

# Az asztma fenotípusok szerinti kezelése

Dr. Endre László

Központi MÁV Rendelőintézet, Budapest

Az asztma kezelése szempontjából gyermekgyógyászként a sors kegyeltje vagyok. Ha valaki asztmás, legfeljebb annyi lehet a kérdés, van-e még allergiája is, vagy nincs? Nem kell foglalkoznom a COPD-vel, a kardiális dekompenzációval, a rosszindulatú tüdődaganatokkal, a tüdőtuberkulózissal és még egy sereg olyan dologgal, ami a felnőtt tüdőgyógyászok mindennapi diagnosztikus munkáját megnehezíti. Nyilván a sok asztmát utánzó betegségnek is köszönhető, hogy 2005-ben a számos nemzetközileg elfogadott kezelési útmutató ellenére, az asztmás betegek több mint fele még az iparilag legfejlettebb országokban sem volt jól kontrollált<sup>1</sup>. *Bousquet és munkatársai* szerint az asztmás betegek kb. 10%-a semmiképpen sem tehető tünetmentes<sup>2</sup> (ez a megállapítás szerencsére a hazai gyermekkorú asztmásokra nem vonatkozik...).

A különböző fenotípusú asztmás betegek kezelése eltérhet egymástól. Ehhez gyakorlati szempontból jól használható, didaktikus összefoglalót írt 2011-ben a davosi tüdőgyógyászati klinika igazgatója, *Thomas Rothe*. A továbbiakban e közlemény<sup>3</sup> iránymutatásával tekintem át a szakirodalom ezirányú megállapításait.

## Az asztma fenotípusai

Mielőtt felmentenénk magunkat kezelési erőfeszítéseink kudarca alól azzal az egyszerű megállapítással, hogy betegünk nem reagál a gyógyszerekre, érdemes kicsit tovább vizsgálódnunk, mert ma már nem csupán egy-két asztma típust ismerünk, és az egyes fenotípusok kezelése nem feltétlenül azonos.

*Rackemann* már 1947-ben elkülönítette az allergiás asztmát, a nem allergiástól<sup>4</sup>. *Ruffilli és Bonini* 1997-ben az allergiás asztmát is 3 alcsoportra osztotta<sup>5</sup>. Eszerint a **szezonális** allergiás asztmát egy bizonyos pollen okozza, és a szezonon kívüli időszakban a betegeknek nincs hörgő hiperreaktivitásuk. A szérum IgE szint általában

alacsony, és az ilyen fenotípusú gyermekek serdülőkorukban többnyire „kinövik” a betegségeket. A többszörös túlérzékenységben szenvedő asztmások általában valamilyen **perenniális** allergénre is túlérzékenyek. Az ő szérum IgE szintjük magas, és egész évben fennáll a hörgő hiperreaktivitásuk. A harmadik típus az **állandó tünetekkel** járó allergiás asztma.

Ha egy asztmás betegnek a bőrpróba (prick teszt) során legalább egy pozitív reakciója lesz, az atópia jele. Azonban az atópia bizonyítása nem jelenti egyben azt, hogy a betegség IgE-globulin által közvetített. A **látens szenzitizáció** gyakori és ilyen esetekben az allergén nem okoz tüneteket. Ilyenkor nincs értelme a specifikus immunterápiának, az allergén kerülésének, vagy az anti-IgE injekciónak.

Az asztmás betegek köpetében többnyire sok eozinofil sejt van. Létezik azonban olyan típus is, amelyikben a **neutrofil** leukociták dominálnak. Ez főként a dohányzó asztmásokon fordul elő, akik szteroid kezelésre alig reagálnak<sup>6</sup>.

A „**súlyos asztma**” egy következő típus lehet. E csoportba a következő tüneteket mutató betegek tartozhatnak: (1) megfelelő kezelés ellenére súlyos (reverzibilis) obstrukció; (2) hosszú időn keresztül fennálló nagy dózisú orális kortikoszteroid igény; (3) a normális mértéket jóval meghaladó éves FEV<sub>1</sub> csökkenés.

A TENOR tanulmány szerint az **aszpirin által kiváltott** légúti betegségben (AERD) szenvedő asztmásoknak is gyorsan romlik a FEV<sub>1</sub> értékük<sup>7</sup>.

Ugyanez igaz azokra a betegekre, akik **dohányoznak** vagy dohányoztak<sup>8</sup>. Idősebb embereken az **asztma és a COPD együtt** is előfordul, ami egy specifikus asztma fenotípust jelent<sup>9</sup>.

Ha az asztma nincs jól kontrollálva, **fizikai aktivitás** is kiválthat asztmás tüneteket. Sífutóknál a tartósan belélegzett hideg levegő, versenyzőknél az uszoda vízből felszabaduló klórgáz belégzése okozhat nehézlégzést.

## A fenotípusok szerinti kezelés

### Allergiás asztma

Az allergén-specifikus immunkezelés már régóta ismert kezelési formája az **extrinzik** asztmának. A specifikus immunterápia csökkenti a hörgők hiperreaktivitását<sup>10</sup> és megelőzi új allergiák kialakulását<sup>11</sup>.

**Perenniális** asztmában nehéz az allergénmentesítést végrehajtani. Ilyen esetben speciálisan berendezett és tisztán tartott kórházi helyiségben vagy magashegyi szanatóriumi körülmények között elvégezhetjük a gyors hiposzenzibilizálást, amelyet aztán már otthoni környezetben is tudnak folytatni<sup>12</sup>.

A háziporban élő atkák és a penészgomba spórák különösen súlyos asztmát okozhatnak. Az allergénszegény környezet biztosítása azonban nem csupán ezen allergének esetében indokolt és fontos. A macska fürdetése és a lakáson belüli HEPA légszűrő használata a lakókörnyezetben csökkenti az allergének mennyiségét<sup>13</sup>. Ha sikerül jelentősen csökkenteni a lakáson belüli allergén-koncentrációt, ez minden más beavatkozás nélkül is jelentős javulást eredményezhet<sup>14,15</sup>. A perenniális allergén által kiváltott súlyos asztmában szenvedő betegek állapotát rendszeresen adott anti-IgE (omalizumab) kezeléssel szignifikánsan javítani lehet<sup>16</sup>.

Ha az **asztmásoknak allergiás náthájuk is** van, akkor a hörgő hiperreaktivitásuk mérséklődik az orrba juttatott szteroidoktól. A rhinosinusitis hatékony kezelése az asztma kontrollt is javítja<sup>17</sup>.

### A nem-allergiás eozinofil asztma

A nem-allergiás eozinofil asztma együtt járhat aszpirin által kiváltott légúti betegséggel (AERD), de anélkül is előfordulhat. Jellemzője, hogy az ilyen betegeknél bármikor – külső behatás nélkül is – bekövetkezhet állapotromlás, főként olyankor, amikor a szteroid adagjukat megkíséreljük mérsékelni. Állapotromlás esetén csökken a FEV<sub>1</sub>, romlanak a tünetek és megnő a vér és a köpet eozinofilsejt tartalma. Ha a kilélegzett levegő FeNO koncentrációja több mint 30%-kal emelkedik, az az exacerbáció előjele<sup>18</sup>.

Exacerbáció esetén néhány napig nagy adag kortikoszteroidot kell adni, utána visszatérhetünk a fenntartó adagra. Ha az állapotromlást

a szteroid adag csökkentése okozta, akkor a fenntartó adagot valamivel magasabbra kell beállítanunk, mint az eredeti fenntartó adag volt. Ennek az asztma fenotípusnak gyakori kísérője az orrmelléküreg betegség. Ez esetben az orrba szteroid adása indokolt, főként akkor ha a betegnek orrpolipja vagy idült eozinofil orrmelléküreg-gyulladás (CHES) is van. Rövid ideig, szájon át adott szteroid lökés és sebészi kezelés a másik kezelési lehetőség<sup>19</sup>.

A CHES-ben és az AERD-ben szenvedő betegek állapota gyakran javul aszpirin deszenzibilizálástól és antileukotrién kezeléstől<sup>20,21</sup>.

A közeli jövőben az antileukotrién-5 (mepolizumab) is a szteroid-dependens eozinofil asztma kezelési lehetősége lesz<sup>22</sup>.

Azok a betegek, akik csak nagy adagú szteroiddal tarthatók egyensúlyban, gyakran jobban reagálnak a hosszú felezési idejű szteroidra, mint a prednizolonra. 80 mg triamcinolon kristályos szuszpenzióban történő intramuszkuláris injekciója nem csupán a beteg állapotát, de a compliance-ét is javítja.

### Neutrofil asztma

Az idült asztma néhány esetében neutrofil gyulladás látható. Ezek a betegek gyakran rosszul reagálnak a kortikoszteroidokra. Alacsony adagú makrolid antibiotikumokkal történő hosszas kezelés kísérletes körülmények között sikeres volt, feltehetően gyulladás mérséklő hatása miatt<sup>23</sup>.

Néhány neutrofil asztmában szenvedő betegnél a gyors légzésfunkció romlást a légúti simaizomzat túlburjánzása okozza. Ha bronchoszkópon keresztül, termoplasztikus eljárással megvékonyítják a simaizmot, ez csökkenti az állapotromlások számát<sup>24</sup>.

### Terhelés által kiváltott hörgőgörcs

A fizikai terhelés által kiváltott hörgőgörcs előfordul egyébként egészséges, asztmában nem szenvedő atlétákon is. Ennek kezelésére a rövid hatású béta-agonista belégzése elegendő. Megelőzhető a belélegzett levegő melegítésével és párásításával<sup>25</sup>.

Amennyiben a rövid hatású hörgőtágító nem elegendő, inhalációs szteroiddal is lehet próbálkozni, bár ettől jelentős javulás nem várható. További lehetőség az antileukotriének adása vagy antikolinerg szer belégzése.

## Az asztma kezelés általános alapelvei

A Global Initiative for Asthma (GINA) irányelvei a gyógyszeres kezelést a betegség súlyosságától és kontrolláltságának fokától teszi függővé. A betegség súlyosságát és a beteg állapotának kontrolláltságát nem szabad összekeverni.

A tünetek és a légzésfunkció alapján a GINA négy fokozatot különít el. A mindennapi gyakorlatban nem mindig lehet a betegeket egyértelműen besorolni a súlyossági csoportokba. E probléma áthidalása céljából 2006-tól a GINA a betegség kontrolláltságának fokát veszi figyelembe. Ha nem megfelelő a kontroll, akkor módosítani kell a kezelést. A teljes kontroll a betegek egy részében nem érhető el, függetlenül attól, hogy egyébként milyen súlyossági fokú az asztmájuk. Ha a rövid hatású hörgőtágítót henteente több mint két alkalommal kell használni, akkor az asztma kontroll nem megfelelő.

Inhalációs kortikoszteroid nélkül soha ne adjunk rendszeresen rövid vagy hosszú hatású hörgőtágító kezelést. Ha az inhalációs szteroidot hosszú hatású hörgőtágítóval kombináljuk, az éppen olyan hatásos, mintha megnövelnénk a szteroid adagot.

A betegség stabil fázisában érdemes meghatározni a beteg legjobb FEV<sub>1</sub> értékét. A súlyos asztmát kivéve, háromhetes nagy adagú inhalációs szteroid kezeléssel el lehet érni az egyén legjobb FEV<sub>1</sub> értékét<sup>26</sup>.

Heveny állapotromlás esetén a kortikoszteroidot rövid ideig (amíg a legjobb FEV<sub>1</sub>-et el nem éri a beteg) többnyire szisztémásan kell adni.

A heveny állapotromlást nem szabad összekeverni a rosszul kontrollált asztmával. Rosszul kontrollált asztma esetén az addigi kezelés nem elegendő, azt a jövőben tartósan fokozni kell, míg heveny állapotromlás esetén a súlyos állapot normalizálása után visszatérhetünk az eredeti fenntartó kezelésre.

Rosszul kontrollált asztmásokon a csúcsáramlás variabilitása igen nagy, míg jól kontrollált esetben kicsi. Hirtelen állapotromlás esetén a csúcsáramlásérték lezuhan, és ezt rövid hatású hörgőtágítóval sem lehet gyorsan korrigálni.

Éppen úgy, mint cukorbetegyeknél, asztmásoknál is jelentős javulást lehet elérni betegoktatással és egyénre szabott kezelési tervekkel<sup>27</sup>.

## Az asztmát komplikáló tényezők

Mielőtt kimondanánk az asztma kórisméjét, **számos más betegséget** (felnőtteknél például a COPD-t és az idült szívelégtelenséget, gyermekeknél a vírusos bronchiolitist, a bronchopulmonális diszpláziát vagy a mukoviszcidózist) ki kell zárni. Ha kezelésre nem reagáló asztmával találkozunk, a kezelés fokozása előtt egyéb betegség után kell kutatnunk. Ilyen többek között a Churg-Strauss szindróma, a felső légúti köhögés szindróma, a hangszalag diszfunkció vagy a légutak szűkülete. Ezek meglévő asztmához is társulhatnak. A hangszalag diszfunkció vagy a légcső hátsó falának kolapszusa kilégzéskor észlelhető nehézlégzést eredményez, ami azt a látszatot keltheti, mintha nem lenne megfelelő az asztma kontroll.

Egy 2001-es közlemény szerint Nagy-Britanniában a családorvosuk által asztmásként kezelt betegek mintegy egynegyedének egyszerűen diszfunkcionális légzése volt<sup>28</sup>.

*Ten Brinke és munkatársai* a kezelésre nem reagáló asztma hátterében gyakran refluxot, orrmelléküreg-gyulladást, obstruktív alvási apnoét, visszatérő légúti fertőzéseket vagy pszichoszociális gondokat találtak<sup>29</sup>.

Az **ormelléküreg-gyulladás** rontja az asztmát. Ugyanez a **refluxra** is igaz. Ha visszaszorítjuk a refluxot proton-pumpa gátlóval, mérséklődnek az éjszakai tünetek és csökken az exacerbációk száma<sup>30</sup>. Az obstruktív alvási apnoe a gyomorsav éjszakai aspirációjával függhet össze.

Egy 1946-ban írott kézikönyvben<sup>31</sup> az asztmát típusosan lelki eredetű betegségnek tartották. Az asztmás gyulladás felismerése után ez a nézet háttérbe szorult, de nem lehet teljességgel elvetni. Kezelésre nem reagáló esetekben az esetleges **pszichoszociális** problémákat is fel kell deríteni és azokat is kezelni kell.

A **vírusfertőzések** gyakran rontják az asztmások állapotát. Allergiás asztmásokon a rhinovírusok és az allergének kölcsönhatása a hörgőnyálkahártyán heveny állapotromlást idéz elő<sup>32</sup>. A **dohányzás** fokozza a hörgők hiperreaktivitását és szteroid-rezisztenciát okoz. A dohányosok nagy mennyiségű finom részecskét lélegeznek be, ami légzési problémákat vált ki. A **közlekedésből származó légszennyezettség** ugyancsak rontja az asztmát.

A **túltápláltság** is összefügg az asztmával. Az Egyesült Államokban 4 sürgősségi ellátásra szoruló asztmásból 3 kővér vagy túlsúlyos<sup>33</sup>. Kővér asztmásoknak lehetőleg ne adjunk szájon át kortikoszteroidot, főként akkor ne, ha nincs a köpetükben sok eozinofil sejt és nem emelkedett a FeNO szintjük.

A kezelés sikertelenségének további gyakori oka lehet a **rossz inhalációs technika** és a betegek **nem megfelelő együttműködése**. Ez lehet a szteroidoktól való félelem következménye, vagy a nem kielégítő allergénkerülés. Ez betegoktatással és egyénre szabott, írásos kezelési tervvel javítható.

## Következtetések

Ha minden vizitnél felmérjük a kontroll fokát, és az asztmát ennek megfelelően kezeljük, akkor az asztmás betegeket rendszerint a családorvosok is tudják gondozni. Ha azonban hosszabb időn keresztül nem megfelelő az asztma kontroll, akkor a beteget szakorvoshoz kell küldeni az alul- vagy túlkezeltség elkerülése és az egyéb, asztmára hasonlító betegségek elkülönítése céljából<sup>3</sup>. ■

### Irodalom

1. Carlton BG, et al. The status of asthma control and asthma prescribing practices in the US. *J Asthma* 2005; 42: 529-535.
2. Bateman ED, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The GOAL study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
3. Rothe T. Treatment options for asthma. *Eur Respir Dis* 2011; 7(1): 18-22.
4. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947; 3(5): 601-6.
5. Ruffili A, Bonini S. Susceptibility genes for allergy and asthma. *Allergy* 1997; 52: 256-73.
6. Haldar P, Pavord ID. Non-eosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1043-52.
7. Kimberley M, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-75.
8. Lee JH, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma. *Chest* 2007; 121: 882-9.
9. Gibson PG, et al. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803-13.
10. Grembale RD, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-52.
11. Pajno GB, et al. Prevention of new sensitisations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Clin Exper Allergy* 2001; 31: 1392-7.
12. Schultze-Werninghaus G. Should asthma management include sojourns at high altitude? *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 16-29.
13. Francis H, et al. Clinical effects of air filter sin homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clin Exper Allergy* 2003; 33: 101-5.
14. Platts-Mills TA, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-78.
15. Peroni DG, et al. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exper Allergy* 2002; 32: 850-55.
16. Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe asthma who are inadequately controlled despite best available therapy. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
17. Stelmach R, et al. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 3140-47.
18. Michilis A, et al. Exhaled NO and asthma control: A longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 539-46.
19. Benitez P, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006; 116: 770-75.
20. Berges-Gimeno MP, et al. Long term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180-86.
21. Dahlen SE, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotrien antagonist: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
22. Nair P, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
23. Simpson JL, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-55.
24. Castro M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-24.
25. Beuther DA, et al. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006; 129: 1188-93.
26. Reddel HK, et al. When can personal best peak flow be determined for action plans? *Thorax* 2004; 59: 922-25.
27. Janson SL, et al. Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 840-46.
28. Thomas M, et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
29. Ten Brinke A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-18.
30. Littner MR, et al. Effects of 24 weeks of lansoprazol therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-35.
31. Alexander F, Frenck T. Psychoanalytic therapy. Principles and applications. Ronald Press, New York, 1946.
32. Busse WW, et al. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826-34.
33. Thompson CC, et al. Body mass index and asthma severity among adults presenting to emergency department. *Chest* 2003; 124: 795-802.