

Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj

A hosszú távú non-invazív légzéstámogatás immunmoduláns hatása krónikus hypercapniával járó COPD-ben

Záró szakmai beszámoló

Dr. Csoma Balázs

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) egy gyakori, megelőzhető és kezelhető betegség, ami a hazai, és a globális morbiditási és mortalitási statisztikák élén áll. A COPD jelenleg az egyik leggyakoribb krónikus betegség a világon, becslések szerint közel 400 millió embert érint világszerte, és 3 millió halálesetért felelős évente, amivel jelenleg a 3. vezető halálok (WHO 2020).

A betegséget állandó légúti tünetek (leggyakrabban köhögés és légszomj) és kislégúti áramláscsökkenés jellemzik, amit krónikus légúti gyulladás okoz (Singh et al. 2019). A betegség lefolyását időnként a gyulladással járó reakció fokozódása miatt tünetrosszabbodások, úgynevezett akut exacerbációk súlyosbítják. Az exacerbációk rontják a tüdőfunkciót és növelik a mortalitást, ezért ezen események megelőzése, valamint korai felismerése és kezelése elsődleges fontosságú (Singh et al. 2019).

COPD-ben ezentúl romlik a légzésmechanika, ami a tüdő gázcsere funkciójának zavarához vezethet. A súlyos és nagyon súlyos állapotú betegek akár 30-50%-ban a romló gázcsere a vérkeringésben emelkedett szén-dioxid (CO_2) szinthez, más néven hypercapniához vezet, ami nagy mértékben rontja a betegek életminőségét, valamint független rizikófaktora a halálozásnak is (Ahmadi et al. 2014). Hipotézisünk szerint a hypercapnia rendezése a légzésmechanika javítása által, ún. hosszú távú non-invazív légzéstámogatás (long-term non-invasive ventilation, LT-NIV) formájában csökkentheti a mortalitást és az exacerbációs gyakoriságot. Azonban az eddigi klinikai vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményekkel zárultak, így a nemzetközi tüdőgyógyászati társaságok csak feltételes ajánlásokat fogalmaztak meg a kezeléssel kapcsolatban (Ergan et al. 2019; Macrea et al. 2020). Egy friss irodalmi áttekintésünk azt találta, hogy a különböző vizsgálatok eltérő súlyosságú betegeket vontak be, eltérően definiálták a hypercapniát, olyan betegcsoportokat is vizsgáltak, akiknek nem volt magas kiindulási exacerbációs gyakorisága, valamint nem mindegyik vizsgálatban törekedtek a hypercapnia normalizálására (Csoma et al. 2022). Ennélfogva a betegpopulációk heterogenitása és a metodikai különbségek nem feltétlenül teszik lehetővé a klinikai vizsgálatok összehasonlíthatóságát, ami magyarázhatja az ellentmondó eredményeket.

A kutatásunk célkitűzése tehát az volt, hogy felmérjük, hogy az emelkedett artériás szén-dioxid szint rendezése milyen hatással van az exacerbációs gyakoriságra krónikus hypercapniával járó súlyos COPD-ben.

A vizsgálat az egyesült királyságbeli Manchesterben zajlott, a Manchester University NHS Foundation Trust Wythenshawe Kórházában 2022 szeptember 1. és 2023 február 28. között. Kutatásunkba a kórház hosszú-távú lélegeztetési osztályáról vontunk be olyan stabil állapotú COPD-s betegeket, akikben nyugalmi állapotban is emelkedett artériás parciális CO_2 nyomás

($P_a\text{CO}_2 \geq 7$ kPa) volt bizonyítható. A vizsgálati alanyoknak továbbá az alábbi kritériumoknak is meg kellett felelniük:

- Bevonási kritériumok: 1.) előzetesen már diagnosztizált COPD, stabil klinikai állapotban; 2.) legalább 10 csomagévnnyi dohányzás az anamnézisben; 3.) legalább 2 közepesen súlyos vagy 1 súlyos akut exacerbáció a megelőző 12 hónapban (definíció: a légzőszervi tünetek hirtelen súlyosbodása, ami szisztémás szteroid vagy antibiotikus terápiát tesz szükségessé, vagy kórházi felvételt indokol); 4.) $P_a\text{CO}_2 \geq 7$ kPa legalább 1 órányi pihenés után mérve.
- Kizárási kritériumok: 1.) közepesen súlyos vagy súlyos akut exacerbáció az elmúlt 4 hétben; 2.) heveny felső vagy alsó légúti fertőzés az elmúlt 4 hétben; 3.) szignifikáns bronchiectasia; 4.) gyermekkori asthma, vagy ha vizsgálatot végzők szerint az asthma valószínűbb diagnózis, mint a COPD; 5.) korábban már elkezdett LT-NIV vagy folyamatos pozitív légúti nyomásterápiás kezelés; 6.) krónikus szív-, vese- vagy májelégtelenség.

A résztvevők demográfiai, anamnesztikus, valamint klinikai (kapilláris vérgáz vizsgálat, teljes vérkép, légzésfunkciós eredmények) adatait a terápia megkezdése előtt rögzítettük, és relevancia függvényében a későbbi kontrollvizsgálatok során is felmértük őket, valamint elvégeztük a vizsgálatokat. A kontrollvizsgálatok a kezelés megkezdése után 2 héttel, azt követően pedig havonta zajlottak, személyes vagy virtuális formában. A virtuális kontrollok során a betegek egészségi állapotának ellenőrzése, és a légzéstámogató eszközzel kapcsolatban felmerülő kérdések megválaszolása vagy a problémák orvosolása történt.

A prospektív betegbevonáson túl folyamatosan monitoroztuk a hosszútávú lélegeztetési szakrendelésre kontrollra érkező, már kezelés alatt lévő pácienseket. Amennyiben egy páciens minden kritériumnak megfelelt, és a kezelés megkezdése előtti kiindulási adatai az informatikai rendszerből kigyűjthetőek voltak, retrospektív módon bevonásra került a vizsgálatba. A retrospektív adatgyűjtésnek köszönhetően nemcsak az elemszám bővítése zajlott gyorsabb ütemben, de lehetőségünk nyílt jóval hosszabb utánkövetési adatokra is szert tenni. Az eltérő követési időket figyelembe véve az ismételt exacerbációk számát egy 12 hónapra vetített (annualizált) exacerbációs rátával jellemeztük.

A statisztikai adatelemzést a TIBCO Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) és az SPSS 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) szoftver segítségével végeztük. A betegeket a követési idő alatt megfigyelt éves exacerbációs szám alapján csoportosítottuk ($<2/\text{év}$ és $\geq 2/\text{év}$), ugyanis az évi 2-nél kevesebb fellángolást átélő betegek alacsonyabb halálzási rizikónak és funkcionális romlásnak vannak kitéve (Donaldson and Wedzicha 2006). A folytonos változókat az eloszlás függvényében t-teszttel vagy Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze a csoportok között. A kiindulási és a kontroll vizsgálatok során mért paraméterek elemzésére Wilcoxon rank-tesztet használtunk. A különböző klinikai paraméterek összefüggését az annualizált exacerbációs rátával lineáris regressziós függvénnyel vizsgáltuk.

A vizsgálatba összesen 78 beteget vontunk be, 24-t prospektíven, 44-et retrospektív adatgyűjtés segítségével. A 78 páciens közül 56 rendelkezett legalább egy utánkövetési adattal. A követéssel rendelkező résztvevők demográfiai és klinikai paramétereit az 1. Táblázat szemlélteti. A medián követési idő 21,5 (interkvartilis tartomány [IQR]=4-51) hónap volt. A

betegek átlag életkora 64±9 évnek adódott, 41%-uk férfi volt. A betegséget tekintve a résztvevők középsúlyos-súlyos légúti obstrukcióval, igen súlyos tünetekkel és magas éves exacerbációs rátával rendelkeztek. A követési idő alatt 6 (11%) beteg hunyt el. A résztvevők 88%-a a követési idő végén terápiakövető (adherens) volt, tehát napi több mint 4 órán át használta a légzéstámogatást. A kezelést követően az éves exacerbációs ráta (3 [2-5] vs. 2 [0-4] esemény/év, $p<0,001$, 1. Ábra A panel), valamint a vér szén-dioxid szint is szignifikánsan lecsökkent (8,3±2,7 vs. 6,4±1,2 kPa, $p<0,001$, 1. Ábra B panel). 42 betegben (75%) a pCO_2 a normál tartományba süllyedt, tehát a hypercapnia megszűnt.

1. Táblázat. A résztvevők demográfiai és klinikai paramétereit.

	Összes beteg, N=56	Annualizált AE ráta <2, N=31	Annualizált AE ráta ≥2, N=25	p-érték
Kor, év	64±9	64±9	63±9	0.63
Nem, férfi/nő	23/33	16/15	7/18	0.10
BMI, kg/m ²	31.8±9.9	32.6±10.8	30.8±9.0	0.52
COPD diagnózisa óta eltelt idő, év	8 (4-12)	7 (2-13)	9 (6-12)	0.41
Kiindulási éves AE ráta, esemény/év	3 (2-5)	3 (2-4)	4 (3-5)	0.05
Kiindulási éves hospitalizációt igénylő AE ráta, esemény/év	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.92
Dohányzás, aktív/ex	21/34	13/17	8/17	0.46
Dohányzási előélet, csomagév	43 (36-51)	44 (36-55)	43 (38-50)	0.83
Obstruktív alvási apnoe, N (%)	11 (20)	7 (23)	4 (16)	0.74
Charlson komorbiditási index	1 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	0.72
Felvételi CAT*	29 (26-31)	29 (22-31)	32 (27-37)	0.60
Felvételi mMRC**	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	0.62
Felvételi vérgáz pH	7.39±0.09	7.39±0.10	7.38±0.1	0.37
Felvételi vérgáz pO_2 , kPa	7.8±1.7	8.2±1.8	7.4±1.6	0.10
Felvételi vérgáz pCO_2 , kPa	8.3±2.7	8.3±3.0	8.4±2.2	0.47
Felvételi vérgáz HCO_3^- , mEq/L	32.3±5.5	32.5±5.2	31.9±5.9	0.61
Felvételi fehérvérsejt szám, G/L	8.5±2.2	8.0±1.7	8.9±2.7	0.29
Felvételi neutrophil granulocyták szám, G/L	5.9±2.1	5.6±1.5	6.3±2.7	0.59
Felvételi eosinophil granulocyták arány, %	2.1±1.6	1.8±1.3	2.3±1.9	0.43
Felvételi eosinophil granulocyták szám, G/L	0.17±0.16	0.14±0.11	0.21±0.20	0.29
Felvételi lymphocyták szám, G/L	1.6±0.9	1.5±0.9	1.6±0.9	0.53
Felvételi hemoglobin, g/L	143±23	147±24	138±21	0.22
Felvételi vérlemezke szám, G/L	264±98	239±82	292±107	0.03
FEV ₁ , L	0.91±0.40	0.99±0.43	0.79±0.30	0.24

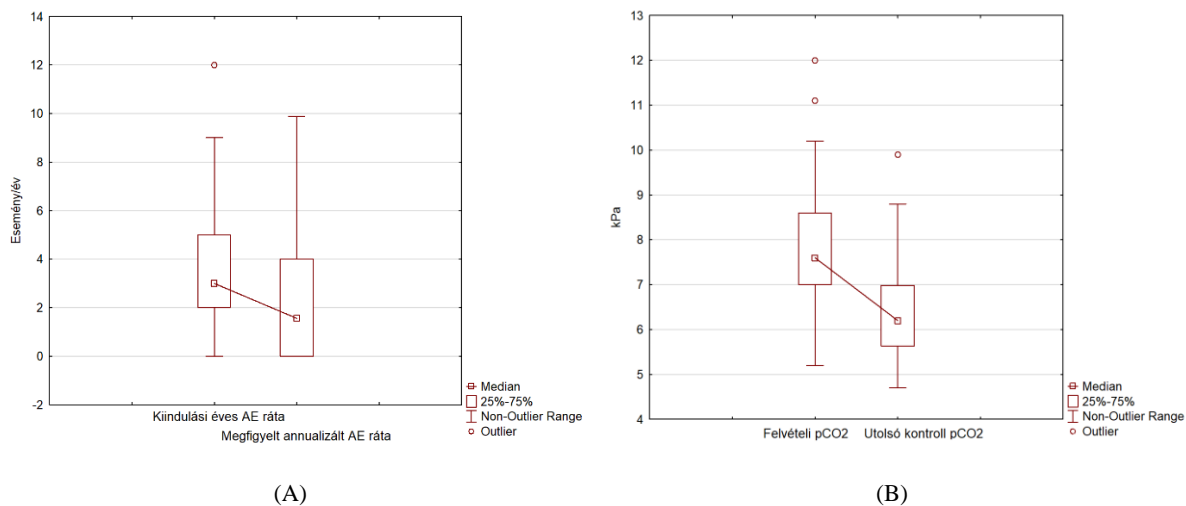
FEV ₁ , % pred	42±17	47±18	35±13	0.11
FVC, L	1.91±0.61	1.94±0.54	1.88±0.73	0.87
FVC, % pred	73±19	77±18	66±19	0.09
FEV ₁ /FVC	0.49±0.17	0.51±0.14	0.46±0.20	0.15
ICS használat, N (%)	52 (95)	27 (90)	25 (100)	0.24
LABA használat, N (%)	52 (95)	27 (90)	25 (100)	0.24
LAMA használat, N (%)	44 (81)	22 (73)	22 (92)	0.16
Inhalátor típusa, MDI/DPI	21/32	12/16	9/16	0.78
Hosszú távú azithromycin kezelés, N (%)	14 (25)	6 (19)	8 (32)	0.36
Hosszú távú oxigénterápia, N (%)	18 (32)	14 (41)	4 (16)	0.04
Megfigyelt annualizált AE ráta	1.6 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-1.0)	4.2 (3.1-5.6)	0.00
Megfigyelt annualizált hospitalizációt igénylő AE ráta	0.0 (0.0-0.4)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.9)	0.00
Utolsó kontroll pH	7.42±0.06	7.42±0.06	7.42±0.10	0.70
Utolsó kontroll pO ₂ , kPa	8.0±1.1	8.0±0.9	8.1±1.3	0.97
Utolsó kontroll pCO ₂ , kPa	6.4±1.2	6.6±1.3	6.3±1.1	0.41
Utolsó kontroll HCO ₃ ⁻ , mEq/L	29.1±3.7	29.1±2.5	29.1±4.9	0.41
NIV használati idő, óra/nap	7.6 (5.4-10.0)	7.6 (4.6-9.9)	8.0 (6.0-12.5)	0.22
NIV adherencia, előírt használati idő %-a	79 (52-100)	71 (49-96)	88 (55-124)	0.11
NIV napi használat >4 óra, N (%)	49 (88)	25 (81)	24 (96)	0.12
Hypercapnia normalizálódott, N (%)	42 (75)	23 (74)	19 (76)	0.99

A betegeket az utánkövetés során megfigyelt exacerbációs szám alapján csoportosítottuk és hasonlítottuk össze kétmintás t-próbával vagy Mann-Whitney U-tesztel. A statisztikailag szignifikáns ($p < 0.05$) eltéréseket dőlt betűvel emeltük ki.

Rövidítések: AE akut exacerbáció, BMI testtömeg index, CAT COPD Assessment Test, COPD krónikus obstruktív tüdőbetegség, DPI száraz por inhalátor, FEV₁ erőltetett kilégzési volumen a kilégzés első másodpercében, FVC erőltetett vitálkapacitás, G giga (10⁹), HCO₃⁻ bikarbonát-ion, ICS inhalációs kortikoszteroid, L liter, LABA hosszú hatású béta adrenergreceptor agonista, LAMA hosszú hatású muszkarinos acetilkolinreceptor antagonist, MDI mért-dózisú inhalátor, mEq milli-equivalens, mMRC modified Medical Research Council teszt, N szám, NIV non-invazív lélegeztetés, pCO₂ szén-dioxid parciális nyomás, pO₂ oxigén parciális nyomás

*(Jones et al. 2009)

** (Mahler and Wells 1988)



1. Ábra. Az éves exacerbációs gyakoriság (A) és a vér szén-dioxid szintjének (B) a változása a kezelés hatására. Az eltérés mindkét esetben statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$).

A résztvevőket a követési idő végén fennálló hypercapnia alapján 2 csoportra bontva azt találtuk, hogy az annualizált exacerbációs szám csak azokban csökkent szignifikánsan, akikben a terápia a hypercapniát normalizálni tudta (hypercapnia megszűnt: 4 [2-5] vs. 2 [0-4] esemény/év, $p=0,001$; hypercapnia fennáll: 3 [2-4] vs. 1 [0-3] esemény/év, $p=0,06$). A lineáris regressziós modell azt mutatta a non-adherens páciensek kizárása után, hogy a jövőbeni exacerbációk számának a múltban bekövetkezett exacerbációk száma az egyetlen független prediktora ($\beta=0,51$, $p=0,007$, teljes modell $R^2=0,54$, $p=0,009$, 2. Táblázat)

2. Táblázat. Lineáris regressziós modell az annualizált exacerbációs ráta előrejelzésére

Lineáris regressziós modell az annualizált exacerbációs ráta előrejelzésére^a

Model		Standardizálatlan koefficiens		Standardizált koefficiens	t	Szignifikancia szint
		B	Std. Error	Beta		
1	(Konstans)	2.747	2.102		1.307	.205
	Kiindulási exacerbációs ráta (esemény/év)	.480	.160	.509	2.995	.007
	Terápia használati idő (előírt idő %-a)	.015	.009	.246	1.587	.127
	Hosszútávú azithromycin kezelés (igen/nem)	.046	.923	.008	.050	.960
	Dohányzási előélet (csomagév)	-.013	.020	-.107	-.655	.519
	Obstruktív alvási apnoe (igen/nem)	-1.420	1.042	-.232	-1.362	.187
	Kiindulási eosinophil granulocytá szám	-.024	.210	-.017	-.113	.911
	Hypercapnia megszűnt (igen/nem)	-2.180	1.129	-.303	-1.931	.066

a. Független változó: annualizált exacerbációs ráta

Összefoglalva tehát krónikus hypercapniával járó súlyos COPD-ben a hosszú távú légzéstámogatás csökkenti a vér szén-dioxid szintjét, és amennyiben a hypercapnia normalizálódik, a fellángolások számára is kedvező hatással van. Ennek ellenére azon betegek, akik gyakran tapasztaltak exacerbációkat a kezelés megkezdése előtt, a terápiát követően is nagy kockázatnak lehetnek kitéve. Ezen eredményeink egybecsengenek azon irodalmi adatokkal, miszerint a jövőbeni exacerbációk legerősebb prediktora a múltban átélt események száma (Hurst et al. 2010; Mullerova et al. 2015).

Kutatásunk eredeti rész-célkitűzéseivel tartozott egy vérből, köpetből és kilégzett levegőből mérhető inflammometriai vizsgálat is, aminek az etikai engedélyeztetése és a kutatás intézményi adaptálása megtörtént. Az időkeret rövidege miatt azonban a minták mérése és az adatok kiértékelése egyelőre nem fejeződött be, így az eredmények bemutatása pillanatnyilag nem lehetséges. A kutatás további céljainak a vizsgálatunk viszont maradéktalanul megfelelt, valamint fontos klinikai eredményekkel szolgált, ami a jövőbeni randomizált kontrollált vizsgálatok tervezésekor is hasznosulhat. Eredményeink publikálása jelenleg előkészítés alatt van, a kézirat befejezése az összes adat összegyűjtése és feldolgozása után várható.

Irodalomjegyzék

- Ahmadi, Z., A. Bornefalk-Hermansson, K. A. Franklin, et al. 2014. 'Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study', *Respir Res*, 15: 30.
- Csoma, B., M. R. Vulpi, S. Dragonieri, et al. 2022. 'Hypercapnia in COPD: Causes, Consequences, and Therapy', *J Clin Med*, 11.
- Donaldson, G. C., and J. A. Wedzicha. 2006. 'COPD exacerbations .1: Epidemiology', *Thorax*, 61: 164-8.
- Ergan, Begum, Simon Oczkowski, Bram Rochweg, et al. 2019. 'European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD', *European Respiratory Journal*, 54: 1901003.
- Hurst, J. R., J. Vestbo, A. Anzueto, et al. 2010. 'Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease', *N Engl J Med*, 363: 1128-38.
- Jones, P. W., G. Harding, P. Berry, et al. 2009. 'Development and first validation of the COPD Assessment Test', *Eur Respir J*, 34: 648-54.
- Macrea, Madalina, Simon Oczkowski, Bram Rochweg, et al. 2020. 'Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202: e74-e87.
- Mahler, D. A., and C. K. Wells. 1988. 'Evaluation of clinical methods for rating dyspnea', *Chest*, 93: 580-6.
- Mullerova, H., D. J. Maselli, N. Locantore, et al. 2015. 'Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort', *Chest*, 147: 999-1007.
- Singh, D., A. Agusti, A. Anzueto, et al. 2019. 'Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019', *Eur Respir J*, 53.
- World, Health, Organization. 2020. 'Global Health Observatory Data', Accessed 13. 10. 2020. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/.