

TÜDŐGYÓGYÁSZOK MADRIDBAN

Az Európai Légzési Társaság (European Respiratory Society, ERS) 2019. szeptember 28. és október 2. között Madridban, az IFEMA Convention Centerben rendezte éves kongresszusát. Az ERS kongresszus a világ egyik legnagyobb orvosi rendezvénye, melyen most 130 országból közel 30 ezren vettek részt, és 200 szekcióban több mint 2500 előadást, illetve posztert mutattak be. A résztvevők megismerkedhettek a modern tüdőgyógyászat új módszereivel, a betegségek endotípusaival, valamint az alvásmedicina, a genomika, a proteomika és a metabolomika új eredményeivel. Ezek mind hozzájárulnak a légzőszervi kórképek jobb megértéséhez, illetve a precíziós medicina és a személyre szabott betegellátás irányába való továbblépéshez az alap kutatás és a klinikai gyakorlat terén egyaránt. A gondolatébresztő előadások, plenáris szimpóziumok, éves áttekintő előadások és esetbemutatók között mindenki megtalálhatta a képzettségéhez leginkább illőt, legyen szó orvosról, szakdolgozóról, alapkutatóról vagy közegészségügyi szakemberről. Minden ERS kongresszus igazi feltöltődést jelent a résztvevőknek, ami a kimagasló színvonalú előadásokból és a kollégákkal zajló baráti eszmecserekből egyaránt származik. Rengeteg új és hasznos információhoz juthattak mindazok, akik a kongresszus online felületén előre megtervezett programjuk szerint jártak be az előadótermeket, de azok is, akik a helyszínen találták ki aznapi programjukat, mert akadtak igazi gyöngyszemek. A következőkben ezekből mutatunk be néhányat.

ÚJ GINA: TÖBB MINT RÁNCFELVARRÁS

A *Global Initiative on Asthma* (GINA) asztma kezelésére vonatkozó új ajánlásai alapvetően szakítanak a sokéves klinikai gyakorlattal. „Az elmúlt 50 évben a légszomjat gyorsan megszüntető készítmények – a rövid hatású hörgőtágítók (short-acting beta-agonists, SABA) – az asztma elsőként választandó gyógyszerei voltak, az új ajánlás pedig éppen ezeknek az önálló használatát kívánja visszaszorítani” – nyilatkozta *Helen Reddel*, a Sydneyben működő *Woolcock Institute of Medical Research* munkatársa, a GINA tudományos bizottságának elnöke. A GINA 2019 biztonsági megfontolásokból az asztmás tünetek gyors enyhítésére mostantól kezdve **már nem javasolja az egyedüli szerként használt SABA készítményeket**. Az új terápias javaslat szerint minden asztmás felnőttnek és serdülőnek inhalációs kortikoszteroid (ICS) tartalmú megelőző kezelést kell kapnia a súlyos exacerbációk kockázatának csökkentésére és a tünetek kontrollálására. Enyhe asztma esetén az új GINA szükség szerint adott kis dózísú inhalációs kortikoszteroid és kis dózísú formoterol (hosszú hatású béta2-agonista) együttes adását javasolja; ha a formoterol nem elérhető, akkor kis dózísú inhalációs kortikoszteroid szippantását javasolja minden egyes SABA használathoz kapcsolódva. „Meg kell értetni a betegekkel azt a paradoxont, hogy bár a SABA életet menthet, de hosszú távon akár meg is ölhet” – hangsúlyozta *Helen Reddel*. A naponta adott kis dózísú ICS-t eddig az enyhe asztma megelőző kezelésére javasolták, szükség szerint adott SABA-val kombinálva (*J Asthma Allergy* 2010; 3: 169-176). Azonban csak kevés enyhe asztmás beteg alkalmazta ezt a kezelést naponta az elvárt adherenciával. „A naponta adott kis dózísú ICS nagyon hatékony: egyharmadával csökkenti a hospitalizációt és felére csökkenti a halálozást” – mondta *Reddel*. Az adherencia azonban csak 25–35% között van. A betegek ugyanis jobban szeretnek csak akkor gyógyszert



használni, amikor szükségesnek érzik, és nem szeretik a tünetmentes állapotban, megelőzésként adott fenntartó kezelést. A beteg azt hiszi, hogy kontroll alatt tartja az asztmáját, pedig ma már tudjuk, hogy a rövid hatású hörgőtágítók önálló használata növeli a halálozás kockázatát. Az ajánlásban történt változtatások nem elhamarkodottak, nyugtatta meg a hallgatóságot *Reddel*, ezeket számos figyelemztetés előzte meg, ahogyan azt a változtatások összefoglalását tartalmazó kiadvány is bemutatja (*Eur Respir J* 2019; 53: 1901-1946). Az 1960-as és 70-es években lezajlott – izoprenalin és fenoterol okozta – nagy „asztma járványok” után két közleményben már megkongatták a vészharangot, hogy az önállóan adott rövid hatású hörgőtágító többet árt, mint használ. Egy 1994-ben publikált vizsgálat kapcsán leírták, hogy az asztma halálozás kockázata drámai mértékben megnő akkor, ha a beteg havonta legalább másfél palack inhalációs béta₂-agonistát használ (*Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149[3 Pt 1]: 604-610). Már egy 2001-ben végzett vizsgálat is igazolta, hogy a porlasztott hörgőtágítók, illetve az orális szteroidok használata nagyobb eséllyel társul asztmás halálzással (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 12-18).

Az elhalálozott asztmás betegek vérében 2,5× magasabb volt a salbutamol koncentráció, mint a kontrollokéban. A 2014-ben megjelent GINA már óvatosságra intett, és csak azoknál a betegeknél javasolta a rövid hatású béta-agonisták önálló használatát, akiknek havonta legfeljebb két alkalommal vannak tüneteik, és akiknél nem állnak fenn olyan körülmények, melyek növelik a jövőbeni exacerbáció kockázatát. Megjegyezték, hogy még ezekben az esetekben is több evidenciára lenne szükség.

Helen Reddel két olyan klinikai vizsgálatban is részt vett, ami ezzel a témával foglalkozott. 2018-ban az egyik vizsgálatban igazolódott, hogy a budezonid/formoterol kombináció a terbutalinhoz képest az asztmás betegeknél 64%-kal csökkentette a súlyos exacerbációk számát (*N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876). Egy másik, ugyancsak 2018-ban végzett vizsgálat pedig azt mutatta, hogy a budezonid/formoterol kombináció a súlyos exacerbációktól szenvedő asztmás betegeknél szükség szerint adva nem járt rosszabb eredménnyel, mint a budezonid fenntartó kezelés (*N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887).

Azóta más vizsgálatokkal is alátámasztották, hogy az inhalációs kortikoszteroid plusz formoterol kombináció szükség szerint adva hatékonyan csökkenti a tüneteket. „Az új GINA guideline 2019 áprilisában jelent meg 7 000 betegről nyert adatok alapján, de mostanra már közel 10 000 betegről vannak adataink” – mondta *Helen Reddel*. Nemrég zárult le egy új-zélandi vizsgálat, ami azt igazolta, hogy a szükség szerint adott budezonid/formoterol jobb eredménnyel jár,



HARC A CIGARETTAHELYETTESÍTŐK ELLEN

Azok a kutatók, akik támogatást fogadnak el az e-cigaretta gyártóktól, a jövőben nem mutathatják be kutatási eredményeiket az ERS kongresszusokon. „Aggódunk amiatt, hogy a kollégáinkat kihasználják” – mondta *Jørgen Vestbo*, a Manchesteri Egyetem munkatársa, az e-cigarettaikkal és a hevített dohánytermékekkel foglalkozó tudományos szimpózium társelnöke. „A kutatók nagyvonalú támogatást kaphatnak a kutatásaikhoz, ami nyilvánvalóan előnyös az e-cigaretta gyártóknak, hiszen így hitelesebbé válhatnak” – magyarázza *Vestbo*. Ez a rendelkezés hasonló ahhoz a 2000-ben kelt határozathoz, ami ugyanígy száműzte a dohánygyártók által szponzorált kutatókat az ERS kongresszusokról. A magyarázat visszanyúlik a 60-as, 70-es évekig, amikor a nagy dohánygyárak tudományos kutatásokat finanszíroztak annak bizonyítására, hogy a dohányzás nem is annyira káros az egészségre, mint hirdetik. *Vestbo* aggódik amiatt, hogy az ipar által befolyásolt tudomány érvényre juttatja az érveit, és az e-cigaretta ártalomcsökkentő eszközként állítja be. Nem szabad szem elől téveszteni azt, hogy az e-cigaretta ipar rengeteg szállal kötődik a klasszikus dohányiparhoz. Az ERS kongresszuson két szekció is (az e-cigaretta okozta tüdőkárosodások, illetve az e-cigaretta irányelvek kidolgozása) foglalkozik a témával. Az elektronikus nikotinbeviteli eszközök kapcsán nemrég megjelent munkacsoport-jelentés (*Eur Respir J* 2019; 53: 1801151) nem javasolja a társadalmi szintű ártalomcsökkentő stratégiákat a dohányzásról való leszokásra. Nincs bizonyíték arra, hogy hosszú távon az e-cigaretta biztonságosabbak, mint a hagyományosak, de jelenleg még az sem egyértelmű, hogy az e-cigaretta hogyan okoznak egészségkárosodást. „Az e-cigaretta által kínált leszokástámogatási potenciál egymás ellen fordítja a kutatókat és a klinikusokat, még akkor is, ha valójában ugyanazon az oldalon állnak” – mondta *Filippos Filippidis*, a londoni *Imperial College* munkatársa, aki az új dohány- és nikotintermékeket mutatta be. Egy évtizedek óta dohányzó ember válhat e-cigaretta ártalomcsökkentő eszközzé, mert az „jobb” neki. Az ő 16 éves gyermeke viszont nehezen fogja megérteni, hogy „az e-cigaretta megoldás lehet annak, aki évtizedek óta nem képes leszokni a dohányzásról, de szörnyű dolog annak a 16 évesnek, aki még soha nem dohányzott”. Bár a barikádnak ugyanazon az oldalán állunk, mégis szomorú látni, hogy a dohányzást ellenző közösség – köztük olyan szakemberek, akik egész életüket a dohányzás elleni küzdelemnek szentelték – most megosztottá váltak az e-cigaretta kérdésében. „Az e-cigaretta használó fiatalok súlyos megbetegedéséről és haláláról szóló legfrissebb hírek felrázták a tüdőgyógyászokat, és mindenki számára nyilvánvalóvá vált, hogy elővigyázatosnak kell lennünk” – mondta *Vestbo*. „Nem ismerjük a hosszú távú hatásokat, és valljuk be, épp **elég rosszul állunk a klasszikus dohányzás elleni küzdelemben, miért gondoljuk, hogy jobbak leszünk az e-cigaretta ellen**” – tette még hozzá.

Az USA-ban történt 53 köreset kapcsán kiderült, hogy az e-cigaretta elszívott tetrahidrokannabinol származékok okozhatták a hirtelen, csoportosan fellépő megbetegedést (*N Engl J Med* 2019 Sep 6. doi: 10.1056/NEJMoa1911614). Számos e-cigarettahoz köthető kórházi felvételt jelentettek az USA-ból, de Európában nem voltak hasonlóan nagy számban esetek. Ennek az is lehet az oka, hogy az európai országok mindegyike külön rögzíti az adatokat, és eltérnek a szabályozások. Minél előbb szükség lenne egy egységes szabályozásra és korlátozásra, mert minél tovább várnak ezzel a politikusok, annál több ideje marad az e-cigaretta iparnak arra, hogy elhitesse az emberekkel, hogy ez biztonságos módja a dohányzásról való leszokásnak. 2019 őszén India megtiltotta az e-cigaretta importját, ami merész politikai lépés egy olyan országban, ahol 106 millió dohányos él. Az USA-ban a fiatalok körében igen népszerű izesített e-cigarettaikat tiltja be egyre több állam. A fiatal amerikaiak körében igen elterjedt az e-cigaretta használata. 2017-ben a főiskolások 11,7%-a, 2018-ban már 20,8%-a szívott e-cigaretta, viszont 2017-ben a felnőtteknek csak 2,8%-a használt ilyen eszközt (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1276-1277). Az igaz, hogy az e-cigaretta segíthet letenni a klasszikus cigarettát, de a nikotinfüggőség továbbra is megmarad. Egy vizsgálatban az e-cigaretta és a nikotin-helyettesítő tapasz hatásosságát hasonlították össze. Kiderült, hogy egy év elteltével sokkal több résztvevőnek volt szüksége az e-cigaretta, mint a tapaszra (*N Engl J Med* 2019; 380: 629-637). Féltő, hogy azok, akik az e-cigarettaival szoktak le a dohányzásról, azok vegyes fogyasztók maradnak. Nem hirdethetjük az e-cigaretta leszokást támogató eszközként, amikor rendelkezésre állnak más, valóban működő leszokástámogató módszerek.



mint a fenntartó kezelésként adott kis dózisú budezonid plusz a szükség szerint adott gyors hatású hörgőtágító (*Lancet* 2019; 394: 919-928), és ez ugyancsak alátámasztja az új ajánlásban leírtakat. Ezeket az adatokat *Christina Baggott*, a wellingtoni *Medical Research Institute* munkatársa a madridi ERS kongresszuson is bemutatta.

Az új guideline javaslatai segíthetnek a tünetcsökkentő túlhasználat és a megelőző szer alulhasználat elkerülésében. Már ismertek a SYGMA1 [NCT02149199] és a SYGMA2 [NCT02224157] vizsgálatok eredményei is, és sokakban meglepetést keltett, hogy a budezonid/formoterol kezelés szignifikánsan jobbnak bizonyult. Az orvosoknak meg kell beszélniük az asztmás betegekkel, hogy milyen kezelési formát szeretnének választani. Inkább a mindennapos, rendszeres gyógyszerhasználatot szeretnék, vagy inkább csak akkor szeretnének gyógyszerhez nyúlni, ha tüneteik vannak.

„Mindenesetre indokolt az óvatosság, mert a hosszú hatású béta-agonisták



ICS nélküli használata asztmás betegeknél egyértelműen veszélyes, növeli a mortalitást, és egyre több evidencia van arra nézve is, hogy ugyanez mondható el a rövid hatású béta-agonisták ICS nélküli túlzott használatáról is” – mondta *Sebastian Johnston*, az *Imperial College London* munkatársa, aki ugyancsak ebből a témakörből mutatott be adatokat a kongresszuson. Az új GINA fontos előrelépést tesz annak érdekében, hogy a betegeknek ne is legyen lehetősége a rövid hatású hörgőtágító egyedüli használatára. „Biztonságossági megfontolásokból a béta-agonistákat helyettesíteni kellene az egy inhalációs eszközben adott béta-agonista/ICS kombinációkkal, és így a beteg nem is tudna béta-agonistát szippantani ugyanakkor adott szteroid nélkül, de ezt a megoldást egyelőre még nem mindenhol fogadják el fenntartások nélkül” – tette hozzá *Sebastian Johnston*.

European Respiratory Society (ERS) 2019 International Congress, 2019. szeptember 30.

ANTIBIOTIKUMOK ÉS CSILLÓSZŐRÖK

Primer ciliaris dyskinesia (PCD) esetén a betegek azithromycinnel végzett folyamatos fenntartó kezelése 50%-kal csökkenti az exacerbációk számát – derült ki a BESTCILIA vizsgálatból. „Ez egy heterogén kórkép, ami számos exacerbációval és alacsony légzésfunkciós értékekkel jár, és a betegek gyakran szorulnak antibiotikus kezelésre” - mondta *Helene Kobbarnagel*,

a Koppenhágai Egyetemi Kórház munkatársa. Munkacsoportjuk igazolta, hogy ezeknél a betegeknél előnyös a fenntartó kezelés azithromycinnel, és a madridi konferencián mutatták be az eredményeiket.

A PCD egy autoszomális recesszív módon öröklődő genetikai rendellenesség, gyakorisága az amerikai lakosság körében 1 : 16 000. „Meg vagyunk győződve arról, hogy a kórkép aluldiagnosztizált, mert sok más betegségével megegyeznek a tünetei” – mondta *Kobbarnagel*. A betegség a légutakban lévő csillószőrök mobilitását érinti, ezért a betegeknél gyakoriak a légúti infekciók. Az azithromycin egy makrolid antibiotikum, aminek gyulladáscsökkentő hatása is van, csak enyhe mellékhatásokat okoz, és nagyon hatékony számos infekció kezelésében. Mindezek fontos szempontok akkor, amikor gyermekeket és felnőtteket kell meggyőzni arról, hogy a gyógyszert hosszabb időn keresztül tartósan szedjék. Emellett a legújabb evidenciák arról szólnak, hogy az azithromycin a COPD akut exacerbációinak gyakoriságát is csökkenti, sőt még idiopátiás tüdőfibrózis esetén is hasznos lehet az adása. A kettős vak, randomizált BESTCILIA vizsgálatban 90 európai, 7 és 50 év közötti beteg vett részt, akiknél korábban igazolódott a PCD. Közülük 49-en kaptak – 40 kg testsúly alatt 250 mg, 40 kg testsúly felett 500 mg – azithromycint hetente 3 alkalommal 6 hónapon keresztül, 41 beteg pedig placebót kapott. A betegek állapotát 2 havonta ellenőrizték. 6 hónap elteltével már látszott, hogy az azithromycinnel kezelt csoport-



ban lényegesen ritkábbak az exacerbációk, mint a placebo csoportban (odds ratio [OR] 0,46; 95% konfidencia intervallum [CI] 0,27 – 0,80; $P = 0,006$), és köpetből is lényegesen kevesebb patogén baktériumot lehetett kimutatni (rate ratio 0,39; 95% CI 0,24 – 0,64; $P = 0,0002$). Emellett az azithromycinnel kezelt csoportban többen voltak exacerbáció mentesek, mint a placebo csoportban (60% vs 40%). „Az exacerbációk száma a felére csökkent, és sokkal több beteg számolt be a kezelték közül 0 exacerbációról, mint a placebo csoportban” – tette hozzá *Kobbernagel*. A kezeléssel az exacerbációig eltelt idő is megnőtt. A légzésfunkcióban, a halláskárosodás szintjében, a légzőszervi, az orrmelléküregi, a fül és a hallási tünetekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. „Meglepő volt számomra is, hogy ezekben a paraméterekben nem láttunk változást. Azt gondoltam volna, hogy fél év alatt az életminőségben lesz valami javulás” – mondta *Kobbernagel*. Ez a kezelési mód a betegek egy bizonyos csoportjában különösen hatékony lehet. Azonban nincs minden betegnek szüksége fenntartó antibiotikus kezelésre, ugyanis néhány PCD betegnek normális légzésfunkciója van, és nincs sok tünete. „Még nem ismert, hogy hatékony lesz-e a kezelés akkor, ha 6 hónapnál hosszabb ideig alkalmazzák” – tette hozzá *Kobbernagel*. További vizsgálatokra van szükség annak kiderítésére, hogy a 2 éves kezelés milyen eredménnyel jár. „Ez egy koncepció bizonyítására szolgáló vizsgálat, és további vizsgálatokra lesz szükség annak eldöntésére, hogy az antibiotikumok tartós

adása milyen hatású. Ez a kezelési mód hatékony lehet, ha 6 hónapon át alkalmazzák a téli időszakban, amikor az infekciók gyakoribbak, de ezután egy terápiás szünet jól jöhet ahhoz, hogy a mikrobiom normalizálja önmagát” – mondta *Tobias Welte*, a Hannoveri Orvosi Egyetem munkatársa. Az azithromycinnek különleges hatásspektruma van, és ebbe beletartozik bizonyos mértékű antivirális hatás is (befolyásolja a vírus kötődését a légúti hámfhoz), aminek a mechanizmusát a kutatók egyelőre még nem értik pontosan. A PCD-s betegeknél folyamatosan fennáll a légzésfunkció romlásának kockázata és a betegség prognózisa rossz; így ez a kezelési módszer egyértelmű előrelépésnek számít. „**A fenntartó antibiotikus kezelés csak akkor hatásos, ha folyamatosan zajlik**, ellenkező esetben a baktériumok újra szaporodni tudnak” – mondta *Kobbernagel*. A terápia megszakítása elősegíti a rezisztens törzsek kifejlődését. „Nem láttunk több rezisztens esetet az azithromycinnel kezelt csoportban, mint placebo esetén, bár még csak 40 beteg adatait dolgoztuk fel” – tette hozzá. Ha a PCD-s betegeknél ezt a kezelési módot választják, akkor folyamatosan ellenőrizni kell a köpetmintáikat a rezisztencia esetleges kifejlődése miatt, ami a kórház mikrobiológiai laborjának jelentős igénybe vételével járhat.

European Respiratory Society (ERS) 2019 International Congress, Abstract RCT5102, 2019. október 2.

Dr. Rónai Zoltán