A krónikus obstruktív tüdőbetegség NÉHÁNY ÚJDONSÁGA 2024-BEN

Dr. Nagy László Béla

Jelen összefoglaló közlemény a krónikus obstruktív tüdőbetegségről (COPD) 2024-ben megjelent új információkat tekinti át. Nem vállalkozik arra, hogy teljességre törekedjen: a válogatás szubjektív, a szerző érdeklődése és megítélése befolyásolta.

PREVALENCIA

Minden preventív erőfeszítés és terápiás haladás ellenére a COPD ma is a világ egyik vezető haláloka és egyik legnagyobb egészségügyi és gazdasági terhe. A jelenlegi globális prevalenciára vonatkozó adatok az eltérő diagnosztikus kritériumok, források, módszerek miatt nem teljesen pontosak. Az viszont egyértelmű, hogy a prevalencia alakulásának prognosztizálása nagyon fontos az egészségügyi intézkedések és forrás allokációk, valamint a gazdasági terhek becslése és tervezése szempontjából. Erre tett kísérletet 2024-ben egy vizsgálat a korábbi adatokból kiindulva egy random-hatás metaanalízis modell segítségével, figyelembe véve a prognosztizálható trendeket a világ népességében, a demográfiai adatokban, a környezetszennyezésben, a dohányzásban, a gazdasági fejlődésben és az egészségügyi intézkedésekben[1]. Az eredmény szerint a globális prevalencia a 2020-as 10,6%-ról 9,5%-ra csökken (a növekvő népesség miatt természetesen az esetszám mégis nagyobb lesz). Ezen belül a férfiak körében a prevalencia 13,4%-ról 10,6%-ra csökken, de a nők körében 7,8%-ról 8,3%-ra nő. Ugyanakkor regionális átrendeződés következik be, amennyiben a 2020-as vezető Észak-Amerika 16,8%-ról 13,3%-ra csökken. A vezető helyet a szubszaharai Afrika foglalja el 15,5%-os prevalenciával, majd ezt fogja követni Kelet-Ázsia és a Csendes-Óceáni térség, a harmadik helyre Dél-Ázsia kerül.

PATOGENEZIS

A COPD kialakulását genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása determinálja. Jelenleg több száz olyan génvariáns ismert, amely kisebb-nagyobb mértékben összefügg a COPD kialakulásával. Egy-egy ilyen variáns hatása önmagában kismértékű, inkább a poligénes hálózatok a meghatározóak. Ezt próbálták megközelíteni a poligénes rizikó pontszámmal[2]. A felnőtt COPD-sek körében történt eddigi legnagyobb (n=257 811) teljes genom-asszociációs vizsgálat alapján 82 asszociációból létesítettek egy súlyozott poligénes rizikó pontszámot, amit aztán teszteltek a spirográfiás értékek vonatkozásában. Kiderült, hogy a magasabb pontszám összefügg a gyermekkori alacsonyabb légzésfunkciós értékekkel és a 41–50 éves életkorban mért értékekkel. Tehát képes azonosítani azt a FEV_1 pályaívet, melynél a légzésfunkció alacsonyabb értékről indul és fiatal felnőttkorban is alacsonyabb, de ezt követően a csökkenés megfelel az átlagosnak, nem gyorsult.

Légúti omics-ok

Egyre több adat van a különböző „omics"-okra vonatkozóan. Hálózati elemzéssel számítják ki ezek korrelációját a COPD különböző jellemzőivel és határozzák meg a korreláció számszerű mértékét. Eddig nem történt meg a tüdőszövet többrétegű omics hálózati elemzése, azaz a különböző omics-ok integrálása egy hálózatba. Mellkasi műtét kapcsán vettek COPD-s betegekből tüdőszövet mintákat, és ezekből mRNS, mikroRNS és methiloma profilozást végeztek[3]. Molekulárisan eltérő mintákat találtak, melyek összefüggtek a klinikai jellemzőkkel, például a FEV_1 értékkel és a vér eozinofiliával. Ezek alapján öt betegcsoportot különítettek el. Közülük kettőben alacsony FEV_1 és emfizéma állt fenn,

de molekulárisan különböztek. Az egyikben a szekretoros és a ciliáris sejtek downregulációja, valamint B- és T-sejtekre jellemző receptorok és transzkripciós faktorok voltak jellemzőek. Végül a térbeli transzkriptomikát alkalmazva meghatározták a kislégutakban észlelhető eltéréseket, a T/B sejtes kemokinek fokozott aktivitását és a bakteriális válasz gének fokozott expresszióját.

Ezek alapján hasonlóan alacsony FEV_1-értékkel és emfizémával a betegeknek molekulárisan eltérő kislégúti és immunválasz mintázatuk lehet, ami azt jelzi, hogy a különböző endotípusok hasonló klinikai megjelenéshez vezethetnek.

Légúti mikrobiom

Ismert, hogy a légúti mikrobiom COPD-ben megváltozik és ez összefügg a prognózissal. A vizsgálatok többsége azonban előrehaladott stádiumban, illetve exacerbációban történt, és csak kevés az adat van a kezdetről. A SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures of COPD Study) kohorsz betegeinél indukált köpetből ezt nézték meg[4].

A köpet DNS-ből 877 betegnél végeztek 16S riboszóma RNS gén szekvenálást, majd összevetették a kezdeti mikrobiom összetételt a klinikai, radiológiai és mukociliáris markerekkel, továbbá figyelték a légzésfunkció longitudinális alakulását (stabil, javult, romlott, gyorsan csökkent). Kiinduláskor – amint az már korábban is ismert volt – az α-diverzitás korrelált a légzésfunkcióval (FEV_1 ,$FEF_{25-75\%}$), a CAT pontszámmal és az SGRQ életminőség pontszámmal.

Nagyobb diverzitás mellett kedvezőbbek voltak a paraméterek, a kisebb diverzitás rosszabb állapottal járt együtt. Ezen belül specifikus baktériumokkal is volt asszociáció. Jobb légzésfunkcióval társult az *Alloprevotella*, az *Orivabacterium* és a *Veillonella* fajok, rosszabb légzésfunkcióval társult a *Streptococcus*, az *Actinobacillus* és az *Actinomyces* genus jelenléte. A *Streptococcus* jelenléte összefüggött a magasabb MUC5AC/MUC5B aránnyal. A longitudinális alakulással való összefüggést először ennek a közleménynek a szerzői vizsgálták meg. A stabil vagy javuló trend mellett viszonylag több volt a *Prevotella*, a *Leptotrichia* és a *Neisseria* genus, a gyorsan csökkenő légzésfunkciós értékeket mutató csoportban viszont a *Streptococcus* genus fajai voltak többségben. Ezek szerint a kiindulási mikrobiomból következtetni lehet a légzésfunkció hosszú távú alakulására.

Az exacerbáció mikrobiomjával több korábbi vizsgálat is foglalkozott, azonban a stabil állapot és az exacerbáció mikrobiológiai összefüggéseivel kevés. A stabil állapot mikrobiomja nemcsak a légzésfunkciós trenddel függ össze, hanem a jövőbeli exacerbációkkal is. Longitudinális esetkontroll vizsgálatban hasonlítottak össze 41 gyakran és 40 ritkán exacerbáló beteget (az anamnézis alapján megállapítva). Kiinduláskor és két hónap múlva vettek mintát az orrüregből, a szájüregből és a köpetből. 16S rRNS génvizsgálat mellett V4 szekvenálást is végeztek. A gyakran exacerbálóknál szignifikánsan kisebb volt az α-diverzitás, ami stabilnak mutatkozott a második mintavételkor is. A csökkent diverzitás mellett pedig magasabb volt a köpetben a gyulladás, melyet az IL-6 és IL-8 szint mutatott[5].

Látható, hogy a mikrobiom és a COPD progressziója között összefüggés van. Az is ismert, hogy a progreszszió összefügg a légúti váladék összetételével: COPD-ben emelkedett a MUC5AC és a MUC5B szintje. Viszont eddig nem publikáltak vizsgálatot e két tényező integrált alakulásáról.

A London kohorszban összehasonlították a gyors FEV_1 csökkenést mutató és a FEV_1 csökkenést nem mutató alcsoportot. Spontán ürített köpetből nézték a légúti váladék biofizikai és biokémiai tulajdonságait, illetve párhuzamosan a mikrobiótát kiinduláskor és a követési idő után[6]. A stabil csoporthoz viszonyítva a gyors FEV_1 csökkenést mutatóknál eleve magasabb volt az összmucin tartalom, a MUC5AC és a MUC5B szint, valamint a MUC5AC/MUC5B aránya. A követés során ez tovább nőtt, míg a stabil csoportban nem változott. Ezen túlmenően a gyorsan progrediálóknál a légúti váladék a viszkózusból az elasztikus felé tolódott.

A mikróba összetétel α- és β-diverzitása a csoportokon belül stabil maradt. Ellenben a gyors FEV_1 csökkenést mutató csoportot az *Achromobacter*, a *Klebsiella* és a *Bordetella* genus fajai jellemezték, míg a nem romló csoportban a domináns a *Gemella* és a *Veillonella* volt. Ha együttesen nézték a nyákot és a mikróbákat, akkor a gyorsan romló csoport megkülönböztető tulajdonsága az *Achromobacter* és a *Klebsiella* törzsek dominanciája volt.

A nyák és a mikrobiom kombinációjával a két csoport jól elkülöníthető volt. A magyarázat elve érthető, mivel a baktériumok összetétele függ a légúti váladék összetételétől és vice versa.

DIAGNOSZTIKA

Légzésfunkció

Évtizedek óta tanulmányozzák a FEV_1 longitudinális alakulásának, pályagörbéjének és a COPD-nek a kapcsolatát. Most a FEV_1/FVC változásának és a légzőszervi tünetek felléptének összefüggését nézték meg[7]. A gyorsult csökkenés 47–64 éves korban akkor is együtt járt sípolással és bronchitisszel, ha a progresszió nem érte el a FEV_1/FVC jelenlegi, COPD-re diagnosztikus értékét.

A diffúzió vizsgálata a napi gyakorlatban nem tölti be azt a szerepet, amit a mai hordozható készülékek birtokában betölthetne. Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban négy COPD-s betegcsoportot (összesen 597 beteget) hasonlítottak össze. A CT-n vizuálisan megállapított emfizéma és a DL_{CO} alapján osztották be a betegeket a következő négy csoport valamelyikébe: (1) nincs emfizéma és nincs diffúzió zavar; (2) nincs emfizéma, de csökkent a diffúzió; (3) emfizéma mellett nincs diffúzió zavar; (4) emfizéma csökkent diffúzióval. Az ötéves követés során kiderült, hogy a középsúlyos vagy súlyos exacerbációra a legnagyobb rizikót a diffúziós zavarral járó emfizéma jelenti. Azonban a súlyos exacerbációra a károsodott diffúzió önmagában is rizikótényező, de az emfizéma önmagában nem. A diffúziós zavar súlyosságával emelkedik a középsúlyostól súlyosig terjedő exacerbációk száma (rizikó hányados 1,52). Ez az exacerbáció független biomarkerének bizonyult. A korábbi vizsgálatokhoz képest ebben a vizsgálatban a betegeket kategorizálták és ez további bepillantást enged a COPD funkcionális heterogenitásába[8].

Utólagos adatfeldolgozással egy hároméves időszakban 2 793 betegnél összehasonlították a DL_{CO} és a hospitalizációk összefüggését. 368 beteg (13%) szorult kórházi kezelésre exacerbáció miatt. Minden 10%-os DL_{CO} csökkenés 10%-kal növelte a hospitalizáció kockázatát. A diffúziós kapacitás az obstrukció nagyságától és az előző hospitalizációktól független prediktornak bizonyult[9]. Ezek az eredmények azért is fontosak, mivel eddig az exacerbáció elsődleges ismert rizikótényezői a korábbi exacerbációk voltak és nem volt funkcionális paraméter a további exacerbációk előrejelzésére.

A COPD légzésfunkciós diagnosztikája – a definíció szerinti kilégzési áramláskorlátozás miatt is – a kilégzési áramlásokra koncentrál, és a belégzés vizsgálata háttérbe szorul. Most megnézték a maximális forszírozott belégzési áramlás (FIF_{max}) longitudinális változásának összefüggését a klinikai kimenetellel [10]. A hétéves kórlefolyás alapján két csoportot hasonlítottak össze: csökkenő FIF_{max} és emelkedő (kismértékben emelkedő vagy lényegében változatlan) FIF_{max}. A romló érték összefüggött a FEV_1 csökkenéssel, a rosszabb kimenetellel és a magasabb exacerbációs rátával.

Képalkotó módszerek

A mai képalkotó technika a morfológiai elváltozások kvantitatív elemzésén kívül lehetővé teszi a funkcionális vizsgálatot is. Fejlett képalkotó analízis technika a radiomics, amely CT képekből tanuló mesterséges intelligencia algoritmussal precíz multidimenziós információt szolgáltat a tüdő struktúrájáról és funkciójáról nemcsak sztatikusan, hanem dinamikus követéssel is.

Ezzel a módszerrel vizsgáltak 90 COPD-s beteget, és ennek során a spirográfiás paraméterek szerint a következő csoportokat hasonlították össze: (1) normális légzésfunkció; (2) enyhe obstruktív ventilációs zavar; (3) közepes obstruktív ventilációs zavar; (4) súlyos obstruktív ventilációs zavar; (5) restriktív zavar; (6) nagyon súlyos kevert ventilációs zavar. A légzésfunkció romlásával együtt romlott a CT kép, nőttek az emfizémás területek, csökkent a homogenitás, változott a tüdőszövet denzitása és struktúrája, csökkentek a volumenek. A szerzők javasolják a radiomics és a légzésfunkciós vizsgálatok együttes figyelembevételét[11].

A hörgőkben a nyákdugók jelenléte nemcsak a klasszikus patológiából, hanem a CT vizsgálatokból is jól ismert. Összefüggést mutat az obstrukcióval, az életminőséggel és a mortalitással. Elvileg feltételezhető, hogy ezek összefüggnek a krónikus bronchitisszel. Azonban COPD-ben a tünetmentes nyákdugók jelenlétét eddig még nem elemezték szisztematikusan. Erre tettek kísérletet a COPDGen vizsgálat anyagából[12]. A nyákdugókat aszerint pontozták, hogy hány szegmentet érintenek (1–18) és három csoportba sorolták őket. A 4 363 beteg közül 1739-nek nem volt köpete. Ezek közül 627-nél (36%) találtak tünetmentes nyákdugókat a CT-n. A tünetes nyákdugók korrelációt mutattak a rosszabb 6 perces járástávolsággal, a rosszabb nyugalmi oxigénszaturációval, a rosszabb FEV_1 értékkel, a nagyobb mértékű emfizémával, a kislégúti falvastagsággal és az előző évi súlyos exacerbációkkal. Tehát a nyákdugók kimutatásának a nem krónikus bronchitises betegeknél is klinikai jelentősége van.

Biomarkerek

Elsősorban a kardiovaszkuláris területen ismert az omega-3 zsírsavak kedvező hatása. Kérdőíves táplálkozás epidemiológiai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy magas omega-3 zsírsav bevitel mellett kisebb a COPD morbiditás. Ebből kiindulva 57 közepesen súlyos és súlyos COPD-s betegnél meghatározták a plazma eicosapentaénsav és docosahexonsav szintjét három alkalommal három hónapos intervallumokban. Magasabb szint mellett jobb volt az SGRQ szerinti életminőség és kevesebb a középsúlyos exacerbáció. Valószínűleg a szisztémás gyulladáscsökkentő hatással magyarázható ez a kedvező kép COPD-ben is. Érdemes további vizsgálatokat végezni, mert ez terápiás eszköz lehet[13].

A PRISm és a pre-COPD kérdése

A PRISm (Preserved Ratio Impaired Spirometry) alatt azt értjük, hogy a FEV_1/FVC érték 0,7 vagy afeletti, de a FEV_1 csökkent. A PRISm hátterében heterogén légzésélettani állapotok állnak.

Ezek egyike a restriktív légzésfunkciós mintázat. A SCAPIS vizsgálatba (Swedish CArdioPulmonary bioImage Study) 28 555 egyént vontak be, életkoruk 50–64 év között volt és közülük 14 558 soha nem dohányzott[14]. Kérdőíves adatgyűjtés, poszt-bronchodilatátor spirográfia, CT és arteria coronaria meszesedés vizsgálat történt. A restriktív légzésfunkciós mintázat és a PRISm prevalenciája egyaránt 5,1% volt, és ez hasonló volt a korábban soha nem dohányzók körében is. A restriktív légzésfunkciós mintázat és a PRISm közös jellemzői voltak a jelenlegi dohányzás, a nehézlégzés, a krónikus hörghurut, a reumás betegség, a cukorbetegség, az ischaemiás szívbetegség, a hörgőfal megvastagodása, az intersticiális tüdőrendellenességek és a bronchiectasia. Az emfizéma inkább kapcsolódott a PRISm-hez (esélyhányados: 1,69; 95% CI, 1,36–2,10), mint a restriktív légzésfunkciós mintázathoz (esélyhányados: 1,10; 95% CI, 0,84–1,43) . A 300 feletti koszorúér meszesedési pontszám összefüggésben volt a PRISm-mel, kivéve a korábban soha nem dohányzókat.

Kínában egy 60 éves kor felettieknél végzett keresztmetszeti vizsgálatban 53 641 egyént szűrtek és a 2 327 kiszűrtnél hörgőtágító tesztet végeztek[15]. Közülük 6,3%-nál volt PRISm és 78,2%-nál COPD. A COPD-s betegek inkább voltak dohányosok, férfiak és idősebbek; több tünetük volt és alacsonyabb volt az MMEF (maximális középkilégzési áramlás) és a FEF_{75}, illetve a FEF_{50} (erőltetett kilégzési áramlás a vitálkapacitás 75%-ánál, illetve 50%-ánál) értékük.

1968 óta zajlik egy populáció alapú prospektív kohorsz vizsgálat a Tashmanian Longitudinal Health Study keretében[16]. Ebben megnézték 45 éves korban a légzőszervi tüneteket, a pre- és poszt-bronchodilatátor légzésfunkciós értékeket, a diffúziós kapacitást és a sztatikus tüdővolumeneket, majd 53 éves korban a COPD incidenciát. A pre-bronchodilatátor légzésfunkciós értékekkel önmagában lehetett azonosítani a magas rizikójú csoportot.

A pre-COPD vonatkozásában egyik központi kérdés a kislégúti obstrukció. A kontrollcsoport, a pre-COPD-s csoport és a GOLD 1-2-3-4 stádiumba sorolt COPD-s betegek karcinóma miatti tüdőrezekciós anyagait, valamint tüdőtranszplantáció, illetve szekció során vett szövetmintáit hasonlították össze. Figyelembe vették a CT elváltozásokat, a szövetmintákból mikro-CT-t és szövettani vizsgálatot végeztek. Pre-COPD-nek vették, ha tünetek voltak, strukturális elváltozások (pl. a CT-n emfizéma) álltak fenn, vagy ha PRISm vagy alacsony diffúziós kapacitás volt kimutatható. A kontroll csoporthoz képest COPD-ben és pre-COPD-ben a tranzicionális és a terminális bronchiolusok száma csökkent, hasonlóképpen a hozzájuk tartozó alveoláris felület is. A CT és mikro-CT lelete viszont nem mutatott eltérést a COPD és a pre-COPD között[17].

Összesen 450 páciensnél vizsgálták a ventiláció inhomogenitását is, kiindulva abból, hogy az alveoláris volumennek a totálkapacitáshoz viszonyított aránya a ventiláció inhomogenitása esetén megváltozik. Normális FEV_1/FVC arány, de csökkent V_A/TLC arány esetén gyakrabban fordultak elő légzőszervi tünetek[18]. Ismertették az első olyan, PRISm-ben végzett vizsgálat eredményeit, ahol részletes légzésélettani felmérés és kardiopulmonális terheléses vizsgálat is történt[19]. Eszerint a specifikus légúti ellenállás, a FEF_{25-75}, a FVC, a ventilációs disztribúció (V_A–TLC különbség) és a funkcionális CT kislégúti paraméterei alapján a PRISm légzésélettani jellemzője, hogy a sztatikus tüdővolumenek csökkenése ellenére minimális a kislégúti obstrukció. A kilégzési rezerv volumen enyhén csökkent és a vitálkapacitás/forszírozott vitálkapacitás arány nagyobb (nagy variabilitással). Ezek magyarázzák azt, hogy a reziduális volumen kicsi, de nem szignifikáns emelkedése hasonló

a funkcionális reziduális kapacitáshoz, amely az esetek egy részében a légutak korai elzáródásával társul.

A PRISm-ben az alacsonyabb vitálkapacitást nem magyarázza az alacsonyabb totálkapacitás (ami a belégző izmok erejének csökkenésére vagy a tüdő, illetve a mellkasi compliance csökkenésére utalna), sem pedig az emelkedett RV/TLC (ami pulmonális levegőcsapdákra utalna). A nyugalmi vitálkapacitás 24%-os és az inspirációs kapacitás 19%-os csökkenése játszhat szerepet a csökkent terhelési csúcs oxigén fogyasztásban és csúcs vitálkapacitás csökkenésében, valamint a dys-pnoe fokozott súlyosságában. Ugyanis a PRISm betegeknek a kardiopulmonális terheléses vizsgálat során kisebb csúcs oxigén fogyasztásuk van nagyobb dyspnoe mellett, annak ellenére, hogy a szubmaximális terheléskor elért CO_2 szükséglet alapján a ventilációs hatásfok normális. A nyugalmi K_{co}, a CT-n látott minimális parenchymás elváltozás és a terhelés alatt is normális oxigénszaturáció szerint a pulmonális gázcsere nagyrészt megtartott. Ugyancsak nem észlelhető terhelés alatt dinamikus hiperinfláció. Ez azt jelenti, hogy PRISm-ben a tüdővolumenek redukciója mellett nem károsodott sem a kislégúti funkció, sem a gázcsere. Ezzel szemben COPD-ben mindkét funkció csökkent.

A COPD korábbi definíciójának megváltoztatását már évekkel ezelőtt javasolták, sőt *Celli*, *Fabbri* és *Criner* 2022-ben a diagnosztikus kritérium megváltoztatását is kezdeményezte. A definíciót illetően a GOLD ennek helyt is adott, a jelenlegi definíció szerint: a COPD heterogén tüdőállapot, melyet krónikus légzőszervi tünetek (dyspnoe, köhögés, köpet és/vagy exacerbációk) jellemeznek a légutak (bronchitis, bronchiolitis) és/vagy az alveolusok (emfizéma) kóros elváltozásai miatt, mely perzisztáló, gyakran progresszív légúti obstrukcióhoz vezet. Ugyanakkor a diagnosztikus kritérium változatlanul a FEV_1/FVC poszt-bronchodilatációsan mért 0,7 alatti értéke. Óriási diszkrepancia van a definíció és a diagnosztikus kritérium között: a fenti kritérium teljesen alkalmatlan a definíció szerinti megbetegedés diagnosztizálására. Jelenleg a GOLD ezt úgy próbálja áthidalni, hogy elfogadta a pre-COPD fogalmát, mely alatt a definíciónak megfelelő, de a diagnosztikus kritériumnak nem megfelelő állapotot érti. Ez azonban további ellentmondáshoz vezet, ugyanis ennek a betegcsoportnak csak egy részében alakul ki csökkent FEV_1/FVC. Azaz e csoport ilyen értelemben nem pre-COPD, csak a betegek egy része az. Hogy kinél progrediál ide, ahhoz további biomarker lenne szükséges. Tehát a kérdést csak a jelenlegi diagnosztikus kritérium megváltoztatása oldaná meg. Más kérdés, hogy kitágítsuk-e a COPD diagnosztikus kritériumát, vagy azonosítsuk-e a pre-COPD-seket. De ekkor is maradnak olyan betegek, melyek egyik csoportba sem tartoznak, de betegek. Ezért vetettem fel a látens COPD fogalmát[20]. Annak idején a FEV_1/FVC-re alapozott diagnosztikus kritériumot azért fogadták el, mert egyszerű és mindenütt elérhető műszer szükséges hozzá. A mai technika már a beteg kezébe adott műszer esetében is többet tud. Nem beszélve a rendelői vagy kórházi lehetőségekről. A diagnosztikus kritériumokat a definícióban szereplők szerinti légzésfunkciós és CT (funkcionális is) paraméterekre lehetne alapozni. A légzésfunkciót illetően ilyenek lehetnének a FEV_1 és FVC-n kívül a $FEF_{25-75\%}$, az oszcillometria, a diffúzió és a pletizmográffal mért sztatikus volumenek[21].

KEZELÉS

Inhalációs szteroidok

Az 52 hetes FLAME vizsgálatban a LABA/LAMA és a LABA/ICS kezelést hasonlították össze. A LABA/LAMA felülmúlta a LABA/ICS kezelést (vagy nem volt rosszabb nála) az exacerbációs ráta csökkentése vonatkozásában. Az ICS kezelés alatti és az ICS elhagyása utáni magas eozinofil sejtszám, valamint az ICS kezelés alatti jelentős eozinofil sejtszámcsökkenés esetén a LABA/ICS kezelésnek nagyobb hatása volt az exacerbációs rátára, az első exacerbáció jelentkezésének idejére és az első pneumónia felléptének idejére. A betegek egy kisebb csoportjában (9%) az ICS kezelés alatt az eozinofil sejtszám jelentősen csökkent (≥200 sejt/µl), náluk azonban az ICS kezelés alatti magas eozinofil szám nem jelezte előre a kezelés sikerességét. Ebben a betegcsoportban az ICS elhagyása utáni eozinofil sejtszám és a kezelés alatti sejtszámváltozás volt prediktív. A szerzők azt javasolják, hogy inkább az ICS elhagyása utáni eozinofil sejtszámot vagy/és az ICS kezelés alatti sejtszámváltozást használják az ICS kezeléssel kapcsolatos döntések során, mert az ICS kezelés alatti sejtszám nem mindig jelzi előre a kezelésre adott választ[22].

A hármas kombináció

A GOLD az E-stádiumban javasolja. Ennek kapcsán három kérdés merül fel: (1) Szükséges-e adni minden

E-stádiumú betegnek? (2) Javulás esetén hogyan történjen deeszkaláció? (3) A COPD kezdeti stádiumaiban nem indikált-e bizonyos rizikócsoportokban (pl. gyakran exacerbálóknál, gyorsult FEV_1 csökkenés esetén)?

Az első kérdés kapcsán részletes vita zajlott a *Chest* hasábjain[23], de nem jutottak konszenzusra. 300 vagy 100 eozinofil sejt/µl esetén soroljuk E-stádiumba a beteget? Lépcsőzetesen vezessük-e be a hármas kombinációt, kezdve LABA+LAMA kezeléssel vagy bizonyos kritériumok teljesülése esetén egyből adjuk? Figyelembe kell-e venni az exacerbációk feno- és endotípusait?

A hármas kombináció korai elkezdésére vonatkozóan egy kanadai populáció adataiból számítógépes modellen szimulációt végeztek magas exacerbációs rizikójú GOLD I és II stádiumú betegekre vonatkozóan. A hármas terápia korai elkezdése a standard kezeléshez viszonyítva a jó életminőségben eltöltött évek számának növekedésével járt, különösen akkor, ha az exacerbációs ráta mellett az exacerbációk súlyosságát is figyelembe vették[24]. Természetesen ez csak egy szimuláció, és további klinikai kutatásokra van szükség az eredmények empirikus vizsgálatokban történő igazolására.

A COPD növeli a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát. Az 52 hetes fázis-3 ETHOS vizsgálat utóelemzését erre vonatkozóan végezték el[25]. A betegek középsúlyos-súlyos COPD-ben szenvedtek és anamnézisükben friss exacerbáció volt. A budenozid/glycopyrrolát/formoterol kombináció a glycopyrrolát/formoterol kombinációhoz képest a hagyományos és az új kardiopulmonális végpontokat (pl. az első kardiovaszkuláris esemény idejét és a súlyos kardiovaszkuláris eseményeket) lényegesen javította.

Biológiai szerek

A dupilumab (az IL-4 és IL-13 közös receptora elleni humán monoklonális antitest) korábbi fázis-3 vizsgálatban hasznosnak bizonyult eozinofil fenotípusban, 2-es típusú gyulladásban. A NOTUS fázis-3, kettős vak, randomizált, placebó kontrollos vizsgálatot 935 olyan COPD-s betegen végezték, akinek a vér eozinofil sejtszáma 300 sejt/µl vagy magasabb volt. Az 52 hetes megfigyelés alatt a középsúlyos-súlyos exacerbációk annualizált száma dupilumab mellett 0,86, placebó mellett 1,30 volt. A pre-bronchodilatátor FEV_1 139 ml-rel nőtt, szemben a placebó 57 ml-ével. Az SGRQ életminőség pontszám változásában nem volt különbség a csoportok között[26]. A NOTUS és a hasonlóan kivitelezett BOREAS vizsgálat egyesített eredménye 1874 beteg adatai alapján megerősítette az előbbieket. A dupilumab 31%-kal csökkentette az exacerbációs rátát és javította a pre-bronchodilatátor FEV_1 értéket[27].

A tezepelumab (a thymus stromális lymphopoietin elleni monoklonális antitest) a placebóval szemben 17%-kal csökkentette az exacerbációs rátát. 300 sejt/µl feletti eozinofil sejtszám esetén 46%-kal, 150 és 300 sejt/µl között 37%-kal, 150 sejt/µl feletti sejtszámnál 34%-kal[28]. Való élet adatokat is közöltek a biológiai szerekről refrakter COPD-s és ACOS-os betegek esetén[29]. Adatbázisok utólagos elemzését végezték el dupilumab, mepolizumab, benralizumab és tezepelumab vonatkozásában: a biológiai terápia előtti időszakhoz képest az exacerbációk és a hospitalizációk ritkábbá váltak.

A tozorakimab az IL-33 elleni humán monoklonális antitest. Az IL-33 egy széles spektrumú „alarmin", amely károsodott hámsejtekből és endothelsejtekből szabadul fel. Jelátviteli útja több immunsejtet aktivál, még az 1-es típusú gyulladásban szereplőket is. Fázis-1, randomizált, kettős vak, placebó kontrollos vizsgálatban a tozorakimabot jól tolerálták, és szignifikánsan csökkentette az IL-5 és az IL-13 szintet[30].

Egyéb gyógyszerek

Feldolgozták a roflumilast hosszú távú biztonságossági adatait[31]. Ez a szelektív foszfodiészteráz-4 inhibitor súlyos, exacerbáló krónikus bronchitises COPD-ben javasolt a standard kezelés mellé fenntartó terápiaként, de eddig a tartós biztonságossága nem volt ismert. Összesen 112 541 roflumilastot nem használó és 23 239 roflumilastot használó beteg állapotát hasonlították össze, és megállapították, hogy az 5 éves megfigyelési időszakban a bármilyen ok miatti mortalitás nem tért el.

Az enzifentrin egy foszfodiészteráz-3 és -4 gátló inhalációs szer, melynek hörgőtágító és nem szteroid gyulladáscsökkentő hatása is van. A dyspnoéra kifejtett hatását a fázis-3 ENHANCE 1 és 2 vizsgálatban elemezték, amikor 975 aktív és 574 placebó kontrollos betegnek adták a standard terápia mellé[32]. Az enzifentrin 24 hét alatt szignifikánsan javította a dyspnoét jellemző paramétereket. Ez összhangban van a korábbi eredményekkel, melyek szerint az enzifentrin 12 hét alatt középsúlyos és súlyos COPD-ben javította a légzésfunkciót, növelte a FEV_1 értéket.

Fázis-2 randomizált, kontrollált, placebó kontrollos vizsgálatban adtak 40 COPD-s betegnek ivacaftort[33]. Az ötlet onnan jött, hogy van olyan adat, miszerint COPD-ben a cisztás fibrózis transzmembrán vezetőképesség-szabályozó (CFTR) fehérje szerzett diszfunkciója áll fenn. Tehát hasonló a mechanizmus, mint cisztás fibrózisban. A szer biztonságos és jól tolerálható volt, de a mukociliáris clearance-t, a légzésfunkciót és a légzőszervi tüneteket nem javította.

Adatbázis feldolgozást végeztek arra vonatkozóan, hogy metformint szedő COPD-s betegeknél hogyan alakulnak a légzőszervi paraméterek[34]. 1275 diabéteszes COPD-s beteg körében hasonlították össze a metformint szedőket és a nem szedőket. Metformin szedés mellett 43,6%-kal kevesebb exacerbáció és 35,7%-kal kevesebb hospitalizáció történt. A számtalan befolyásoló tényezőt nehéz értékelni, de jól ismert a metformin pleiotrop hatása. Többek között gátolja a nukleáris faktor-kappa B-t, ami COPD-ben az egyik központi gyulladásos mediátor. Érdekes lesz a kérdés további vizsgálata.

A COPD-hez társuló pulmonális hipertóniát megkísérelték inhalált prosztaciklin analóg treprostinillel kezelni[35]. Ez mind az 1-es, mind a 3-as típusú (intersticiális tüdőbetegséggel társuló) pulmonális hipertónia esetén befogadott szer. A 76 randomizált COPD-s betegnél idő előtt befejezték a vizsgálatot a mellékhatások, sőt a mortalitás növekedése miatt.

Megnézték a bisoprolol hatását a COPD exacerbációkra[36]. Kérdésként felmerült, hogy mi a szelektív béta-1 blokkolók hatása COPD-ben az exacerbációkra, ha egyébként nem áll fenn a béta-blokkolók kardiológiai indikációja. Metoprololllal ez a vizsgálat negatív eredménnyel végződött. Bisoprololllal 515 betegnél randomizált, kettős vak, placebó kontrollos vizsgálat történt. A magas exacerbáció rizikójú COPD-s betegeknél az átlagos exacerbáció szám bisoprolol mellett 2,03 exacerbáció/év, placebó mellett 2,01 exacerbáció/év volt.

Kettes típusú diabetesben és COPD-ben is szenvedő betegeknél nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) gátlókkal retrospektív kohorsz vizsgálat történt[37]. 20 beteg szedett SGLT-2 inhibitort, 74 nem. A befolyásoló tényezőkben homogének voltak. Az SGLT-2 inhibitort szedők körében kevesebb volt a sürgősségi és a kórházi kezelés. Ismert, hogy az SGLT-2 inhibitorok gátolják az NLRP-3 inflammaszómát, melynek fontos szerepe van COPD-ben is. A téma további vizsgálatokat is megérne. ■

IRODALOM

1. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Network Open* 2024; 6:e2346598: 1-12.
2. Hernandez-Pacheco N, Kilanowski A, Kumar A, et al. Exploring the genetics of airflow limitation in lung function across the lifespan. A polygenic risk score study. *Lancet* 2024; 75:10273: 1-15.
3. Olivera N, Sanchez-Valle J, Nuñez-Carpintero I, et al. Lung tissue multilayer network analysis uncovers the molecular heterogenity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2024; 210: 1219-1229.
4. Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, et al. Loss of airway phylogenic diversity is associated with clinical and pathobiological markers of disease development in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210: 186-138.
5. Pragman AA, Hodgson SW, Wu T, et al. Sputum microbiome α-diversity is a key feature of the COPD frequent exacerbator phenotype. *ERJ Open Res* 2024; 10: 1-12.
6. Meldrum OW, Donaldson GC, Narayana JK, et al. Accelerated lung function decline and mucus-microbe evolution in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Dis* 2024; 210: 298-310.
7. Perret JL, Biu DS, Pistenma C, et al. Associations between life-course FEV1/FVC trajectories and respiratory symptoms up to middle age: analysis of data from two prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2024; 27: 120-140.
8. Park H, Lee HJ, Lee JK, et al. Diffusing capacity as independent predictor of acute exacerbations in chronic obstructiv pulmonary disease. *Sci Rep* 2024; 14:2936: 1-9.
9. Balasubramanian A, Gearhart AS, Putcha N, et al. Diffusing capacity as a predictor of hospitalizations in a clinical cohort of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21: 243-250.
10. Kim DH, Jeon ET, Lee HJ, et al. Longitudinal changes in maximal forced inspiratory flow and clinical outcomes in patients with COPD. *Chest* 2024; publ online 6 September: 1-11.
11. Zhao X, Qiu X. Computed tomography radiomics-based prognosis prediction of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Radiation Res Appl Sci* 2024; 17:101168: 1-8.
12. Mettler SK, Nath HP, Grumley S, et al. Silent airway mucus plugs in COPD and clinical implications. *Chest* 2024; 166: 1010-1019.
13. Kemper TA, Woo H, Belz D, et al. High plasma omega-3 levels are associated with improved exacerbation risk and respiratory-specific quality of life in COPD. *J Copdfound* 2024; 11: 293-302.
14. Toren K, Blomberg A, Schiöler L, et al. Restrictive spirometric pattern and preserved ratio impaired spirometry in a population aged 50-64 years. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21: 1524-1532.
15. Sang L, Gong X, Huang Y, et al. Proportions and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease and preserved ratio impaired spirometry, and association with small airway disease, in the positive screening older population from China: a cross sectional study. *BMC Pulm Med* 2024; 24:114: 1-12.
16. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, et al. Can we use lung function thresholds and respiratory symptoms to identify pre-chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 1431-1440.
17. Verleden SE, Henriks JMH, Snoeckx A, et al. Small airway disease in pre-chronic obstructive pulmonary disease with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 683-692.
18. Ovenholm H Zaigham S, Frantz S, et al. Inhomogenity of ventilation in smokers and mild COPD assessed by the ratio of alveolar volume to total lung capacity. *Respir Med* 2024; 222:107524: 1-5.
19. Phillips DB, James MD, Vincent SG, et al. Physiological characterization of preserved ratio impaired spirometry in the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 1314-1327.
20. Nagy LB. A látens COPD. *Amega* 2023; 30(4): 13-21.
21. Nagy LB. A felnőttkori légzésfunkciós diagnosztika gyakorlata. Semmelweis Kiadó, 2015.
22. Mathoudakis G, Bate S, Sivapalan P, et al. Rethinking blood eosinophils for assessing inhaled corticosteroids response in COPD. *Chest* 2024; 166: 987-997.
23. Adrish M, Hanania NA, Houston TX. Should triple inhaled therapy be considered in all patients with group E COPD? *Chest* 2024; 166: 12-23.
24. Mountain R, Duan KI, Johnson KM. Benefit-harm analysis of earlier initiation of triple therapy for prevention of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21: 1139-1146.
25. Singh D, Martinez FJ, Hurst JR, et al. Effect of triple inhaled therapy with budenoside/glycopyrrolate/formoterol fumarate on cardiopulmonary events in chronic obstructive pulmonary disease. A post-hoc analysis of ETHOS. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: A1209.

26. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *NEJM* 2024; 390: 2274-2283.

27. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate-to-severe COPD and type 2 inflammation: phase 3 NOTUS trial. Late breaking abstracts: science that will impact clinical care. ATS 2024, 17-22 May, San Diego, USA.

28. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, et al. Tezepelumab in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): efficacy and safety from the Phase 2a COURSE study. ATS 2024, 17-22 May, San Diego, USA.

29. Dachert S, Ho TA, Albaba I, et al. Impact of biologics on exacerbation burden and pulmonary function tests in patients with COPD and ACOS: A real-world, single-center review. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: A1198

30. Reid F, Singh D, Ibayaty M, et al. A randomized phase I study of the anti-interleukin-33 antibody tozorakimab in healthy adults and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 2024;115: 565-575.

31. Garbe E, Hoti F, Schink T et al. Long-term safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease, a multinational observational database cohort study. *Internat J Chron Obstr Pulm Dis* 2024; 19: 1879-1892.

32. Mahlker DA, Bhatt SP, Rheault T, et al. Effect of ensifentrine in dyspnea with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of the ENHANCE trials. *Expert Rev Respir Med* 2024; 18: 645-654.

33. Vijaykumar K, Solomon GM, Guimbellot, J et al. Ivacaftor for chronic obstructive pulmonary disease - Results from a phase 2, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: A3823.

34. Saylor J, Derian N, Laminchhane R, et al. Respiratory outcomes of metformin users in patients with COPD: a retrospective cohort study. *Chest* 2024; 166: 464A.

35. Nathan SD, Argula R, Triveri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J* 2024; 63.2400172: 1-11.

36. Devereux G, Cotton S, Nath M. Bisoprolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease at high risk of exacerbation. The BICS randomized clinical trial. *JAMA* 2024; 332: 462-470.

37. Geetha HS, Teo YX, Ravichandan S, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitor is associated with reduced emergency room visits and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus. *Respir Med* 2024; 234: 107819. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107819.