Az ISHAM-ABPA munkacsoport új klinikai gyakorlati irányelvei az allergiás bronchopulmonális aspergillosis/mycosis diagnosztikájához, osztályozásához és kezeléséhez

A European Respiratory Journal munkacsoport jelentése

Agarwal R, Singh Sehgal I, Muthu V, et al.
Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses.
European Respiratory Journal Task Force Report
Eur Respir J 2024; 63: 2400061.

Az allergiás bronchopulmonális mycosis egy komplex betegség gombák, a leggyakrabban *Aspergillus fumigatus* elleni immunreakció következtében. A gombák kolonizálnak a légutakban krónikus tüdőbetegségek, rendszerint asztma és cisztás fibrózis (CF) esetében. Az allergiás bronchopulmonális aspergillosis (ABPA) előfordulhat predisponáló tényezők és előzetes tüdőbetegségek nélkül. Az ABPA elnevezést akkor alkalmazzuk, ha a kiváltó ágens *Aspergillus fumigatus*. Ezzel szemben az allergiás bonchopulmonális mycosis (ABPM) olyan ABPA jellegű szindróma, amit egyéb gomba okoz. Asztma esetében a kiváltó gomba kizárólag a légutakban növekedő *Aspergillus fumigatus*. Az ABPA speciális kezelésre kifejezetten jól reagál, ilyen formán egy asztma endotípusnak, valamint egy kezelési célpontnak („treatable trait") tekinthető CF és nem CF eredetű bronchiectasia esetekben is. A betegség korai felismerésével megelőzhető a bronchiectasia progressziója.

Az ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology)-ABPA munkacsoport 2013-ban egy széles körben elfogadott ajánlást tett a betegség diagnosztizálására. Az azóta eltelt időben a diagnosztikus tesztek megítélésében változás történt. Így például a bőrteszt vizsgálati értéke alacsonyabb, mint a szérum *A. fumigatus* specifikus IgE mérése, továbbá a szérum össz IgE 500 IU/ml határértéke erősebb diagnosztikus értékű, mint a korábbi 1000 IU/ml. Ezeken túl az utóbbi időben számos randomizált kontrollált klinikai vizsgálat is történt az ABPA terápiájával kapcsolatban. Több javaslat készült az ISHAM-ABPA diagnosztikus kritériumainak a módosítására. Még nagyobb kihívást jelent a CF és a nem CF eredetű bronchiectasiák esetében a betegség diagnosztizálása. Ezekben az entitásokban az ABPA-val össze nem függő bronchiectasia, *Aspergillus* bronchitis és nyákdugók figyelhetők meg.

MÓDSZEREK

Az új ajánlás elkészítésében széleskörű szakértői gárda vett részt, a résztvevők egy módosított Delphi módszer szerint dolgoztak a DECG (Delphi Expert Consensus Group) tagjaiként. Mindenki megkapta a kérdéseket, majd a válaszok rendszerezése után újabb kérdések kiküldésére került sor. A kérdések többek között a diagnosztikus tesztekre, a határértékek („cut off") megállapítására, diagnosztikus és klasszifikációs kritériumokra, illetve a terápiás lehetőségekre vonatkoztak. Azokban a megállapításokban vagy kérdésekben, melyekben nem volt egyetértés, minden szakértővel személyes megbeszélést folytattak. Az ajánlás tervezete a két kérdés-válasz kör, majd a személyes megbeszélést követően készült el. Ezt követte a tervezet körbeküldése. Az állásfoglalást („statement") javasoltnak vagy ajánlottnak tekintették, amennyiben a konszenzus ≥70%, illetve <70% volt. Az online felmérés 2023. június 15. és augusztus 15. között történt, melyben 13 országból 39 szakértő vett részt.

NEVEZÉKTAN

A szerzők az ABPA elnevezést bármely *Aspergillus spp.* okozta esetben javasolják használni. ABPM az elnevezés, ha a kórképet az *Aspergillus*-tól eltérő gomba váltotta ki. A *Bipolaris spp., Schizophyllum commune, Curvularia spp.* és *Candida albicans* sok esetben kimutatható ABPM-ben, de patogenitása kérdéses.

A GOMBÁS SZENZITIZÁCIÓ DIAGNÓZISA

Az allergiás mycosis kialakulásának első lépése a szenzitizáció. ABPA esetében ez leggyakrabban az *Aspergillus fumigatus* ellen alakul ki, és egy újabb vizsgálat szerint az asztmás betegek 25%-ánál kimutatható. Az *Aspergillusra* érzékenyített esetek közel 37%-ában alakul ki ABPA. Minden felnőtt asztmás betegnél javasolják az *A. fumigatus* szenzitizáció vizsgálatát. Még enyhe asztmában is fontos ezt a vizsgálatot elvégezni, mert az ABPA kialakulását követően, ha a betegség nem kerül időben felismerésre, súlyos bronchiectasia lehet a következmény. Az egyéb gomba (*Candida, Penicillium, Alternaria, Cladosporium, Trychophyton*) irányú vizsgálatok csak súlyos asztmások esetében indokoltak, akiknél nem áll fenn *Aspergillus* szenzitizáció. A gomba ellenes allergia kimutatására a szérum tesztet preferálják a bőrteszttel szemben.

Amennyiben újonnan diagnosztizált felnőtt asztmában nem mutatható ki *Aspergillus* szenzitizáció, akkor a vizsgálat későbbi időpontban történő megismétlését csak akkor javasolják, ha az asztmakontroll romlása egyéb okkal nem magyarázható. ABPA gyanúja esetén a következő tesztek javasoltak: *A. fumigatus* specifikus IgE és IgG, szérum össz IgE, perifériás vér eozinofil sejtszám. Az össz IgE érték hasznos a betegség aktivitásának megítélésére is. Diagnosztikus szempontból jelenleg ≥500 IU/ml a határérték a korábbi ≥1000 IU/ml-rel szemben (az alacsonyabb határérték érzékenyebben jelzi a betegséget). A terápia melletti legalacsonyabb értéket új bázisértéknek nevezik, ennek a legalább 50%-kal való növekedése a betegség exacerbációját jelzi. Az *A. fumigatus* elleni IgG kimutatására az immunprecipitációnál érzékenyebb módszer az immunoassay, az ABPM kimutatására viszont az immunprecipitáció módszer alkalmasabb.

Az eozinofil granulocyták az elsődleges hajtóerői („driver-ei") az ABPA-nak. Mind a tüdő, mind a vér eozinofilia szokványos jelei a betegségnek, azonban eozinofilia előfordulhat asztmában, gomba-szenzitizált asztmában és számos egyéb rendellenességben is. A DECG javasolja az eozinofil sejtszám vizsgálatát az ABPA diagnosztikájában (határérték ≥500/µl), ami szintén alkalmas a terápia hatékonyságának követésére akár T2 elleni biológiai terápiák, akár prednizolon vagy itraconazol vagy a kettő együttes adása esetén is.

A légutak *Aspergillus* kolonizációja az ABPA, egyéb gombák kolonizációja az ABPM lényeges feltétele. Ezek indítják el és tartják fenn a gombák elleni választ. Sajnos, a köpet gombavizsgálatának szenzitivitása és specificitása csekély, ezért a DECG nem javasolja az ABPA, viszont támogatja az ABPM diagnosztikájában. Az ABPA-val szemben ABPM-re vonatkozóan ismételt tenyésztést javasolnak, emellett a gombatenyésztés hasznos módszer az azol iránti rezisztencia meghatározása szempontjából is, amit a terápia beállítása előtt és eredménytelen kezelés esetén javasolnak elvégezni. A galaktomannán az *Aspergillus* sejtfal vitális komponense, invazív aspergillosisban a szérumban mért értéke diagnosztikus lehet, de ABPA irányában a vizs-

gálata nem értékelhető. A rekombináns Aspergillus (rAsp) elleni IgE segíthet elkülöníteni a kolonizációt a szenzitizációtól, és a többi diagnosztikus módszernél magasabb a specificitása. Mivel széles körben nem terjedt el, ezért a DECG nem ajánlja rutinszerű alkalmazását. Ezzel szemben javasolják az rAsp f1 és f2 elleni IgE vizsgálatát, mert ezek alkalmasak az ABPA-val járó vagy anélküli asztmás esetek elkülönítésére.

A tüdő képalkotó vizsgálata alapvető fontosságú az ABPA diagnózisában. A DECG vékonyszeletes (1,25–1,55 mm szeletvastagságú) CT-t javasol. Natív CT-n a nyákdugók sűrűbbek, mint a paraspinális izmok, ami nagyon jellegzetes eltérés ABPA-ban. A diagnózis idején HR-CT elvégzése javasolt, követésre megfelel a mellkasi röntgenfelvétel is. Bronchoszkópiára gyakran kerül sor mintavétel céljából a gombatenyésztés érdekében, amit a vizsgálat invazivitása miatt a szakértők ABPA-ban nem javasolnak rutinszerűen. ABPA/M esetekben akkor tartják indokoltnak, ha bizonytalan a diagnózis; ha ABPM-ben nem nyerhető köpet vagy nem informatív; ha megmagyarázatlan vérköpés fordul elő; vagy szisztémás glukokortikoid terápia előtt, amennyiben krónikus infekcióra, tuberkulózisra vagy NTM-re (nem tuberkulotikus mycobacteriosis) van gyanú. Ritkán, légzési elégtelenségben terápiás céllal is alkalmaznak bronchoszkópiát a nyákdugók eltávolítása érdekében.

A diagnosztikus módszerek összefoglaló ajánlása

- *Aspergillus* szenzitizációval járó asztmások esetében a szérum össz IgE, az *A. fumigatus* specifikus IgG és a perifériás vér eozinofil sejtszám vizsgálata és
- az *Aspergillus* specifikus IgG adott népességre jellemző határértékének a meghatározása, ennek hiányában a gyártó által megadott érték figyelembe vétele javasolt.
- A szérum IgE határértéke ≥500 IU/ml, a vér eozinofil sejtszámé ≥500/µl.
- A szérum galaktomannán mérése mellőzendő.
- Köpet gombatenyésztés elvégzése ABPA és ABPM esetekben.
- Vékonyszeletes CT a bronchiectasia és a nyákdugók megítélése céljából.
- Az ABPA követésére mellkasröntgen elegendő.
- Az ABPA diagnosztikájában rutinszerű bronchoszkópia nem javasolt.

DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMOK

A legtöbb szakértő szerint a kritériumoknak egyszerűnek kell lenniük, és lehetővé kell tenniük az ABPA és az ABPM elkülönítését. Külön javaslat készült az ABPA és az ABPM diagnosztikájára.

ABPA/ABPM gyanítható, ha predisponáló körülmények állnak fenn (asztma, CF, COPD, bronchiectasia), vagy megfelelő kliniko-radiológiai konstelláció (nyákdugó expektorálás, a CT felvételeken múló vagy kesztyűujjszerű tejüveg homályok, tüdőkollapszus) van jelen. Továbbá két fontos komponensnek, a gomba specifikus IgE-nek, illetve az emelkedett szérum össz IgE szintnek a megléte szükséges. Megjegyzendő, hogy mindkét kritérium ABPA nélkül is előfordulhat. Megerősítik az ABPA/ABPM diagnózist a gomba specifikus IgG értékek, az emelkedett vér eozinofil sejtszám és a megfelelő képalkotó eltérések. ABPA esetében kiemelik a vándorló tejüveg homályokat, mint a diagnózist támogató eltéréseket.

A legtöbb ABPA/M esetben a szérum össz IgE értéke ≥500 IU/ml. Előfordulhat ennél alacsonyabb érték is az egyéb kritériumok megléte mellett, például előzetes glukokortikoid kezelés következtében, időskorban vagy a betegség előtt már fennálló konstitucionálisan alacsony össz IgE esetében. Ha elérhető, a rAsp gén elleni antitest (f1, f2 és f4) is hasznos paraméter az ABPA diagnosztikájában.

Az ABPA kivizsgálása során javasolt az *A. fumigatus* specifikus IgE meghatározása. Ha ennek értéke ≥0,35 kUA/L, akkor szérum össz IgE mérést kell végezni. Az ABPM-re az ABPA kritériumok érvényesek, kivéve az *A. fumigatus* IgE értékét, ami ilyenkor <0,35 kUA/L. Erre gondolhatunk, ha egyéb gomba mutatható ki két eltérő köpetmintából vagy a bronchoalveoláris mosófolyadékból. A diagnózis akkor állítható fel, ha a kitenyészett gomba elleni specifikus IgE igazolja a szenzitizációt, és az össz IgE ≥500 IU/ml, továbbá megfelelő radiológiai jelek láthatók. Sajnos csak néhány gomba esetében áll rendelkezésre a specifikus IgE próba. Ha nem érhető el gomba specifikus IgE, akkor bőrpróba vagy immunprecipitációs teszt javasolt. Az ABPM diagnózis akkor is felállítható, ha szerológiai módszer nem áll rendelkezésre, de több tenyésztésből igazolható az adott gomba, az össz IgE ≥500 IU/ml, eozinofilia és jellegzetes CT eltérések állnak fenn az *Aspergillus* szerológia negatívitása mellett.

Differenciáldiagnosztikus szempontból fontos tudni, hogy az *A. fumigatus* specifikus IgE és IgG emelkedett lehet COPD-ben, tüdő tbc-ben és bronchiectasiában is, és ezek közül csak néhány eset bizonyul ABPA-nak. Súlyos asztmában előfordul *A. fumigatus* vagy egyéb gomba elleni szenzitizáció, és magas lehet az össz IgE. Emellett ABPA előfordulásakor a bronchiectasiának egyéb oka is lehet (immunhiány, ciliáris diszkinézia, mycobacteriális infekció). A bronchiectasia diagnosztikus folyamatának része a teljes vérkép, az *A. fumigatus* IgE, a verejtékteszt, az immunglobilin szint mérése és a köpet mycobacterium tenyésztése. Ha ezek negatívak, akkor szükség lehet a teljes exon szekvenálására primér ciliáris diszkinézia, primér immunhiány és atípusos CF irányában.

KLINIKAI KLASSZIFIKÁCIÓ ÉS A TERÁPIÁS VÁLASZ KRITÉRIUMAI

Az ABPA/ABPM új klasszifikációjára öt kategóriát határoztak meg: akut, kezelésre reagáló, remisszióban lévő és kezelés dependens, valamint előrehaladott ABPA. Remisszióról akkor beszélnek, ha nincs asztma és ABPA exacerbáció, nincs glukokortikoid függőség és a légzésfunkció a lehető legjobb. Az ABPA-t a CT kép alapján is is klasszifikálták. ABPA-ra jellemző a rendszerint kétoldali, centrális bronchiectasia, de nem ritka a perifériás bronchiectasia sem. A DECG a radiológiai megjelenést öt osztályba sorolta: ABPS-S (small), ABPA-B (bronchiectasiával), ABPA-MP (nyákdugókkal), ABPA-HAM (hiperdenz nyákdugókkal) és ABPA-CPF (krónikus pleuropulmonális fibrózissal). A finom radiológiai jelek tekintetében hivatkozunk az eredeti közleményre, ilyenek például a „fleeting opacities", a gyorsan változó, eltűnő, új helyen megjelenő árnyékok.

AZ ABPA KEZELÉSE

A kezelés alapja az antiinflammatorikus kezelés szteroidokkal, a T2 immunválasz kontrollálása biológiai ágensekkel, vagy antifungális kezelés a gomba kolonizáció csökkentése érdekében. A célja a tünetek csökkentése, az asztma kontroll elérése, az asztma és az ABPA exacerbáció megelőzése, a bronchiectasia progressziójának megakadályozása és a mellékhatások minimalizálása.

Az újonnan felismert ABPA kezelése

Akut ABPA esetén a DECG négy hónapos kortikoszteroid kezelést javasol 0,5 mg/tskg kezdő dózissal, majd 2-4 hét után csökkenő adagban. Felhívják a figyelmet arra, hogy az itraconazollal együtt adva súlyosabb exogén Cushing-szindróma és mellékvesekéreg-elégtelenség léphet fel. A tünetmentes ABPA rendszerint nem igényel kezelést. Ebben az esetben háromhavonta javasolnak kontrollvizsgálatot.

Az akut ABPA iniciális kezeléseként önmagában adható négy hónapig per os itraconazol. Első vonalban nem javasolt biológiai terápia.

Terápiás javaslat

- tünetmentes esetben terápia nem javasolt
- szisztémás kezelés csak kontrollálatlan asztma esetében jön szóba
- akut ABPA esetén prednizolon 0,5 mg/tskg 2-4 hétig, majd csökkentve összesen négy hónapig, vagy per os itraconazol javasolt négy hónapig
- szisztémás kortikoszteroid kontraindikációja esetén per os itraconazol adandó
- akut kezelésként a két szer kombinációja nem javasolt, de indokolt esetben rövid ideig (legfeljebb két hétig) adható.

Az ABPA exacerbáció kezelése

A gyógyszerelés elhagyását követően az esetek közel felében lép fel akut exacerbáció. Az asztma, az ABPA és a bronchiectasia exacerbációja általában elkülöníthető egymástól a röntgenkép, a szérum össz IgE és köpet baktérium tenyésztés alapján. A tünetek ≥2 hét során fokozatosan romlanak, az össz szérum IgE az új alapérték ≥50%-ával növekszik, a röntgenképen új infiltrátumok jelennek meg. Az asztma exacerbáció nem jár újabb radiológiai jelekkel vagy IgE emelkedéssel, rövid szteroid kezelés általában elegendő. Bronchiectasia fellobbanása esetén sem emelkedik a szérum össz IgE értéke ≥50% mértékkel. A terápia prednizolonból, itraconazolból, vagy ezek kombinációjából áll. Legtöbbször kombinált kezelést alkalmaznak, különösen előrehaladott bronchiectasiában. Biológiai szereket és porlasztóban adott amphotericin B-t nem javasolnak.

A kezelés monitorozása

A kezelés 8–12. hetében ajánlott kontrollvizsgálatokat végezni. A javulás fokát az enyhétől a jelentős mértékig állapítják meg. A FEV_1 klinikailag jelentős minimális javulása (MCID) >158 ml. Az azol kezelés monitorozása két hét múlva, majd háromhavonta javasolt.

Kórlefolyás, remisszió és speciális állapotok

Az ABPA esetek kb. 15-20%-a kezelés dependens, és csak itraconazol mellett csökkenthető a prednizolon dózisa. A biológiai terápiák közül leginkább az omalizumab adásával vannak tapasztalatok. Adható porlasztóban amphotericin B. A legutolsó terápiás lehetőség a folyamatos alacsony dózisú prednizolon.

Remisszióban az asztma és a bronchiectasia esetén érvényes ajánlások követése javasolt. A súlyosan előrehaladott kórképben tartós oxigénadás, vakcináció és tüdőtranszplantáció jön szóba.

Terhességben szokványos dózisban adott szisztémás glukokortikoid javasolt. A közlemény kitér a ciszták fibrózisban fellépő ABPA és a gyermekkori ABPA kezelésére is, valamint részletesen tárgyalja a környezeti kontroll szabályait.

JÖVŐBELI TEENDŐK

Az ABPA aluldiagnosztizált kórkép, több kereskedelemben hozzáférhető próbára („assay") és a diagnosztikus határértékek pontosítására van szükség. Az eltérő entitások elkülönítéséhez további kutatás javasolt a rAsp antigének, a köpet *Aspergillus* PCR és a köpet eozinofil sejtszám szerepének meghatározására. A különböző radiológiai megjelenések alapján az ABPA személyre szabott terápiája érdekében klinikai vizsgálatokra van szükség. A betegség terápiájában a biológiai ágensek szerepe is meghatározásra vár. ■

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

AMEGA FÓRUM

www.amegaforum.hu



DEBRECEN
2027. január 22–23.

PÉCS
2027. március 19–20.

BUDAPEST
2026. október 2–3.