összefüggése a légzésfunkcióval, az életminőséggel és a betegségkontrollal asztmában, COPD-ben és ACOS-ban .....	61
6. 2. A légúti reverzibilitás asztmában, COPD-ben és ACOS-ban.....	65
6. 3. Az inhalációs eszközök használatával kapcsolatos beteg preferencia.....	68
<b>7. Következtetések .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Összefoglalás .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Summary .....</b>	<b>73</b>
<b>10. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>74</b>
<b>11. Saját publikációk jegyzéke.....</b>	<b>97</b>
<b>12. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>100</b>

## 1. Rövidítések listája

ACOS – Asztma-COPD átfedő (Overlap) szindróma	IgE – immunglobulin E
ACT – Asztma Kontroll Teszt	IL-6 – interleukin-6
ATS – American Thoracic Society	LABA - hosszú-hatású béta agonista
BHR – bronchiális hyperreaktivitás	LAMA - hosszú-hatású muszkarin agonista
BMI – testtömegindex (body mass index)	LTB <sub>4</sub> : leukotrién B4
BOLD – 'Burden of Obstructive Lung Diseases' tanulmány	mMRC – 'modified Medical Research Council' kérdőív
CAT – COPD Assessment Test	NHANES III – 'National Health and Nutrition Examination Survey III' tanulmány
COPD – krónikus obstruktív tüdőbetegség	OTB – obstruktív tüdőbetegek
CRP – C reaktív protein	PEF - kilégzési csúcsáramlás
DPI – dry powder inhaler (száraz por inhalátor)	pMDI - pressurized metered dose inhaler (adagolószelepes inhalációs készülék)
ECLIPSE – 'Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End- points' tanulmány	RABA – gyors-hatású béta agonista
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay	Raw – légúti áramlási ellenállás
ERS – European Respiratory Society	RV – reziduális volumen
FEF <sub>25-75</sub> – az erőltetett vitálkapacitás kilégzési áramlásának 25-75% közötti értéke	SABA – rövid-hatású béta agonista
FE <sub>NO</sub> – kilégzett nitrogén monoxid	SAMA - rövid-hatású muszkarin agonista
FEV <sub>1</sub> – 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen	SEPAR - Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery
FVC - erőltetett vitálkapacitás	SP-A – surfactant protein A
GINA – Global Initiative for Asthma	Th(1/2/17) – T-helper 1/2/17 sejtek
GOLD – Global Initiative for Obstructive Lung Disease	TLC – teljes tüdőkapacitás
GRO: growth-related oncogene	TNF- $\alpha$ - tumor nekrozis faktor- $\alpha$
HUNT – 'Nord-Trøndelag Health' tanulmány	Treg – regulatórikus T-sejt
ICS – ihalációs kortikoszteroid	UPLIFT – 'Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium' tanulmány
	VDBP – D-vitamin kötő fehérje
	VDR – D-vitamin receptor

## 2. Bevezetés

### 2. 1. Az asztma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség és asztma-COPD overlap szindróma definíciója és epidemiológiája

Per definitionem az asztma bronchiale olyan heterogén betegség, amelyet krónikus légúti gyulladás jellemez számos gyulladással járó és sejtalkotó részvételével. A gyulladás következtében fokozott légúti hyperreaktivitás (BHR) jön létre a különböző noxákkal szemben. Klinikai tüneteit tekintve gyakran sípolással, mellkasi feszüléssel, nehézlégzéssel, illetve változó intenzitású, gyakorta éjszaka jelentkező köhögéssel jár együtt. Ezeket a tüneteket rendszerint reverzibilis légúti obstrukció kíséri, mely spontán vagy gyógyszerre részben vagy teljesen oldódik. (1,2,3) A kórkép becslések alapján mintegy 300 millió embert érinthet világszerte, prevalenciája az egyes országoktól függően 1-18% lehet és megközelítőleg 346.000 halálesetért lehet felelős a világon. (1) Hazánkban a tüdőgondozókban nyilvántartott asztma betegek száma 2015-ben 290 422 volt, amelynek jelentősebb része nő (nő: 177 707; férfi: 112 715). (4)

A krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) gyakori, megelőzhető és kezelhető betegségként határozzuk meg, amely perzisztáló, irreverzibilis légúti áramláskorlátozottsággal és a légutak fokozott krónikus gyulladásával jár együtt és kiváltó oka gyakorta valamilyen belélegzett károsító részecske (pl.: dohányfüst) vagy gáz. Jellemzően 40 éves kor felett jelenik meg és férfiakban gyakoribb. Jellemzői a dyspnoe, krónikus köhögéssel és nyákképződéssel jár együtt, míg az exacerbációk és a komorbiditások száma egyénenként eltérő lehet. (5) A COPD az egyik vezető halálok világszerte, és a betegség kiváltó tényezői okán folyamatos halálozási növekedés várható a következő években. A betegség okozta valós mortalitás még magasabb lehet, hiszen sok esetben „csak” mellékdignóziként tüntetik fel. A betegség prevalenciája magasabb a dohányos és korábbi dohányosok között, azonban ennek pontos meghatározása rendkívül nehéz az eltérő diagnosztikus megközelítési módszerek miatt. (5) A nem dohányzóknál a „Burden of Obstructive Lung Diseases” (BOLD) tanulmány alapján a betegség megjelenése a különböző országokban 3 és 11% közé tehető. (6) Magyarországon jelenleg több mint 180 000 beteget tartanak nyilván. (4)

Gazdasági jelentőségüket tekintve mind a két betegség jelentős terhet jelent az egyénre és a társadalomra. Az Európai Unióban az összes egészségügyi kiadás 6%-ára becsülhető a légúti betegségekhez kapcsolódó kiadások, amelynek 56%-át a COPD-re fordított költségek jelentik. (7) Az asztmára fordított költségek eltérőek az egyes fejlett országok egészségügyi rendszereiben, azonban mind direkt, mind indirekt költségei jelentősen magasak, illetve a jelentős terhet ró a fejlődő országok gazdaságaira. Az asztmával kapcsolatos legjelentősebb direkt költséget az exacerbációk kezelése jelenti.

(8)

Annak ellenére, hogy mindkét betegség a légutak krónikus gyulladásával jár együtt és légúti obstrukció jellemzi, külön entitásként kezeljük őket, a patogenezisben, diagnosztikában, illetve a terápiás és prognosztikus jellemzőkben látott különbségek alapján. (9) Mégsem fedik le teljes mértékben az obstruktív tüdőbetegségek teljes spektrumát, amelyekkel a klinikai gyakorlatban gyakran találkozni lehet. Példaként említve azokat a dohányos asztmás betegeket, akiknél a légzésfunkció fokozott romlása figyelhető meg (10), vagy azokban az esetekben, amikor a COPD-ben szenvedő betegeknél fennáll allergiás megbetegedés és jelentős légúti reverzibilitás észlelhető.

(11)

A két betegség gyakoriságánál fogva együttesen is előfordulhat, vagy az egyik állapot képes a másik legfontosabb jellemzőit mutatni és esetenként a másik kórképpé átalakulni. Ezt a kevert, mindkét kórkép jellemzőit mutató asztma-COPD fenotípust nevezzük asztma-COPD átfedési (overlap) szindrómának (ACOS). Az irodalomban elérhető adatok alapján számos kritériumrendszert használnak az ACOS definíciójának meghatározásához. (12) A 'Global Initiative for Asthma' (GINA) és 'Global Initiative for Obstructive Lung Disease' (GOLD) dokumentumok közös állásfoglalásában megfogalmazott új definíció alapján az ACOS olyan változó karakterisztikájú légúti áramláskorlátozottsággal jellemzett kórkép, amelynek tulajdonságai általában az asztma és a COPD jellemzőivel párosulnak. Az ACOS azonosítása a klinikai gyakorlatban akkor mondható ki, ha mind a két betegség jellemzői fellelhetőek egy adott betegnél. (13) A két dokumentum kitér arra is, hogy a specifikus definíció megadásához még további vizsgálatok szükségesek a különféle fenotípusok pontos meghatározásához. (1,5) A kórkép megjelenése meglehetősen széles skálán mozog. COPD betegek esetében az ACOS megjelenése 10-55%-ra tehető, attól függően, hogy milyen

diagnosztikus kritériumok alapján készült a vizsgálat. (14) Megfigyelhető, hogy az életkor előrehaladtával az ACOS prevalenciája emelkedik (15,16), míg a populáción belüli átlagos megjelenése 2%-ra tehető. (17,18) További nem elhanyagolható szempont, hogy a betegséghez kapcsolódó egészségügyi kiadások úgy tűnik, hogy közel kétszer olyan magasak lehetnek az ACOS betegek esetében, mint az asztma vagy COPD önálló fennállása esetén. (19,20) Magyarországi epidemiológiai adatokkal mindeddig sajnos nem rendelkezünk. A magas prevalencia ellenére a betegek jelentős része eddig kizárásra került a kontrollált, kettős vak, illetve prospektív klinikai vizsgálatokból és az inhalatív gyógyszerek hatásossági vizsgálataiból. Ennek következtében a hatásos és eredményes terápia, illetve klinikai jellemzők ezen betegek esetében nem ismertek. További probléma, hogy nincs jelenleg általánosan elfogadott, elérhető és validált kritériumrendszer az ACOS diagnózisához.

## **2. 2. Az asztma bronchiale, COPD és ACOS patofiziológiai és klinikai jellemzői**

### **2. 2. 1. Patofiziológiai jellemzők**

#### *Légúti és szisztémás gyulladás*

Jól ismert, hogy a légúti gyulladás jellege különbözik asztmában és COPD-ben. Asztmára leggyakrabban eozinofil gyulladás jellemző T helper 2 (Th2) limfocita túlsúllyal. (1) Míg COPD-ben T helper 1 (Th1) és T helper 17 (Th17) sejtek vezérelte, döntően neutrofil gyulladás dominál CD8+ limfocita túlsúllyal. Jelentős szerepet kapnak a makrofágok is, amely sejtek gyulladáshoz mediátorokat és enzimeket termelve interakcióba lépnek a légutakat, tüdőparenchimát és vaszkulaturát felépítő sejtekkel. (5) Az 1. táblázatban foglaltuk össze az asztmában és COPD-ben szerepet játszó gyulladáshoz vezető sejteket, mediátorokat és azok hatásait a légutakban.

**1. táblázat.** Az asztmában és COPD-ben szerepet játszó gyulladásozó sejtek, mediátorok és azok közvetlen hatásai a légutakban. (1,3,5,11)

	Asztma	COPD
Gyulladásozó sejtek	eozinofil; CD4+ (Th2) sejt; hízósejt; makrofág (+)	neutrofil; CD8+ (Tc) sejt; Th1 és Th17 sejtek; makrofág (++)
Gyulladásozó mediátorok	LTB <sub>4</sub> ; IL-4,5,13; hisztamin; eotaxin, RANTES	LTB <sub>4</sub> ; TNF- $\alpha$ ; IL-8; GRO
Gyulladásozó hatás	Minden légútban; epitélsejt változások; mucos képződés; fibrózis (+)	Perifériás légutak és alveolusok; epitél metaplázia; mucos képződés; parenchimális destrukció; fibrózis (++)

**Rövidítések:** GRO: growth-related oncogene; IL: interleukin; LTB<sub>4</sub>: leukotrién B<sub>4</sub>; Th: T-helper; TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor  $\alpha$

Ettől függetlenül az eozinofil sejtek COPD-ben, illetve a neutrofil sejtek asztmában betöltött szerepe is széles körben vizsgált. Azok az asztmás betegek, akiknél súlyosabb és később kezdődő betegség vagy krónikus infekciók vagy dohányzás igazolható, ott neutrofil gyulladás is megfigyelhető volt a légutakban. (21,22) A köpet neutrofil száma összefüggést mutatott a súlyosabb asztma fenotípusokkal, amelyek magas dózisú inhalációs vagy orális kortikoszteroid használat ellenére is több egészségügyi kezeléssel és csökkent légzésfunkciós értékekkel párosultak. (23) A másik fontos megfigyelés, hogy a COPD betegek 20-40%-ának a köpet eozinofil szintje emelkedett, (24) illetve 15-40%-ban a sejtek jelen voltak a bronchoalveoláris lavage és tüdőszöveti mintákban is. (25) COPD-ben a köpet eozinofil szám csökkenése összefüggést mutatott az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (FEV<sub>1</sub>) enyhe, illetve a betegség-specifikus kérdőívek eredményeinek javulásával bronchodilatátor adását követően. (26) Nagyobb



esetszámú klinikai vizsgálatok alapján a vér emelkedett eozinofil sejtszáma csökkent exacerbációs rátával járt együtt hosszú hatású  $\beta_2$  agonista kezeléshez hozzáadott inhalációs kortikoszteroid (ICS) kezeléssel. (27) Az ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) tanulmányban a COPD betegek 37,4%-ában volt megfigyelhető perzisztáló eozinofília (eozinofil szint  $>2\%$ ) a vérben a 3 éves követés során. (28,29) Azon betegek esetében, akiknél eozinofília volt jelen, kevesebb volt az aktív dohányos, némileg magasabb volt az idősebbek és a férfiak aránya, kevesebb tünet, jobb életminőség és magasabb FEV<sub>1</sub> volt megfigyelhető. (30) Mindemellett a köpet és a légúti eozinofília jobb ICS válasszal járt együtt. (31,32)

Míg asztma és COPD esetében több tanulmányban vizsgálták a légúti gyulladás jellemzőit, ACOS esetében csak korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy több mint 2400 légúti beteg köpetmintáiból a légúti gyulladásos profilt vizsgáló tanulmányban a betegek 9%-ának volt ACOS diagnózisa. Ezen betegek 35%-ában eozinofil bronchitis, 19%-ában neutrofil bronchitis és 10%-ában kevert gyulladásos mintázat volt megfigyelhető. (33) Az eddigi kis számú vizsgálat eredményei szerint elmondható, hogy a jelenlegi álláspont és tanulmányok alapján az ACOS-ra heterogén légúti gyulladás lehet jellemző, jelentősebb eozinofil légúti gyulladás jelenlétében. (30,34,35)

Mindhárom kórkép esetében krónikus légúti gyulladás áll fenn, amely jelentősen befolyásolhatja a betegség klinikai megjelenését és lefolyását, azonban ezek patofiziológiai háttere nem ugyanazokat a jellemzőket mutatja az egyes kórképek esetében.

A szisztémás gyulladás közvetlen patofiziológiai szerepe kevésbé merül fel az asztma és a COPD esetében, jelenléte inkább a komorbiditásokkal és a betegség súlyosságával függhet össze. Az ACOS esetében keveset tudunk szerepéről, az ezzel kapcsolatban készült vizsgálatok alapján a COPD-hez hasonló szisztémás gyulladásos markerek emelkedése figyelhető meg, többek között az interleukin-6 (IL-6), C reaktív protein (CRP), tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és surfactant protein A (SP-A). (36)

*Bronchiális hiperreaktivitás*

A BHR gyakran kíséri a krónikus légúti betegségeket, azonban az egészséges populációban való megjelenése esetén is nagyobb az esélye, hogy légzőszervi tünetek alakuljanak ki, továbbá rosszabb légzésfunkciós eredményekhez és a tüdőfunkció gyorsabb csökkenéséhez járul hozzá. (37) A BHR általában az asztma jellemzőjeként kerül leírásra, ahol magasabb exacerbációs rátával és emelkedett légúti eozinofil gyulladással jár együtt. (38,39) Azonban független prediktor lehet COPD-ben is, ahol az enyhe COPD-s betegek esetében hosszútávon a tüdőfunkció romlása gyorsabb ütemű, illetve e betegcsoportban magasabb a mortalitás. (37,40,41) A különböző tanulmányok alapján a BHR a COPD betegek 60-90%-ában jelen lehet. (42,43) Ezért a BHR mind a COPD, mind az asztma kialakulására és súlyosságára is rizikófaktort jelent, azonban további vizsgálatok szükségesek annak feltárására, hogy az ACOS-ban pontosan milyen szerepe van és hogyan függ össze a betegség súlyosságával.

Az asztma és a COPD diagnosztikájában is kiemelten fontos a farmakospirometriás vizsgálat, ahol a légúti obstrukció mértékének, gyors hatású hörgőtágító (általában 200-400 µg szalbutamol) adását követően >12%-kal és  $\geq 200$ ml-el való FEV<sub>1</sub> és/vagy forszírozott vitálkapacitás (FVC) javulása a BHR, és ezzel párhuzamosan sok esetben az asztma jellegzetes tulajdonságaként ismert. (44) Azonban ma már tudjuk, hogy a COPD betegek több mint 50%-ában jelen lehet a BHR, továbbá az asztma betegek egy része nem mutathat reverzibilitást. (45)

**2. 2. 2. Tünettan, klinikai jellemzők, rizikófaktorok és komorbiditások***Tünettan és klinikai jellemzők: asztma bronchiale*

Az asztma bronchiale klinikai tüneteinek hátterében álló légúti szűkület kialakulásáért a krónikus légúti gyulladás, illetve a légutak direkt (extrinsic asztma bronchiale) vagy indirekt (intrinsic asztma bronchiale) stimulusokra kialakuló légúti hiperreaktivitása a felelős. Ezenfelül a tünetek megjelenésében további faktorok is szerepet játszanak, úgymint a fizikai terhelés, a különböző allergéneknek való kitettség, a napszak (éjszaka vagy hajnalban jelentkező állapotromlás) vagy időjárás, illetve a légúti infekciók. A betegség tüneteit tekintve jellemzően nehézlégzés, köhögés (gyakran éjszaka, viszkózus köpet jelenlétében vagy anélkül szárazon), kilégzésben hallható sípolás, mellkasi

feszülés, ritkábban nyomásérzés jelentkezik. (1,46) A betegség heterogén jellegéből adódóan a háttérben többféle patofiziológiai folyamat is meghúzódhat, ennek megfelelően több fenotípust különböztetünk meg, amelyekben belül a leggyakoribbak: az allergiás, a nem allergiás, a fixált légúti szűkülettel járó, obezitással társuló és a késői fellépésű fenotípusok. (1,47) A kórkép megfelelő gyógyszeres kezelés mellett kontrollálttá, így huzamosabb ideig tünetmentessé tehető, azonban előfordulhat súlyos, akár életet veszélyeztető állapotromlás (exacerbáció) is. A dolgozat további fejezeteiben részletesen is kitérek az asztma kontrolláltsági fokának felmérésére és fontosságára.

#### *Tünettan és klinikai jellemzők: COPD*

A COPD esetében három fő fenotípust különíthetünk el, amelynek megfelelően a tünetek is különbözőek lehetnek. Az úgynevezett 'emfizémás' típus esetében főként a parenchyma pusztulása figyelhető meg, a 'bronchitiszes' típusra a légúti komponensek dominanciája a jellemző, míg a 'bronchiolitises' forma esetében a kislégúti gyulladás a legkifejezettebb. (3) Az egyes típusok önállóan is előfordulhatnak, azonban az egyes típusok jellemzőinek együttes megjelenése inkább a jellemző. (48) COPD-ben a jelen lévő gyulladás következtében pusztul a tüdőparenchyma (emfizéma), károsodnak a repair (gyógyulási) funkciók, amely következményes kislégúti fibrózishoz és bronchiális szűkülethez vezet. Mindennek következményeként progresszív légúti obstrukció, dinamikus hyperinfláció („air trapping”) és kezdetben csupán fizikai terhelésre, majd később nyugalomban is jelentkező dyspnoe alakul ki.

A tünetek gyakorta hosszú és intermitens dohányzási (>20 év; >20 csomag/év), ritkábban környezeti vagy foglalkozási expozíció után lépnek fel, azonban a klinikai tünetek nem elég specifikusak, a pontos diagnózis felállításához önmagukban nem elegendőek. (3) A tünetek megjelenése nagyban függ attól, hogy a betegség 'bronchitiszes' típusával vagy tisztán emfizéma jellegű COPD-vel állunk szemben. A krónikus obstruktív bronchitis vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legkevesebb három hónapon át fennálló produktív köhögés, amely nem szív –vagy más légzőszervi megbetegedés következménye. A 'bronchitiszes' betegre krónikus köhögés (főként ébredést követően, ami azonban tiszta emfizéma esetében akár teljesen hiányozhat) és főként a reggeli órákban jelentkező krónikus köpetürítés, továbbá jellemzően progresszív, kezdetben terhelésre, majd később már nyugalomban is jelentkező dyspnoe jellemző. Megnyúlt,

sípoló légzés a kilégzés végén gyakorta hallható, amely a súlyosabb formákban és az exacerbációk során kifejezettebbé válik. (3)

### *Rizikófaktorok*

A COPD és az asztma esetében is több rizikófaktor ismert, amelyek közül sok egyértelműen az adott betegségre jellemző. A betegségben eltöltött idő előrehaladtával, a betegség krónikus jellegéből, az öregedésből és a környezeti hatásokból adódóan ezek elkülönítése egyre nehezebbé válik, mégis egyes jellemzők erősíthetik az egyik vagy a másik obstruktív légúti betegség diagnózisát. (30) Asztmára jellemzően a gyermekkori légúti betegségek, allergiás megbetegedések (rhinitisz allergica), magas immunglobulin E (IgE) és kilégzett nitrogén monoxid ( $FE_{NO}$ ) illetve Th-2 sejt vezérelte légúti gyulladás hajlamosít. (1) COPD-re az idősebb kor (>40 év), rosszabb szocioökonómiai körülmények (belső tüzelésű hőforrások, rosszabb táplálkozás), dohányzás és egyéb dohánytermékek fogyasztása, légszennyezés, emfizéma hajlamosít. (5) Egyes rizikótényezők mindkét kórképre jellemzők, mint a genetikai háttér, az édesanya terhesség alatti dohányzása, illetve a gyermekkori légúti fertőzések. (30) Ezek közül kiemelendő néhány, amely saját megítélésünk alapján inkább az ACOS csoportra lehet jellemző: feltételezhetően a BHR, kevert típusú légúti gyulladás eosinophil sejt túlsúllyal, gyakori exacerbációk és infekciók, hyperinfláció és légcsapdák, magasabb testtömeg-index (BMI). Az elkülönítés azonban nem egyszerű, hiszen a rizikófaktorok sok esetben mindegyik kórképnél előfordulhatnak, így körültekintő mérlegelést igényel elkülönítésük és rendszerezésük. A 2. táblázatban kerültek az asztma bronchiale és a COPD egyes rizikófaktorai összefoglalásra.

**2. táblázat:** az asztma bronchiale és COPD rizikófaktora. (1,5,30)

<b>Asztma bronchiale</b>	<b>COPD</b>
Genetikai háttér	Genetikai háttér
Anyai dohányzás	Életkor
Gyermekkori betegségek	Dohányzás, anyai dohányzás
Allergia	Környezeti károsító hatások: biomassza füst, légszennyezettség, belső tüzelésű hőforrások gázai
IgE	Foglalkozási ártalom
Eozinofília	Rossz táplálkozás
Kilégzett nitrogén monoxid	Emfizéma, $\alpha$ -1 antitripszin hiány
Th-2 túlsúlyú gyulladás	Bronchopulmonális diszplázia
Rhinitisz	

*Komorbiditások*

A COPD-re általánosan jellemző a komorbiditások jelenléte, amely jelentősen befolyásolhatja a betegség súlyosságát. Ezzel szemben asztmában kevésbé jelentős a szerepük, ami alól a súlyos, illetve időskori asztma jelent kivételt. (49,50,51) Egy több mint 5000 ACOS beteget számláló vizsgálatban, összehasonlítva a COPD populációval (>22000 fő), magasabb arányban volt jelen az osteoporózis, szorongás, a reflux betegség és allergiás rhinitisz, míg alacsonyabb volt a krónikus veseelégtelenség és az iszkémiás szívbetegség megjelenése. (52) A kardiovaszkuláris betegségek tekintetében más tanulmány is alacsonyabb arányról számolt be a COPD-vel összehasonlítva, azonban az asztmás csoporthoz képest jelentősebb arányban volt jelen. (53) A

pneumonia előfordulása az ACOS betegeknel gyakoribb és gyakoribb exacerbációs rátával járt együtt, mint a COPD-s betegeknel. (54) Egy másik vizsgálat alapján a leggyakoribb halálok az ACOS betegeknel malignitás miatt következett be, hasonló arányban, mint az asztma betegeknel (57,4% vs. 54,5%). Asztma betegek esetében a tüdő –és mediasztinális tumorok, míg az ACOS betegek esetében a gasztrointesztinális és urológiai tumorok fordultak elő leggyakrabban. (55) Több tanulmány is foglalkozott a diabétesz jelenlétének arányával és a legtöbb tanulmány eredményei alapján magasabb volt a betegség előfordulása ACOS-ban, mind az asztmához, mind a COPD-hez képest, azonban ez a különbség nem volt szignifikáns. (53) Azzal kapcsolatban azonban, hogy a komorbiditások milyen hatással vannak a klinikai kimenetelre, az életminőségre, illetve a mortalitásra, még alig áll adat a rendelkezésre, így ez a terület is további kutatásokat igényel.

## **2. 3. Az asztma bronchiale, a COPD és az ACOS diagnosztikája**

### **2. 3. 1. A légzésfunkció és a bronchodilatátor reverzibilitás vizsgálata**

A légzésfunkció vizsgálata, mind asztmában, mind COPD-ben központi szerepet játszik. (1,5,46) Abban az esetben, ha a légzésfunkciós vizsgálat során obstrukció látható, akkor a gyors-hatású béta agonistával (RABA) való farmakospirometria (reverzibilitási vizsgálat) elvégzése mindenképpen ajánlott.

Az asztma és a COPD diagnosztikájában is kiemelten fontos a reverzibilitási vizsgálat, ahol a légúti obstrukció mértékének, gyors hatású hörgőtágító adását követően >12%-kal és  $\geq 200$ ml-el való FEV<sub>1</sub> és/vagy FVC javulása a tekinthető pozitív reverzibilitási válasznak.

A bronchodilatátorra adott reverzibilitás definíciója három komponenst foglal magába. Az első a gyors-hatású béta agonista inhalálását követő rövidtávú, leginkább a FEV<sub>1</sub> alapján észlelt változás (<20 perccel a teszt elvégzése után) felmérése a légzésfunkcióban. (56) Ez lehet  $\beta_2$ -agonista, antikolinerg szer vagy mindkettő. (56) Második lépésben a FEV<sub>1</sub>-ben bekövetkező változásnak nagyobbak kell lennie, mint ami a variabilitásból elméletileg következhet, amely értékben kifejezve >12% változás a kiindulási értékhez képest. Azonban, ha a kiindulási érték magas, akkor nagy abszolút

változás szükséges a FEV<sub>1</sub>-ben a pozitív válaszhoz, míg ha a FEV<sub>1</sub> alacsony, akkor a variabilitási értékhez közel álló kis változásoknak is elegendőek lehetnek a reverzibilitás feltételezéséhez. A harmadik komponens az 'Intermittent Positive Pressure Breathing' tanulmány után került az ajánlásokba, amely alapján a 200ml abszolút változás is követelmény a reverzibilitás kimondásához. (57) Ezek az értékek azóta belekerültek a nagy nemzetközi ajánlásokba, így az ATS/ERS légúti reverzibilitást meghatározó dokumentumába és a GINA illetve GOLD dokumentumokba. (1,5,58)

A COPD betegek egy része is mutathat a spirometria során reverzibilitást, illetve az asztma betegek is lehetnek nem reverzibilisek, ha a kiindulási FEV<sub>1</sub> érték közel áll az elvárt normálértékhez. Az 'Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium' (UPLIFT) tanulmány alapján a résztvevő több, mint 5000 enyhétől súlyos kategóriákba eső COPD beteg 54%-a mutatott reverzibilitást ( $\geq 12\%$  és  $\geq 200$  ml) 80 $\mu$ g tiotropium, majd 400 $\mu$ g szalbutamol adását követően, továbbá ezen betegek kétharmada mutatott  $\geq 15\%$  FEV<sub>1</sub> javulást. (45) Számos tanulmány igazolta, hogy a COPD betegek légúti reverzibilitása időről időre változhat és függ a beteg egyéni jellemzőitől. (59) Következésképpen ma már a kezelési irányvonalak nem támogatják a COPD betegek rutin kivizsgálásában a reverzibilitási vizsgálat elvégzését. (60)

A kiindulási légzésfunkciós értékek esetében megoszlanak az eredmények a különböző tanulmányokban, jelentős különbséget nem sikerült kimutatni az ACOS betegek esetében a COPD csoporthoz képest. (61) A hörgőtágító alkalmazását követő légúti reverzibilitás tekintetében azonban az ACOS betegek esetében jelentősebb javulás figyelhető meg a COPD betegekhez képest. (62,63) Abban az esetben, ha a légúti reverzibilitás mértéke meghaladja a FEV<sub>1</sub> $\geq 15\%$  és  $\geq 400$  ml értéket, akkor az ACOS diagnózisa valószínűsíthető. (1,34)

### **2. 3. 2. A légúti tünetekkel rendelkező betegek diagnosztikus megközelítése**

A GINA és GOLD dokumentumok közös állásfoglalása a légúti tünetekkel bíró betegek kivizsgálásához 5 lépést határoz meg az obstruktív tüdőbetegek kiemeléséhez és differenciáldiagnózisához. (13) Első lépésként az olyan légúti tünetekkel rendelkező betegek kiválasztását javasolja, akiknél fennáll a veszélye a krónikus légúti betegség jelenlétének. Ennek alapja a részletes anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat, illetve

további kiegészítő vizsgálatok (radiológiai vizsgálatok, betegségsspecifikus kérdőívek). A kiemelt betegek esetében második lépésként a valószínű szindróma (asztma, COPD, ACOS) meghatározása történik, amelynek három komponense a COPD-re és asztmára jellemző tünetek felmérése, majd ezek számának összehasonlítása, illetve a valószínű diagnózis felállítása. Abban az esetben, ha három vagy több jellemző szól az asztma vagy COPD diagnózisa mellett, akkor az asztma vagy COPD diagnózisa nagy valószínűséggel kimondható. Ha ez nem áll fenn és mindkét kórképre jellemző jellemzők jelen vannak, akkor az ACOS diagnózisára gondolni kell. A 3. táblázatban foglaltuk össze az asztmára, COPD-re és ACOS-ra jellemző különféle klinikai jellemzőket.

**3. táblázat:** az asztma, COPD és ACOS klinikai jellemzői a GINA és GOLD dokumentum közös állásfoglalása alapján. (13)

<b>Jellemző</b>	<b>Asztma</b>	<b>COPD</b>	<b>ACOS</b>
<b>Megjelenés ideje</b>	gyakorta gyermekkor, de bármely életkor lehet	>40. életév (általában)	>40. életév, de megjelenhetnek a tünetek gyermek- vagy korai felnőtt korban is
<b>A légúti tünetek mintázata</b>	A tünetek időbeni és napszaki változása különbözik és függhetnek emocionális, fizikai, por vagy allergén expozíciótól	krónikusan fennálló, gyakran terhelésre fokozódó tünetek	perzisztáló légúti tünetek főleg terhelésre jelentkező dyspnoe, de a tünetek variabilitása jelentős lehet
<b>Légzésfunkció</b>	fennálló és/vagy anamnesztikus reverzibilis légúti áramlás-korlátozottság	FEV <sub>1</sub> javulás lehetséges a terápia hatására, de állandó FEV <sub>1</sub> /FVC <70%	nem teljesen reverzibilis légúti áramláskorlátozottság, de gyakori fennálló és/vagy anamnesztikus



			reverzibilis légúti áramláskorlátozottság
<b>Légzésfunkció a tünetesség idején</b>	normál maradhat a tünetek idején	perzisztáló légúti áramlás-korlátozottság	perzisztáló légúti áramláskorlátozottság
<b>Családi és egyéni anamnézis</b>	gyakori allergia, gyakori gyermekkori asztma az egyéni vagy családi anamnézisben	gyakori károsító noxák jelenléte az anamnézisben (pl.: cigaretta, biomasszafüst)	gyakori asztma diagnózis (fennálló vagy korábbi), allergia és asztma a családban és/vagy károsító noxák
<b>Lefolyás</b>	gyakori spontán vagy kezelés miatti javulás, de fixált légúti obstrukció kialakulhat	általánosságban lassú progresszió a terápia ellenére is	tünetek részben, de jelentősen javulnak a terápiára, a progresszió gyakori és nagy a terápia igény
<b>Mellkas-röntgen</b>	általában normál	súlyos hyperinfláció és COPD egyéb jelei	COPD-hez hasonló
<b>Exacerbációk</b>	Jelen lehetnek, de a rizikó a terápiával jelentősen csökkenthető	jelen van, terápiával jól csökkenthető a száma, komorbiditások növelhetik a számát	gyakoribb exacerbációk, mint COPD-ben és a komorbiditások növelhetik a számát
<b>Légúti gyulladás</b>	eozinofil és/vagy neutrofil	neutrofil ± eozinofil a köpetben,	eozinofil és/vagy neutrofil a köpetben

		lymphocita a légutakban, szisztémás gyulladás lehet	
--	--	--	--

Következő lépésben a légzésfunkciós és posztbronchodilatátor reverzibilitás vizsgálat elvégzése javasolt, amely figyelembe véve az előzőekben tárgyalt háttérrel, az elkülönítő kórisme szempontjából kevésbé jelentős. Hordereje abban van, hogy a nem szükséges terápia megkezdését megelőzi. Kiemelten fontos, hogy a vizsgálatok elvégzését követően a diagnózist ellenőrizni kell, szükség esetén annak megváltoztatására van szükség a helytelen terápia alkalmazásának elkerülése miatt. Ezt követően következő lépésként elkezdhető a betegek kezelése. Utolsó lépésként abban az esetben, ha további diagnosztikus vizsgálatokra van szükség (pl.: komorbiditások vagy más légúti betegségek kizárása miatt), akkor a betegek speciális centrumoknak való referálása válhat szükségessé a komplex kezelés kialakításának érdekében.

### **2. 3. 3. Betegségspecifikus diagnosztikai megfontolások asztma bronchialéban**

#### *Az asztma kontroll vizsgálata*

Az asztmakontroll fogalma először 2006-ban került bevezetésre a nemzetközi irányelvekben, amely a hazai ajánlásba is integrációra került. (1,64) Az asztma diagnosztikája során a korábbi, 2009 előtti ajánlások alapján a betegek súlyosság szerint (intermittáló, enyhe perzisztáló, középsúlyos perzisztáló és súlyos perzisztáló) kerültek besorolásra a kezelés előtti klinikai jellemzők figyelembevételével és az ezt követő orvosi kontroll vizitek során a gyógyszeres terápia megváltoztatásához került felhasználásra az asztmakontroll meghatározása. (1,64) 2009 óta azonban fontosabb és használhatóbb az asztmakontroll használata a kezelés megkezdése előtt, illetve az ezt követő orvosi vizitek során. (65,66) A kiindulási légzésfunkciós értékek (PEF vagy FEV<sub>1</sub>), a nappal, illetve éjszaka főleg ébredések formájában jelentkező tünetek, a fizikai aktivitás korlátozottsága és a rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet alapján kontrollált, részben kontrollált és nem kontrollált állapotokról beszélhetünk. (2)

A felnőttek asztma tüneteinek felmérése során különböző validált kérdőívek állnak rendelkezésre, amelyek, pontszámok alapján mérik fel az asztma kontrolláltságát. Ezek közé tartozik többek között az 'Asthma Control Questionnaire (ACQ)' és az 'Asthma Control Test (ACT)'. (67,68,69) Hazánkban az ACT teszt terjedt el jobban, így vizsgálataink során az utóbbi tesztet használtuk a betegek asztma kontrolljának felméréséhez. A teszt 5 kérdést tesz fel az utóbbi 4 hét állapotára vonatkozóan: 1. asztma korlátozó hatása a feladatok elvégzésében, 2. asztma miatti nehezített légvétel, 3. asztma miatti felébredés, 4. rohamoldó gyógyszer használatának gyakorisága, 5. összeségében az állapotának beteg általi egyéni megítélése. A teszt összpontszáma 5 és 25 pont között mozoghat, ahol 20-25 pont között jól kontrollált, 16-20 pont között részben kontrollált és 5-15 pont között rosszul kontrollált állapotról beszélünk. A klinikailag szignifikáns minimum pontszám különbség 3 pont. (70) Az ACT teszt több nyelven is könnyen elérhető, így a beteg anyanyelvén is ki tudja tölteni a tesztet, amely mind elektronikusan, mind nyomtatott formában rendelkezésre áll. Figyelemmel kell azonban arra lenni, hogy az asztma tüneteinek jelentős része nem specifikus, így fontos felmérni a kontrolláltság megállapítása előtt, hogy a tünetek hátterében valóban az asztma áll-e. A 4. táblázatban részletesen is láthatóak a feltett kérdések és az arra kapható pontszámok.

**4. táblázat:** az asztma kontroll teszt kérdései és pontszámai. (1,2,69)

<b>1. kérdés</b>	<b>Az elmúlt négy hétben milyen gyakran korlátozta asztmája a munkahelyi, iskolai vagy otthoni feladatai elvégzésében?</b>				
	Folyamatosan (1 pont)	Gyakran (2 pont)	Néha (3 pont)	Ritkán (4 pont)	Soha (5 pont)
<b>2. kérdés</b>	<b>Az elmúlt négy hétben milyen gyakran érzett asztmája miatt nehézséget levegővételkor?</b>				
	Naponta többször (1 pont)	Naponta egyszer (2 pont)	Heti 3-5 alkalommal (3 pont)	Heti 1-2 alkalommal (4 pont)	Egyszer sem (5 pont)
<b>3. kérdés</b>	<b>Az elmúlt négy hétben hányszor ébredt fel éjszaka vagy szokásos reggeli ébredési időpontjánál korábban asztmás tünetei miatt (sípolás, köhögés, nehézlégzés, szorító érzés vagy fájdalom a mellkasban)?</b>				
	Hetente legalább 4 éjszaka (1 pont)	Hetente 1-2 alkalommal (2 pont)	Heti egy alkalommal (3 pont)	1-2 alkalommal (4 pont)	Egyszer sem (5 pont)
<b>4. kérdés</b>	<b>Az elmúlt négy hétben milyen gyakran használta rohamoldó hörgőtágító gyógyszerét (pl.: szürke pipa)?</b>				
	Naponta legalább 3 alkalommal (1 pont)	Napi 1-2 alkalommal (2 pont)	Heti 2-3 alkalommal (3 pont)	Heti 1 alkalommal vagy ritkábban (4 pont)	Egyszer sem (5 pont)
<b>5. kérdés</b>	<b>Összeségében hogyan értékeli asztmás állapotát az elmúlt négy hétben?</b>				
	Egyáltalán nem kontrollált (1 pont)	Rosszul kontrollált (2 pont)	Részben kontrollált (3 pont)	Jól kontrollált (4 pont)	Tökéletesen kontrollált (5 pont)

### **2. 3. 4. Betegségspecifikus diagnosztikai megfontolások COPD-ben**

#### *A betegség súlyosságának felmérése COPD-ben*

A COPD kivizsgálása során a betegség súlyosságának felmérése arra irányul, hogy meg tudjuk határozni a betegség életminőségre és egészségi állapotra gyakorolt hatását, illetve az ezeket jelentősen befolyásoló jövőbeli események rizikóját, amelyekbe beletartoznak az exacerbációk, kórházi felvételek és az esetleges halálozás is. Mindezek felmérése kiemelten fontos a terápia meghatározásának szempontjából. A COPD súlyosságának komplex meghatározása során a légúti áramláskorlátozottság súlyosságának, a beteg aktuális tüneteinek, az exacerbációs rizikónak és a komorbiditások jelenlétének a felmérése elengedhetetlen. (5)

#### *A légúti áramláskorlátozottság felmérése*

A COPD diagnosztikájának aranystandardja és alapja a légzésfunkciós vizsgálat, amelynek során a légúti áramláskorlátozottság és annak reverzibilitása felmérhető. Annak ismeretében, hogy a COPD irreverzibilis vagy csupán részben reverzibilis légúti obstrukcióval járó kórkép, a diagnózis felállításának feltétele (és ahhoz elegendő) a gyors hatású hörgőtágító adását követő posztbronchodilatátor  $FEV_1/FVC$  arány  $<$  a referenciaérték 70% alakulása. (5) A légzésfunkciós értékek alapján a COPD súlyossági kategóriákba sorolható a GOLD ajánlás alapján. (5) A COPD súlyossági besorolása a légzésfunkciós értékek alapján az 5. táblázatban került összefoglalásra.

**5. táblázat:** a posztbronchodilatátor FEV<sub>1</sub> érték alapján meghatározott GOLD COPD súlyossági stádiumok. (5)

	<b>I. enyhe</b>	<b>II. közepesen súlyos</b>	<b>III. súlyos</b>	<b>IV. nagyon súlyos</b>
<b>Spirometria</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC<70%			
	FEV <sub>1</sub> ≥80%	50%≤ FEV <sub>1</sub> <80%	30%≤ FEV <sub>1</sub> <50%	FEV <sub>1</sub> <30%
<b>Krónikus tünetek fennállása</b>	igen vagy nem	igen vagy nem	igen vagy nem	vagy krónikus légzési elégtelenség vagy szívelégtelenség

**Rövidítések:** FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen; FVC: erőltetett vitálkapacitás

#### *A COPD okozta tünetek megítélése*

A COPD tünetei közül a legfontosabbak a dyspnoe, köhögés és a köpetürítés, amelyek jelentősen befolyásolhatják a betegek életminőségét. A mindennapi klinikai gyakorlatban a tünetek felmérésére két kérdőívet használunk. A COPD legfontosabb és legmeghatározóbb tüneteinek, a légszomjnak a megítélésére általánosan elfogadott teszt az úgynevezett mMRC teszt (Modified British Medical Research Council Questionnaire – 6. táblázat), amely a betegeket tünetszegény (mMRC<2pont) és tünetes (mMRC≥2pont) csoportokra osztja. (5,71)

**6. táblázat:** a COPD súlyosságának megítélésére használt mMRC kérdőív. (71)

<b>Fokozat</b>	<b>A nehézlégzést kiváltó tevékenység mértéke</b>
<b>0</b>	fulladás csak megerőltető terhelésre jelentkezik
<b>1</b>	nehézlégzés, ha siet vagy emelkedően megy fel
<b>2</b>	vízszintes talajon a nehézlégzés miatt a nála egykorúaknál lassabban megy vagy saját mértékű séta mellett is meg kell állnia a nehézlégzés miatt
<b>3</b>	vízszintes talajon 100m megtétele után meg kell állnia nehézlégzés miatt
<b>4</b>	már az öltözködés is nehézlégzést vált ki és nem tudja miatta elhagyni a lakását

Annak ellenére, hogy az mMRC teszt eredményei jól összefüggenek más, az egészségi állapot felmérését mérő vizsgálatokkal, illetve a mortalitással, nem alkalmas a COPD komplex tüneteinek megítélésére. (71,72) Éppen ezért a betegség tüneteinek jobb megítélésére használjuk a komplexebb tünetekre rákérdező COPD Állapotfelmérő Tesztet (CAT®) amely egy 8 kérdésből álló kérdőív, ahol minden kérdésnél a beteg 0-5 pontig határozza meg a tünetei súlyosságát (0: nincs tünet, 5: jelentős tünet). Így a szereshető pontszám összesen 0-40 között mozog és a  $\geq 10$  pont esetén mondható a beteg tünetesnek. (73,74) A teszt kérdéseit a 7. táblázatban foglaltuk össze.

**7. táblázat:** COPD Állapotfelmérő Teszt. (75)

	Pontszám (súlyosság alapján)						
	0	1	2	3	4	5	
Soha nem köhögök	0	1	2	3	4	5	Állandóan köhögök
Egyáltalán nincs váladék (nyák) a légutaimban	0	1	2	3	4	5	A légutaim teljesen tele vannak váladékkal (nyákkal)
Egyáltalán nem érzek mellkasi feszülést	0	1	2	3	4	5	Nagyon erős mellkasi feszülést érzek
Emelkedőn felfelé vagy egy lépcsőfordulót megtéve nem fulladok	0	1	2	3	4	5	Emelkedőn felfelé vagy egy lépcsőfordulót megtéve nagyon fulladok
A betegségem egyáltalán nem korlátoz az otthoni tevékenységemben	0	1	2	3	4	5	Otthoni tevékenységem nagymértékben korlátozott
Tüdőbetegségem ellenére nyugodtan el merek menni otthonról	0	1	2	3	4	5	Tüdőbetegségem miatt nem merek teljesen nyugodtan elmenni otthonról
Mélyen alszom	0	1	2	3	4	5	Tüdőbetegségem miatt nem alszom mélyen
Rengeteg az energiám	0	1	2	3	4	5	Teljesen erőtlen vagyok

*Az exacerbációs rizikó megállapítása*

A COPD akut exacerbációja légúti –és szisztémás gyulladással, illetve a tünetek és a légúti áramláskorlátozottság súlyosbodásával járó, gyakorta elhúzódó, súlyos állapot, ami a fenntartó terápia módosítását teszi szükségessé. (3,76) Az exacerbáció azonban



jelentős változatosságot mutat az egyes betegek között. Súlyosabb a kórkép, ha a betegnek a megelőző évben 2 szisztémás glukokortikoszteroid és/vagy antibiotikus kezelést igénylő exacerbációja, vagy egy kórházi kezelést igénylő exacerbációja volt. (77) A légúti áramláskorlátozottság romlása önmagában magasabb exacerbációs rátával társul. (78)

#### *A COPD komplex állapotmeghatározása*

A GOLD ajánlás szerint a komplex állapotfelmérés a fenti tényezők megítélésén alapszik. Ahol a COPD okozta tünetek kérdőívekkel (mMRC és/vagy CAT) való meghatározása, a légúti obstrukció súlyosságának felmérése, az exacerbációk számának meghatározása az előző év alapján és a társbetegségek jelenlétének ismerete szükséges. (5) Mindez alapján a betegek A, B, C és D csoportokba sorolhatóak, ahol a rizikó és a tünetek a következőképp alakulnak: A csoport: alacsony rizikó, kevesebb tünet; B csoport: alacsony rizikó, több tünet; C csoport: magas rizikó, kevesebb tünet; D csoport: magas rizikó, több tünet. (1. ábra)

**1.ábra:** a COPD komplex állapotmeghatározása. (5)

<b>RIZIKÓ GOLD súlyossági stádiumok</b>	3-4	<b>C</b>	<b>D</b>	$\geq 2^*$	<b>RIZIKÓ exacerbációk száma</b>
	1-2	<b>A</b>	<b>B</b>	0-1	
		<b>mMRC 0-1 CAT&lt;10</b>	<b>mMRC <math>\geq 2</math> CAT<math>\geq 10</math></b>		
<b>TÜNETEK</b>					

\* vagy egy kórházi felvétel

**Rövidítések:** GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test

### 2. 3. 5. Az ACOS diagnosztikai megközelítése

A GINA és GOLD dokumentumok alapján a légúti obstrukció igazolása után asztma, COPD, valamint valószínű asztma és valószínű COPD csoportok mellett lehet az ACOS klinikai diagnózisát felállítani. (13) Ennél pontosabb és részletesebb kritériumokat ad meg a spanyol konszenzus dokumentum (SEPAR) az ACOS azonosításához (34), mely alapján az ACOS diagnózisa abban az esetben állítható fel, ha az alábbiak közül két major vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesül:

- major kritériumok: erősen pozitív bronchodilatátor teszt:  $FEV_1 \geq 15\%$  és  $\geq 400$  ml; köpet eozinofília; asztma diagnózis az anamnézisben (40 éves kor alatt)
- minor kritériumok: magas össz-IgE; atópia; pozitív bronchodilatátor teszt:  $FEV_1 \geq 12\%$  és  $\geq 200$  ml (2 vagy több alkalommal)

Hasonló szempontok alapján osztályoz a Cseh Pulmonológiai és Ftiziológia Társaság konszenzus irányelve [79] is, ahol ugyancsak két major vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesülése esetén mondható ki az ACOS diagnózisa:

- major kritériumok: erősen pozitív bronchodilatátor teszt:  $FEV_1 \geq 15\%$  és  $\geq 400$  ml; pozitív bronchokonstriktív teszt;  $FE_{NO} \geq 45-50$  ppb és /vagy köpet eozinofília  $\geq 3\%$ ; asztma az anamnézisben
- minor kritériumok: pozitív bronchodilatátor teszt:  $FEV_1 \geq 12\%$  és  $\geq 200$  ml; emelkedett össz-IgE; atópia és biztos COPD diagnózis az anamnézisben

Mind a GINA, GOLD; mind a SEPAR által kiadott dokumentumok elismerik az ACOS fontosságát és felhívják a figyelmet a további klinikai jellemzők és egy pontos kritériumrendszer megalkotásának fontosságára. (1,5,34)

## 2. 4. Terápiás megfontolások az ACOS betegségben

Az asztma és a COPD gyógyszeres terápiájára vonatkozóan jól meghatározott irányelvekkel rendelkezünk. Az ACOS esetében a 2014-ben publikált GINA dokumentum már foglalkozik a betegség kezelésével. Az új megközelítés alapján a

krónikus légúti betegségben szenvedő betegnél az asztma vagy a COPD fennállásának valószínűségét kell meghatározni.

Minden obstruktív légúti betegség esetében a gyors hatású hörgőtágítók (gyors hatású  $\beta_2$  agonista –SABA és/vagy gyors hatású muszkarin antagonisták SAMA) alkalmazása szükség szerint, vagy enyhe esetekben tartósan javasolt. (1,5)

Asztmában a rendszeresen alkalmazott fenntartó/megelőző terápia alapját a kontrollált állapot elérése és hosszú távú fenntartása, illetve a betegség jövőbeni rizikójának csökkentése jelenti. Az asztmás betegek terápiája a kontrollszint meghatározása, a kezelés kontrollszint alapján való beállítása és a rendszeres betegellenőrzés ismétlésén alapszik, amelyben a kontrollszint folyamatos meghatározása mellett szükség esetén a fenntartó terápia megváltoztatása szükséges. (2) A fenntartó kezelés során a betegség súlyosságának megfelelően (kontrolláltsági fok) a terápia 5 lépcsőben valósulhat meg. Alapja a rendszeres, súlyossági foknak megfelelő dózisban alkalmazott ICS kezelés, amely szükség esetén kiegészíthető hosszú hatású  $\beta_2$  receptor agonista (LABA) adásával. Azonban a LABA önmagában való alkalmazása nem javasolt a súlyos mellékhatások jelentkezésének kockázatmelkedése miatt. (80) További lehetőségként, nem megfelelő kontrollszint esetén teofillin és leukotrién receptor antagonisták (LTRA) is alkalmazható. (1)

Ellenben az asztma kezelése során alkalmazott lépcsőzetes kezeléssel, stabil COPD esetében, amennyiben sikerült elérni a tüneti kontrollt, akkor a tartós (fenntartó) terápia redukciója nem indokolt. A terápia során a légúti obstrukció súlyossága mellett figyelembe kell venni a panaszok intenzitását, az exacerbációk gyakoriságát és súlyosságát, a szövödményeket, a társbetegségek számát, illetve jellegét és a szükséges gyógyszerek számát. (76) A COPD fenntartó kezelésének alapját a hosszú hatású hörgőtágítók jelentik ( $\beta_2$  receptor agonisták, antikolinerg szerek, teofillin vagy kombinációs kezelés). A választható terápia a gyógyszerek elérhetőségétől, a kezelésre adott tüneti választól és a mellékhatásoktól függ. A hosszú hatású muszkarin receptor agonisták (LAMA) és LABA-ák alkalmazása hatékonyabban csökkentik a tüneteket összehasonlítva a SAMA és SABA készítményekkel, illetve csökkentik az exacerbációk kialakulását, a kórházi kezeléseket és javítják az életminőséget. A különböző támadáspontú hörgőtágítók kombinációban való alkalmazása növelheti a hatékonyságot

és csökkentheti a mellékhatásokat a monoterápiához képest. Az ICS kezelés önmagában való alkalmazása nem rendelkezik indikációval COPD-ben, azonban az ICS/LABA kombinációs kezelés középsúlyos és súlyos COPD-ben hatékonyabb lehet a légzésfunkció és az életminőség javításában, szemben ezen szerek monoterápiában való alkalmazásával. (5,81)

Abban az esetben, ha a klinikai kép alapján az asztma és COPD között nem lehet egyértelműen dönteni, akkor kezdetben ICS kezelés (alacsony vagy közepes dózisban a tüneteknek megfelelően) ajánlott a további vizsgálatok elvégzéséig. Az ICS adagjának beállítása ACOS-ban, csakúgy, mint asztmában a betegségkontroll fokához, légzésfunkciós eredményekhez és a köpet eozinofília jelenléte alapján ajánlott. (34) Gyakorta a kezelés a COPD-re jellemző tünetek fennállása esetén hosszú hatású hörgőtágítókkal kiegészítendő és a kombinált kezelése mindenképp ajánlott. A LAMA készítmények közül asztmában csupán a tiotropium van törzskönyveztve, így annak használata ajánlható első körben. A LABA-LAMA kombinációk esetén nem rendelkezünk klinikai vizsgálatokkal, így alkalmazásuk biztonságossága kérdéses. Hármastherápia alkalmazása esetén jó eredményeket értek el súlyos COPD betegek esetén, így alkalmazásuk felmerülhet a súlyos tünetekkel rendelkező ACOS betegek esetében is. (82)

Tekintve, hogy az asztma jellemzőinek jelenléte esetén nem szabad a LABA és LAMA monoterápia alkalmazása, így minden ACOS esetben szükséges ICS alkalmazása. COPD jellemzőinek jelenlétekor az ICS önálló alkalmazása nem lehetséges. (5) Asztma esetében, a korábban említetteknek megfelelően nem megfelelő kontrollszint esetén teofillin és LTRA is alkalmazható. COPD-ben is van lehetőség teofillin adására, illetve meghatározott esetekben roflumilast is adható. Ezen szerekre iránymutatás nincs ACOS esetén, de mint részben asztmának megfelelő kórkép az alkalmazás nem ellenjavalt.

## 2. 5. Inhalációs eszközök légúti betegségekben

Asztmában és COPD-ben a fenntartó kezelés nemzetközi irányelvekben javasolt beviteli módja az inhaláció, amelynek során a kontrollált állapot biztosítását inhalációs eszköz használatával javasolják elérni. Inhalációval a készítmények azonnal a hatás helyszínére kerülhetnek, így a kis dózisok alkalmazásával jelentősen csökkennek a mellékhatások. (83) Ezen betegek kezelésének sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától és az eszköz beteg általi megfelelő használatától. Azonban az egyes eszközök között jelentős különbségek adódhatnak figyelembe véve az adagoló technikai felépítését, a bejutatott gyógyszer szemcsenagyságát és méreteloszlását, a készülék alkalmazásának egyszerűségét és az eszköz által bejutatott gyógyszer tüdődepozíciójának mértékét. (83) Ismert azonban az is, hogy a reverzibilitási vizsgálatok eredményeit is befolyásolhatják a teszthez használt inhalációs eszközök, mivel a nem megfelelő inhalációs technika csökkentheti a gyógyszer bejuttatásának hatékonyságát és légúti depozícióját, így a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása itt is kiemelten fontos. (84)

A posztbronchodilatátor reverzibilitás vizsgálat során használt rövid hatású hörgőtágító készítményeket a légutakba bejuttató inhalációs eszközök közé tartoznak a DPI (dry powder inhaler – száraz por inhalátor) vagy klasszikus pMDI (pressurized metered dose inhaler – adagolószelepes inhalációs készülék) készülékek és a nebulizációhoz szükséges oldatok. Randomizált, kontroll vizsgálatokat összefoglaló metaanalízisek eredményei alapján, amely ugyanazon hatóanyagú, de különböző eszközök hatásosságát hasonlították össze, nem találtak a hatásosságban szignifikáns különbséget, illetve arra jutottak, hogy a pMDI-k és DPI-k egyenlő mértékben hatásosak a klinikai használatban. (85,86) Azonban az azonos hatékonyság eléréséhez más és más dózis használata szükséges. Ez részben az eltérő részecskemérettel és tüdődepozícióval illetve részben az eszköz egyéb sajátosságaival magyarázható. (1,5) Erre példa a tiotropium HandyHaler® és Respimat® eszközök közötti különbség, ahol azonos hatékonyság mellett az előbbi esetében az ekvivalens napi adag 18µg, míg utóbbinál 5µg. (83,87)

Mind asztmában, mind COPD-ben kiemelten fontos a betegek megfelelő compliance-e a sikeres fenntartó terápia érdekében. A gyártók által megadott belégzési technikák

alkalmazásával a légúti aeroszol gyógyszerek hatékonysága megfelelő, azonban a betegek jelentős hányada nem használja megfelelően eszközét. (88) A nem megfelelő együttműködés a nemzetközi adatok alapján a kórházi felvételek mintegy 30%-áért lehet felelős, míg hazai szinten egy 2009-es felmérés alapján a két kórházi felvételen átesett betegek között tízszer kevesebb volt azok aránya, akik évente több, mint 6 dobozt váltottak ki a fenntartó gyógyszerükből. (89,90) A mindennapi betegellátás szempontjából kiemelten fontos a jó betegadherencia, a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása és a helyes eszközhasználat. (86) Vagyis a kezelés hatékonyságát jelentősen befolyásolja az egyénre szabott, megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása. (89) Jelenleg több, mint 200 inhalációs eszköz (eredeti eszközöket és generikumokat is figyelembe véve) érhető el világszerte. (91) Egy több, mint 21 pMDI használatot vizsgáló összefoglaló közlemény eredményeit vizsgáló tanulmányban a rossz inhalációs technika prevalenciája 14% és 90% (átlagosan 50%) között mozgott. (92) Továbbá, abban az esetben, ha betegnek több eszközt is kellett használnia, akkor jelentősen nőtt az rossz eszközhasználat megjelenése, szemben azokkal, akik csupán egy eszközt használtak. (93) Az inhalációs eszközök változtatása ugyancsak befolyásolhatja az eszközhasználatot minőségét és a betegségkontroll romlásához, illetve rosszabb kimenetelhez vezethet (94), míg a beteg számára megfelelő és általa elfogadott inhalációs eszközzel a beteg adherencia jelentősen javítható. (95) Mivel mind az asztma, mind a COPD kezelésének alapját jelentik az inhalációs terápiák, így kiemelten fontos olyan inhalációs eszköz felírása, amelyet a beteg tud és fog használni. (96)

## **2. 6. A D-vitamin szerepe a tüdőbetegségekben**

### **2. 6. 1. A D-vitamin szintézise és státusz klasszifikációja**

A D-vitamin fiziológiás szerepe a szervezetben a kalcium –és foszfát homeosztázis regulációjához és az egészséges csontozat fenntartásához köthető leginkább. (97,98) Az elmúlt időszakban azonban jelentős mennyiségű kutatás bizonyította, hogy funkciója jelentősen szélesebb, így többek között szerepet játszik a sejtek proliferációjában, a gyulladásos folyamatokban vagy az immunválasz kialakításában. (99)

A D-vitamin, elnevezésével ellentétben nem vitamin, hanem egy hormon, amely az emberi szervezetben képes önállóan szintetizálódni. Természetesen a D-vitamin bevihető közvetlenül a táplálkozással és táplálék kiegészítőkkel egyaránt. (100) A szintézis során a bőrben a 290-315 nm hullámhosszú napfény (UV-B sugárzás) hatására a prekursor molekula 7-dehidrokoleszterolból alakul ki a D<sub>3</sub> previtamin; innen és a táplálék útján bejutva a bélrendszerből felszívódva a májba kerül, ahol 25(OH)D<sub>3</sub>-vitaminná alakul és a D-vitamin kötő fehérjéhez (VDBP) kapcsolódva jut a keringésbe. Érdeemes megemlíteni, hogy napsugárzás hatására azonban nem alakul ki D-vitamin túlkínálat, mivel túlzott mértékű UV-B sugárzás hatására inaktív metabolittá alakul a previtamin, illetve a pigmentképződés fokozódása is gátolja további képződését. (101) Ezt követően a vesében a 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-1 $\alpha$ -hidroxiláz enzim (CYP27B1) segítségével alakul át aktív formájává az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> molekulává (kalcitriol), ami a klasszikus D-vitamin célszerveken (vese, bél, csont, mellékpajzsmirigy) hatva a kalcium anyagcsere szabályozásában vesz részt. (102,103) Az 1- $\alpha$ -hidroxiláció azonban számos más szövetben is végbe mehet, így nemcsak a bőr keratinocytáiban, de a bélben, az emlőben és prosztatában, illetve különféle immunsejtekben is. (104) A sejtmembránon és a citoszolban található D-vitamin receptorokon (VDR) keresztül a kalcitriolligand és a receptor komplexe nem-genomikus úton (parakrin és autokrin módokon) is kifejti hatását. (102,105,106) Ezen felül a kalcitriol számos gén regulációjában szerepet játszik a sejtmagban található VDR receptorokhoz kötődve: ismert, hogy az egér és humán genom mintegy 3%-a a D-vitamin útvonalon keresztül regulált. (107)

A D-vitamin státusz meghatározásához a plazmában vagy szérumban mérhető, a májban keletkező, keringő összes 25(OH)D-vitamin [25(OH)D<sub>2</sub> és 25(OH)D<sub>3</sub>] fehérjéhez kötött és szabad frakcióját használják. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-vitamin szintje jelentősen alacsonyabb és szűk határok között szabályozott az emberi szervezetben, így mérése klinikai szempontból csekélyebb jelentőségű. (108) A legtöbb elérhető tanulmány alapján abban az esetben beszélünk D-vitamin deficienciáról, ha a 25(OH)D-vitamin szintje 20ng/ml alatti, míg 21-29 ng/ml között relatív inszufficienciáról beszélünk és 30ng/ml érték fölött nevezhetjük a D-vitamin szintet szufficiensnek. (97) A feltételezetten toxikus vérszint meghatározása az irodalmi adatok alapján 125-150 ng/ml körül alakul. (97,109)

### **2. 6. 2. A D-vitamin szerepe a tüdőben és a légúti betegségekben**

A D-vitamin jelentős szerepet játszik a légzőrendszerben, ahol képes befolyásolni a tüdő sejteinek működését és az immunválaszt. Aktív formáját a primer epitelsejtekben a lokális CYP27B1 enzim által végzett hydroxilációt követően a tüdőben átalakulva is elérheti, ahol a D-vitamin hatására aktiválódó gének részt vesznek az elsődleges immunválasz kialakításában. (104) A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin magas lokális koncentrációja a tüdőben szerepet játszhat többek között a sejtek proliferációjának –és differenciációjának szabályozásában, az autofágiában, antimikrobiális anyagok termelésében vagy a különféle proinflammatorikus –és inflammatorikus cytokinek termelődésének szabályozásában. (110) További jelentős összefüggés volt megfigyelhető a VDR génpolymorfizmusok és az alsó légúti infekciók megjelenése között. (111) Számos vizsgálat alapján a szuboptimális D-vitamin szint több légúti betegséggel is összefüggést mutatott, így többek között tuberkulózissal, cisztás fibrózissal, vírusos légúti fertőzésekkel, tüdődaganatokkal, intersticiális tüdőbetegségekkel, illetve az asztma bronchiáléval és a COPD-vel is. (112,113,114,115)

### **2. 6. 3. A D-vitamin szerepe asztma bronchiáléban és COPD-ben**

A D-vitamin hiány és az asztma több közös rizikófaktorral is rendelkezik, ezek közé tartozik többek között az obezitás, egyes etnikai csoportok, a szocioökonómiai státusz és korunk életmódbeli szokásai (pl.: ülő életmód, kevesebb mozgás). Figyelembe véve a D-vitamin immunomoduláns hatását, így többek között az immuntolerancia kialakításában játszott szerepét, a proinflammatorikus cytokinekre gyakorolt hatását, illetve az epiteliális barrier integritásának fenntartását, nem meglepő, hogy szerepe felmerül az asztma primer prevenciójában és hiánya szerepet játszhat a betegség kórélettanában is. (116,117) További jelentősége ki lett mutatva a bronchiális simaizomsejtek génexpressziós mintázatának alakulásában, amely hatással van a sejtek növekedésére és túlélésére, morfogenezisére és az extracelluláris mátrixra, ezáltal a légúti remodelling alakulására. (118) A D-vitamin funkcióinak ellátásában jelentős szerepet játszik az egyéni VDR és VDBP variabilitás, amelyek variánsai együttesen a D-vitamin szinttel rizikófaktorot jelenthetnek az asztma kialakulására. (119) Mind COPD-ben, mind pedig asztmában szerepet játszhat a betegség kialakulásában a D-vitamin tüdő fejlődésére gyakorolt hatása az in utero -és korai életszakaszokban.



(120,121,122) Számos tanulmány bizonyította a terhesség alatti, a főtális és a korai gyermekkorban alacsony D-vitamin szint összefüggését a későbbi gyermekkorban megjelenő magasabb légúti ellenállás, zihálás és asztma megjelenésének rizikójával. (123,124) A vitamin képes fokozni a glükokortikoid válaszkészséget súlyos asztmában, így befolyásolhatja az asztma exacerbációkat illetve a tünetek súlyosságát a betegségben. (125) Továbbá szerepet játszhat a betegséggel kapcsolatos morbiditásában, így a vitamin szintjének ellenőrzése - különösen a nem kontrollált és gyakran exacerbáló csoportokban - mindenképpen ajánlott. Mindemellet azonban a D-vitamin pótlással kapcsolatos irodalmi adatok az asztma esetében nem meggyőzőek, jelenleg nem érhető el egyértelmű ajánlás a mértékével és hatásosságával kapcsolatban. (117)

A COPD patogenezisében is felmerül a D-vitamin szerepe többek között azért, hogy képes csökkenteni a légúti infekciók gyakoriságát, a patogénekre adott választ illetve a légúti simaizomsejtek proliferációját. (110) Azon COPD betegekben, ahol a D-vitamin szignalizáció lokális károsodása volt kimutatható, ott a légutak proinflammatorikus folyamatainak zavara volt megfigyelhető. (126) Továbbá, a COPD betegekben is megfigyelhető D-vitamin hiány, ahol mintegy 33-77% a deficiencia prevalenciája, amely jelentősen magasabb, mint a dohányos, nem COPD-s egyéneknél. (127,128,129) Egy több, mint 18000 COPD beteg bevonásával készült prospektív követéses vizsgálat eredményei alapján a COPD előfordulásának rizikója magasabb alacsony D-vitamin szint mellett (130). Ezen felül az alacsony keringő 25(OH)D-vitamin szintje összefüggést mutatott a FEV<sub>1</sub> szint csökkenésével (129). Úgy tűnik, hogy önmagában az alacsony keringő 25(OH)D-vitamin szint nem párosul a COPD-re való fogékonysággal, azonban a 25(OH)D-vitamin deficiencia összefügg a COPD súlyosságával. (131) A VDBP polymorfizmusok szerepét is sikerült bizonyítani a COPD kialakulás rizikójának és az exacerbációk megjelenésének csökkentésében, a VDR polymorfizmusok esetében azonban nem találtak összefüggést a légúti infekciók megjelenésével kapcsolatban. (132) COPD-ben az életminőség alakulásának szempontjából kiemelten fontos a betegségben megjelenő izomgyengeség, amely fokozott mortalitási rizikóval társul. A D-vitamin képes befolyásolni az izomműködést, illetve kimutatták, hogy COPD-ben az egyes VDR polymorfizmusok szerepet játszanak az izomgyengeség kialakulásában. (133) A D-vitamin pótlása kedvező hatással lehet az izomerő növelésére, illetve az oxigén felhasználás javítására (134), továbbá

csökkentheti az exacerbációk számát (135). A szupplementáció esetleges kedvező hatásaival és pontos módszertanával kapcsolatban további vizsgálatok szükségesek.

### 3. Célkitűzések

Doktori munkám során a ACOS jobb klinikai jellemzőinek vizsgálatát tűztem ki elsődleges célként, amelyben a mindennapi klinikai diagnosztikában használt jellemzők vizsgálata mellett a D-vitamin betegségben betöltött szerepének, illetve a légúti reverzibilitás alakulásának vizsgálata és a betegek kezelésében használt eszközök hatékonyságának tanulmányozása került a középpontba.

Kutatásaink célkitűzése az alábbi kérdések megválaszolása volt:

1. Obstruktív tüdőbetegek - asztma bronchiale, COPD és ACOS - klinikai jellemzőinek vizsgálata és összehasonlítása.

Az egyes vizsgálati felállásoknak megfelelően további kérdésfelvetéseket fogalmaztunk meg, az alábbiaknak megfelelően:

2. Azonosítható-e D-vitamin hiány az ACOS-ban, illetve hogyan alakul a szintje a különböző obstruktív tüdőbetegségekben?
3. Mutat-e összefüggést a D-vitamin szint a légzésfunkciós paraméterekkel obstruktív tüdőbetegekben, illetve ACOS betegekben?
4. Miként befolyásolja az életminőség és a betegségkontroll alakulását a D-vitamin szintje obstruktív tüdőbetegekben, illetve ACOS betegekben?
5. Milyen rizikófaktorok hajlamosítanak D-vitamin hiány kialakulására obstruktív tüdőbetegségekben?
6. Milyen mértékben mutatnak a COPD és ACOS betegek légúti reverzibilitást szalbutamol használatát követően?
7. Miként alakulnak a reverzibilitást mutató –és nem mutató betegek klinikai jellemzői?
8. Mely klinikai faktorok befolyásolhatják a légúti reverzibilitás alakulását?

9. Különböző inhalációs eszközből alkalmazott szalbutamol esetén a betegadherencia miként alakul a beteg által érzékelt hatás szerint?

## 4. Módszerek

A dolgozat anyagát két vizsgálat képezi, ahol mindkét alvizsgálat esetében keresztmetszeti, real life vizsgálat történt.

### 4. 1. Vizsgált személyek

A D-vitamin szerepét obstruktív tüdőbetegségekben elemző tanulmányunkban 4 különböző vizsgálati csoport szerepelt: asztma bronchiáléban szenvedő betegek (asztma), COPD, ACOS és egészséges, önkéntes kontroll személyek (kontroll). A klinikai jellemzőket vizsgáló elemzésben a COPD és ACOS betegek az asztma csoporttal kerültek összehasonlításra. A vizsgálatokban minden vizsgálati alany a kaukázusi rasszba tartozott. Abban az esetben, ha az egyes analízisben mindhárom betegcsoport (asztma, COPD és ACOS) együttesen és nem szeparáltan vizsgálva szerepel, akkor obstruktív tüdőbetegek (OTB) csoportként kerültek megjelölésre.

Az asztma, COPD és ACOS alanyokat a D-vitamin vizsgálat során a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának szakrendelésein megjelent betegek köréből vontuk be. Az asztma betegeket az aktuális hazai irányelvnek megfelelően választottuk ki. (2) A betegek perzisztáló asztmások voltak, akik rendszeres ambuláns kontroll alatt álltak. A különböző súlyossági fokú COPD betegek diagnózisa az aktuális GOLD dokumentum alapján került felállításra. (5) Az egészséges, kontroll alanyok önkéntes jelentkezők voltak.

A D-vitamin szerepét vizsgáló tanulmányba összesen 106 vizsgálati alany került bevonásra, amelyből 44 asztma, 21 COPD, 20 ACOS és 21 kontroll személy volt. Minden vizsgáltba bevont személy betöltötte a 18. életévét. Kizárásra kerültek azon betegek, akinek bármilyen típusú karcinómája volt, illetve azok, akik D-vitamin pótlásban részesültek. Az antropometriai, dohányzási, exacerbációs, kardiológiai és egyéb komorbiditási adatok a betegek kórlapjaiból kerültek rögzítésre. Minden beteg esetében rákérdeztünk a légúti tünetekre és valamennyien átestek részletes fizikális vizsgálaton, mellkasröntgen, elektrokardiográfiai –és laboratóriumi vizsgálatokon (vérkép, ionok, vese- és májfunkció, CRP). Az ACOS diagnózisát a GINA és GOLD dokumentumokban megadott javaslatokat alapul véve a következőkben határoztuk meg:

- korábban diagnosztizált asztmás beteg, korábban bizonyított légúti reverzibilitás, dohányos vagy ex-dohányos >10 csomag/év dohányzási anamnézissel, FEV<sub>1</sub>/FVC arány <70% és a FEV<sub>1</sub> <80% rövidhatású bronchodilatátor adását követően
- dohányos vagy ex-dohányos (>10 csomag/év) COPD beteg, akinél jelentős légúti reverzibilitása igazolható 400 µg szalbutamol adását követően, és a FEV<sub>1</sub>/FVC aránya <70%.

A D-vitamin inszufficiencia és deficiencia megállapításához a következő kritériumokat használtuk:

- D-vitamin szufficiencia >30 ng/ml; D-vitamin inszufficiencia ≤30 ng/ml és ≥20 ng/ml; D-vitamin deficiencia <20 ng/ml. (97)

A légúti betegek szalbutamolra adott légúti válaszkészségét vizsgáló tanulmányba összesen 151 beteget vontunk be. A vizsgálati alanyokat a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának szakrendelésén megjelenő, illetve a fekvőbeteg osztályról távozó betegek adták. Minden betegnél történt légzésfunkciós vizsgálat, ahol ha a légúti obstrukció mértéke asztma betegek esetében a FEV<sub>1</sub>/FVC arány <80%-a illetve a COPD betegek esetében <70%-a volt, akkor bronchodilatátor reverzibilitási vizsgálat került elvégzésre. Összesen 121 beteg mutatott légúti obstrukciót a teszt során, így a végleges vizsgálatban az ő adataik kerültek elemzésre. Minden beteget arra kértünk, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában ne használjanak rendszeresen használt bronchodilatátor gyógyszert.

A vizsgálatban minden személy betöltötte a 18. életévét és akkor került bevonásra a vizsgálatba, ha az alábbi feltételeket teljesítette:

- tüdőgyógyász által, legalább 6 hónappal a reverzibilitási vizsgálat előtt felállított asztma vagy COPD diagnózissal rendelkezett és,
- nem volt változás a fenntartó terápiában 4 héttel a reverzibilitási vizsgálatot megelőzően és,

- nem volt akut exacerbációja a reverzibilitási vizsgálatot megelőző 4 hétben, azonban a rehabilitációs okból való hospitalizáció nem jelentett kizáró okot.

A betegek bevonása során a dohányzási szokások nem jelentettek külön kritériumot, az erre, illetve a korra, nemre, diagnózisra, testtömegindexre vonatkozó adatokat a betegek dokumentációjából gyűjtöttük ki.

#### **4. 2. Etikai engedély**

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem etikai bizottsága (Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság – TUKEB: 145/2012) elfogadta és engedélyezte. A megfelelő vizsgálatok esetén a betegek megfelelő tájékoztatását követően, írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatba. A laboratóriumi vizsgálatokhoz használt minták egyéni kódokkal kerültek ellátásra, így a betegek nem voltak utólag beazonosíthatóak.

A szalbutamol DPI légúti reverzibilitást vizsgáló tanulmány esetén írásos beleegyezés nem történt, mivel a vizsgálat egy nem-invazív, retrospektív adatelemzés volt, egy real-life adatgyűjtést követően a betegek rendszeres és szükséges kontroll vizsgálatai során. Utóbbi vizsgálatban semmilyen intervenciós beavatkozás nem történt a vizsgálat érdekében. A vizsgálatok minden esetben megfeleltek az aktuális Helszinki Deklaráció követelményeinek.

#### **4. 3. Légzésfunkciós vizsgálatok**

A légzésfunkciós vizsgálatok elektromos spirométerrel és testpletysmográfias eszközzel (PDD-301/s, Piston, Budapest, Magyarország) történtek az aktuális ajánlásoknak megfelelően. (44,56) Minden beteg esetében három mérés került elvégzésre és a legjobb eredményt rögzítettük. Mértük az FVC-t, a FEV<sub>1</sub>-t, az FVC erőltetett kilégzési áramlásnak 25-75% közötti értékét (FEF<sub>25-75</sub>), a teljes tüdőkapacitást (TLC), a reziduális volument (RV), a kilégzési csúcsáramlást (PEF) és a légúti áramlási ellenállást (Raw).

A reverzibilitási vizsgálatokat bizonyított obstrukció esetén, 400µg szalbutamol, Easyhaler® DPI inhalációs eszköz használatával történő beadását követően végeztük el, ahol ismételt légzésfunkciós méréseket végeztünk 15-20 perccel az inhaláció után. A légzésfunkciós értékek a referencia érték (korban, nemben, testsúlyban és

testmagasságban egyező, egészséges egyének átlagértéke) százalékában (%) is szerepelnek.

#### **4. 4. COPD életminőség és asztma kontroll mérése**

A COPD és ACOS betegek esetében a betegségükkel kapcsolatos tünetek felmérése a 'COPD Állapotfelmérő Teszt' (CAT®) magyar nyelvű verziójával történt. (75) COPD betegek esetében felmértük a nehézlégzés súlyosságát is, amihez a módosított mMRC kérőívet használtuk. (71) A betegeket a GOLD dokumentumnak megfelelően osztályoztuk (GOLD A, B, C, D kategóriák) az alábbiak szerint: kevésbé tünetes (CAT <10) és a légszomj mértéke nem jelentős (mMRC fok 0-1) illetve több tünettől (CAT ≥10) és nehézlégzéssel (mMRC fok ≥2) rendelkező betegek. (1. ábra)

Valamennyi esetben a vizsgálat során aktuális GOLD kategória került megállapításra.

Az asztma betegek esetében az asztma kontroll méréséhez a validált, betegek számára készült asztma kontroll teszt (ACT), magyar nyelvű változatát alkalmaztuk. (1,2)

Az asztma kontrolláltsági fokának megállapításához a következő kritériumokat alkalmaztuk: amennyiben a beteg 25 pontot ért el, akkor teljesen kontrollált, 20 és 24 pont között részlegesen kontrollált, míg 20 pont alatt nem kontrollált asztma került véleményezésre.

#### **4. 5. A gyors hatású $\beta_2$ agonista eszköz preferenciájának mérése**

A betegektől megkérdeztük a korábban használt rövidhatású  $\beta_2$  agonista gyógyszereiket. Továbbá minden beteget arra kértük, hogy válaszoljanak az Easyhaler® DPI vagy klasszikus pMDI eszközzel történő inhalálással kapcsolatos összehasonlító kérdésekre, a használat nehézségére, az észlelt bronchodilatátor hatásra és a köpet felköhögésre vonatkozóan. A kérdőív általunk került összeállításra és a betegek válaszai a tüdőgyógyászati szakvizsgálat során kerültek külön rögzítésre.

#### **4. 6. A D-vitamin szint laboratóriumi mérése**

A perifériás vénából laboratóriumi vizsgálatokra levett minta vizsgálat után fennmaradó részét külön gyűjtöttük. A szérumot centrifugálással elszeparáltuk, és a mintákat a mérésekig -80°C-on tároltuk. A szérum teljes 25(OH)D-vitamin koncentrációjának



méréséhez kereskedelmi forgalomban kapható enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tesztet (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország) használtunk a gyártó utasításai szerint. A 25(OH)D-vitamin detektálási határa  $4,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  volt. A mérések a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében készültek. A vérképesedményei és a kémiai laboratóriumi eredmények a betegek kórlapjaiból kerültek rögzítésre.

#### **4. 7. Statisztikai analízis**

Az adatok elemzéséhez Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), IBM SPSS 20.0 és V22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) illetve Graph Pad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) programokat használtunk. A statisztikai erőanalízis elvégzéséhez a G\*Power 3.1 (Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Németország) programot használtuk. (136) Az eredmények statisztikai feldolgozásakor Kruskal-Wallis-próbát, chi-négyzet próbát, egyutas varianciánalízist (ANOVA), Spearman és Pearson korrelációs próbákat, illetve Dunns és Newman-Keuls post-hoc tesztek alkalmaztunk, a vizsgálati kérdésvetésnek és az adatok jellemzőinek megfelelően. Az egyes rizikófaktorok megállapításához univariáns logisztikus regressziós, illetve multinomiális logisztikus regressziós analíziseket végeztünk. Az adatokat átlag  $\pm$  standard hiba formában adtuk meg, amennyiben nem jelöltük másként. Az adott vizsgálat elemszámát a leírás, ábraszöveg, illetve a diagramokon feltüntetett számok adják. Az egyes csoportok közötti eltérést  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

### 5. 1. Klinikai adatok a D-vitamin méréssel összefüggő betegcsoportban

Az első vizsgálatba 21 egészséges kontroll alany (12 nő és 9 férfi), 44 asztma beteg (36 nő és 8 férfi), 21 COPD beteg (10 nő és 11 férfi), továbbá 20 ACOS (12 nő és 8 férfi) beteg került bevonásra. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatait a 8. táblázatban foglaltuk össze.

**8. táblázat:** a D-vitamin vizsgálatban részt vevő alanyok klinikai jellemzői és a mintagyűjtés adatai a négy vizsgálati csoportban.

	<b>Kontroll</b>	<b>Asztma</b>	<b>COPD</b>	<b>ACOS</b>
Betegszám (n)	21	44	21	20
Nő/férfi	12/9	36/8	10/11	12/8
Életkor átlag [tartomány]	38 [25-71]	44 [22-85]	66 [43-86]	65 [50-83]
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	-	26,80±1,31	24,33±0,95	29,12±1,45
Dohányzási szokások; n (%)				
Jelenlegi dohányos	0 (0)	1 (2,25)	4 (19)	5 (25)
Ex-dohányos	1 (4,75)	2 (4,5)	15 (71,25)	14 (70)
Soha nem dohányzott	20 (95)	41 (93,25)	2 (9,5)	1 (5)
GOLD kategória; n (%)	-	-	II-IV.	I-IV.
A			0 (0)	3 (15)
B			2 (9,5)	9 (45)
C			0 (0)	0 (0)
D			19 (90,5)	8 (40)
Allergiás rinitisz vagy atópiás jelleg; n (%)	0 (0)	34 (77)	0 (0)	10 (50)
Komorbiditások száma átlag [tartomány]	0 [0]	0,34 [0-4] <sup>a</sup>	2,19 [0-4]	0,70 [0-2]
Nyári időszakban gyűjtött minták n (%)	2 (9,5)	3 (6,75)	5 (24)	0 (0)

Az adatok SEM $\pm$ átlag értékben vannak kifejezve, hacsak nincs másként jelezve; <sup>a</sup> csak egy asztma betegnek volt 4 komorbiditása

**Rövidítések:** COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; BMI: body mass index; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

A betegek átlag életkora alacsonyabb volt a kontroll és asztma csoportokban, összehasonlítva a COPD és ACOS csoportokkal (38,00 [tartomány: 25-71] év és 44,84 [tartomány: 22-85] év vs. 66,33 [tartomány: 43-86] év és 65,45 [tartomány: 50-83] év;  $p < 0,0001$ ). A legmagasabb BMI az ACOS csoportban volt megfigyelhető, azonban szignifikáns különbséget csupán a COPD és ACOS csoportok között figyeltünk meg ( $24,33 \pm 0,95$  vs.  $29,12 \pm 1,45$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). Ismert, hogy a BMI befolyásolhatja a D-vitamin szintet, azonban a logisztikus regressziós analízis alapján a BMI nem befolyásolja a 25(OH)D-vitamin szintet (esélyhányados [OR]: 1,018; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,942-1,101;  $p = 0,645$ ). A kontroll alanyok és az asztma betegek jelentős része soha nem dohányzott (95,00% és 93,25%), ezzel szemben a COPD és ACOS betegek jelentős része korábbi dohányos (ex-dohányos) volt (71,25% és 70,00%). A COPD betegek jelentős része a GOLD szerinti D csoportba tartozott (90,5%), míg az ACOS betegek 45%-a a B és 40%-a a D csoportokba sorolódott. Az asztma betegek 77%-ának és az ACOS betegek 50%-ának volt atópiás jellege. A legtöbb társbetegség a COPD csoportban volt észlelhető.

Az évszaki változások befolyásolhatják a hormon szintjét, azonban az elvégzett statisztikai analízis alapján a nyári évszak, a néhány (n=10) nyáron gyűjtött minta a szérum 25(OH)D-vitamin szintjét nem befolyásolta (OR: 1,265; 95% CI: 0,295-5,430;  $p = 0,752$ ).

A légúti betegségben szenvedők terápiáját összesítve szinte valamennyi betegnek volt SABA és/vagy SAMA gyógyszere sürgősségi használatra. LAMA a COPD és ACOS betegek esetében, míg LABA mindhárom betegcsoport kezelésében szerepelt. Az asztma és ACOS betegek majdnem fele (47% és 40%) használt leukotrién antagonistát. Szinte az összes beteg használt ICS gyógyszert. Az egyes csoportokban használt légúti terápiára alkalmazott készítményt és az ICS dózist a 9. táblázat szemlélteti.

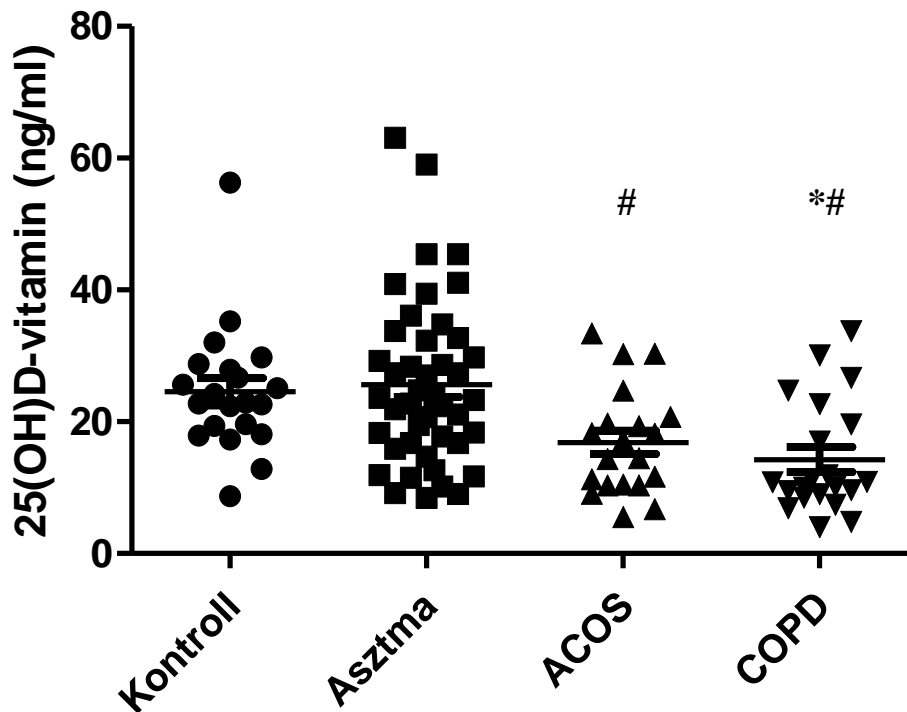
**9. táblázat:** az asztma, COPD és ACOS betegek által használt gyógyszerek és az ICS dózisok összefoglalása.

<b>Gyógyszer</b>	<b>Asztma</b>	<b>COPD</b>	<b>ACOS</b>
Rövid-hatású $\beta$ agonista/ Rövid-hatású muszkarin agonista (SABA/SAMA) n (%)	31 (70)	18 (85)	20 (100)
Hosszú-hatású muszkarin agonista (LAMA) n (%)	0 (0)	19 (90)	18 (90)
Hosszú-hatású $\beta$ agonista (LABA) n (%)	34 (77)	20 (95)	20 (100)
Leukotrién inhibitor n (%)	21 (47)	0 (0)	8 (40)
Teljes ICS használat n (%)	39 (88)	21 (100)	20 (100)
<b>ICS napi dózis (beklometazon eqvalens, <math>\mu</math>g)</b>			
alacsony dózis n (%) 200-500 $\mu$ g	11 (25)	0 (0)	1 (5)
közepes dózis n (%) >500-1000 $\mu$ g	27 (61)	3 (14)	14 (70)
magas dózis n (%) >1000 $\mu$ g	1 (2,25)	18 (85)	5 (25)

**Rövidítések:** COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; SABA: Rövid-hatású  $\beta$  agonista; SAMA: Rövid-hatású muszkarin agonista; LABA: Hosszú-hatású  $\beta$  agonista; LAMA: Hosszú-hatású muszkarin agonista; ICS: inhalációs kortikoszteroid

## 5. 2. A D-vitamin szintje a vizsgálati csoportokban

A módszerek részben kifejtett  $<20$  ng/ml 25(OH)D-vitamin szintnek megfelelően az asztma betegek 36%-ának (16/44), a COPD betegek 76%-ának (16/21) és az ACOS betegek 60%-ának volt D-vitamin deficienciája. Az átlag 25(OH)D-vitamin szint a COPD és ACOS csoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt, összehasonlítva az asztma csoporttal (14,27 $\pm$ 1,88 ng/ml és 16,86 $\pm$ 1,79 ng/ml vs. 25,66 $\pm$ 1,91 ng/ml; 2. ábra). Nem találtunk különbséget a COPD és ACOS csoportok között, ugyanúgy ahogy nem volt különbség a kontroll csoport és asztma és ACOS csoportok között sem.

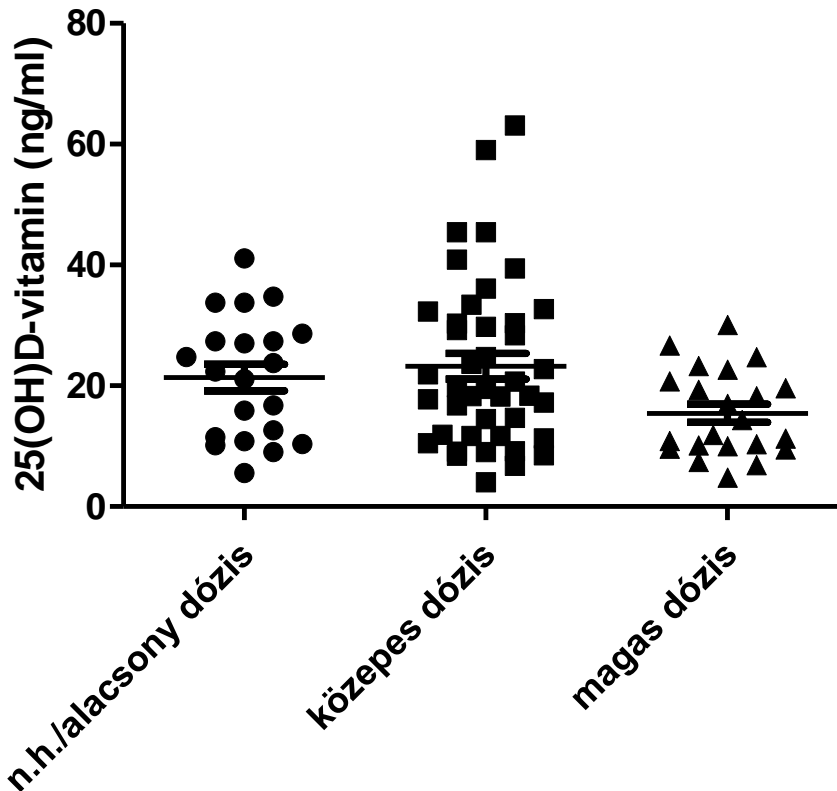


2. ábra: a 25(OH)D-vitamin szintje a különböző vizsgálati csoportokban

Az átlag 25(OH)D-vitamin szint a COPD és ACOS csoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt, összehasonlítva az asztma csoporttal, illetve a COPD csoportban a kontroll csoporthoz képest. \* $p < 0,05$  vs. kontroll; # $p < 0,05$  vs. asztma

Megvizsgálva az alkalmazott ICS dózis szerepét (nem használó/alacsony, -közepes, -és magas dózis), nem találtunk különbséget a 25(OH)D-vitamin szint esetében az így besorolt betegcsoportokban (3. ábra).

Az erőanalízis eredménye az összehasonlítható csoportok esetében meghaladta a 0,8 értéket, ami azt jelentette, hogy a betegszámok elegendőek valós következtetések levonására a 25(OH)D-vitamin szérumszint különbségek tekintetében.



**3. ábra:** a 25(OH)D-vitamin szintje a különböző dózisú ICS-t használó vizsgálati csoportokban

Az átlag 25(OH)D-vitamin szint nem különbözött a különböző dózisú ICS-t használó betegcsoportokban.

\*n.h.: nem használt

### 5. 3. A D-vitamin szint összefüggése a légzésfunkciós paraméterekkel

Az asztma és ACOS csoportok összehasonlítása esetén a FEV<sub>1</sub>%, FVC%, FEF<sub>25-75</sub>% és PEF% értékek esetében találtunk szignifikáns különbséget (minden  $p$  érték  $<0,0001$  volt), míg a Raw% értéke nem mutatott különbséget ( $p=0,29$ ). A COPD és ACOS csoportok összehasonlítása esetében, szignifikánsan alacsonyabb FEV<sub>1</sub>%, FVC%, FEF<sub>25-75</sub>%, PEF% és Raw% értékek voltak megfigyelhetőek a COPD betegek esetében

(minden  $p$  érték  $<0,001$ ). A légzésfunkciós eredmények összehasonlítását a különböző betegcsoportokban a 10. táblázatban foglaltuk össze.

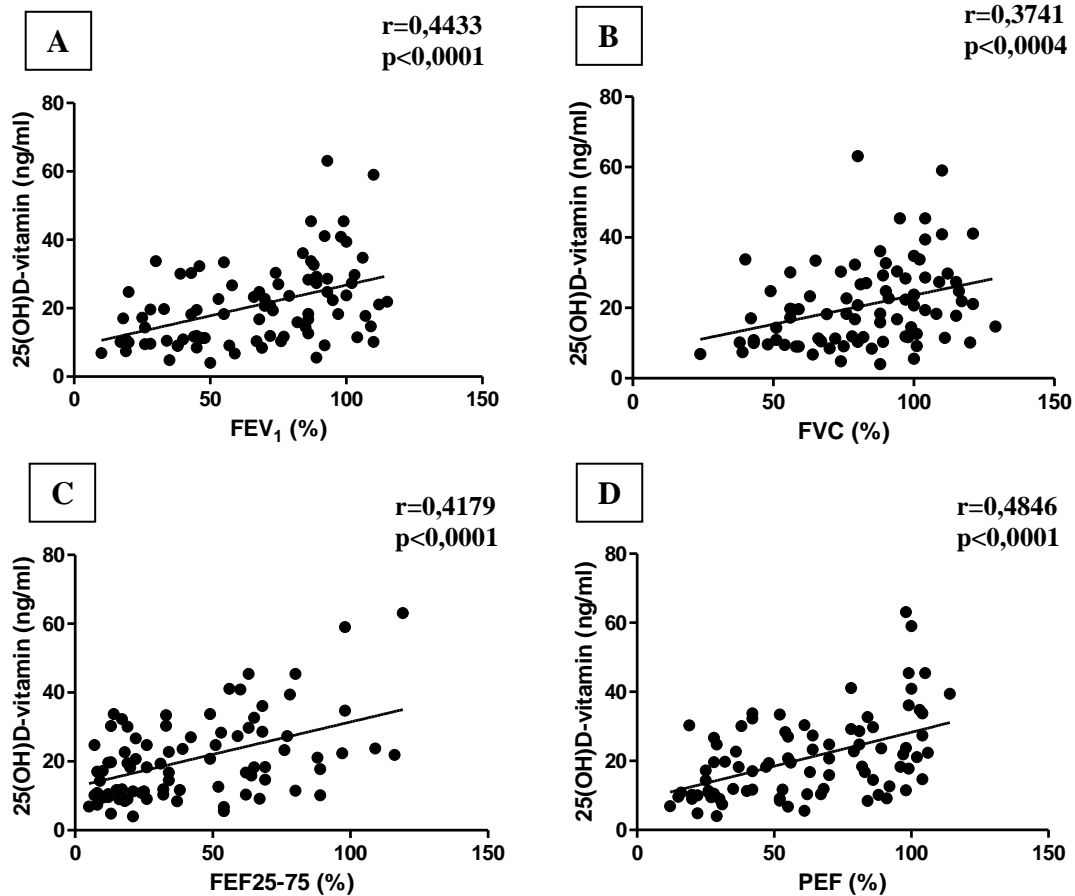
**10. táblázat:** légzésfunkciós paraméterek alakulása az asztma, COPD és ACOS betegcsoportokban.

	<b>Asztma</b>	<b>ACOS</b>	<b>COPD</b>	p-értékek asztma vs. ACOS	p-értékek COPD vs. ACOS
FEV <sub>1</sub> %	87,61±2,70	56,25±4,26	32,67±3,93	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
FVC%	98,34±2,43	77,15±3,42	56,05±3,69	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>
FEF <sub>25-75</sub> %	63,49±3,95	28,85±3,51	13,76±1,26	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>
PEF%	83,41±3,09	48,75±3,87	28,86±2,12	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Raw%	150,6±9,08	171,1±20,95	267,9±20,27	0,29	<b>0,0024</b>

Az adatok SEM±átlag értékben vannak kifejezve. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

**Rövidítések:** COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (referencia%); FVC: erőltetett vitálkapacitás (referencia%); FEF<sub>25-75</sub>: az erőltetett vitálkapacitás kilégzési áramlásának 25-75% közötti értéke (referencia%); PEF: kilégzési csúcsáramlás (referencia%); Raw: légúti elenállás (referencia%)

Megvizsgáltuk a légzésfunkciós paraméterek összefüggését a 25(OH)D-vitamin szinttel az összes beteg és a különböző betegcsoportok esetében. A 25(OH)D-vitamin szintje pozitív korrelációt mutatott a FEV<sub>1</sub>% ( $r=0,4433$ ;  $p<0,0001$ ; 4/A ábra), FVC% ( $r=0,3741$ ;  $p=0,0004$ ; 4/B ábra), FEF<sub>25-75</sub>% ( $r=0,4179$ ;  $p<0,0001$ ; 4/C ábra) és PEF% ( $r=0,4846$ ;  $p<0,0001$ ; 4/D ábra) légzésfunkciós értékekkel, továbbá negatívan korrelált a Raw% értékkel ( $r=-0,2988$ ;  $p=0,0079$ ; nincs ábra mellékelve). Ezzel szemben, külön megvizsgálva az egyes betegcsoportokat, csupán az asztma csoport mutatott pozitív korrelációt és csak a PEF% ( $r=0,3196$ ;  $p=0,0345$ ; nincs ábra mellékelve) értékével.



**4. ábra:** a 25(OH)D-vitamin összefüggése a légzésfunkciós paraméterekkel obstruktív tüdőbetegekben

A 25(OH)D-vitamin szintje pozitív korrelációt mutatott a FEV<sub>1</sub>% ( $r=0,4433$ ;  $p<0,0001$ ; 4/A ábra), FVC% ( $r=0,3741$ ;  $p=0,0004$ ; 4/B ábra), FEF<sub>25-75</sub>% ( $r=0,4179$ ;  $p<0,0001$ ; 4/C ábra) és PEF% ( $r=0,4846$ ;  $p<0,0001$ ; 4/D ábra) légzésfunkciós értékekkel.

#### 5. 4. A D-vitamin összefüggése az életminőség tesztekkel és az asztma kontrollal

Az ACT, CAT és mMRC összpontszámokat a 11. táblázat tartalmazza. Eredményeink alapján a COPD csoportban magasabb mMRC összpontszám volt megfigyelhető összehasonlítva az ACOS csoporttal, ami arra utal, hogy az utóbbi csoportba tartozó betegek kevesebb tünettel rendelkeztek (1,80 [1-3] vs. 3,57 [2-4] – átlag [tartomány];  $p<0,0001$ ; 11. táblázat).



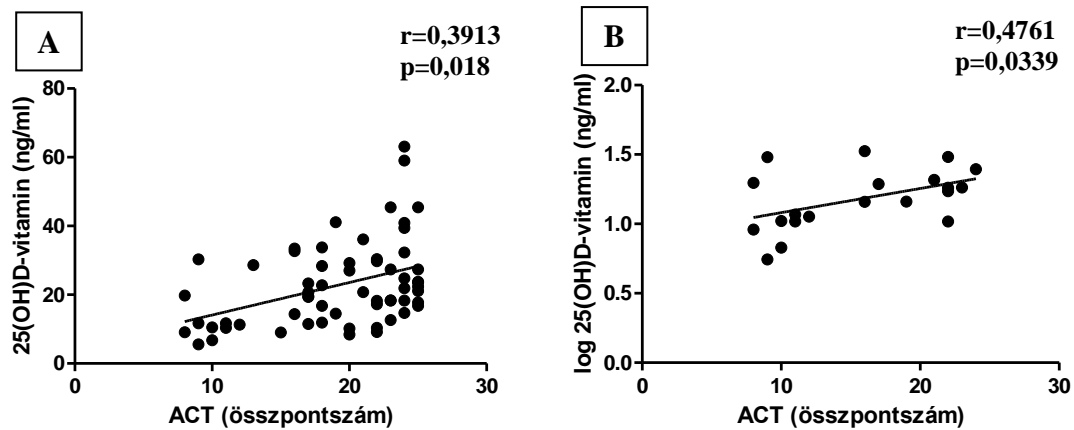
**11. táblázat:** az mMRC, ACT és CAT tesztek eredményei az asztma, COPD és ACOS betegcsoportokban.

	<b>Asztma</b>	<b>ACOS</b>	<b>COPD</b>	p-értékek asztma vs. ACOS	p-értékek COPD vs. ACOS
mMRC pontszám átlag [tartomány]	-	1,80 [1-3]	3,57 [2-4]	-	<b>&lt;0,0001</b>
ACT összpontszám átlag [tartomány]	20,95 [9-25]	15,60 [8-24]	-	<b>&lt;0,0001</b>	-
CAT összpontszám átlag [tartomány]	-	17,95 [6-30]	21,14 [12-31]	-	0,11

A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

**Rövidítések:** COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; mMRC: modified Medical Research Council; ACT: Asthma Control Test; CAT: COPD Assessment Test

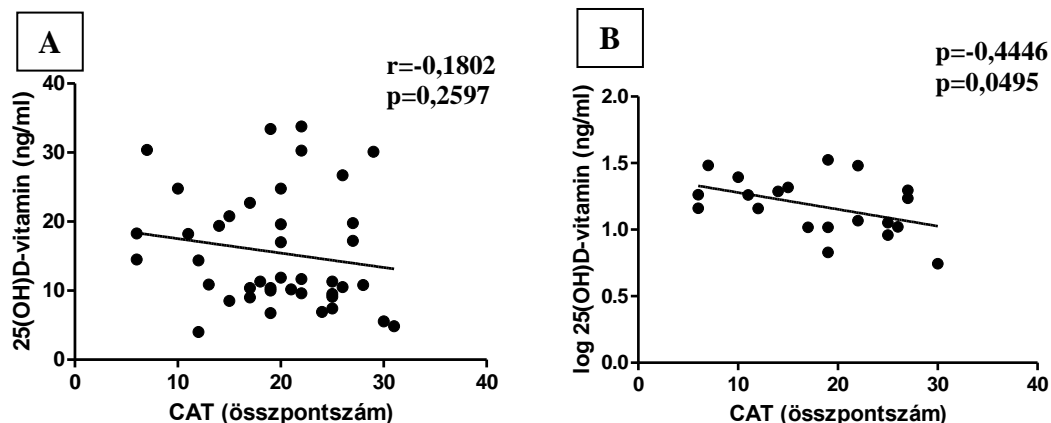
Az ACT összpontszámok eredményei alapján az asztma csoportban jobb betegségkontroll volt megfigyelhető az ACOS csoporttal szemben (20,95 [9-25] vs. 15,60 [8-24] – átlag [tartomány];  $p < 0,0001$ ; 11.táblázat). Továbbá, pozitív korrelációt találtunk az ACT összpontszám és a 25(OH)D-vitamin szint között, amikor az asztmásbetegcsoportokat (asztma és ACOS) együttesen vizsgáltuk ( $r=0,3913$ ;  $p=0,018$ ; 5/A ábra). Ezzel szemben, amikor külön vizsgáltuk az asztma és ACOS betegek esetében az előbbi összefüggést, akkor az asztma csoport nem mutatott összefüggést, míg az ACOS betegek esetében az alacsonyabb 25(OH)D-vitamin szint rosszabb betegségkontrollal járt együtt ( $r=0,4761$ ;  $p=0,0339$ ; 5/B ábra).



**5. ábra:** a 25(OH)D-vitamin összefüggése az ACT összpontszámokkal asztmában és ACOS-ban együttesen (A) és ACOS-ban önállóan (B)

A 25(OH)D-vitamin szintje pozitív korrelációt mutatott az ACT összpontszámmal az asztma és ACOS csoportokban együttesen ( $r=0,3913$ ;  $p=0,018$ ; 3/A ábra), illetve az ACOS csoportban külön vizsgálva ( $r=0,4761$ ;  $p=0,0339$ ; 3/B ábra).

Az átlag CAT összpontszámok esetében nem találtunk különbséget a COPD és ACOS csoportok között (21,14 [12-31] vs. 17,95 [6-30] – átlag [tartomány];  $p=0,11$ ; 11. táblázat). A COPD és az ACOS csoportokat együtt vizsgálva nem volt látható összefüggés a 25(OH)D-vitamin és CAT összpontszámok között ( $r=-0,1802$ ;  $p=0,2597$ ; 6/A ábra). Azonban ACOS betegek esetében a magasabb CAT pontszám negatív korrelációt mutatott a szérumban 25(OH)D-vitamin szinttel ( $r=-0,4446$ ;  $p=0,0495$ ; 6/B ábra), ami nem volt megfigyelhető a COPD csoportot külön megvizsgálva.



**6. ábra:** a 25(OH)D-vitamin összefüggése a CAT összpontszámokkal COPD-ben és ACOS-ban együttesen (A) és ACOS-ban önállóan (B)

A 25(OH)D-vitamin szintje nem korrelált az ACT összpontszámmal a COPD és ACOS csoportokban együttesen ( $r=-0,1802$ ;  $p=0,2597$ ; 6/A ábra), azonban negatívan korrelált az ACOS csoporttal külön ( $r=-0,4446$ ;  $p=0,0495$ ; 6/B ábra).

### 5. 5. A D-vitamin deficienciával összefüggő rizikófaktorok

Megvizsgáltuk, hogy az egyes obstruktív tüdőbetegségek diagnózisa önmagában rizikófaktorot jelent-e a D-vitamin deficiencia kialakulására. Eredményeink szerint a COPD és ACOS klinikai diagnózisa rizikófaktorot jelent az állapot kialakulására, illetve meglétére, ezzel szemben az asztma bronchiale csökkent rizikót mutat (12. táblázat). A klinikai paraméterek vizsgálata során az életkor, FEV<sub>1</sub>% és PEF <80% értékek, az ACT összpontszám, az atópiás jelleg és az alacsony-dózisú ICS használat jelentett rizikófaktorot a D-vitamin deficiencia kialakulására (12. táblázat). Megvizsgálva, hogy ezek közül mely paraméterek jelenthetnek független rizikófaktorot az állapot kialakulására, csupán az atópiás jelleg ért el szignifikáns szintet (OR: 0,176; 95% CI: 0,036-0,862;  $p=0,032$ ; 12. táblázat).

**12. táblázat:** a D-vitamin deficiencia jelenlétére hajlamosító rizikófaktorok a logisztikus regressziós modellek alapján.

	<b>D vitamin deficiencia</b>		
	<b>Univariáns analízis</b>		
<b>Obstruktív tüdőbetegség</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI (Ref)</b>	<b>p-érték</b>
COPD	3,406	(1,114-10,414)	<b>0,032</b>
ACOS	3,094	(1,007-9,509)	<b>0,049</b>
Asztma bronchiale	0,184	(0,072-0,472)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ICS használat</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI (Ref)</b>	<b>p-érték</b>
alacsony dózis	0,220	(0,055-0,880)	<b>0,032</b>
közepes dózis	0,792	(0,336-1,865)	0,594
magas dózis	2,753	(0,953-7,948)	0,061
<b>Klinikai paraméter</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI (Ref)</b>	<b>p-érték</b>
nyári időszakban gyűjtött minták	1,265	(0,295-5,430)	0,752
életkor	1,035	(1,007-1,063)	<b>0,014</b>
nem	1,016	(0,405-2,545)	0,097
BMI	1,018	(0,942-1,101)	0,645

FEV <sub>1</sub> % <80%	4,010	(1,600-10,053)	<b>0,003</b>
PEF% <80%	3,273	(1,294-8,274)	<b>0,012</b>
ACT összpontszám	0,859	(0,766-0,963)	<b>0,009</b>
ACT ≤20 pont	2,746	(0,967-7,795)	0,058
CAT összpontszám	1,028	(0,921-1,148)	0,618
CAT ≥20 pont	1,214	(0,291-5,060)	0,790
CAT ≥17 pont	1,232	(0,255-5,944)	0,715
CAT ≥10 pont	1,611	(0,130-19,909)	0,710
mMRC	1,214	(0,641-2,300)	0,551
mMRC ≥2 pont	3,467	(0,709-16,938)	0,125
atópiás jelleg	4,511	(1,778-11,448)	<b>0,002</b>
eozinofil sejtszám (G/L)	0,322	(0,053-1,942)	0,216
eozinofil sejtszám >0,2 (G/L)	0,662	(0,270-1,621)	0,366

Klinikai paraméter	Multivariáns analízis		
	OR	95% CI (Ref)	p-érték
életkor	1,001	(0,954-1,049)	0,980
FEV <sub>1</sub> % <80%	0,659	(0,099-4,375)	0,666
PEF% <80%	3,505	(0,497-24,705)	0,208
ACT összpontszám	1,107	(0,951-1,209)	0,190
atópiás jelleg	0,176	(0,036-0,862)	<b>0,032</b>
alacsony ICS dózis	4,77	(0,550-41,400)	0,156
OTB diagnózis	1,618	(0,880-2,978)	0,122

A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

**Rövidítések:** ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; ACT: Asthma Control Test; BMI: body mass index; CAT: COPD Assessment Test; CI: konfidencia intervallum; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; ICS: inhalációs kortikoszteroid; mMRC: modified Medical Research Council; FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (referencia%); OTB: obstruktív tüdőbetegség; OR: odds ráció; PEF: kilégzési csúcsáramlás (referencia%); Raw: légúti elenállás (referencia%)

## 5. 6. Klinikai adatok az obstruktív tüdőbetegekben a légúti reverzibilitást vizsgáló tanulmányban

A 121 légúti obstrukcióval rendelkező beteg között, akik a végső analízisbe bevonásra kerültek, 63 COPD és 12 ACOS beteg alkotta a vizsgálati csoportokat, míg a kontroll csoportba 46 asztma beteg került beválasztásra. A vizsgálatba bevont betegek jellemzőit a 13. táblázatban foglaltuk össze.

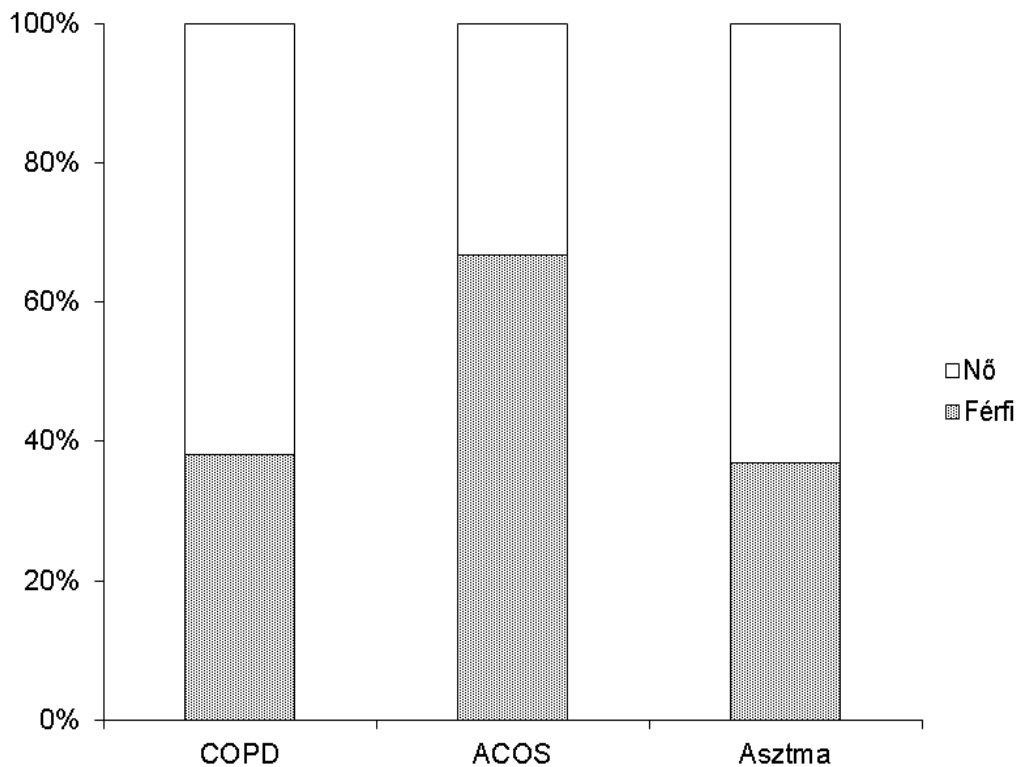
**13. táblázat:** kiindulási betegjellemzők és prebronchodilatátor légzésfunkciós értékek a vizsgálati csoportokban.

Változó	Összes (n=121)	Asztma (n=46)	COPD (n=63)	ACOS (n=12)	összesített t p-érték
Életkor (év)	57,8±17,3	50,2±21,0	62,8±11,8*	60,8±16,5	<0,0001
Férfi/nő (n)	49/72	71/29	24/39	8/4	0,152
Dohányzás: jelenleg/ex/nem	33/42/35	3/15/25	30/22/6	0/5/4	<0,0001
Ambuláns/ bentfekvő	87/24	37/6	43/17	7/1	0,179
Testsúly (kg)	74,3±16,9	75,1±17,2	72,7±16,9	79,3±14,9	0,431
Magasság (cm)	166,8±8,8	167,6±9,9	165,8±8,1	169,1±7,7	0,356
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6±5,5	26,7±5,6	26,4±5,6	27,7±4,9	0,741
Pre-FVC (L)	2,7±1,1	3,1±1,3*	2,3±0,8	2,9±0,7	<0,0001
Pre-FVC (%)	79,8±19,6	88,3±19,5*	72,9±17,7	83,6±16,2	<0,0001
Pre-FEV <sub>1</sub> (L)	1,6±0,8	2,0±0,9*	1,3±0,6	1,9±0,6	<0,0001
Pre- FEV <sub>1</sub> (%)	59,0±18,6	67,9±16,7*	50,6±16,7	68,5±14,9	<0,0001
Pre- FEV <sub>1</sub> /FVC	60,3±10,6	64,0±7,6*	56,6±11,6	65,7±7,4	<0,0001
Pre-TLC (L)	6,1±1,2	6,2±1,3	6,1±1,3	6,1±0,8	0,965
Pre-TLC (%)	109,6±20,5	110,0±19,5	111,0±21,8	101,3±15,5	0,316
Pre-RV (L)	3,2±1,0	2,8±0,7	3,5±1,2 <sup>#</sup>	2,8±0,7	0,001
Pre-RV (%)	157,3±52,8	150,4±48,6	167,6±56,0 <sup>#</sup>	128,3±34,6	0,033
Pre-Raw (kPa*s/L)	0,52±0,36	0,42±0,17	0,62±0,46 <sup>#</sup>	0,34±0,11	0,003

Az adatok átlag±SD értékben vannak kifejezve, amennyiben nincs másként jelezve. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve. \*p<0,05 asztma vs. COPD; #p<0,05 COPD vs. asztma

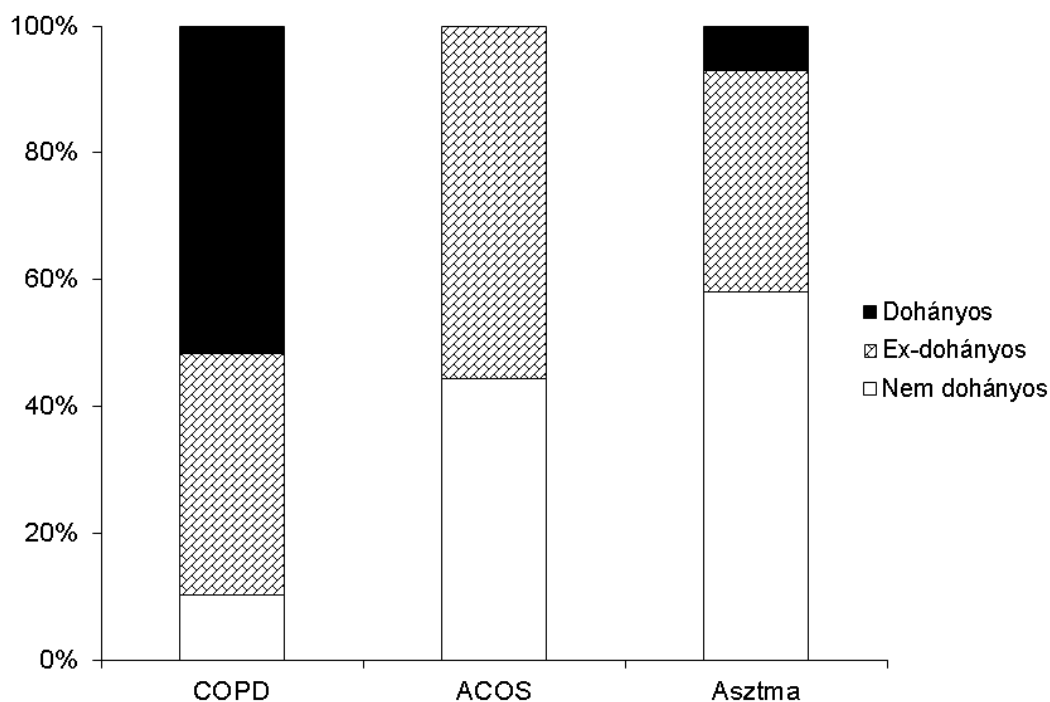
**Rövidítések:** ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; BMI: body mass index; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (referencia%); FVC: erőltetett vitálkapacitás (referencia%); TLC: teljes tüdőkapacitás (referencia%); Raw: légúti ellenállás (referencia%); RV: reziduális volumen (referencia%)

Az egész vizsgálati populációt összesen 72 nő és 49 férfi alkotta. A nemek megoszlását az egyes vizsgálati csoportokban az 7. ábrán tüntettük fel. A betegek jelentős része járóbeteg volt és a COPD betegek idősebbek voltak, összehasonlítva az asztma csoporttal ( $62,8 \pm 11,8$  vs.  $50,2 \pm 21,0$  év;  $p < 0,05$ ).



**7. ábra:** a nemek százalékos megoszlása a vizsgálati csoportokban.

A betegek 30%-a (37 fő) volt dohányos, 38%-uk (46 fő) ex-dohányos volt, míg 38 beteg (32%) soha nem dohányzott. A 37 dohányos betegből 32-en (89%) COPD betegek voltak. Az egyes vizsgálati csoportoknak megfelelő dohányzás megoszlási adatokat a 8. ábrán tüntettük fel.



**8. ábra:** a dohányzási szokások százalékos megoszlása a vizsgálati csoportokban.

Az 13. táblázat adatainak (a táblázatban kerekített adatok szerepelnek) megfelelően a COPD betegek kiindulási  $FEV_1$  ( $1,32 \pm 0,61$  vs.  $1,98 \pm 0,86$  liter;  $p < 0,0001$ ),  $FEV_1\%$  ( $50,60 \pm 16,74$  vs.  $67,93 \pm 16,71$  %;  $p < 0,0001$ ) és  $FEV_1/FVC$  aránya ( $56,56 \pm 11,60$  vs.  $63,97 \pm 7,58$ ;  $p < 0,0001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az asztma betegeké. Ezzel szemben a Raw ( $0,62 \pm 0,46$  vs.  $0,42 \pm 0,17$  kPa/s;  $p < 0,05$ ) és RV ( $167,56 \pm 55,99$  vs.  $150,35 \pm 48,62$  %;  $p < 0,05$ ) értékek a COPD betegekben magasabbak voltak, összehasonlítva az asztma csoporttal, míg a TLC értékek nem különböztek a két csoport között. A COPD és asztma betegcsoportok átlag BMI értékei szintén nem különböztek egymástól.

Az ACOS betegek átlagéletkora hasonlóan alakult, mint a COPD betegcsoporté, azonban a légzésfunkciós értékeik jobbak voltak és közel megegyeztek az asztma csoportban észlelt értékekkel ( $FEV_1$  [ $1,93 \pm 0,56$  vs.  $1,32 \pm 0,61$  liter;  $p < 0,05$ ],  $FEV_1\%$  [ $68,50 \pm 14,88$  vs.  $50,60 \pm 16,74$  %;  $p < 0,05$ ],  $FEV_1/FVC$  arány [ $65,74 \pm 7,39$  vs.  $56,56 \pm 11,60$ ;  $p < 0,05$ ]). A BMI átlag értékek nem mutattak szignifikáns különbséget a két másik csoporthoz képest, azonban összehasonlításban, ebben a csoportban volt a legmagasabb érték megfigyelhető.

## 5. 7. A posztbronchodilatátor légzésfunkciós értékek alakulása

A 14. táblázatban foglaltuk össze a 400 µg szalbutamol Easyhaler® DPI eszközön keresztül való inhalálását követő légzésfunkciós értékek alakulását a különböző vizsgálati csoportokban.

**14. táblázat:** a posztbronchodilatátor légzésfunkciós értékek a vizsgálati csoportokban.

Változó	COPD (n=63)	ACOS (n=12)	Asztma (n=46)	összesített p-érték
Poszt-FVC (L)	2,50±0,85	3,05±0,75	3,30±1,23*	<0,0001
Poszt-FVC (%)	79,08±18,34	87,58±18,94	94,72±18,39*	<0,0001
Poszt-FEV <sub>1</sub> (L)	1,44±0,65	2,05±0,57	2,24±0,96*	<0,0001
Poszt-FEV <sub>1</sub> (%)	55,27±17,46	73,17±15,80	77,09±19,12*	<0,0001
Poszt-FEV <sub>1</sub> /FVC	56,88±11,95	67,37±7,48	67,24±8,79*	<0,0001
Poszt-TLC (L)	6,18±1,38	6,00±0,83	6,11±1,30	0,904
Poszt-TLC (%)	112,35±21,10 <sup>#</sup>	91,58±30,10	109,19±18,91	<b>0,011</b>
Poszt-RV (L)	3,41±1,21 <sup>#</sup>	2,56±0,75	2,53±0,77	<0,0001
Poszt-RV (%)	161,85±51,03 <sup>#</sup>	116,92±34,07	135,74±45,59	<b>0,002</b>
Poszt-Raw (kPa*s/L)	0,45±0,28 <sup>#</sup>	0,24±0,07	0,31±0,14	<0,0001

Az adatok átlag±SD értékben vannak kifejezve. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

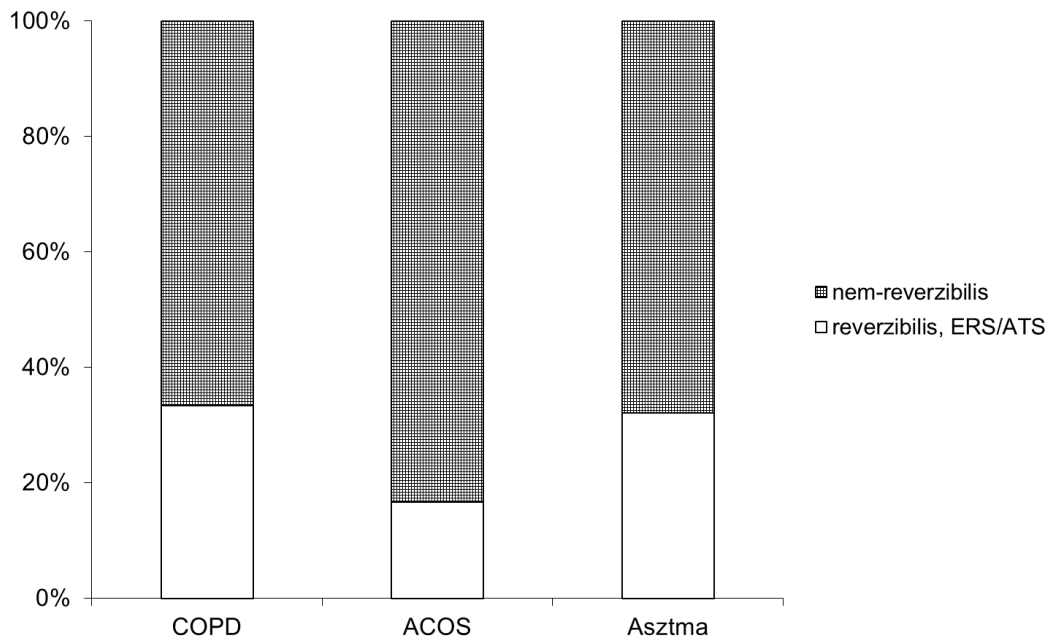
\*p<0,05 asztma vs. COPD; #p<0,05 COPD vs. asztma

**Rövidítések:** ACOS: Asztma-COPD Overlap Szindróma; BMI: body mass index; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (referencia%); FVC: erőltetett vitálkapacitás (referencia%); TLC: teljes tüdőkapacitás (referencia%); Raw: légúti elenállás (referencia%); RV: reziduális volumen (referencia%)

Az átlagos FEV<sub>1</sub> javulás +0,12 liter volt a COPD csoportban, ami szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll asztma csoportban (+0,26 liter). Az ACOS csoportban a FEV<sub>1</sub> javulása megegyezett az asztma csoportban látott változással (+0,26 liter). Az ATS/ERS kritériumoknak megfelelő reverzibilitás a betegek 34%-ában (41 beteg) volt megfigyelhető. A COPD és asztma betegek nagyobb százalékban mutattak reverzibilitást, mint az ACOS betegek (9. ábra). A >12% és ≥200ml FEV<sub>1</sub> és/vagy FVC



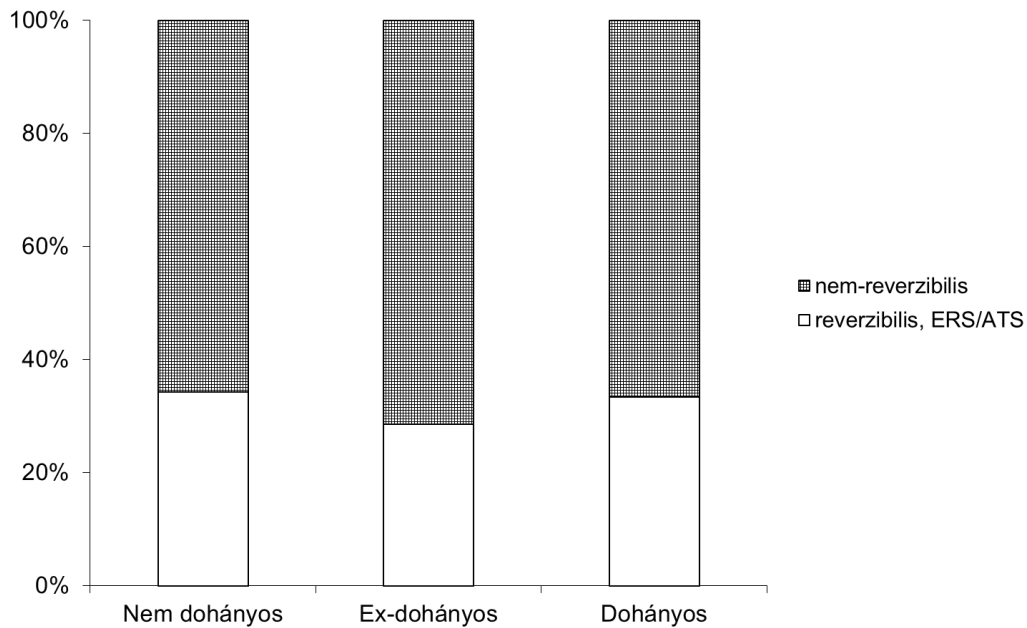
javulás összesen 21 COPD (33%) betegben volt megfigyelhető, míg az asztma csoportban 18 beteg (39%) mutatta ugyanezt. Csupán 2 fő a 12 ACOS betegekből (17%) mutatott reverzibilitást.



**9. ábra:** a bronchodilatátor reverzibilitás százalékos megoszlása a vizsgálati csoportokban.

## 5. 8. Klinikai tényezők hatása a reverzibilitásra

Eredményeink alapján a dohányzás nem befolyásolta a reverzibilitást. A soha nem dohányzott betegek mellett az aktív és ex-dohányos betegek ugyancsak 1/3-a mutatott reverzibilitást (10. ábra).



**10. ábra:** a bronchodilatátor reverzibilitás százalékos megoszlása a dohányzási szokásoknak megfelelően.

A logisztikus regressziós modell az esetek 74%-ban volt képes meghatározni, hogy a beteg reverzibilis volt-e vagy sem. Egyedül a testsúly volt szignifikáns prediktor a reverzibilitás tekintetében, míg más a reverzibilitást befolyásoló szignifikáns vagy klinikailag fontos kapcsolatot nem találtunk.

A nem-reverzibilis és reverzibilis COPD betegek összehasonlítása esetén, a nem-reverzibilis betegek magasabb átlag súllyal, BMI-vel és  $FEV_1/FVC$  aránnyal rendelkeztek, mint a reverzibilitást mutató COPD betegek. A reverzibilitást mutató –és nem mutató COPD betegek adatainak összehasonlítását a 11. táblázatban foglaltuk össze. Az ACOS csoport alacsony betegszáma miatt statisztikailag nem volt összehasonlítható a reverzibilitást mutató –és nem mutató alcsoport, mivel az előbbi csoportba csupán két beteg tartozott.

**11. táblázat:** a reverzibilitást mutató és nem mutató COPD betegek jellemzői.

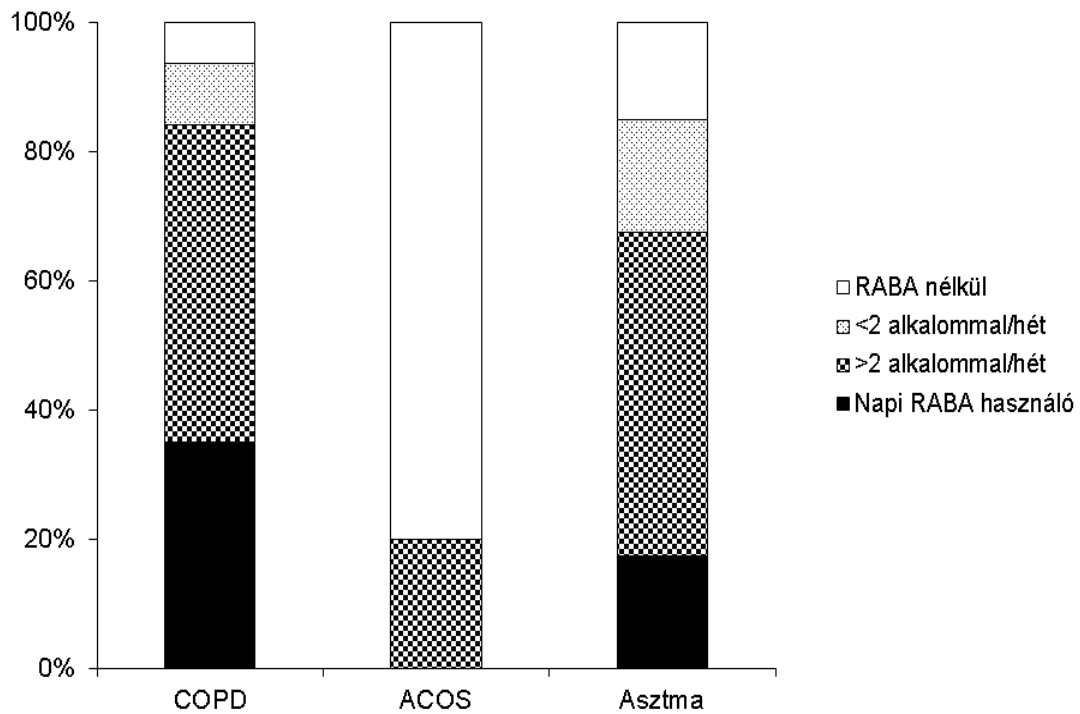
Változó	reverzibilis COPD	nem-reverzibilis COPD	p-érték
Életkor (év)	61,6	62,4	0,790
Férfi (n)	10	20	0,783
Nő (n)	13	30	0,783
Jelenlegi és ex-dohányos (n)	17	44	0,969
Nem dohányos (n)	2	5	0,969
Testsúly (kg)	64,0	77,1	<b>0,003</b>
Magasság (cm)	165,4	166,7	0,564
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,3	27,7	<b>0,001</b>
FEV <sub>1</sub> (L)	1,38	1,62	0,188
FEV <sub>1</sub> (%)	52,1	60,4	0,068
FEV <sub>1</sub> /FVC	53,7	62,5	<b>0,010</b>
FVC (L)	2,58	2,53	0,798
FVC (%)	80,7	77,9	0,537

A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

**Rövidítések:** BMI: body mass index; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV<sub>1</sub>: 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (referencia%); FVC: erőltetett vitálkapacitás (referencia%)

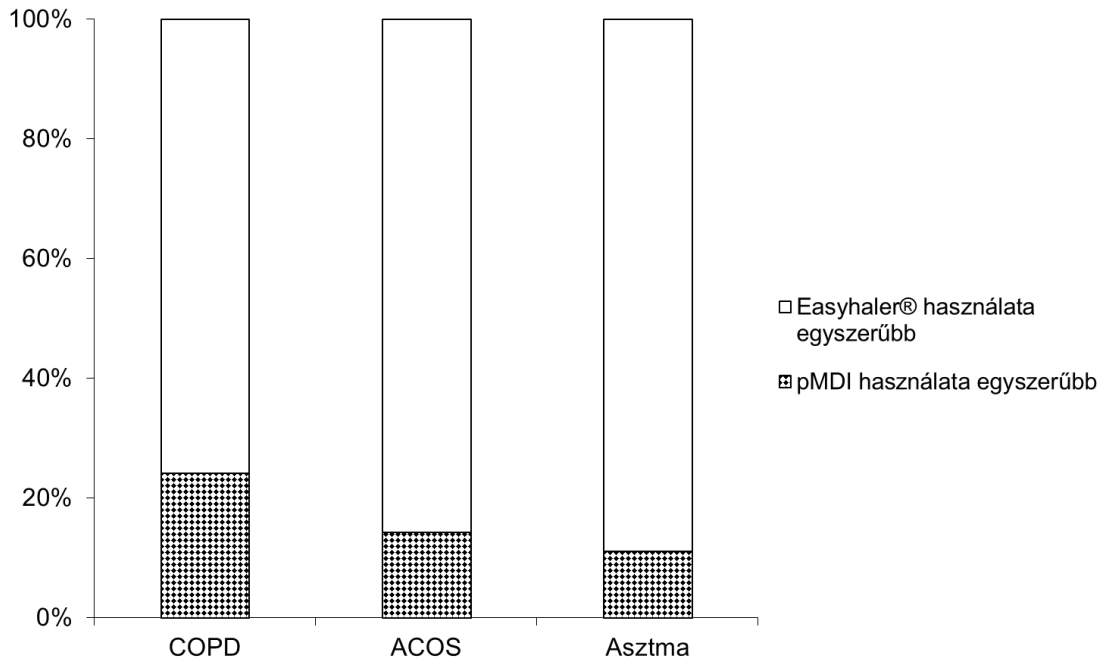
### 5. 9. A betegek értékelése a szalbutamol Easyhaler® DPI eszközről

A betegek jelentős része használt RABA gyógyszert a vizsgálat idejében. A 11. ábrán foglaltuk össze a betegek RABA használati gyakoriságának százalékos megoszlását a vizsgálat időpontjában a diagnózisoknak megfelelően. A napi szintű bronchodilatátor használat gyakoribb volt a COPD betegek körében, összehasonlítva az asztma betegekkel, míg az ACOS betegek nem használták napi szinten ezt a gyógyszerüket.



**11. ábra:** a betegek gyors hatáskezdetű  $\beta$  agonista (RABA) használati gyakoriságának százalékos megoszlása a vizsgálat időpontjában a diagnózisoknak megfelelően.

A betegek egyszerűnek találták az Easyhaler® DPI eszköz használatát és könnyebbnek ítélték meg a használatát, mint a pMDI-k esetében (12. ábra). A betegek egyéni pontozása alapján az Easyhaler® eszköz nagyobb hörgőtágító hatást biztosított, mint a pMDI eszköz, illetve hatásosabbnak bizonyult az expektoráció indukció és a reggeli aktivitás növekedés segítésében, mint a betegek által korábban használt pMDI eszköz. Az inhalátorok között észlelt különbségeket nem befolyásolta a reverzibilitás mértéke.



**12. ábra:** a betegek tapasztalata az Easyhaler® és pMDI használatának egyszerűségével kapcsolatban.

## 6. Megbeszélés

### 6. 1. A D-vitamin szintje és összefüggése a légzésfunkcióval, az életminőséggel és a betegségkontrollal asztmában, COPD-ben és ACOS-ban

Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy az ACOS-ban szenvedő betegekben D-vitamin deficiencia mutatható ki, amely összefüggést mutat több klinikai paraméterrel és jelentős mértékben befolyásolhatja a betegségkontrollt és az életminőséget ebben a betegcsoportban. Eredményeink felvetik a rendszeres D-vitamin státusz ellenőrzésének fontosságát, illetve az esetleges D-vitamin pótlás jövőbeli vizsgálatának lehetőségét is ACOS-ban.

A D-vitamin deficiencia prevalenciája, mind az ACOS, mind a COPD csoportokban magas volt, ezzel szemben az asztma csoportban leginkább D-vitamin inszufficiencia volt megfigyelhető. Ezek az adatok a COPD és asztma csoportok esetében összhangban vannak a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal. (129,137) A vizsgálatunkban részt vevő egészséges kontroll alanyok jelentős részének is D-vitamin inszufficienciája volt, amely arra enged következtetni, hogy az egészséges magyarországi populációban az állapot felülreprezentált lehet. Ennek ellenére nem érhetőek el reprezentatív adatok a magyarországi populáció D-vitamin státuszával kapcsolatban. A rendelkezésre álló adatok alapján hazánkban a menopauza után lévő nőkben az őszi, illetve téli időszakban a D-vitamin inszufficiencia megjelenése 50%, míg a tavaszi időszakban 70% körül alakul. (101) A D-vitaminnal kapcsolatos vizsgálati csoportjainkban a COPD és ACOS betegek életkora magasabb volt, összehasonlítva az asztma és kontroll csoportokkal. Jól ismert, hogy idősökben és a nőkben magasabb a szuboptimális D-vitamin szint megjelenése. (138) Az ajánlott vitamin pótlás mértéke magasabb azokban az idős egyéneknél, akiknél osteoporózis áll fenn vagy szteroid kezelésben részesülnek, illetve D-vitamin deficiencia van jelen. (138) A legtöbb tanulmány alapján a D-vitamin hiány megjelenése és súlyossága magasabb COPD betegekben, mint a kontroll populációban. (129,139) Mindemellett az Amerikai Egyesült Államokban készült 'National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)' felmérés alapján a D-vitamin szint az életkorra való illesztést követően is közvetlenül befolyásolhatja a légzésfunkciót. (140)

A fentiek ellenére a vizsgálati csoportunkban a megfelelő statisztikai analízis elvégzését követően az életkor nem befolyásolta a D-vitamin deficiencia megjelenését a betegekben, amely arra enged következtetni, hogy a vizsgálati csoportjainkban az életkor nem, hanem inkább az egészségi állapot játszott szerepet a D-vitamin deficiencia megjelenésében.

Adataink alapján pozitív összefüggés volt megfigyelhető a légzésfunkciós paraméterek és a 25(OH)D-vitamin szint között az összes obstruktív tüdőbeteg esetén, azonban ez az összefüggés nem volt látható az egyes betegcsoportokban külön-külön vizsgálva, kivéve a PEF% paramétert az asztma csoportban. Több tanulmány is foglalkozott a légzésfunkciós paraméterek és a D-vitamin közötti összefüggések vizsgálatával. A HUNT (Nord-Trøndelag Health) vizsgálatban egészséges populáción mérték fel a légzésfunkciós paraméterek összefüggését a keringő 25(OH)D-vitamin szinttel. Az eredmények alapján abban a vizsgálati csoportban, ahol a 25(OH)D-vitamin szintje  $<50 \text{ nmol}^x\text{L}^{-1}$  volt, ott rosszabb légzésfunkciós paraméterek, illetve pozitív összefüggés volt megfigyelhető a FEV<sub>1</sub>% és a vitamin szintje között, szemben a  $\geq 50 \text{ nmol}^x\text{L}^{-1}$  25(OH)D-vitamin szinttel rendelkező csoporttal. (141) COPD-ben a legtöbb tanulmány alapján az alacsonyabb D-vitamin szint rosszabb légzésfunkciós értékekkel társult, továbbá összefüggés volt megfigyelhető a betegség súlyosságával. (140,142,143)

Asztmában az eredmények jelentős része gyermekkori asztmában végzett felmérésekből származik. (144,145,146) A felnőtt populációkban végzett vizsgálatok alapján asztmában ugyancsak összefügg a vitamin szintje a betegség súlyosságával, továbbá szintje a súlyos, illetve nem kontrollált betegekben alacsonyabb FEV<sub>1</sub> értékkel társul. (147,148) Annak ellenére, hogy számos tanulmány a D-vitamin szint és a légzésfunkciós paraméterek összefüggését mutatta obstruktív légúti betegségekben, a Shaheen és munkatársai által publikált tanulmányában ez nem volt megfigyelhető a felnőtt populációban és COPD-ben. (149) Mindezek alapján lehetséges, hogy a mi beteg csoportjainkban külön is megfigyelhető lenne összefüggés, amennyiben a betegszám magasabb lett volna. Az obstruktív tüdőbetegekben látható pozitív korreláció hátterében a fizikai aktivitás, illetve a D-vitamin gyulladáspan és remodellingben játszott szerepe is felmerülhet, azonban figyelemmel kell arra lenni, hogy a vizsgálatok jelentős része

keresztmetszeti jellegű, így hosszú távú megfigyeléses vizsgálatok feltétlenül szükségesek az összefüggések további vizsgálatához.

Ahogy az már az irodalmi háttér taglalása során megemlítésre került, a súlyos COPD-nek jelentős hatása van az életminőség alakulására. A COPD betegek a terhelés indukálta dyspnoe, illetve az ebből adódó csökkent terhelési kapacitás miatt kevesebb időt töltenek a szabadban. Ismert, hogy a csökkent fizikai aktivitás rizikófaktort jelent a D-vitamin deficiencia kialakulására, illetve megfigyeléses vizsgálatok alapján az idősebb korosztályban összefüggés figyelhető meg a D-vitamin státusz és a fizikai aktivitás mértéke között. (97,150,151) Jung és munkatársainak eredményei alapján a terhelési kapacitás csökkenésének tendenciája volt megfigyelhető azon COPD betegek esetében, akiknél D-vitamin deficiencia volt jelen, azonban nem találtak összefüggést az életminőséggel és a D-vitamin szinttel. (152) Ezek az eredmények összhangban vannak más tanulmányok eredményeivel is, alátámasztva az alacsony D-vitamin szint életminőségre és terhelési kapacitásra gyakorolt hatását. (153,154) A D-vitamin deficiencia összefügg a terhelési kapacitás gyors mértékű csökkenésével férfi COPD betegekben. (155) Eredményeink alapján az ACOS betegek jobb légzésfunkciós paraméterekkel és mMRC pontszámmal rendelkeztek, mint a COPD betegek, amely arra utalhat, hogy az általános funkcionális státuszuk esetleg jobb lehet. Összehasonlítva az egészséges populációval, az ACOS betegek terhelési teljesítménye ugyancsak csökkent, amely fontos szerepet játszhat a D-vitamin deficiencia felismerésében. Továbbá érdemes lehet kiemelni, hogy önmagában a D-vitamin deficiencia jelenléte is vezethet a rosszabb terhelési kapacitás megjelenéséhez az ACOS csoportban.

A CAT teszt a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazott betegség-specifikus kérdőív. Célja, hogy a COPD hatását mutassa a beteg életére. (156,157) Vizsgálatunkban a COPD és ACOS betegek CAT összpontszámában nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető, azonban az ACOS csoport esetében ez a pontszám összefüggést mutatott a keringő 25(OH)D-vitamin szintjével, míg ez COPD-ben nem volt látható. Ez a megfigyelés ugyancsak alátámaszthatja a már korábban felvetett elképzelést, miszerint a D-vitamin státusznak jelentősebb hatása lehet az ACOS betegek egészségi állapotára, mint a COPD betegekére. Mindezt alátámaszthatják az ACOS csoportban megfigyelt jobb életminőség pontszámok,



légzésfunkciós paraméterek és a kevesebb komorbiditás is. Más tanulmányok rosszabb CAT összpontszámokat írtak le az ACOS betegek esetében, azonban a fontos megjegyezni, hogy a mi vizsgálati kohorszunkban a COPD betegek jelentős része a GOLD szerinti D kategóriába tartozott. (158)

Asztmában, figyelembe véve a magas mortalitási mutatókat, kiemelten fontos az optimális betegség kontroll megtartása. Ennek ellenére igazán szenzitív és specifikus, a veszélyben lévő betegeket azonosítani képes biomarkerek vagy klinikai paraméterek jelenleg nem érhetőek el. (1) Gyermekekben a szérumban D-vitamin szintje pozitív korrelációt mutatott az ACT pontszámmal, illetve idős betegeknél a nem kontrollált asztma (ACT <19 pont) esetében szignifikánsan alacsonyabb szint volt megfigyelhető a kontrollált betegeknél szemben. (159,160) Eredményeink alapján az ACOS betegek rosszabb átlag ACT pontszámmal rendelkeztek, mint az asztma csoport. Együttesen vizsgálva az asztma és ACOS betegeket az ACT pontszám korrelációt mutatott a 25(OH)D-vitamin szinttel, azonban külön vizsgálva az egyes csoportokat (asztma vs. ACOS), csupán az ACOS csoportban volt megfigyelhető az alacsonyabb D-vitamin szint mellé társuló rosszabb betegség kontroll. Korábbi utánkövetéses vizsgálatok során a betegség kontroll javulása volt megfigyelhető azokban az asztma betegeknél, akik D-vitamin pótlásban részesültek. (160,161) Figyelembe véve, hogy az ACOS betegeknél alacsonyabb D-vitamin szint és rosszabb betegség kontroll volt megfigyelhető, a vitamin pótlása javíthatja a tüneteket ebben a betegcsoportban.

A vitamin pótlásával kapcsolatos irodalmi adatok kissé ellentmondásosak, abban az esetben, ha más elsődleges végpontokat veszünk figyelembe. Annak ellenére, hogy az egyes vizsgálatokban a betegségkontroll javulása volt megfigyelhető asztmában a vitamin adását követően, az exacerbációk és a légzésfunkció alakulásának szempontjából kiemelten fontos légúti fertőzések megelőzésével kapcsolatban nem volt jelentős hatás megfigyelhető. Denlinger és munkatársainak eredményei alapján a 28 héten keresztül adott kiegészítő D-vitamin terápia nem csökkentette a megfázások gyakoriságát és súlyosságát. (162) További vizsgálatok nem tudták igazolni, hogy a D-vitamin pótlásnak az exacerbációk számát csökkentő hatása lenne D-vitamin deficiens asztma betegeknél, illetve kritikus állapotú asztma betegeknél adott kiegészítő D-vitamin kezelés nem csökkentette a kórházi tartózkodás hosszát és a kórházi, illetve 6

hónapos mortalitás mértékét. (163,164) COPD esetében a rehabilitáció során adott nagy dózisú D-vitamin segített a betegek állapotának javításában, illetve egy korábbi metanalízis alapján segíthet az exacerbációk megelőzésében. (131,165) Egy további tanulmány alapján, idősek otthonában élő időseknek és ellátóiknak adott magas dózisú D<sub>3</sub>-vitamin pótlás nem csökkentette az akut légúti fertőzések kialakulásának rizikóját, azonban összefüggést mutatott a megnövekedett felső légúti fertőzések megjelenésének rizikójával és időtartamával. (166) Áttekintve a D-vitamin kiegészítő terápiaként való alkalmazásával kapcsolatos irodalmat, az körvonalazódik, hogy a betegségkontroll és életminőség szempontjából fontos lehet a szupplementáció alkalmazása, amelyet a mi adataink is alátámaszthatnak, kiemelten az ACOS betegekben. Mindemellett azonban figyelemmel kell lenni a fertőzésekre és exacerbációkra gyakorolt hatására is.

Vizsgálatunk korlátjaként említhető a vizsgálat egycentrumos, keresztmetszeti jellege, az alacsony betegszám, illetve hogy a COPD csoport nagyrészt D csoportba tartozó betegeket tartalmazott. Azonban fontos megemlíteni, hogy az elvégzett statisztikai erőanalízis alapján a betegszám alkalmas volt a következtetések levonására.

Az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy az ACOS betegekben jelen lévő D-vitamin hiány jelentősen befolyásolhatja a klinikai állapot, ezen belül is leginkább a betegség kontrolláltságának fokát és az életminőség alakulását, ami miatt a vitamin szintjének a rutin klinikai ellátásban való ellenőrzése indokolt lehet, és pótlásának szükségessége felmerül ebben a betegcsoportban.

## **6. 2. A légúti reverzibilitás asztmában, COPD-ben és ACOS-ban**

Az obstruktív légúti betegségekben a légúti reverzibilitás vizsgálata kiemelt jelentőségű, különösen az asztma betegeknél. Historikusan, szemben a COPD-vel, az asztma reverzibilis légúti betegségként került be a szakmai köztudatba. Ennek ellenére az elmúlt években a figyelem középpontjába került, hogy számos COPD beteg, az asztma tüneteivel nem rendelkezve, számottevő légúti reverzibilitást mutathat gyors hatású  $\beta_2$ -agonista adását követően. (45) Éppen ezért a reverzibilitás ismerete COPD-ben is fontos klinikai szempontból a megfelelő terápia megtervezéséhez.

Különösen fontos hangsúlyozni, hogy a reverzibilis légúti obstrukcióval rendelkező COPD betegek között ACOS betegek is feltűnhetnek. (167) Mivel az ACOS nem is olyan régen került bele a GINA és GOLD dokumentumokba, a kórkép diagnosztikája főként a tünetek megjelenésén és azok a vizsgáló orvos általi megítélésén alapult. Az ismételt elvégzett reverzibilitási vizsgálatok emelhetik az ACOS betegek számát a COPD kohorszon belül, ami jelentős hatással lehet a terápia meghatározásában. (5) Ez kiemelten fontos, mivel az ACOS betegek egészségi állapothoz kapcsolódó életminőségi mutatói alacsonyak lehetnek és magasabb hospitalizációs rátával rendelkezhetnek, mint az asztma és COPD betegek önállóan. (168,169) Egy korábbi tanulmány alapján a COPD és ACOS betegekben hasonló mértékű volt a légúti szűkület foka. (158) Vizsgálatunk ezen részében a kiindulási légzésfunkciós értékek hasonlóak voltak az ACOS betegekben, mint az asztma csoportban, azonban jobbak, mint a COPD csoportban. Utóbbi eredmény a D-vitamin kohorszban is megfigyelhető volt, azonban ott az ACOS csoport értékei a FEV<sub>1</sub>%, FVC%, FEF<sub>25-75</sub>% és a PEF% esetében rosszabbak voltak, mint az asztma betegek esetében. Az ACOS és asztma betegekben a hyperinfláció mértéke hasonló fokú volt, ami kissé enyhébb mértékben volt jelen, mint a COPD betegekben. Azonban ezen eltérő eredmények nem magyarázhatóak azzal, hogy a három vizsgálati csoport fenntartó terápiája ismeretlen. A vizsgálatunk eredményei alapján, annak ellenére, hogy a fenntartó terápia megfelelőnek volt mondható a betegek kezelésének szempontjából, az eredetileg bevont betegek 80%-a (121 beteg) mutatott légúti obstrukciót. Ezen betegekből 41-en (34%) mutattak reverzibilitást, 400µg salbutamol Easyhaler®-en keresztül alkalmazva az ATS/ERS irányelvnek megfelelően; ebből 21 COPD beteg (33%), kettő ACOS (17%) és 18 asztma (39%) beteg volt. Ezek a számok alacsonynak tűnhetnek, és azt sugallhatják, hogy a betegek hosszan tartó légúti betegséggel és már tartós fixált légúti obstrukcióval rendelkezhetnek. Azonban nem tudhatjuk pontosan, hogy a betegek DPI-n vagy pMDI-n keresztül inhalálták volna a szalbutamolt, akkor vajon milyen arányban lett volna jelen a reverzibilitás az ugyanazon komponenset tartalmazó, de eltérő hatásosságú inhalációs eszközök miatt. (170) Azt is figyelembe kell venni, hogy a reverzibilitást mutató betegek százalékos aránya arra az adott időpontra vonatkozik, amikor a vizsgálat készült, azonban ismert, hogy a reverzibilitás mértéke időről-időre változhat mind asztmában, mind COPD-ben. (5,31,45,59) Egy további, 88 stabil, gyulladáscsökkentő

terápiában nem részesülő COPD beteget vizsgáló tanulmány eredményei alapján a betegek 55%-ában volt légúti reverzibilitás megfigyelhető szalbutamol adását követően. (171)

Számos kontrollált klinikai vizsgálat hasonlította korábban össze a szalbutamol bronchodilatátor hatásosságát standard pMDI és a DPI Easyhaler® eszközön való adását követően, egyszeri egyenlő, illetve kumulatív dózisok mellett. (172,173,174,175) Legjobb tudásunk szerint, a mi vizsgálatunk az első olyan való élet vizsgálat, amely egy időben vizsgálja a légúti reverzibilitást szalbutamol adását követően, rendszeres fenntartó terápia mellett COPD és ACOS betegekben. A reverzibilitás vizsgálatának elvégzése a betegek kontrollon való megjelenésekor, illetve a kórházból való hazaengedést megelőzően készültek és a vizsgálat idejében nem volt semmiféle új légúti tünetük. A reverzibilitást mutató betegek figyelemre méltó száma magasnak tekinthető a rendszeres bronchodilatátor és/vagy gyulladáscsökkentő terápiában részesülő betegpopulációban.

Ismert, hogy a reverzibilitás teszt során a  $FEV_1 < 8\%$  vagy  $< 150\text{ml}$  mértékű emelkedése inkább a mérési variabilitásnak tartható. (176,177) Ahhoz, hogy a betegekben jobban meg tudjuk érteni a reverzibilitást, ismernünk kell azt az egészséges alanyokban is. A korábban már említett, világszerte 14 centrumot magába foglaló BOLD tanulmány foglalkozott az inhalált szalbutamolra adott válasszal az egészséges populációban. (178) Az eredmények azt mutatták, hogy egészségesekben a  $> 300\text{ml}$  növekedés a  $FEV_1$  értékben meglehetősen valószínűtlen. Ez az érték megegyezik a 12%-os növekedéssel a kiindulási értékhez képest a normál légzésfunkcióval rendelkező egyéneknél. (58) Hasonló abszolút változás volt megfigyelhető a  $FEV_1$  értékben az ECLIPSE tanulmány eredményeiben is. (179)

Az aktuális légúti obstrukció meghatározásához a vizsgálatunkban résztvevő betegek esetén COPD-ben a  $FEV_1/FVC$  arány  $< 70\%$  és az asztma betegekben  $< 80\%$  értékeket használtuk. COPD betegekben a  $FEV_1/FVC$  arány vágópont értékének meghatározása vita tárgyát képezi. A korábbi GOLD ajánlások  $< 70\%$ -ban határozták meg ezt az értéket, majd 2004-ben az ATS és ERS a normál értéknél alacsonyabb szint (lower limit of normal) figyelembe vételét javasolta a fix értékkel szemben. (180) A normál érték alsó határa korra korrigált és a referencia populáció alsó öt percentilisével

meghatározott. Ennek elvárt értéke kiszámolható a szórás 1,64 szorosának kivonásával az átlag értékéből. Az egyik érv a FEV<sub>1</sub>/FVC arány fix értékének használata ellen, az az, hogy használatával tévesen a COPD diagnózisa állítható fel olyan nem dohányos idősokban, akik nem érintettek a betegséggel. (181) Ennek ellenére a betegeink ismert COPD (vagy asztma) diagnózissal rendelkeztek, így a mi vizsgálatunk szempontjából ez nem volt releváns kérdés és ezért a fix arányt használtuk.

A vizsgálatunkba bevont betegek 30%-a dohányos volt, akik jelentős része COPD beteg volt. Első pillantásra meglepőnek tűnhet, hogy a dohányos és nem dohányos betegek reverzibilitása megegyezett. A leglogikusabb magyarázatnak az tűnhet ebben az esetben, hogy a nem dohányos egyének légzésfunkciós eredményei közel álltak az elvárt normál értékekhez, ami miatt a reverzibilitás nem volt kimutatható. Fontos megemlíteni, hogy a dohányosokra gyakrabban jellemző a COPD megjelenése, mint az asztmáé, azonban egy korábbi vizsgálat alapján a hatásosabb gyógyszer-bejuttatással dohányos asztmásokban is jobb asztma kontroll érhető el. (182)

Összeségében a reverzibilitási eredmények figyelembe véve elmondható, hogy a légúti obstrukcióval rendelkező betegek jelentős része a fenntartó terápia ellenére is mutathat légúti reverzibilitást, amely felhívhatja a figyelmet a fenntartó terápia hiányosságaira és annak szükség szerinti újragondolására, amelyet ugyancsak befolyásolhat, hogy a vizsgálatok során további ACOS esetek diagnosztizálásának az esélye is megnőhet. Továbbá elmondható, hogy a reverzibilitást nem mutató COPD betegek klinikai jellemzői különböznek az reverzibilitást nem mutató betegektől.

### **6. 3. Az inhalációs eszközök használatával kapcsolatos beteg preferencia**

Az Easyhaler® olyan DPI, amely kiegyensúlyozott, finom részecske dózist biztosít a belégzési áramlási fok széles skáláján és magas tüdő depozícióval rendelkezik, ami miatt egyszerű és megbízható alternatíva a légúti reverzibilitás teszteléséhez. (183,184,185) Egyes vizsgálatok és vélemények alapján az eszköz használata egyszerű és közelít az ideális inhalációs eszközhöz. (175,186) A mi vizsgálatunkban a betegek az Easyhaler® használatának előnyeiről számoltak be, összehasonlítva az előzetesen

használt inhalációs eszközükkel. Az eszköz magas elfogadottsága összhangban áll előzetes tanulmányok eredményeivel, ahol az Easyhaler® más eszközökkel került összehasonlításra. (187) A megfelelő inhalációs eszköz beteggel egyetértésben való kiválasztása rendkívül fontos az obstruktív tüdőbetegek megfelelő kontrolljának eléréséhez. (188,189,190)

A vizsgálatunk természetesen rendelkezik korlátokkal. Nem tudjuk, hogy a reverzibilitás miként alakulna akkor, ha a pMDI eszköz spacer használatával vagy anélkül lett volna alkalmazva ugyanabban a betegben. Ugyanez lehet igaz antikolinerg szer alkalmazására a reverzibilitási vizsgálatához. Nem ismerjük a teszt reprodukálhatóságát sem, mivel csupán egy mérés készült szalbutamol DPI-vel, míg a betegek többsége pMDI eszközt használt. Továbbá meg kell említeni, hogyha a reverzibilitást mutató betegek százalékos aránya állandó lenne egy adott időpontban, az csupán a reverzibilitást mutató populáció százalékos arányát adja meg abban az időpontban, nem pedig az egyéni beteg válaszkészségét.

Fontos következtetés, hogy a betegek inhalációs eszközzel kapcsolatos szubjektív véleménye jelentősen befolyásolhatja a betegek együttműködését, így többféle inhalációs eszköz kipróbálása ajánlott bármely krónikus obstruktív tüdőbetegséggel rendelkező beteg esetében.

## 7. Következtetések

Az elvégzett vizsgálatok alapján a célkitűzésekben feltett kérdésekre az alábbi eredmények igazolására került sor:

1. Eredményeinket figyelembe véve az ACOS megjelenésére későbbi életkorban lehet számítani hasonlóan a COPD-hez, tendenciájában magasabb testsúly figyelhető meg ezen betegeknél, illetve jelentős részüknek az anamnézisében szerepel a dohányzás. Az ACOS betegeknél rosszabb betegségkontroll figyelhető meg, mint az asztma betegek esetében, illetve jelentős légúti tünetesség jellemzi őket, amely azonban kevésbé jelentős, mint COPD-ben. A komorbiditások száma alacsonyabb ACOS-ban a COPD-vel összehasonlítva, viszont tendenciájában magasabb, mint az asztma betegeknél.
2. Az ACOS betegeknél a COPD-hez hasonlóan jelentős D-vitamin deficiencia figyelhető meg, míg asztmában inkább D-vitamin inszufficiencia megjelenése a jellemző.
3. Az alacsonyabb D-vitamin szint rosszabb légzésfunkciós értékekkel párosul a FEV<sub>1</sub>%, FVC%, FEF<sub>25-75</sub>%, PEF% és Raw% értékek esetében az obstruktív tüdőbetegeket együttesen vizsgálva. Az egyes betegcsoportokat (asztma, COPD, ACOS) külön vizsgálva asztmában csupán a PEF% értékkel kapcsolatban igazolható pozitív korreláció.
4. Az ACT összpontszámok pozitív korrelációját figyeltük meg a D-vitamin szinttel, azonban külön vizsgálva az asztma betegek esetében ez az összefüggés nem látható. Ezzel szemben ACOS-ban a rosszabb betegségkontroll alacsonyabb D-vitamin szinttel társult. A CAT összpontszám esetében ugyancsak az ACOS csoport esetében volt látható összefüggés, mely betegeknél a magasabb CAT összpontszám mellé alacsonyabb D-vitamin szint társult.
5. Önmagában a COPD és az ACOS diagnózisa D-vitamin deficiencia, míg az asztma bronchiale diagnózisa D-vitamin inszufficiencia megjelenésére hajlamosít. Olyan további klinikai jellemzőket az obstruktív tüdőbetegek esetében, amelyek független rizikófaktorként további veszélyt jelentenének az

állapot megjelenésére nem találtunk, azonban az atópiás jelleg az anamnézisben csökkentette a D-vitamin hiány rizikóját.

6. A posztbronchodilatátor reverzibilitás mértéke az asztma és ACOS betegek esetében jelentősebb volt, mint a COPD betegekben, azonban az ACOS csoporton belül a betegek kisebb aránya mutatott reverzibilitást, mint a másik két betegcsoportban.
7. A reverzibilitást mutató COPD betegekre magasabb testsúly, BMI és magasabb FEV<sub>1</sub>/FVC arány volt jellemző.
8. A reverzibilitás alakulását tekintve a dohányzási szokások nem befolyásolták, míg a klinikai faktorok közül egyedül a testsúly bizonyult szignifikáns prediktornak.
9. A vizsgálatunkban résztvevő betegek jelentős része egyszerűbbnek találta az Easyhaler® DPI használatát, mint a pMDI-k alkalmazását, amelynek használata szubjektív megítélésük szerint jobb bronchodilatátor hatással, expektoráció indukcióval és a reggeli aktivitás javulásával társult. Az eszközhasználatban látott különbségeket nem befolyásolta a reverzibilitás.



## 8. Összefoglalás

Az ACOS új klinikai entitást jelent, amelynek klinikai jellemzői jelenleg kevésbé jól meghatározottak. A D-vitamin jelentős szerepet játszik az asztma és COPD patogenezisében, illetve klinikai tüneteiknek alakulásában. A pontos klinikai jellemzők feltárása és a D-vitamin szerepének megismerése ACOS-ban kiemelten fontos lenne.

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy miként alakulnak a klinikai jellemzők ACOS betegekben és ezek miként függenek össze a D-vitamin szinttel. Továbbá, hogy miként alakul a bronchodilatátor reverzibilitás szalbutamol használatát követően bizonyított légúti obstrukcióval rendelkező COPD és ACOS betegekben, illetve hogy milyen a betegek egyéni megítélése a szalbutamol bejuttató inhalációs eszközök használatának egyszerűségével kapcsolatban.

Eredményeink alapján a COPD betegben látható mértékűhöz hasonlóan az ACOS betegekben is D-vitamin deficiencia mutatható ki. A 25(OH)D-vitamin szintje összefüggést mutatott a légzésfunkciós paraméterekkel, a CAT és az ACT összpontszámokkal az obstruktív tüdőbetegekben. A CAT és ACT összpontszámokkal való összefüggés önállóan csak az ACOS csoportban, míg asztmában és COPD-ben nem volt megfigyelhető. A reverzibilitási vizsgálat eredményei alapján, a COPD és asztma betegek jelentős része a fenntartó terápia alkalmazása mellett is mutat jelentős légúti kaliberingadozást. A reverzibilitást mutató COPD betegekre magasabb testsúly, BMI és magasabb FEV<sub>1</sub>/FVC arány volt jellemző. A betegek szubjektív véleményei alapján a szalbutamol Easyhaler® használata egyszerűbb és hatásosabb, összehasonlítva más eszközökkel.

Kiemelten fontos klinikai üzenet, hogy az ACOS betegek rosszabb életminőségi mutatókkal rendelkeznek, ami felhívja a figyelmet az ACT és CAT tesztek egyidejű vizsgálatára ebben a betegcsoportban. A D-vitamin hiány jelentősen befolyásolhatja a betegségkontroll és életminőség alakulását ACOS-ban, ezért a D-vitamin pótlására irányuló vizsgálatok ebben a betegcsoportban szükségesek lehetnek. A reverzibilitás során látott különbségek felhívhatják a figyelmet a fenntartó terápia hiányosságaira és a gyógyszerek újragondolására. A betegek értékelése az inhalációs eszközzel kapcsolatban emelheti a betegek terápiás együttműködését. Az ACOS különálló betegcsoportként való meghatározás mindenképpen szükséges.

## 9. Summary

The asthma-COPD overlap syndrome is a new clinical entity characterized by chronic expiratory airway obstruction, however the clinical characteristics and most effective treatment of these patients remains unknown. Vitamin D plays an important role in the pathogenesis and disease severity progression in both asthma bronchiale and COPD. Therefore, description of well-defined clinical characteristics and exploration of the role of vitamin D in ACOS is substantial.

The aims of our study were to investigate and compare the clinical characteristics of patients with ACOS and other obstructive lung diseases, and correlate them with serum vitamin D levels. Additionally, we evaluated bronchodilator response to salbutamol Easyhaler® in patients with clinically diagnosed COPD and ACOS with confirmed airway obstruction. Moreover, we aimed to assess patient preference to DPI inhalation device.

Our data demonstrated that vitamin D deficiency is common in ACOS patients in a continental climate country and vitamin D level is similarly low as seen in severe COPD patients. The 25(OH)D level showed association with lung function parameters, CAT and ACT total scores in patients with obstructive lung disease. While vitamin D deficiency correlated with ACT and CAT scores in ACOS patients, this association was not present in asthma or COPD patient groups. Our results indicate that despite ongoing maintenance therapy, a substantial part of patients with COPD or asthma showed reversibility to salbutamol DPI. Nonreversible patients with COPD were characterized by higher weight, BMI and a higher FEV1/FVC ratio. Patients expressed a preference for the use of salbutamol Easyhaler® compared with their earlier inhalation devices.

An important clinical message is that ACOS patients have much worse quality of life measures when using CAT and ACT, and our data indicate that data on simultaneous asthma and COPD disease specific questionnaire measurements are important. Our results highlight the importance of 25(OH)D level in ACOS. Vitamin D deficiency is treatable, so future studies examining the effect of supplementation are needed. The reversibility differences might represent undertreatment and the need to reassess maintenance medication. Patients' preferences of the device might increase compliance with treatment and adherence, so trial of different formulations of the given drugs should be offered.

## 10. Irodalomjegyzék

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2015; Elérhető: <http://www.ginaasthma.org>. Belépve: 2016 január 7.
2. Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelveiről felnőttkorban. [Hungarian guideline of diagnostics, therapy and management of asthma bronchiale in adult patients.] Med Thor. 2014; LXVII: 3-38.
3. Magyar P, Losonczy G. Krónikus obstruktív tüdőbetegség – COPD és Asthma bronchiale. In: Magyar P, Losonczy G (szerk.), A pulmonológia kézikönyve. Medicina, Budapest, 2012: 256-281 és 309-336.
4. Korányi Bulletin 2016. Elérhető: <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2016.pdf>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016; Elérhető: <http://www.goldcopd.com>. Belépve: 2016 január 8.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. (2007) International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. Lancet, 370(9589): 741-750.
7. European Respiratory Society. European Lung White Book Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
8. Global Initiative for Asthma. Online appendix: global strategy for asthma management and prevention. Elérhető: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org), Belépve: 2016. április 13.
9. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. (2003) Differences in airway inflammation in patients with chronic fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 167: 418-424.

10. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. (1998) A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med*, 339: 1194-2000.
11. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, Wouters EF. (2015) Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3(1): 15076.
12. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. (2015) The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep*, 15(3): 509.
13. Global Initiative for Asthma (GINA), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)*. Updated 2015. Elérhető: <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>. Belépve: 2016 április 15.
14. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, Cisneros C, de-Torres JP, Entrenas LM, Esteban C, García-Sidro P, Cosío BG, Huerta A, Iriberrí M, Izquierdo JL, López-Viña A, López-Campos JL, Martínez-Moragón E, Pérez de Llano L, Perpiñá M, Ros JA, Serrano J, Soler-Cataluña JJ, Torrego A, Urrutia I, Plaza V. (2015) What pulmonologist think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*, 10: 1321-1330.
15. Gibson PG, Simpson JL. (2009) The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 64: 728-735.
16. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolini ME, Cerveri I, Verlato G. (2013) The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*, 8(5): e62985.
17. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, Liu Y, Kraft M, Mannino DM, Donohue JF, Herrick HL. (2014) Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD*, 11: 256-266.

18. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. (2011) Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD*, 8: 400-407.
19. Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. (2015) Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Health*, 18(6): 759-766.
20. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, Lee JH, Kim Y, Kim K, Kim J, Oh YM, Lee SD. (2014) Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD*, 11(2): 163-170.
21. Mauad T, Dolhnikoff M. (2008) Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 14: 31-38.
22. Ravensberg AJ, Slats AM, van Wetering S, Janssen K, van Wijngaarden S, de Jeu R, Rabe KF, Sterk PJ, Hiemstra PS. (2013) CD8(+) T cells characterize early smoking-related airway pathology in patients with asthma. *Respir Med*, 107: 959-966.
23. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. (2014) Sputum neutrophils are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 133(6): 1557-1563.
24. Saha S, Brightling CE. (2006) Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*, 1: 39-47.
25. Barker BL, Brightling CE. (2013) Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*, 124: 371-387.
26. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. (2000) Sputum eosinophilia and short-term response to prednisone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 356(9240): 1480-1485.

27. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Brnes NC, Pavord ID. (2015) Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasonefuorate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 3(6): 435-442.
28. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. (2014) Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*, 44: 1697-1700.
29. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. (2008) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*, 31(4): 869-873.
30. Postma DS, Rabe KF. (2015) The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Eng J Med*, 373(13): 1241-1249.
31. Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NH, van den Berge N. (2014) Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin Chest Med*, 35: 143-156.
32. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. (2000) Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(5):1773–1777.
33. D’Silva L, Hassan N, Wang HY, Kjarsgaard M, Efthimiadis A, Hargreave FE, Nair P. (2011) Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. *Can Respir J*, 18(3): 144-148.
34. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, Balóira A, Carrizo S, Esteban C, Galdiz JB, González MC, Miravittles M, Monsó E, Montemayor T, Morera J, Ortega F, Peces-Barba G, Puente L, Rodríguez JM, Sala

E, Sauleda J, Soriano JB, Viejo JL. (2012) Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Broncopneumol*, 48: 331-337.

35. van den Berge M, Aalbers R. (2016) The asthma-COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications? *J Asthma Allergy*, 9: 27-35.

36. Gibson PG, McDonald VM. (2015) Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax*, 70: 683-691.

37. Postma DS, Weiss ST, van den Berge M, Kerstjens HAM, Koppelman GH. (2015) Revisiting the Dutch hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 136(3): 521-529.

38. O'Byrne PM, Postma DS; Asthma Research Group. (1999) The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(5 Pt 2): S41-S63.

39. van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, Postma DS. (2001) Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(7): 1127-1132.

40. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. (1987) The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*, 136:62-68.

41. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. (1996) Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 153:1802-1811.

42. Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise R. (1992) The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 145: 301-310.

43. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, Vonk JM, Boezen HM, Ten Hacken NH, Sont JK, Rabe KF, Kerstjens HA, Hiemstra PS, Timens W, Postma DS, Sterk PJ; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. (2009) Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 151: 517-527.
44. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. (1995) *Am J Resp Crit Care Med*, 152(3): 1107-1136.
45. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhardt D, Cassino C, Kesten S. (2008) Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 31(4): 742-750.
46. Tamási L, Balikó Z, Bálint B, Bártfai Z, Bauknecht É, Böszörményi Nagy G, Gálffy G, Herjavec I, Horváth I, Losonczy G, Márk Z, Müller V, Somfay A, Szilasi M. (2012) Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőttkorban. *Med Thor*, 5: 307-328.
47. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. (2012) *Nature Med*, 18: 716-725.
48. Augusti A. (2014) The path to personalized medicine in COPD. *Thorax*, 69(9): 857-864.
49. McDonald VM, Higgins I, Gibson PG. (2013) Managing older patients with coexistent asthma and COPD: diagnostic and therapeutic challenges. *Drugs Aging*, 30: 1-17.
50. McDonald VM, Gibson GB. (2012) Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy*, 42: 670-677.
51. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. (2010) Asthma in the Older Adult. *Lancet*, 374: 803-813.



52. van Boven FM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. (2016) Comorbidity, pattern and impact of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in real life. *Chest*, 149(4): 1011-1020.
53. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. (2015) Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome – a systematic review. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*, 10: 1443-1454.
54. Chung WS, Lin CL, Kao CH. (2015) Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients. *Medicine*. (Baltimore), 94(17): e755.
55. Harada T, Yamasaki A, Fukushima T, Hashimoto K, Takata M, Kodani M, Okazaki R, Takeda K, Watanabe M, Kurai J, Shimizu E. (2015) Causes of death in patients with asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*, 10: 595-602.
56. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2): 319–338.
57. IPPB Trial Group. (1985) Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med*. 99(5):612–620.
58. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26(5): 948–968.
59. Calverley PM, Albert P, Walker PP. (2013) Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med*, 1(7): 564-573.

60. O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. (2010) Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 340:c3134.
61. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. (2015) Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*, 10(9):e0136065.
62. Menezes AM, de Oca Montes M, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muiño A, Jardim JR, Valdivia G, Tálamo C; PLATINO Team. (2014) Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*, 145(2): 297-304.
63. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. (2012) Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*, 7: 283-289.
64. A tüdőgyógyászati szakmai kollégium ajánlása. Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei. (2007) *Med Thor*, 60: 3-36.
65. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2009. Elérhető: <http://www.ginaasthma.com>.
66. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD; for the TENOR Study Group. (2007) Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*, 120: 396-402.
67. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. (1999) Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 14: 902-907.
68. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. (2005) Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*, 99: 553-558.

69. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. (2004) Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 113: 59-65.
70. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. (2009) The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*, 124: 719-723.
71. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54: 581-586.
72. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. (2002) Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 121: 1434-1440.
73. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. (2009) Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 34:648-54.
74. Jones P, Tabberer M, Chen WH. (2011) Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. *BMC Pul Med*, 11(1): 42.
75. COPD állapotfelmérő teszt (CAT®). Elérhető: [www.catestonline.org/english/indexHungary.html](http://www.catestonline.org/english/indexHungary.html), Belépve: 2016.07.15.
76. Böszörményi NG, Balikó Z, Kovács G, Somfay A, Strausz J, Szilasi M, Varga J. (2014) Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról és kezeléséről, az alap-, a szak- és sürgősségi ellátásban. *Med Thor*, LXVII: 79-113.
77. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

(ECLIPSE) Investigators. (2010) Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 363:1128-38.

78. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. (2005) Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60:925-31.

79. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthysiological Society. (2013) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Physiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 157(2): 189-201.

80. Fanta CH. „Asthma”. (2009) *N Engl J Med*, 360(10): 1002-1014.

81. Odler B, Müller V. (2016) Asztma-COPD overlap szindróma. *Orv Hetilap*, 157(33): 1304-1313.

82. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. (2009) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 741-750.

83. Müller V, Tamási L, Somfay A, Horváth G, Losonczy G. (2012) Az eltérő inhalációs eszközből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. *Med Thor*, LXV(5): 329-335.

84. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. (2011) Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*, 105(6): 930–938.

85. Lavorini F1, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK. (2008) Effect of

incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma. *Respir Med*, 102(4): 593–604.

86. Chrystyn H, Price D. (2009) Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*, 18(4): 243–249.

87. Spiriva alkalmazási leírás.

88. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, Dubus JC, Magnan A, Massone F, Sanchis J, Viejo JL, Voshaar T; Aerosol Drug Management Improvement Team. (2006) The need to improve inhalation technique in Europe: a report by the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med*, 100: 1479–1494.

89. Chrystyn H. (2005) Do patients show the same level of adherence with all dry powder inhalers? *Int J Clin Pract Suppl*, 149: 19-25.

90. Márk Z, Strausz J. (2010) Gyógyszerhasználat és kórházi felvétel összefüggése asztmában és COPD-ben. *Med Thor*, LXIII(5): 345-350.

91. Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, Dekhuijzen PRN, Levy ML, Pedersen S, Roche N, Vincken W, Crompton GK; Aerosol Drug Management Improvement Team. (2011) Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med*, 105: 1099-1103.

92. Chinet T, Huchon G. (1994) Misuse of pressurized metered dose aerosols in the treatment of bronchial diseases: incidence and clinical consequences. *Ann Med Interne (Paris)*, 145: 119-124.

93. van der Palen J, Klein JJ, van Heerwarden CLA. (1999) Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J*, 14: 1034-1037.

94. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, van der Molen T, Dandurand RJ, Chisholm A, Carter V, Price D; Respiratory Effectiveness Group. (2016) „Trying, But Failing” – The role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4(5): 823-832.
95. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. (2004) Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol*, 113(2): 245-251.
96. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols. (2011) What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Resp J*, 37: 1308-1331.
97. Holick MF. (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3): 266–281.
98. Holick MF, Chen TC. (2008) Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 87(4):1080S–1086S.
99. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, Flesch I, Bahrs C, Nussler AK. (2016) Crucial role of vitamin D in mucoskeletal system. *Nutrients*, 8(6): pii: E319.
100. Lamberg-Allardt C. (2006) Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*, 92(1):33–38.
101. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Z, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbíró S, Lakatos P. (2012) Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetilap*, 153(S): 5-26.
102. Szabó A. (2011) A D-vitamin hiány csontrendszeri és csontrendszeren kívüli következményei. *Orv Hetilap*, 152: (1312-1319).

103. Lin R. (2016) Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signalling and innate immunity. *Biomed Res Int*, 2016:1375858. doi: 10.1155/2016/1375858.
104. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake DW. (2008) Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*, 181: 7090-7099.
105. Ellison TI, Dowd DR, MacDonald PN. (2005) Calmodulin-dependent kinase IV stimulates vitamin D receptor-mediated transcription. *Mol Endocrinol*, 19: 2309–2319.
106. Kim S, Shevde NK, Pike JW. (2005) 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNAbinding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 20: 305–317.
107. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, Pols HA, van Leeuwen JP. (2004) Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338: 143-156.
108. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. (2006) Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res*, 21: 14.
109. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 53.
110. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. (2012) Vitamin D and lung disease. *Thorax*, 67:1018–1020.
111. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. (2008) Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis*, 197: 676–680.

112. Wikenheiser-Brokamp KA, Shipley RT, Kinder BW. (2011) Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases. *Chest*, 139: 353-360.
113. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. (2011) The role of Vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*, 12: 31.
114. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. (1985) Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax*, 40: 187–190.
115. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V. (2008) Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69: 374–381.
116. Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. (2012) Vitamin D and asthma. *Dermato-Endocrinology*, 4(2): 137-145.
117. Confico-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. (2014) Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy*, 69: 1673-1680.
118. Bossé Y, Mghni K, Hudson TJ. (2007) 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodelling processes. *Physiol Genomics*, 29(2): 161-168.
119. Bossé Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, White JH, James AL, Musk WA, Palmer LJ, Raby BA, Weiss ST, Kozyrskyj AL, Becker A, Hudson TJ, Laprise C. (2009) Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res*, 10: 98.
120. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. (2007) Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*, 85: 853-859.



121. Cremers E, Thijs C, Penders J, Jansen E, Mommers M. (2011) Maternal and child's vitamin D supplement use and vitamin level in relation to childhood lung function. The KOALA Birth Cohort Study. *Thorax*, 66(6): 474-480.
122. Zosky GR, Berry LJ, Elliott JG, James AL, Gorman S, Hart PH. (2011) Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Resp Crit Care Med*, 183: 1339-1343.
123. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. (2007) Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 85:788–795.
124. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, Reiss IK, Franco OH, Tiemeier H, Jaddoe VW, Duijts L. (2016) Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy*, 46(2): 337-346.
125. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. (2015) The role of circulating 25 hydroxivitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*, 70: 339-354.
126. Janssens W, Decramer M, Mathieu C, Korf H. (2013) Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: Hype or reality? *Lancet Respir Med*, 1: 804–812.
127. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. (2012) Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PloS One*, 7: e38934
128. Førli L, Halse J, Haug E, Bjørtuft Ø, Vatn M, Kofstad J, Boe J. (2004) Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med*, 256: 56–62.

129. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buyschaert I, Coolen J, Mathieu C, Decramer M, Lambrechts D. (2010) Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*, 65: 215-220.
130. Afzal S, Lange P, Bojesen SE, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. (2014) Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 69: 24–31.
131. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. (2015) Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*, 10: 1907-1916.
132. de Tena JG, Debek AEH, Gutiérrez CH, Alonso JLI. (2014) The role vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Bronconeumol*, 50(5): 179-184.
133. Hughes DA, Norton R. (2009) Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*, 158(1): 20-25.
134. Hornikx M, van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Troosters T, Janssens W. (2012) Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*, 13: 84.
135. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, Decallonne B, Bouillon R, Decramer M, Janssens W. (2012) High doses of Vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med*, 156: 105–114.
136. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. (2007) G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39: 175–191.

137. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. (2010) Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 181: 699-704.
138. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, 21: 1151–1154.
139. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Tafradjiiska M. (2015) Vitamin D deficiency and insufficiency in hospitalized COPD patients. *PLoS One*, 10(6): e0129080.
140. Black PN, Scragg R. (2005) Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 128(6): 3792-3798.
141. Larose TL, Brumpton BM, Langhammer A, Camargo CA, Chen Y, Romundstad P, Mai XM. (2015) Serum 25-hydroxyvitamin D level, smoking and lung function in adults: the HUNT Study. *Eur Resp J*, 46: 355-363.
142. Berg I, Hanson C, Sayles H, Romberger D, Nelson A, Meza J, Miller B, Wouters EF, Macnee W, Rutten EP, Romme EA, Vestbo J, Edwards L, Rennard S. (2013) Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. *Respir Med*, 107(10): 1578-1588.
143. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. (2013) Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD. *Transl Res*, 162(4): 219-236.
144. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. (2011) Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*, 158: 437–441.

145. Lautenbacher LA, Jariwala SP, Markowitz ME, Rastogi D. (2016) Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, doi: 10.1002/ppul.23485. [Epub ahead of print]
146. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tufan AK, Yilmaz O, Yuksel H. (2016) Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(1): 26-36.
147. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. (2013) Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res*, 14(1): 25.
148. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua AA, Gao J, Gao X. (2011) Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration*, 81: 469–475.
149. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer AA, Cooper C, Holloway JW, Dennison EM. (2011) Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax*, 66(8): 692–698.
150. Brouwer-Brolsma EM, Vaes AM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Swart KM, Ham AC, van Dijk SC, Enneman AW, Sohl E, van Schoor NM, van der Velde N, Uitterlinden AG, Lips P, Feskens EJ, Dhonukshe-Rutten RA, de Groot LC. (2015) Relative importance of summer sun exposure, vitamin D intake, and genes to vitamin D status in Dutch older adults: The B-PROOF study. *J Steroid Biochem Mol Biol*, pii: S0960-0760(15)30045-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.008. [Epub ahead of print]
151. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. (2007) Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6): 2058–2065.
152. Jung JY, Kim YS, Kim SK, Kim HY, Oh YM, Lee SM, Seo JB, Lee SD; KOLD Study. (2015) Relationship of vitamin D status with lung function and exercise capacity in COPD. *Respirology*, 20(5): 782–789.

153. Hashim Ali Hussein S, Nielsen LP, Konow Bogebjerg Dolberg M, Dahl R. (2015) Serum magnesium and not vitamin D is associated with better QoL in COPD: a cross-sectional study. *Respir Med*, 109(6): 727–733.
154. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, Spruit MA, Menheere PP, Wouters EF. (2013) Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*, 45(1): 91–96.
155. Kim C, Jung JY, Kim YS, Lee JS, Rhee CK, Lee JH, Lee JH, Kim TH, Lim SY, Sheen SS, Yoo KH, Seo JB, Oh YM, Lee SD, Park YB. (2016) Vitamin D deficiency is associated with rapid decline in exercise capacity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 91(5): 351-358.
156. Lopez-Campos JL, Fernandez-Villar A, Calero-Acuña C, Represas-Represas C, Lopez-Ramírez C, Fernández VL, Soler-Cataluña JJ, Casamor R; On-Sint study group. (2015) On-Sint Study Group Evaluation of the COPD assessment test and GOLD patient types: a cross-sectional analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10: 975–984.
157. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. (2012) The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) – why and what? *Clin Respir J*, 6(4): 208–214.
158. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Kasahara Y, Tatsumi K. (2015) Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10: 947–954.
159. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. (2011) Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 184: 1342–1349.
160. Columbo M, Panettieri RA Jr, Rohr AS. (2014) Asthma in the elderly: a study of the role of vitamin D. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 10(1): 48.

161. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, Bel EH, ten Brinke A. (2015) Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 135(3): 670–675.
162. Denlinger LC, King TS, Cardet JC, Craig T, Holguin F, Jackson DJ, Kraft M, Peters SP, Ross K, Sumino K, Boushey HA, Jarjour NN, Wechsler ME, Wenzel SE, Castro M, Avila PC; NHLBI AsthmaNet Investigators. (2016) Vitamin D Supplementation and the Risk of Colds in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(6): 634-641.
163. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, Kazani SD, Moore WC, Moy J, Sorkness CA, Avila P, Bacharier LB, Bleecker E, Boushey HA, Chmiel J, Fitzpatrick AM, Gentile D, Hundal M, Israel E, Kraft M, Krishnan JA, LaForce C, Lazarus SC, Lemanske R, Lugogo N, Martin RJ, Mauger DT, Naureckas E, Peters SP, Phipatanakul W, Que LG, Sheshadri A, Smith L, Solway J, Sullivan-Vedder L, Sumino K, Wechsler ME, Wenzel S, White SR, Sutherland ER; National Heart, Lung, and Blood Institute’s AsthmaNet. (2014) Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA*, 311(20): 2083-2091.
164. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. (2014) Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*, 312(15): 1520-1530.
165. Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Troosters T, Janssens W. (2012) Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*, 13: 84.
166. Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, Barnes NC, Hooper RL, Patel M, Stevens N, Enayat Z, Balayah Z, Syed A, Knight A, Jolliffe DA, Greiller CL, McLaughlin D, Venton TR, Rowe M, Timms PM, Clark D, Sadique Z, Eldridge SM, Griffiths CJ. (2015) Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for

the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax*, 70(10): 953-960.

167. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M. (2013) The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 6(2): 197–219.

168. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, Haahtela T, Laitinen T. (2011) Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*, 48(3): 279–285.

169. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. (2013) High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J*, 7: 342–346.

170. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. (2014) New inhaler devices – the good, the bad and the ugly. *Respiration*, 88(1): 3–15.

171. Perng WG, Huang HY, Chen HM, Lee YC, Perng RP. (2004) Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD. A potential guide to treatment. *Chest*, 126(2): 375–381.

172. Haahtela T, Vidgren M, Nyberg A, Korhonen P, Laurikainen K, Silvasti M. (1994) A novel multiple dose powder inhaler. Salbutamol powder and aerosol give equal bronchodilatation with equal doses. *Ann Allergy*, 72(2): 178–182.

173. Silvasti M, Laurikainen K, Nieminen M, Järvinen M, Liippo K, Tammivaara R, Vidgren M. (1993) Single dose comparison between a novel multiple dose powder inhaler and a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Acta Ther*, 19: 125–135.

174. Nieminen MM, Vidgren M, Laurikainen K, Järvinen M, Liippo K, Tammivaara R, Silvasti M. (1994) Easyhaler®, a novel multiple dose powder inhaler: clinically equivalent to salbutamol metered dose inhaler and easier to use. *Respiration*, 61(1): 37–41.

175. Tammivaara R, Aalto E, Lehtonen K, Vilkkä V, Laurikainen K, Silvasti M, Toivanen P, Tukiainen H. (1997) Comparison of a novel salbutamol multidose powder inhaler with a salbutamol metered dose inhaler in patients with asthma. *Curr Ther Res*, 58(10): 734–744.
176. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. (1988) Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Ann Intern Med*, 148(9): 1949–1952.
177. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koëter GH, Dekhuijzen PN, Sluiter HJ. (1992) Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax*, 47(6): 429–436.
178. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Gislason T, Burney PG, Buist AS; BOLD Collaborative Research Group. (2012) Worldwide pattern of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*, 67(8): 718–726.
179. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, Celli BR, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Macnee W, Miller B, Rennard S, Silverman EK, Vestbo J, Wouters E, Calverley P. (2012) Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 67(8): 701–708.
180. Celli BR, MacNee W. (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 23(6): 932–946.
181. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. (1999) Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*, 13: 197–205.
182. Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, Chrystyn H, Tamási L. (2011) Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder



inhalers and a pressurized dose metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med*, 11(1): 40.

183. Palander A, Mattila T, Karhu M, Muttonen E. (2000) In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. Buventol Easyhaler®, Inspieryl Turbuhaler®, and Ventoline Diskus. *Clin Drug Invest*, 20(1): 25–33.

184. Vidgren M, Silvasti M, Korhonen P, Kinkelin A, Frischer B, Stern K. (1995) Clinical equivalence of a novel multiple dose powder inhaler versus a conventional metered dose inhaler on bronchodilating effects of salbutamol. *Arzneim.-Forsch/Drug Res*, 45: 44–47.

185. Newman SP, Pitcairn GR, Adkin DA, Vidgren MT, Silvasti M. (2001) Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by Easyhaler® dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer. *J Aerosol Med*, 14(2): 217–225.

186. Gálffy G, Mezei G, Németh G, Tamási L, Müller V, Selroos O, Orosz M. (2013) Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler: results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD. *Drugs RD*, 13(3): 215–222.

187. Giner J, Torrejón M, Ramos A, Casan P, Granel C, Plaza V, Belda J, Sanchis J. (2004) Patient preference in the choice of dry powder inhalers. *Arch Bronconeumol*, 40(3): 106–109.

188. Broeders MEAC, Vincken W, Corbetta L, On behalf of the ADMIT Working Group. (2011) The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy. 7. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Prim Care Respir J*, 20(3): 338–343.

189. Vincken W, Dekhuijzen R, Barnes P, On behalf of the ADMIT group. (2010) The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy. 4. How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J*, 19(3): 10–20.

190. Lavorini F, Fontana GA. (2014) Inhaler technique and patient's preference for dry powder inhaler devices. *Expert Opin Drug Deliv*, 11(1): 1–3.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### A disszertációhoz témaköréhez kapcsolódó közlemények:

**Odler B**, Ivancsó I, Somogyi V, Benke K, Tamási L, Gálffy G, Szalay B, Müller V. Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in asthma-COPD overlap syndrome patients. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2015;10: 2017-2025.

Müller V, Gálffy G, Orosz M, Kováts Z, **Odler B**, Selroos O, Tamási L. Characteristics of reversible and non-reversible COPD and asthma and COPD overlap syndrome patients: an analysis of salbutamol Easyhaler data. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2016; 11: 93-101.

**Odler B**, Müller V. Asztma-COPD overlap szindróma. *Orv Hetilap*. 2016; 157(33): 1304-1313.

### A disszertációhoz témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:

**Odler B**, Bikov A, Streizig J, Balogh C, Kiss E, Vincze K, Barta I, Horváth I, Müller V. CCL21 and IP-10 as blood biomarkers for pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016 Sep 10. doi: 10.1177/0961203316668418.

**Odler B**, Cseh Á, Constantin T, Fekete G, Losonczy G, Tamási L, Benke K, Szilveszter B, Müller V. Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. *Clin Respir J*. 2016 jan 13. doi: 10.1111/crj.12446.

Benke K, Ágg B, Szabó L, Szilveszter B, **Odler B**, Pólos M, Cao C, Maurovich-Horvat P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan 22;11:19. doi: 10.1186/s13019-016-0418-y.

Farkas Á, Jókay Á, Fűri P, Balásházy I, Müller V, **Odler B**, Horváth A. Computer Modelling as a Tool in Characterization and Optimization of Aerosol Drug Delivery. *Aerosol and Air Quality Research.* 2015; DOI: 10.4209/aaqr.2015.03.0144

Benke K, Ágg B, Mátyás G, Szokolai V, Harsányi G, Szilveszter B, **Odler B**, Pólos M, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Role of folic acid metabolism enzyme gene polymorphisms in Marfan syndrome. *Thromb Haemost.* 2015; 114(4): 748-756.

Ágg B, Benke K, Szilveszter B, Pólos M, Daróczy L, **Odler B**, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14(1): 47.

**Odler B**, Constantin T, Fekete G, Tamási L, Müller V. Légúti obstrukció hátterében álló ritka kórkép: Fabry-kór. *Med Thor* 2013; 66(1):31-35.

Vincze K, **Odler B**, Müller V. A szisztémás lupus erythematosus pulmonális manifesztációi. *Orv Hetilap.* 2016; 157(29): 1154-1560.

Benke K, Sayour AA, Ágg B, Radovits T, Szilveszter B, **Odler B**, Németh BT, Pólos M, Oláh A, Mátyás Cs, Ruppert M, Hartyánszky I, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Szabolcs Z. Génpolimorfizmusok, mint rizikófaktorok a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak előrejelzésében. *Card Hungarica.* 2016; 46: 76-81.

Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, Kovács Z, Lázár Z, **Odler B**, Kornafeld A, Erdélyi T, Somogyi V, Losonczy G. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. *Med Thor.* 2015; 68(1):6-12.

Benke K, Ágg B, Szilveszter B, **Odler B**, Nagy ZB, Pólos M, Merkely B, Szabolcs Z. A Marfan-szindróma molekuláris patomechanizmusa. *Card Hungarica*. 2014; 44: 3-9.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Egyetemi és doktori éveim alatt kutatásaimhoz a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája biztosította a stabil szakmai háttérrel. Ezúton is szeretném megköszönni Dr. Losonczy György professzor úr szakmai támogatását és hogy biztosította számomra a kutatásokhoz szükséges feltételeket és személyes támogatását.

Szavakkal nehezen kifejezhető hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Müller Veronika professzor asszonynak, azért a mérhetetlen mennyiségű, időt és energiát nem kímélő önzetlen támogatásáért, amit a tudományos munkám során nyújtott számomra. Nagyon szerencsés vagyok, hiszen amellet, hogy a lehető legtöbb teret és lehetőséget biztosította számomra az önálló ötletek megvalósításához, a tudomány legmagasabb fokon való művelését és ami talán a legfontosabb, annak szeretetét is megtanulhattam tőle. Személyiségével és értékrendjével; orvosi attitűdjével; a betegekhez, tanítványaihoz és kollégáihoz való hozzáállásával, illetve példaértékű munkájával, olyan példaképet teremtett számomra, amely mind szakmai, mind személyes utamon elkísér.

Munkatársaimnak Dr. Tamási Lillának, Dr. Ivancsó Istvánnak, Somogyi Viviennek, Dr. Gálffy Gabriellának és Dr. Benke Kálmánnak rengeteg hálával tartozom a szakmai támogatásukért, hasznos tanácsaikért és kitartó munkájukért. Ez a munka részben az ő érdemük is. További köszönettel tartozom Bíró Edina és Dr. Szalay Balázs munkájáért, segítségéért és azokért a hasznos tanácsokért, amelyeket a laboratóriumi mérések során nyújtottak számomra, illetve Dr. Olof Selroosnak az adatok statisztikai analíziseinek elvégzésében nyújtott támogatásáért. Külön köszönöm a klinika minden dolgozójának, hogy bármilyen kéréssel fordulhattam hozzájuk és hogy önzetlenül segítettek a mintagyűjtésekkel, vizsgálatokkal vagy bármiféle szakmai kérdéssel kapcsolatban, nélkülük bizonyosan nem születhetett volna meg ez a munka.

Köszönettel tartozom szüleimnek, amiért egyetemi és doktori éveim alatt is támogattak és különösen azért, hogy gyermekként megtanulhattam tőlük, hogy a sikeres és boldog élet titka önmagunk folyamatos képzésében, az ismeretlen megismerésének vágyában, a kitartó munkában és embertársaink segítségével rejlik.