

TÜDŐGYÓGYÁSZOK WASHINGTONBAN

Az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság (American Thoracic Society, ATS) 2023. május 19–24. között Washingtonban tartotta szokásos éves kongresszusát. Az idei konferencia globális fókuszát kibővítették, az előadók és a résztvevők a világ minden tájáról érkeztek, ami minden eddigénél nagyobb lehetőségeket kínált a hálózatépítésre és a tanulásra. Ennek egyik kulcsfontosságú eleme a Nemzetközi Résztvevők Központja volt, egy olyan helyszín, ahol a külföldi résztvevők konzultálhattak a saját országuk lakosságát érintő kérdésekről és kapcsolatokat építhettek. Sokan úgy érezték, hogy a pandémia idején a virtuális konferenciákkal az emberi kapcsolatok egy lényeges aspektusa elveszett, ezért a szervezők nagyon izgatottak voltak, hogy ismét személyesen rendezhették meg a konferenciát.

A nyitóünnepség *Stephen K. Klasko*, a Drexel Egyetem és a Dél-Floridai Egyetem volt dékánja, a Thomas Jefferson Egyetem korábbi elnöke, valamint az USF Health és a Jefferson Health vezérigazgatója vitaindító beszédével kezdődött. Downey az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság elmúlt évi eredményeiről és a jövő prioritásairól is beszámolt.

A nyitó plenáris ülésen részt vett *Timothy Caulfield*, a kanadai Alberta Egyetem jogász és tudománypolitikai szerzője és professzora. *Caulfield* kutatási érdeklődési köre az összejektől és a genetikától a kutatási etikáig és a közegészségügyi politikáig terjed, és számos népszerű tudományos sikerkönyv (*Gyógymód mindenre – Az egészséggel, fitnessszel és boldogsággal kapcsolatos torz üzenetek feloldása; Mindenben téved Gwyneth Paltrow? – Amikor a hírességek kultúrája és tudománya ütközik egymással; és Lazíts, a fenébe! – Használati útmutató a szorongás korához*) szerzője. További figyelemre méltó előadók közé tartozik *Horace DeLisser*, a Pennsylvanai Egyetem munkatársa, aki az idei ATS Diversity Forum főszereplője. Az idei Női Fórumot *Refloee Masekela*, a durbari (Dél-Afrika) KwaZulu Natal Egyetem és *Margareth Dalcolmo*, a Rio de Janeiro-i Oswaldo Cruz Alapítvány munkatársa vezette.

A résztvevők számos forrongó témát tárgyaltak meg, amelyek élénk vitákat váltottak ki, többek között az egészségügyi

ellátás különbségeiről és a legújabb technológia optimalizálásának módjairól. Az *Egészségügyi egyenlőség elérése a globális sürgősségi ellátásban: kihívások és innovációk* című szekció előadói olyan innovatív stratégiákat ismertettek, amelyek javítják az eredményeket alacsonyabb erőforrásokkal rendelkező környezetben is. Ez a multidiszciplináris ülés olyan alapvető témákat ölelt fel, amelyek relevánsak a sürgősségi ellátás iránt érdeklődő résztvevők számára világszerte.

Egy másik szekció, *Technológiák az agy és a test megmentésére: új beavatkozások a fájdalom, szorongás, delírium kezelésére és a mobilitás elősegítésére* címmel, az intenzív osztályokon előforduló kihívásokkal foglalkozott. A betegeknek fájdalmi vannak és szoronganak az alkalmazott eljárások, az invazív lélegeztetés és a kommunikációra való képtelenség miatt, és az előadók ezeket a témákat tárgyalták meg. Bemutatták azokat az innovatív klinikai ellátási formákat, amelyek az új technológiák alkalmazásával nem gyógyszeres módon kezelik a fájdalmat, a szorongást és a delíriumot. Ismertették a gépi tanulási megközelítéseket a betegértékeléshez és a beteggel való kommunikációhoz, a zenei alkalmazásokat a fájdalom, a szorongás és a delírium kezelésére, valamint egy internet alapú távgyógyászati kognitív és fizikai képzést az intenzív osztályos delírium túlélői számára.

Bárhon is tart valaki a szakmai karrierjében, az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság idei kongresszusa segítette a továbblépésben. Különösen fontos volt ebből a szempontból a rezidensek és az új társasági tagok számára rendezett egész napos továbbképzés, a Boot Camp („kiképzőtábor”), ahol a kiváló szakmai program mellett az esti happy hour nagyszerű hálózatépítési lehetőséget kínált a pályakezdő szakemberek számára.

Idén sem maradtak el a szokásosan „kihagyhatatlan” programok: a poszterbemutatók, köztük a népszerű RAPiD Abstract Poster Discussion szekciókkal, a Meet the Experts előadások és az olyan szimpóziumok, amelyek a felnőtt és gyermektüdőgyógyászat, valamint az alvásproblémák terén elért legújabb eredményeket mutatják be.



ENDOBONCHIÁLIS BILLENTYŰ EMPHYSEMÁBAN

Az egyirányú endobronchiális billentyűkkel kezelt emphysemás betegek légzésfunkciója egyértelműen javult 5 év után a kontrollokhoz képest, 174 beteg adatai alapján. *Gerard J. Criner és munkatársai* (Temple University, Philadelphia) az egyirányú endobronchiális billentyűk jótékony hatását tapasztalták súlyos emphysemában szenvedő betegeknél az EMPROVE-vizsgálatban, melynek az ötéves eredményeit az American Thoracic Society éves kongresszusának poszterszekciójában mutatták be.

Az EMPROVE-vizsgálat 12 hónapon keresztül zajló kezdeti szakaszában igazolták a légúti szeleprendszer (Spiration Valve System, SVS) biztonságosságát és hatékonyságát, azonban az SVS hosszú távú előnyeiről csak kevés adatunk van. A szelepet a hörgőrendszer kiválasztott szakaszán való használatra tervezték, és egy rugalmas, esernyővázhoz hasonló szerkezete van (lásd a jobb oldali képen), amely lehetővé teszi a levegő és a légúti váladék kiürülését a kezelt légutakból, miköz-

ben blokkolja a belélegzett levegő bejutását a tüdő emphysemás területeire.

Criner és munkatársai 172 beteget értékelték, akiket véletlenszerűen soroltak be az SVS kezelt csoportba (113 beteg) vagy kontrollcsoportba (59 beteg). A résztvevők állapotát 1, 3, 6 és 12 hónap múlva, majd 5 éven keresztül évente értékelték.

A hatékonyságot elsősorban a légzésfunkció (FEV₁) javulásával mérték. Öt év elteltével a FEV₁ értékek 0,1098 literrel voltak jobbak a kezelt csoportban (P < 0,001). A kezelt betegeknél és a kontrolloknál a kiindulási értékhez képest évi 0,044 literrel csökkent a FEV₁, ami szignifikáns különbség (P < 0,001). A betegség progressziójának egyenletes ütemét feltételezve, a kezelt csoport körülbelül 2,5 évnyi FEV₁ javulást ért el közvetlenül az SVS-kezelést követően, ami a kontrollokhoz képest megmaradt.

A súlyos nemkívánatos eseményeket 6 hónaptól 5 évig (352,7 betegév) értékelték a kezelt betegeknél, és 6 hónaptól 2 évig (72,9 betegév) a kontrolloknál. Összesen 210 súlyos nemkívánatos esemény fordult elő a kezelt csoportban és 35 a kontrolloknál, 0,60 és 0,48 arányban (P = 0,201). A kezelt és a kontrollcsoportban a leggyakoribb súlyos nemkívánatos esemény a COPD exacerbáció, a pneumothorax és a halál volt.

Az eredmények arra utalnak, hogy a súlyos emphysemában szenvedő betegeknél az egyirányú endobronchiális szelep elhelyezése után a szokásos kezeléshez képest tapasztalt FEV₁ javulás 5 év után is megmarad, és az eljárás biztonságossága is megfelelő.

Criner GJ, Reed M, Abu-Hijle M, et al. Long-term benefits of the Spiration® Valve System in emphysema patients: 5-year results from the EMPROVE Trial. American Thoracic Society 2023 International Conference. Washington DC, 2023. május 23. (Poster 723)



ANTI-EPIITHELIÁLIS CITOKINEK ASZTMÁBAN

Az anti-epitheliális eredetű citokinek (anti-EDC) alkalmazása csak korlátozott előnyökkel jár az alacsony eozinofil sejtszámmal rendelkező súlyos asztmás betegeknél, amint azt egy több mint 2000 beteg bevonásával végzett szisztematikus áttekintés adatai mutatják¹. Az anti-EDC számos típusát tanulmányozták vagy hagyták jóvá súlyos asztmás betegek kezelésére, azonban csak nagyon keveset tudunk nem 2-es típusú asztma esetén kifejtett hatásokról – mondta *Terence Ho*, a McMaster Egyetem (Hamilton, Ontario, Kanada) munkatársa. A metaanalízisre azért volt szükség, mert egyes klinikai vizsgálatok előnyöket mutatnak a 2-es típusú asztmás (T2) és a nem-T2-es asztmás betegek esetén egyaránt, azonban az eredményeket összehasonlító adatok korlátozottak. Ha valaki csak egy vizsgálat eredményeit nézné, azt gondolhatná, hogy az anti-EDC-k egyformán működnek minden súlyos asztmás betegnél – jegyezte meg *Ho*. Az American Thoracic Society kongresszusán ismertetett tanulmányban *Ho és munkatársai* 12 randomizált, kontrollált vizsgálatot elemeztek, amelyekben összesen 2391 betegnél alkalmaztak anti-EDC-ke². A vizsgálati populáció T2 és nem-T2 súlyos, nem kontrollált asztmás betegekből állt. A T2 asztmát ≥ 300 sejt/ μ L eozinofil sejtszámmal társuló, a nem-T2 asztmát pedig < 300 sejt/L eozinofil sejtszámmal társuló asztmaként definiálták. A kutatók a véletlenszerű hatások páronkénti elemzésének módszerét alkalmazták a különböző betegcsoportokban észlelt kimenetek értékelésére. A következő paramétereket vizsgálták: bármely okból bekövetkezett halálozás, asztma exacerbációs ráta (AER), FEV₁ változás, súlyos nemkívánatos események, az eozinofilek számának változása a vérben, a köpetben és/vagy a szubmukózában, frakcionált kilégtett nitrogén-monoxid (FeNO) szint és immunglobulin E (IgE) szint. Az anti-EDC-k mérsékelt bizonyossággal társultak a csökkent AER-hez T2 asztma esetén (kockázati arány [RR], 0,33), nem T2 asztmás betegeknél pedig alacsony bizonyosságú (RR, 0,59) volt ez a társulás. Az anti-EDC-k a T2 asztmás betegeknél szignifikáns összefüggésbe hozhatók a légzésfunkció (FEV₁) javulásával (átlagos különbség a nem-T2 asztmás betegekhez képest 218,5 ml vs. 68,8 ml). A vér eozinofil sejtszáma, az IgE szint és a FeNO szint hasonlóan csökkent mindkét betegcsoportban. A vizsgálat üzenete a klinikusok számára az, hogy ne feltételezzék, hogy az anti-EDC-k egyformán hatékonyak lesznek minden súlyos asztmás betegnél, és legyenek tekintettel az ilyen kezelésekkal kapcsolatos költségekre – mondta *Terence Ho*. Több kutatásra van szükség az anti-EDC-k nem-T2 asztmás betegeknél történő használatával kapcsolatban.

1. Su J, Pitre T, Desai K, et al. Anti-epithelial-derived cytokines for severe asthma: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(6): 1566-1576.

2. American Thoracic Society (ATS) 2023 International Conference. 2023. május 23.(Poster 709)

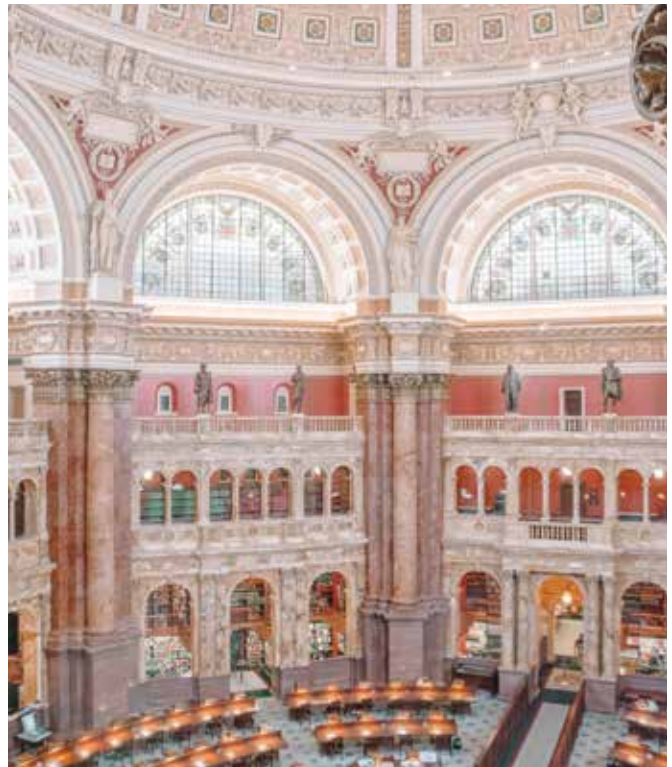


A DUPILUMAB ÉS A COPD EXACERBÁCIÓK

A dupilumab a placebohoz képest jelentősen, körülbelül 30%-kal csökkentette a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőttek exacerbációit, állapították meg közel 900 betegről nyert adatok alapján.

A COPD csökkent légzésfunkcióval és az exacerbációk fokozott kockázatával jár, az interleukin-5 ellenes biológiai szerekkel végzett korábbi vizsgálatok pedig *Surya Bhatt és munkatársai* (University of Alabama, Birmingham) szerint vegyes eredményeket hoztak. A dupilumab egy humán monoklonális antitest, amely az interleukin-4 és az interleukin-13 receptoraira hat, azokra, amelyek a 2-es típusú gyulladás létrejöttében fontos szereppel bírnak.

A BOREAS-vizsgálatban, amelynek eredményeit egyidejűleg jelentették meg a *New England Journal of Medicine*-ben¹ és mutatták be az American Thoracic Society nemzetközi kongresszusán Washingtonban², a kutatók 468 COPD-s betegnek kéthetente egyszer szubkután 300 mg dupilumabot, 471 betegnek pedig szubkután



placebót adtak. A betegek megfeleltek a 2-es típusú gyulladás kritériumainak (≥ 300 eozinofil sejt/mikroliter) és az exacerbációk fokozott kockázata állt fenn náluk az addig alkalmazott hármas kombinációs inhalációs kezelés mellett is. Életkoruk 40 és 80 év között volt (átlagéletkor 65 év), és legalább 12 hónapja orvos által diagnosztizált COPD-jük volt. Körülbelül kétharmaduk volt férfi és 84%-uk a kaukázusi rasszhoz tartozott. A vizsgált populáció összességében átlagosan 2,3 közepes vagy súlyos COPD exacerbációt észlelt az elmúlt évben, és 30%-uk a vizsgálat idején is dohányzott.

Az elsődleges végpont a COPD-exacerbációk évesített rátája volt: ez 0,78 volt a dupilumab-csoportban és 1,10 a placebo-csoportban (a kettő aránya 0,70, $P < 0,001$).

A másodlagos végpontok közé tartozott a prebronchodilatator FEV_1 változása. Ez a kiindulási értékről a 12. héten mérve szignifikánsan nagyobb volt a dupilumab-csoportban, mint a placebo-csoportban (átlag 0,160 L vs. 0,077 L, $P < 0,001$); ez a különbség az 52. héten mérve is megmaradt. Másodlagos végpont volt még két kérdőív eredménye (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ és Evaluating Respiratory Symptoms in COPD, E-RS: COPD), melyeknek a segítségével vizsgálták az életminőséget. Ezeken a méréseken az alacsonyabb pontszámok jobb életminőséget és kevésbé súlyos tüneteket jeleztek. Az SGRQ összpontszám 4 vagy több

ponttal javult a dupilumabbal kezelt betegek 51,5%-ánál és a placebóval kezelt betegek 43,1%-ánál, és a különbség a két csoport között a kiindulási értéktől az 52. hétig szignifikáns volt ($P = 0,002$), hasonlóképpen az E-RS kérdőív esetén is ($P = 0,001$). Figyelemre méltó, hogy a betegek már 4 héttel a kezelés megkezdése után javulást jelentettek az SGRQ-ban. Ezenkívül a ≥ 20 ppb frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO) értéket mutató betegek alcsoportjában 52 hét alatt a dupilumabbal szignifikánsan nagyobb (38%) exacerbáció-csökkenést értek el, mint placebóval ($P = 0,005$). Összességében a dupilumabbal kezelt betegek 77,4%-a, a placebóval kezelt betegek 76,0%-a számolt be nemkívánatos eseményről a vizsgálat során. A leggyakoribb a nasopharyngitis, a felső légúti fertőzés és a fejfájás volt, ezek mindkét csoportban a betegek körülbelül 6–10%-ánál fordultak elő. Súlyos nemkívánatos események a dupilumabbal kezelt betegek 13,6%-ánál, a placebóval kezelt betegek 15,5%-ánál, halált okozó nemkívánatos események pedig a dupilumabbal és a placebóval kezelt betegek 1,5%-ánál, illetve 1,7%-ánál fordultak elő. A vizsgálatban a dupilumabbal elért állapotjavulás megerősíti az interleukin-4 vagy az interleukin-13 (vagy mindkettő) kórélettani jelentőségét a COPD-s betegek 2-es típusú gyulladással szubpopulációjában, amely legalább olyan fontos, mint az interleukin-5 és az eozino-



filek szerepe. Az interleukin-4 és interleukin-13 útvonalak gátlásával a dupilumab hozzájárulhat a kehelysejt-hiperplázia és a váladéktermelés csökkentéséhez, valamint a légúti remodelling leállításához.

Ez a vizsgálat igazolta, hogy a dupilumab hatással lehet az exacerbációk és a légzésfunkciós hanyatlás ördögi körére a 2-es típusú gyulladással járó, nem kontrollált COPD esetén, és ezeknél a betegeknél jelentősen javítja a légúti tüneteket. A dupilumab hozzájárult az életminőség javulásához is, ami sok esetben ugyanolyan fontos a betegek számára, mint a könnyebb légzés.

Az eredmények értékét azonban több tényező is csökkenti. A vizsgálat a COVID-19 világjárvány idején zaj-

lott, amikor a karantén miatt csökkent a betegek levegőszennyezésnek való kitettsége, illetve javult az adherenciájuk, ami önmagában is hozzájárulhatott az állapotromlások számának csökkenéséhez. Meg kell említeni még az afroamerikai betegek alulreprezentáltságát, valamint azt, hogy a betegeket nem osztották alcsoportokba dohányzási státuszuk szerint. Az eredmények mindennek ellenére konzisztensek voltak több COPD-végpont esetében és alátámasztják, hogy a dupilumab biztonságos és hatékonyan javítja a COPD-s betegek állapotát és életminőségét. Folyamatban van egy másik fázis 3 vizsgálat is, melyben a dupilumab COPD exacerbációkra kifejtett hatását elemzik, amelynek az eredményei 2024-ben várhatók. A dupilumab jelenleg 6 hónapos és idősebb, közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitiszben szenvedő egyének, valamint 6 éves vagy idősebb, közepesen súlyos eozinofil vagy orális szteroid-dependens asztmában szenvedő egyének számára javasolt, akiknek az állapota más gyógyszerekkel nem kontrollálható. Emellett adható még 18 éves és idősebb felnőtteknek az orrpolipokkal járó krónikus rhinosinusitis kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt, valamint eozinofil sejtcsőgyulladás kezelésére felnőtteknek és 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek. A dupilumab COPD kezelésére jelenleg nem javallott. ■

1. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med* 2023; 389: 205-214.

2. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. American Thoracic Society 2023 International Conference. Washington DC, 2023. május 21. (A6817)

Dr. Rónai Zoltán

