A bronchiectasia ellátása felnőttekben: a tudomány állása és a jövő irányai

Choi H, McShane PJ, Aliberti S, et al.
Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions
European Respiratory Journal 2024; 63(6): 2400518; DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00518-2024

A bronchiectasiát radiológiailag a hörgők permanens tágulata, klinikailag köhögés, köpet produkció és visszatérő mellkasi infekciók jellemzik. Gyakorisága nő, 2003 és 2013 között 40%-kal emelkedett a prevalenciája, ami 500/100 000 lakosnak felel meg. A gyakoriság növekedése részben az orvosok nagyobb odafigyelésének, részben a mellkasi CT vizsgálatok elterjedésének az eredménye. A betegség magas egészségügyi kiadással és megnövekedett mortalitással jár. A fokozott figyelem következtében multinacionális, multicentrikus, prospektív kohorsz vizsgálatok zajlanak. A transzlációs kutatások segítenek megérteni a légúti gyulladást, a mukociliáris clearancet és a mikrobiomot. Randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok adnak magasabb szintű evidenciát a betegség klinikai menedzseléséhez.

A BRONCHIECTASIA PATOFIZIOLÓGIÁJA ÉS A TERÁPIA CÉLJAI

A betegséget tradicionálisan ördögi körforgással magyarázzák. Károsodott mukociliáris clearance-szel jár a dilatált bronchusokban, ami a légúti szekréció akkumulációjával kedvező környezetet teremt a krónikus bakteriális infekció számára. Az infekció gyulladásos választ triggerel, ami abnormális légúti remodellinget és strukturális károsodást okoz. Ha ez a folyamat lépcsőzetes, akkor a három alapvető komponens (abnormális mucus, krónikus infekció, gyulladás) bármelyikébe beavatkozva meg tudjuk szakítani az ördögi kört. Sajnos a klinikumban ezek a stratégiák rendszerint nem működnek.

Ezek ismeretében javasoltak egy ördögi kör modellt, melyben komplex interakciók zajlanak a bronchiectasia komponensei között. A *Pseudomonas aeruginosa* nemcsak neutrofil gyulladást okoz, hanem citokinek révén befolyásolja a mukociliáris clearance-t is. A betegség gyulladásos természetű, ami a pro- és anti-inflammatorikus szignálok egyensúlyának felbomlásával, következményesen sok gyulladásos sejt rekrutálásával jár, és ez a gyulladás önmagát fokozó ciklusához vezet.

A kezelés célja a légúti váladék clearance-ének fokozása, a gyulladás csökkentése és az infekció hatásának megelőzése vagy csökkentése. A sikeres kezelés mérsékeli a tüdő károsodását, redukálja a légáramlás korlátozását, javítja a terhelési kapacitást és csökkenti az exacerbációkat. A betegség elején meg kell ítélni a tünetek súlyosságát, az exacerbációk gyakoriságát, a légzésfunkciót, a mikrobiológiát, beleértve a baktérium, mycobacterium, illetve gomba tenyésztést. Ezek és a komorbiditások alapján meg lehet határozni a „Bronchiectasis Severity Index”-et, a súlyosság mértékét, ami a terápia alapja lehet.

A BETEGSÉG OKÁNAK MEGHATÁROZÁSA ÉS TERÁPIÁJA

Az elsődleges ok és a kezelés is változó. A nem tuberkulotikus mycobacteriosis (NTM), az ABPA (allergiás bronchopulmonális aspergillosis), az elsődleges és a másodlagos immunhiány és az alfa-1-antitripszin hiány jó példái a specifikus terápiának. Rheumatoid arthritis és primer ciliáris dyskinesia (PCD) a betegség súlyosságára irányítja a figyelmet. Jóllehet a PCD-nek nincs konkrét terápiája, mégis az ismerete felhívja a figyelmet az in-

tenzívebb légúti clearance fontosságára, a felső légutak kezelésére, a fertilitás konzultációjára és a szív állapotának vizsgálatára. Felnőttkorban ritkán kerül felismerésre a cystás fibrosis, a hatékony modulátor terápia birtokában azonban törekedni kell a kórismézésére. Az európai multicenter kohorsz tanulmány szerint a bronchiectasia oka 38%-ban ismeretlen marad.

A következő lépés a kezelhető célpont meghatározása: a károsodott mukociliáris clearance, a gyulladás és az infekció megcélzása.

A szerzők táblázatban mutatják be az egyes kezelhető alapbetegségekkel kapcsolatos eljárásokat. NTM esetében alátámasztja a diagnózist, ha a sputumból ≥2 különböző alkalommal ugyanaz a kórokozó tenyészik ki, vagy egyszer pozitív a bronchoszkópos mosás vagy lavage, vagy pozitív a szövettani vizsgálat plusz az NTM tenyésztés (vagy ≥1 köpetből vagy hörgőmosó folyadékból pozitív tenyésztés). A kezelést az érvényes ajánlások (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 clinical practice guidelines) mentén javasolják. Ennek része többek között, hogy a köpettenyésztés negatívvá válása után további 12 hónapig kombinált antibiotikumot kell adni. Az ABPA-ra vonatokozóan a szérum össz-IgE, az *Aspergillus* specifikus IgG és IgE teszt (vagy *Aspergillus*-ra pozitív bőrteszt) szükséges a diagnózishoz. Ilyenkor kortikoszteroid adása és gombaellenes kezelés javasolt. Az immunhiány az IgA, IgM, IgG és a szérum IgG alcsoportok mérésével, a perifériás vér lymphocyta alcsoportjainak (beleértve a B, a T és az NK sejteket) meghatározásával, valamint a Pneumococcus vakcinára adott IgG válasszal vizsgálható. A kezelése immunglobulin pótlás. Alfa-1-antitripszin (A1AT) hiány gyanúja esetén A1AT szint mérés és genetikai vizsgálat szükséges. Terápiája az A1AT termelés fokozása i.v. készítménnyel.

Károsodott mukociliáris clearance

A mucus abnormalitása miatt rendkívül fontos a légutak tisztítása. Bronchiectasiában a mucusnak nagyobb a mucin tartalma (MUC5B és MUC5AC), fokozott az ozmotikus nyomása, a viszkozitása, megnőtt az elaszticitása és nagyobb a szilárdsága. A mucin a hörgőfalban hypoxiát okoz, ezzel növeli a gyulladást.

A légutak tisztítására törekvő különböző technikák javítják a betegek állapotát, az életminőségüket. A technikák közül egyénre szabottan javasolt választani.

Inhalációs hiperozmoláris anyagok és mukolitikumok

Orális mukolitikumok és porlasztott hiperozmoláris oldatok jönnek szóba. Hosszú távon az izotóniás sóoldat inhalációja is eredményes lehet az exacerbációk, az életminőség, a köpetkolonizáció és a FEV_1 tekintetében, ha valaki nem tolerálja a hiperozmoláris inhalációt.

Pulmonális rehabilitáció és terhelési tolerancia

Több pozitív klinikai vizsgálat után megállapítható, hogy a fizikai gyakorlatok megnövelik a terhelési kapacitást, javítják az életminőséget és csökkentik az exacerbációk gyakoriságát. A gyakorlatokat folyamatosan csinálni kell ahhoz, hogy hosszú távú előnnyel járjanak.

Bakteriális infekció

A rövid és tartós antibiotikum kezelés hasznosságát alátámasztja az, hogy (1) a magas légúti bakteriális jelenlét korrelál a légúti és a szisztémás gyulladással és növeli az exacerbációk számát; (2) az antibiotikum kezeléssel csökken a bakteriális terhelés, a légúti és a szisztémás gyulladás. A patogének közül kiemelt jelentősége van a *Pseudomonas aeruginosa* infekciónak. Egyéb baktériumok szerepét is vizsgálták, így például a *Stenotrophomonas maltophilia* infekciót, mely esetében több az exacerbáció és megnő a mortalitás. Ugyancsak gyakoribb exacerbációval, romló légzésfunkcióval jár a *Staphylococcus aureus* infekció. A legrosszabb hatással a *Pseudomonas aeruginosa* és az egyéb Gram negatív kórokozók járnak.

Új módszerek a bakteriális infekciók kimutatására

Mikrobiom tanulmányok: 16S rRNA génszekvenálással sokkal érzékenyebben kimutatható a mikróbák diverzitása és mennyisége, mint a hagyományos mikrobiológiai módszerekkel. Az ezzel foglalkozó tanulmányban kimutatták, hogy a *Pseudomonas aeruginosa* által dominált mikrobiom profil esetén sokkal magasabb volt a halálozás kockázata és gyakoribbak voltak az exacerbációk. A csökkent mikrobiom diverzitás alacsonyabb FEV_1 értékkel és súlyosabb tünetekkel járt.

Eradikáció

Az újonnan igazolt *Pseudomonas aeruginosa* eradikációjára kell törekedni. Megfelelő antibiotikus kezelés mellett a 12. hónapban a baktérium mentesség 40%. A kezelés eredményesebb, ha a szisztémás antibiotikum

adása mellett inhalációban is adnak antibiotikumot (48 vs. 27%-os eradikációs arány). Ma a kombinált kezelési mód a rutin, az eradikációs idő 3 héttől 3 hónapig terjed.

Inhalációs antibiotikumok

Táblázatban foglalják össze az inhalációban adott ciprofloxacin, tobramycin, colistin, aztreonam és gentamycin hatásait. Számos klinikai vizsgálatban próbálták ki ezeket a szereket, meglehetősen ellentmondásos eredményekkel. Például az inhalációban adott tobramycint egy korai fázis-2 vizsgálatban – bár a *Pseudomonas aeruginosa* mennyiségét jelentősen csökkentette – a betegek rosszul tolerálták és az alkalmazása mellett csökkent a FEV_1 érték. A PROMISE vizsgálatban inhalációs colistint kaptak a betegek. A vizsgálat PROMISE-I részében a kezelés szignifikáns javulással járt, a PROMISE-II részét a koronavírus-járvány miatt fel kellett függeszteni[1].

Az ellentmondásos klinikai vizsgálatokat azzal magyarázzák, hogy vagy a betegek szelekciója volt eltérő, vagy a statisztikai módszerek. Több esetben a fázis-3 vizsgálatok nem erősítették meg a kezdeti biztató eredményeket. A szerzők a közelmúlt 20 vizsgálatában részt vevő 3 468 beteg esetében végeztek metaanalízist[2]. Általában elmondható volt, hogy ezek a kezelések csökkentették az exacerbációkat, még kifejezettebben a súlyos exacerbációkat és javították a tüneteket. Azonban az inhalációs alkalmazási mód és idő a betegek számára megterhelő lehet, és nem szabad elfeledkezni az antibiotikum-rezisztencia veszélyéről sem. A felmérések szerint a betegek 8-9%-a alkalmazza ezeket a kezeléseket. Szükség lenne klinikai paraméterekre és/vagy biomarkerekre ahhoz, hogy a megfelelő betegek részesüljenek a megfelelő terápiás modalitásokban.

Légúti gyulladás

Az újabban alkalmazott molekuláris technikák mélyebb betekintést adtak a betegségben zajló gyulladásba. 381 bronchiectasiás betegnél a köpet neutrofil elasztáz vizsgálata azt mutatta, hogy akut exacerbációban az enzim mennyisége megnő, ami egy háromféves követési periódusban gyakoribb exacerbációkkal társult[3]. Mivel a bronchiectasia patofiziológiájában a neutrofil gyulladás meghatározó szerepet játszik, racionális lépés a neutrofil gyulladást közvetlenül megcélzó új gyógyszerféleség, a cathepsin C (dipeptidyl peptidase-1, DPP1) inhibitor klinikai vizsgálata[4]. Amennyiben ez a szer bekerül a klinikai gyakorlatba, akkor neutrofil elasztáz vizsgálatra lesz szükség.

Tartós makrolid terápia

Hatékonyan csökkenti az exacerbációkat bronchiectasiában, a hatékonysága összefügg a gyulladásellenes tulajdonságával is. A gyakran exacerbálóknál és az inhalációs antibiotikum kezelésre nem reagáló krónikus *Pseudomonas aeruginosa* infekciók esetén ajánlott. Alkalmazásával kapcsolatban a legnagyobb aggodalom a mikrobiom befolyásolása, de figyelni kell a gasztrointesztinális mellékhatásokra, a QT intervallum változásra, az NTM rezisztenciára és az esetleges halláskárosító mellékhatásra is. A kezelés megkezdése előtt EKG-ra és köpet Mycobacterium tenyésztésre van szükség.

Inhalációs kortikoszteroid és 2-es típusú gyulladásra ható biológiai terápia

Újabban leírták az „eozinofil bronchiectasiát" (2-es típusú citokinek a köpetben, a vér eozinofil sejtszám ≥300/µl), ami az összes bronchiectasia kb. 20%-a. Ebben az esetben indokolt az inhalációs kortikoszteroid adása, ami egyébként csak a kísérő betegségként fennálló asztma vagy ABPA esetén javasolt. Rendszerint neutrofil gyulladás is jelen van, ami fontos szempont a terápia választásnál. Az eozinofil bronchiectasia szubtípus alapján felmerül a kérdés, hogy hatásos lehet-e ilyenkor az anti-Th2 biológiai terápia. Ebben a tekintetben vannak pozitív megfigyelések, de a guideline-ok egyelőre csak az inhalációs kortikoszteroid adását javasolják.

Hörgőtágítók

Az EMBARC regiszterben szereplő 16 963 beteg felében a FEV_1<80%. Légúti szűkületet a betegek 35%-ánál mutattak ki. A súlyos dyspnoe mögött gyakori volt a reverzibilis légcsapdaképződés, ami normális spirometria esetén is pozitívan reagált hörgőtágítóra. Ezért a guideline-ok szignifikáns nehézlégzés esetén javasolják a hörgőtágítók adását.

Az exacerbáció kezelése

Gyakori exacerbáció esetén a betegek halálozása megduplázódik. Az exacerbáció definíciója: (a) három vagy

több kulcstünet rosszabbodása legalább 48 órán át; (b) a klinikus megítélése szerint a terápián változtatni szükséges. A kulcstünetek: köhögés; a köpet mennyisége és/vagy konzisztenciája változik; purulens sputum; nehézlégzés és/vagy csökkent terhelési tolerancia; fáradékonyság és/vagy gyengeség; vérköpés. A klinikus megítélése szerinti terápia változtatás rendszerint antibiotikum adását jelenti.

Az exacerbáció antibiotikus kezelése

Az antibiotikum adás időtartama rendszerint 14 nap. Súlyosnak ítélt az exacerbáció, ha kórházban vagy otthon i.v. antibiotikum adása szükséges, az ambuláns kezelés mérsékelt exacerbációnak minősül. Szisztémás kortikoszteroid asztma vagy COPD hiányában nem javasolt. Lehetséges olyan helyzet, amikor az exacerbáció nem igényel antibiotikus kezelést (negatív mikrobiológiai lelet), ilyenkor önmagában intenzív légúti clearance javasolt.

KITEKINTÉS A JÖVŐBE: ÚJ TERÁPIA, ZAJLÓ KLINIKAI VIZSGÁLATOK, PRECÍZIÓS MEDICINA

A neutrofil elasztáz és más neutrofil szerin proteázok gyulladásban játszott szerepére tekintettel a cathepsin C/DPP1 ellen inhibitorokat fejlesztettek ki, kipróbálásuk már előrehaladott stádiumban van. A WILLOW fázis-2 vizsgálatban a brensocatib (orális reverzibilis DPP1 inhibitor) 10 mg-os dózisban a következő exacerbációig eltelt idő növelésével teljesítette az elsődleges végpontot. Jelenleg már a fázis-3 vizsgálat zajlik.

A bronchiectasia egy heterogén betegség, ezért nem alkalmazható minden esetre ugyanaz a kezelés („one fits all"). Példaként említik, hogy mind az inhalált mannitol, mind az inhalált aztreonam klinikai vizsgálatban negatív eredményt adott, azonban post hoc analízisben rátaláltak a betegeknek egy olyan alcsoportjára, ahol ezek a szerek előnnyel jártak. További vizsgálódással egyéb csoportok is kiderülhetnek, akiknél megtalálhatják a kezelhető jellemvonást („treatable trait"), illetve azt a feno- vagy endotípust, melyben bizonyos terápiák előnyösek lehetnek. Ilyen fenotípusok azok, akiknél vagy a fokozott váladéktermelés, vagy a krónikus bakteriális infekció vagy a gyulladás áll előtérben.

A szerzők táblázatban mutatják be az öt jelenleg alkalmazott kezelést, és további öt pontban az új kezeléseket és a betegség új értelmezését. Utóbbiak: (a) széles spektrumú antibiotikumok helyett a mikrobiom modifikálása; (b) új terápiák a neutrofil gyulladás kezelésére; (c) genetikai vizsgálatok, melyekkel az idiopátiás csoportban több ok derülne ki és ezekre új célzott terápiát lehetne alkalmazni; (d) molekuláris endotipizálás, proteomika, transzkriptomika, mikrobiom vizsgálatok az új biomarkerek és terápiás célpontok meghatározására; (e) a korai bronchiectasia, így például a primer ciliáris dyskinesia korai szakaszának tanulmányozása.

KONKLÚZIÓ

A bronchiectasia alapvető kezelésének célja a tüneti teher csökkentése, az életminőség javítása, az exacerbációk mérséklése és a progresszió lassítása. Az utóbbi időben sokat javult a betegség patofiziológiai mechanizmusának a megértése és példa nélküli számban történnek klinikai vizsgálatok. Elérhető közelségbe került a precíziós medicina koncepciója. A bronchiectasiában szenvedő betegek számára a jövő ígéretes. ■

VÁLOGATÁS AZ IRODALMI HIVATKOZÁSOKBÓL

1. Haworth CS, Shteinberg M, Winthrop K, et al. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and Pseudomonas aeruginosa infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respir Med* 2024; 12(10): 787-798.

2. Cordeiro R, Choi H, Haworth CS, et al. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: updated systematic review and meta-analysis. *Chest* 2024; 166(1): 61-80.

3. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1384-1393.

4. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med* 2020; 383: 2127-2137.

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék
Pécs