A 2024. évi ERS kongresszus tematikus összefoglalói

LÉGÚTI INFEKCIÓK

Jonckheere L, Papadopoulou E, Piedepalumbo F, et al. ERS Congress 2024: Highlights from the Respiratory Infections Assembly. *ERJ Open Res* 2025; 11: 01262-2024

A krónikus pulmonális aspergillosis szimpózium kulcsfontosságú szekció volt. A betegség világszerte magas előfordulású és szignifikáns halálozással jár, leginkább a diagnózis és a terápia kihívásai miatt. Az *Aspergillus* spórák ubiquiter előfordulásúak a környezetben, csak akkor válnak patogénné, ha csökken az immunvédekezés vagy sérül a tüdő struktúrája. Ennek ismeretében *Eva Van Braeckel* (Belgium, Gent) adott áttekintést a pulmonális aspergillosis spektrumáról, a kolonizációtól az invazív betegségen át a hiperszenzitív reakcióig. Kiemelte a kockázati tényezőket, a károsodott celluláris immunitást, a mukózális barrier integritásának sérülését, a tüdő strukturális károsodását és a hiperszenzitivitást. *Paul Verwej* (Hollandia, Nijmegen) tárgyalta az invazív, a krónikus pulmonális és az allergiás bronchopulmonális aspergillosis differenciáldiagnosztikáját. Amíg az *Aspergillus* infekció detektálása gyakran igényel mikroszkópos vizsgálatot, *Asper-gillus* antigén és antitest tesztelést, addig a species és a gyógyszerérzékenység meghatározása tenyésztést és PCR módszert igényel. A gazdaszervezet profiljától és a klinikai entitástól függően az *Aspergillus* antigén és a PCR – szerológiai vizsgálattal kiegészítve – magas szenzitivitást biztosítanak. Szenzitivitás és pontosság szempontjából javuló eszközök és technikák állnak rendelkezésre, de a rezisztencia mutációk, a kevert genotípusú infekciók, a tolerancia és a biofilm képződés komplikálhatják mind a diagnózist, mind a terápiát.

Martin Hoenigl (Ausztria, Grác) kiemelte a klímaváltozást és a mezőgazdaságot, mint kulcsszereplőket a gombák, így az *Aspergillus* fertőzés növekvő patogenitásában. A rezisztencia mintázatok egyre komplexebbek, melyek újabb gyógyszerek kifejlesztését igénylik. Ebben a tekintetben a fosmanogepix, az olorofilm és az opelconazole előrehaladott fejlesztésben lévő, ígéretes jelöltek. Az immunterápiák, a rekombináns interferon-γ és az *Aspergillus* ellenes antitestek ígéretesek a gombainfekció elleni immunválasz fokozását illetően. *Helmut Salcer* (Ausztria, Linz) a poszt-tuberkulózisos betegek esetében tárgyalta a krónikus pulmonális aspergillosist. Ezek az esetek a tuberkulózist követő komplikációk 5–18%-át teszik ki, magas morbiditással és mortalitással járnak, interdiszciplináris együttműködést és figyelmet igényelnek.

A következő releváns szekció a gyógyszerérzékeny és a gyógyszerrezisztens tuberkulózis rövid idejű kezelése volt. *Carla Winston* (USA, Atlanta) egy új kezelési protokollt ismertetett a gyógyszerérzékeny tuberkulózisban, a 4 hónapos isoniazid, rifapentin, pyrazinamid és moxifloxacin kombináció alkalmazását felnőtteknél és 12 évnél idősebb gyermekeknél. Ez a protokoll korrelál a CDC és a WHO legújabb ajánlásával, ami nem bizonyult kevésbé hatékonynak, mint a 6 hónapos kezelés. A szekció az extrapulmonális tuberkulózis további kutatására, a gyógyszer-rezisztencia hatékonyabb vizsgálatára és a még rövidebb ideig tartó kezelés kifejlesztésére hívta fel a figyelmet.

Jussi Saukkonen (USA, Boston) a multidrog rezisztens (MDR) tuberkulózis kihívásairól adott elő. Az új 6 és 9 hónapos bedaquiline, pretomanid és linezolid kezelés

ígéretes eredménnyel járt, hatékonyabb volt és kevesebb volt a mellékhatása, mint a korábbi terápiának. A ZeNix és a TB-PRACTECAL klinikai vizsgálatok kiemelkedő eredménnyel jártak, egyúttal felhívták a figyelmet a mellékhatásokra, különösen linezolid esetében. A referáló megjegyezte, hogy az eredmények még kétségesek, mivel nagyon alacsony volt a bevont betegek száma, továbbá a vizsgálatokból ki voltak zárva a terhes nők, a gyerekek és az extrapulmonális tuberkulotikus esetek, ami korlátozza az eredmények általánosítását. A WHO jóváhagyott egy 9 hónapon át tartó kombinációs protokollt MDR tuberkulózisban, ami bedaquilin, delamanid és linezolid mellett levofloxacint és/vagy clofazimint tartalmaz, ezzel kiterjesztve a vizsgáltak körét a HIV pozitív betegekre és a terhesekre. Ez a rezsim hamarosan fel fogja váltani a tradicionális 18 hónapos kezelést, de a bevezetése még az adatok finomítására vár.

LÉGÚTI BETEGSÉGEK

Lim CX, Abohalaka R, Wang R, et al. ERS Congress 2024: Highlights from the Airway Diseases Assembly. *ERJ Open Res* 2025; 11: 01255-2024.

Az asztma és a COPD remisszió szimpóziumon *Dave Singh* (UK, Manchester) beszélt a COPD remisszió lehetőségéről. A rheumatoid arthritis és a sclerosis multiplex mintájára utalva a remisszió ebben az esetben is a betegség alacsony aktivitását (az exacerbációk hiányát) és minimális vagy nem rosszabbodó tüneteket jelent. A dupilumab – az IL-4Rα receptorhoz kötődő monoklonális antitest, az IL-4 és IL-13 blokád hatásával – randomizált, kontrollált COPD vizsgálatban mutatott pozitív eredményt, ami reménységre ad okot a betegség alacsony aktivitásának elérése érdekében, legalábbis a T2 típusú gyulladás esetében. A NOTUS és a BOREUS klinikai vizsgálatokban a dupilumab szignifikánsan csökkentette az akut exacerbációk éves előfordulását ($p<0,001$), hasonló mértékben csökkent a köhögés, a dyspnoe és a köpetürítés is.

Asztmában is stratégiai fontosságú a célpontra törő terápia („treatable traits"). Ilyen a magas aktivitású T2 típusú gyulladás célzott kezelése, mellyel megelőzhető a remodelling és elérhető szisztémás kortikoszteroid adás nélkül is a jól kontrollált, akut exacerbációktól mentes állapot, stabil légzésfunkció mellett.

Egy nagy betegszámú, alapellátásra korlátozódó retrospektív vizsgálat szerint a mesterséges intelligencia a spirometria adataiból azonosítani tudja a COPD-t, így lehetőség van a kórkép korai diagnosztizálására. A FRONTIER tanulmány a tüdőrák szűrések több mint 60%-ában talált COPD-t[1]. A korai felismerés és a betegség korán megkezdett menedzselése kritikus szereppel bír a betegség progressziójának lassításában.

A gefapixant ($P2X_3$ receptor antagonista) Európában az első, licencet kapott gyógyszer a krónikus köhögés ellen, ami nagyon ígéretes a köhögés hiperszenzitivitás szindróma kezelésében[2].

Újabb módszereket fejlesztettek ki a köhögés súlyosságának megítélésére, melyek segíthetnek a krónikus köhögés remissziójának elérésében.

Az asztma remisszió koncepciója széles körben elfogadott végpont lett[3], amiről számos klinikai vizsgálat kapcsán beszámoltak. Delphi módszerrel a klinikai remissziót négy paraméterrel definiálták: tünetmentesség, stabil légzésfunkció, az orális kortikoszteroid elhagyása, valamint a beteg és az orvos együttes megállapítása a remissziót illetően. Mindamellett a remisszió egységes és validált definíciója még hiányzik.

Ugyanebben a szekcióban *Celeste Porsjberg* (Dánia, Koppenhága) a súlyos asztma kapcsán tartott előadást a remisszióról. A dániai regiszter alapján a súlyos asztma biológiai terápiája esetén a betegek 19%-ában lehetett elérni remissziót [megszűnik az akut exacerbáció és a szisztémás kortikoszteroid szedés, a FEV_1 normalizálódik (> 80% a kell értékhez képest), az Asthma Control Questionnaire (ACQ6) ≤ 1,5]. Egy való világ vizsgálatban tezepelumab mellett a súlyos asztmás betegek 33%-ában értek el remissziót. A biológiai terápiák mellett az előadók felhívták a figyelmet súlyos asztmában a pulmonális rehabilitáció jelentőségére, ami segíthet az asztma kontroll elérésében.

Az alarmin útvonal molekuláris mechanizmusainak megértése

Széles körben diszkutálták az alarminok – az IL-33 és a TSLP (thymus stromális lymphopoietin) – szerepét a krónikus légúti betegségekben. Az IL-33 és a TSLP epitheliális, endotheliális és stroma sejtek által termelt citokinek. A gazdaszervezet reakciójaként termelődnek vírusok, férgek és baktériumok elleni védekezés részeként, és környezeti ingerek, allergének, dohányfüst vagy pollu-

tánsok hatására is képződnek. Az IL-33 hiperaktív formában kötődik a receptorához, az ST2 (suppression of tumorigenicity) receptorhoz. Egér modellben az IL-33 csökken a szolubilis ST2 (sST2) izoform révén. COPD-ben a progresszió markere lehet az sST2 szintjének emelkedése (GOLD IV stádiumú betegek összehasonlítása kontrollokkal vagy GOLD I-III stádiumú betegekkel).

Asztmában és COPD-ben az epitheliális IL-33 expresszió magasabb, mint egészségesekben, ugyanakkor az IL-33 szintje a dohányos COPD-ben szenvedő betegekben alacsonyabb, mint a korábban dohányzóknál. Ez a jelenség magyarázhatja azt, hogy az IL-33 elleni itepekimab monoklonális antitest csak a korábban dohányzók esetében hatásos az akut exacerbáció csökkentése és a FEV_1 javulása tekintetében. Vizsgálatok szerint súlyos, kevert granulocytás asztmában a köpet IL-33 magasabb volt, mint az egészségesek esetében. Emellett a T2 magas és a T2 alacsony jellegű asztmában az IL-33 mennyisége nem volt eltérő.

A TSLP az IL-2 citokin család része, nagyrészt a nyugalmi bazális epitheliális sejtekben termelődik. Ennek mértéke a dohányzási szokások függvényében eltérő, dohányosokban alacsonyabb a humán tüdő génexpresszió, mint a korábbi vagy soha nem dohányozók esetében. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a TSLP-t célzó terápiáknál figyelembe kell venni az egyén dohányzási státuszát.

Az 52 hetes, IIa fázisú COURSE vizsgálatban a tezepelumab megnövelte az első – mérsékelt vagy súlyos – akut exacerbációig eltelt időt mérsékelten súlyos/súlyos COPD-s betegekben (median 253 vs. 214 nap)[4]. A hatás nagyobb volt magasabb bazális vér eosinophil sejtszám mellett, ugyanakkor a tezepelumab a T2 biomarkerektől függetlenül csökkentette asztmásokban a mucin 5AC expresszióját.

Dave Singh beszámolt a IIa fázisú FRONTIER4 vizsgálatról, melyben a tozorakimab – egy IL-33-ST2 útvonal és az ST2 független oxidált IL-33 útvonal elleni monoklonális antitest – hatását vizsgálták COPD-ben. Az elsődleges végpont, a FEV_1 növelése nem teljesült, de egy kisebb, gyakoribb exacerbációjú alcsoportban a FEV_1 értékében numerikus javulást tudtak kimutatni. Egy további kisebb betegszámú, krónikus bronchitisszel járó alcsoportban a tozorakimab a nyákdugók számát („mucus plug") szignifikánsan csökkentette.

Nem alarmin citokint célzó terápia

Asztmában új terápia keresése során egy IIIa fázisú klinikai vizsgálat történt a depemokimabbal, egy ultrahosszú hatású anti-IL-5 monoklonális antitesttel. Az 52 hetes vizsgálatban igazolódott, hogy súlyos eosinophil asztmában a depemokimab az éves exacerbációk arányát szignifikánsan ($p < 0{,}001$) csökkentette.

Az ABRA II-es fázisú randomizált, kontrollált vizsgálatban a benralizumab (IL-5 receptor-α ellenes monoklonális antitest) egyszeri 100 mg adása mellett súlyos eosinophil (eosinophil sejtszám ≥ 300/µl) asztma és/vagy COPD exacerbációban hosszabb időszak telt el a terápia elégtelenségéig (a következő exacerbáció jelentkezéséig), mint a prednizolon napi 30 mg 5 napon át történő adásával (47 vs. 39 nap, $p < 0{,}001$)[5].

A BOREAS vizsgálatban a dupilumab mind az exacerbációval járó, mind az exacerbáció nélküli COPD-ben javította a légzésfunkciót és az életminőséget. A placebóhoz képest a FEV_1 átlagosan 80 ml-rel, illetve 70 ml-rel javult, a Szent György Respiratórikus Kérdőív (SGRQ) javulása –4,1, illetve –3,4 pont volt a nem exacerbátor, illetve exacerbátor csoportban ($p < 0{,}01$) mindkét összehasonlításban. A VESTIGE 24 hetes vizsgálatban a dupilumab csökkentette a nyákdugók számát és volumenét, továbbá javította a légzésfunkciót. Ez amellett szólt, hogy a dupilumab az exacerbáció csökkentésén túl is kedvező hatású COPD-ben.

(A referáló megjegyzése: A dupilumab egy teljesen humanizált monoklonális antitest, ami blokkolja az IL-4 és az IL-13 közös receptorait, a 2-es típusú gyulladás fő hajtóerőit. A dupilumabot a COPD 2-es típusú fenotípusában alkalmazták kedvező eredménnyel. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3): 234-243.)

INTERSTICIÁLIS TÜDŐBETEGSÉGEK

Fabbri L, Malik A. Althobiani MA, et al. ERS Congress 2024: Highlights from the Interstitial Lung Diseases Assembly. *ERJ Open Res* 2025; 11: 01146-2024.

Idiopátiás pulmonális fibrózis (IPF) és progresszív pulmonális fibrózis (PPF) esetén új molekulákkal végzett – döntően II-es fázisú – klinikai vizsgálatok eredményeit ismertették. Egy 26 hetes tanulmányban számos epitheliális károsodást és fibrózist jelző mar-

ker tekintetében igazolták a lizofoszfatidsav receptor 1 antagonista hatékonyságát. Az AIR vizsgálat a buloxibutid, egy orális szelektív angiotenzin II AT2 receptor agonista tolerálhatóságát és biztonsági profilját támasztotta alá. A pirfenidon aeroszol egy Ib fázis vizsgálatban funkcionális javulással és a tüdőfibrózis mérséklődésével járt IPF-ben. Egy másik IIb fázisú vizsgálatban is vizsgálják az inhalációs pirfenidont. A legtöbb II-es fázisú vizsgálat az FVC tekintetében ígéretesnek bizonyult. Ezeket az adatokat azonban a kis betegszámra tekintettel óvatosan kell értékelni, mivel csak a III-as fázisú klinikai vizsgálatok járnak bizonyító erővel egy gyógyszer hatékonysága tekintetében.

Röviddel a kongresszus után egy sajtókonferencián számoltak be a nerandomilasttal, egy PDE4b gátló szerrel folytatott nyitott, kiterjesztett vizsgálat (FIBRONEER-ON) eredményeiről. A közelmúltban megjelent közlemények alapján mind IPF-ben, mind PPF-ben kedvező eredménnyel zárultak a vizsgálatok[6,7].

Sarcoidosis esetén hiányoznak a nagy randomizált kontrollált vizsgálatok. A kongresszuson egy nyílt, randomizált, non-inferiority (nem alacsonyabb rendű) vizsgálatról, a PREDMETH-ről számoltak be. A vizsgálatban 138 terápia-naív, pulmonális sarcoidosisban szenvedő betegnél az elsővonalbeli metotrexát és a prednizolon hatékonyságát hasonlították össze. A kezelések 24. hetében a metotrexát hatékonysága megegyezett a prednizolonéval (utolérte azt). A RESOLVE-LUNG studyban, egy II. fázisú, randomizált, placebo kontrollált tanulmányban a namilumab, egy GCSF (granulocyta colonia stimuláló faktor) elleni antitest hatékonyságát vizsgálták krónikus pulmonális sarcoidosisban. A vizsgálat eredményei későbbi időpontra várhatók.

Több, az intersticiális tüdőbetegség esetén alkalmazott nem gyógyszeres kezelésről hangzott el prezentáció. Ezekben az előadók a betegek tápláltsági állapotára, a diéta és a pulmonális rehabilitáció fontosságára hívták fel a figyelmet.

Számos projektről számoltak be, melyekben tanuló algoritmusok segítségével tudnak a mellkasi CT felvételek elemzésével diagnózishoz jutni, illetve követni a betegség progresszióját. Vannak további digitális technikák, melyek alkalmasak az intersticiális tüdőbetegségek korai diagnózisára, a betegség progressziójának követésére és monitorozására. Mesterséges intelligencia módszerével elemezték a kiindulási CT kép és a betegség progressziójának összefüggését mind IPF-ben, mind egyéb pulmonális fibrózisban. Alkalmasnak tartják a beteg állapotának követésére az otthoni spirometriát is. Ennek hatékonyságát korlátozza a betegek rossz adherenciája, megterhelése és a követési fáradékonyság. Személyre szabott, digitális kognitív viselkedésterápiával próbálják csökkenteni a betegek szorongását. Egy 9 hetes randomizált kontrollált vizsgálatban (COMPANION) szignifikáns javulást értek el az anxietás és az életminőség pontszámokban. ■

IRODALOM

1. Brindle K, Watkins K, Shyamalee J, et al. Finding the hidden millions: identifying undiagnosed, symptomatic COPD through lung cancer screening (the FRONTIER Programme). *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, PA3014.
2. Chuang MH, Chen IW, Chen JY, et al. Efficacy and safety of gefapixant for chronic cough: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220219.
3. Busse WW, Chupp G, Corbridge T, et al. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 894-903.
4. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, et al. Time to first moderate or severe COPD exacerbation with tezepelumab (COURSE). *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, OA2773.
5. Ramakrishanan S, Russell R, Mahmood H, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab: a double-blind, double-dummy, active-placebo randomised controlled trial (ABRA). *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, RCT3716.
6. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2025; 392: 2193-202.
7. Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2025; 392: 2203-14.
8. van den Blink B, Petit C, Dansky HM, et al. RESOLVE-LUNG, a multinational, randomized, placebo-controlled phase II trial of namilumab, an anti-GMCSF monoclonal antibody, in chronic pulmonary sarcoidosis: trial design and patient characteristics. *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, OA955.

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