

VISSZATEKINTÉS AZ ELMÚLT 25 ÉVRE

Asztma – akkor és most

Dr. Uhereczky Gábor



Mindenekelőtt köszönöm a szervezőknek a lehetőséget, hogy előadóként részt vehettem az első és most a huszonötödik pécsi Amega Fórumon is. 25 év nem kis idő. Köszönöm a sorsnak is, hogy lehetővé tette ezt, és ennyi év után összefoglalhatom a számomra legfontosabb eseményeket az asztma elmúlt 25 évéből. Ami igaz volt akkor is, és igaz ma is, az az, hogy az asztma egy heterogén betegség, mely általában a légutak krónikus gyulladásával jár, jellemzője a légúti áramlás változó mértékű beszűkülése, a hosszú távú kezelés célja pedig a jó tüneti kontroll és a betegség következményeinek minimalizálása. De az idők változnak, így változtak az asztmával kapcsolatos lehetőségeink is.



AZ ASZTMA GYÓGYSZEREI

1989-ben két inhalációs kortikoszteroidunk (ICS) volt, a beklometazon és a budezonid. Volt két gyors hatású, önmagában adható inhalációs béta-agonistánk, amiből 2020-ra csak egy maradt, és már megvolt az első inhalációs hosszú hatású béta-2 agonista (LABA) hörgőtágítónk is. 1999-ben jelent meg az első kombinált (ICS+LABA) inhalációs készítmény, a flutikazon és szalmeterol kombinációja. 2020-ban viszont már több ICS, több LABA és több kombi van, a hosszú hatású muszkarinerg antagonistáknak asztmában is használható kiegészítő kezelésként, és még más is, amiről szó lesz majd. A rohamoldás pedig szalbutamollal és ICS-sel együtt történik. Meglett az első anti-IgE, az omalizumab, és további monoklonális antitest-terápiák egész sora jelent meg, a biológiai terápiák: anti-IL5, anti-IL13 és anti-IL4.

INHALÁCIÓS ESZKÖZÖK

Fejlődtek az inhalációs eszközök is, bár olyan inhalációs eszköz, ami az „ideális” eszköz minden kritériumának megfelelne, és különösen annak, hogy ellenőrizhető legyen a használat gyakorisága és időpontja, még nem áll rendelkezésünkre. Továbbra is fel tudjuk sorolni az „ideális” eszköz kritériumait, de ugyanúgy, ahogyan az ideális férj és ideális feleség esetében is, ezeket csak megközelíteni lehet. Mindazon-

által a fejlesztés rohamtempóban halad előre, és évről évre új eszközök jelennek meg.

A mindennapokban azt tartjuk ideális inhalációs eszköznek, amelynek kevés pontból áll a használati utasítása, és amelyiket az asztmás beteg kezébe adhatjuk úgy, hogy hosszabb magyarázat nélkül is használni tudja. Visszatérő kérdés, hogy tudják-e a gyerekek használni ezeket az eszközöket. Erre az a válasz, hogy ha a képekben is megkapott használati utasítás szerint használják, akkor nagyon ritka az a szülő-gyerek páros, akik ezt nehezen tanulják meg. A tanulás során sajnos megjelennek a szülői és az orvosi kreativitás jelei is. Ilyen „innováció” volt az ezredfordulón a tejfölös-pohár+Turbuhaler kombináció, majd később a Nestea+adagolós aeroszol kombi, amiket nyilván a szükség szült, de ezeket semmiképpen sem szabad használni.

TUDOMÁNYOS EVIDENCIÁK

A tudomány is változott. A 19. században a tudós meg akarta találni a magyarázatot a jelenségre, hogy megértse a természetet (angolul: a nature-t). Ma a tudósnak meg kell találni ezt az eredményt, ami leközölhetővé teszi a munkáját a Nature-ben.

Az új gyógyszerek és kezelési sémák bevezetése tudományos evidenciákon alapul. Ezek közül legerősebb az A evidencia, amely rando-



mizált, kettős vak, placebo kontrollált klinikai vizsgálatokat jelent, sok betegen. A legenyhébb a D evidencia, ami a szakértői bizottságok konszenzusos megállapításait jelenti, és amit *Hans Bisgaard* – a Good Old Boys Sitting Around a Table után – GOBSAT-nak nevezett el.

A randomizált vizsgálatokban jól motivált és jól képzett orvos, együttműködő beteg és elegendő idő áll rendelkezésre, a végpont a hatásosság, például a csúcsáramlás értéknek egy hathetes kezelés hatására történő százalékos változása. A biztonságosságot kontrollált környezetben vizsgálják, tehát meg van szabva, hogy mit lehet, mit lehet a vizit előtt a beteg, milyen gyógyszert használhat. Az összehasonlítás placebóval vagy aktív kontrollal történik.

Míg az obszervációs vizsgálatokban átlagosan képzett orvos szerepel átlagos ismeretekkel, átlagos beteg jelentkezik a viziteken, kevés idő van, a végpont a hatékonyság, például az, hogy egy év alatt mennyit hiányzik az iskolából a gyerek. A biztonságosságot a való világ körülményei között vizsgálják, az összehasonlítás pedig a szokásos kezeléssel történik. Tehát a döntő különbség, hogy a végpontok a randomizált kontrollált vizsgálatokban statisztikai evidenciák, míg az obszervációs vizsgálatokban gyakorlatiak a végpontok. Ehhez azonban idéznünk kell egy – sajnos már nem élő – gyermekgyógyász főorvost, *Török Jánost*, aki azt mondta, hogy a gyakorlat teszi a pancsert is.

KIBŐL LESZ ASZTMÁS?

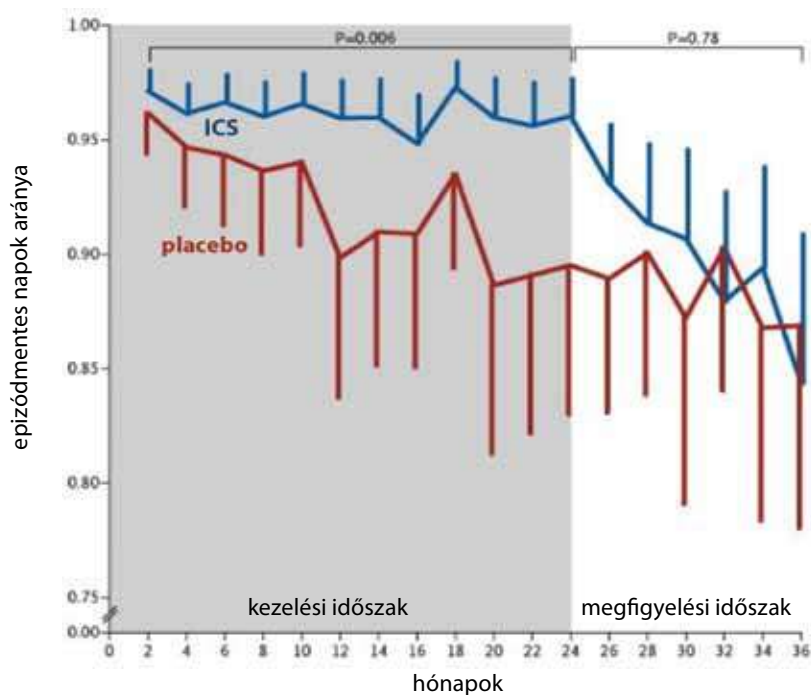
Ami engem a legjobban érdekelt, ezalatt a 25 év alatt, az az, hogy kiből lesz asztmás. Akkor is ismertük, és most is megerősítésre került az az epidemiológiai adatsor, miszerint a gyermekek felénél hat éves kor előtt előfordul legalább egy zihálással járó epizód, amit nálunk *bronchitis obstructivának* neveznek, 30-40 százalékuknál ezek az epizódok visszatérően jelentkeznek, de csak 15 százalékuknál diagnosztizálható 6 éves kor után asztma¹. A bibliánk, a GINA, akkor (1995-ben) azt írta, hogy akkor állíthatjuk fel az asztma diagnózisát már

5 éves kor alatt, ha az egyéb, légúti obstrukcióhoz vezető betegségek kizárhatók, legalább három ilyen epizód van, az inhalációs béta-mimetikum jó hatású az akut tünetekre, az inhalációs kortikoszteroid pedig az exacerbációk gyakoriságára és súlyosságára. Ez esetben fellátható náluk az asztma diagnóza, és indokolt a folyamatos fenntartó gyulladáscsökkentő kezelés.

A kilencvenes évek végétől rengeteg vizsgálat történt arra vonatkozóan, hogy megtaláljuk a leendő asztmás fenotípust. Mindezeknek a lezárásaként 2008-ban az ERS munkacsoportja megállapította, hogy biztonsággal csak két fenotípus különíthető el: az epizodikus, vírus kiváltotta zihálók és a több trigger kiváltotta zihálók². Az utóbbinál a gyakoribb vírusinfekció kiváltotta zihálás mellett exacerbációk is vannak, és tünetek vannak az epizódok között is más kiváltó tényezőkre, például fizikai terhelésre, ami gyerekeknél a játék, az ugrálás, a sírás és a nevetés is lehet. Ebben az esetben, tehát a több trigger kiváltotta zihálók esetében indokolt lehet a fenntartó kezelés, de már akkor is megjegyezték, hogy ha ez eredménytelen, akkor nem kell tovább folytatni. Ennek a fenotípus felosztásnak sajnos limitációja az, hogy nem stabilak ezek a fenotípusok, változnak, egy két éves időszak alatt például 80%-nál található olyan változás, hogy hol az egyik, hol a másik fenotípus dominál, és a súlyosságot sem veszi figyelembe.

ATÓPIA ÉS ASZTMA

Régóta ismert az atópia szerepe, főleg a gyermekkori asztma előidézésében. Ezért született meg az asztma prediktív index (API), ami azt mondja, hogy ha fennáll egy major kritérium (asztmás szülő, atópiás dermatitis vagy aeroallergénnel történt szenzitizáció) vagy két minor tényező, akkor az API pozitív, és ez nagyobb esélyt jelent asztmára iskoláskorban³. Sajnos egy több mint 5300 gyermeket felvonultató vizsgálat alapján kijelenthető, hogy ez csak a jéghegy csúcsa, mert negatív API után is kiala-



1. ábra: Az ICS kezelés megváltoztatja a gyermek életét, de nem változtatja meg az asztma természetes lefolyását⁶

kuhat későbbi allergiás atópiás asztma. Ugyan-ez a helyzet, ha a korai polyszenzitizáció súlyos tünetekkel párosul. Ez csökkent légzésfunkciót jelent ugyan későbbi gyerekkorban, mint ahogyan ezt az 1990-ben indult és ma is folyó Manchester Asthma and Allergy Study bizonyítja⁴, de ezeknek a gyermekeknek is megszűnhetnek a tüneteik, tehát az inhalatív allergénekkal korán szenzitizáltak és súlyosabb tüneteket mutatók tünete is megszűnhetnek iskoláskorra.

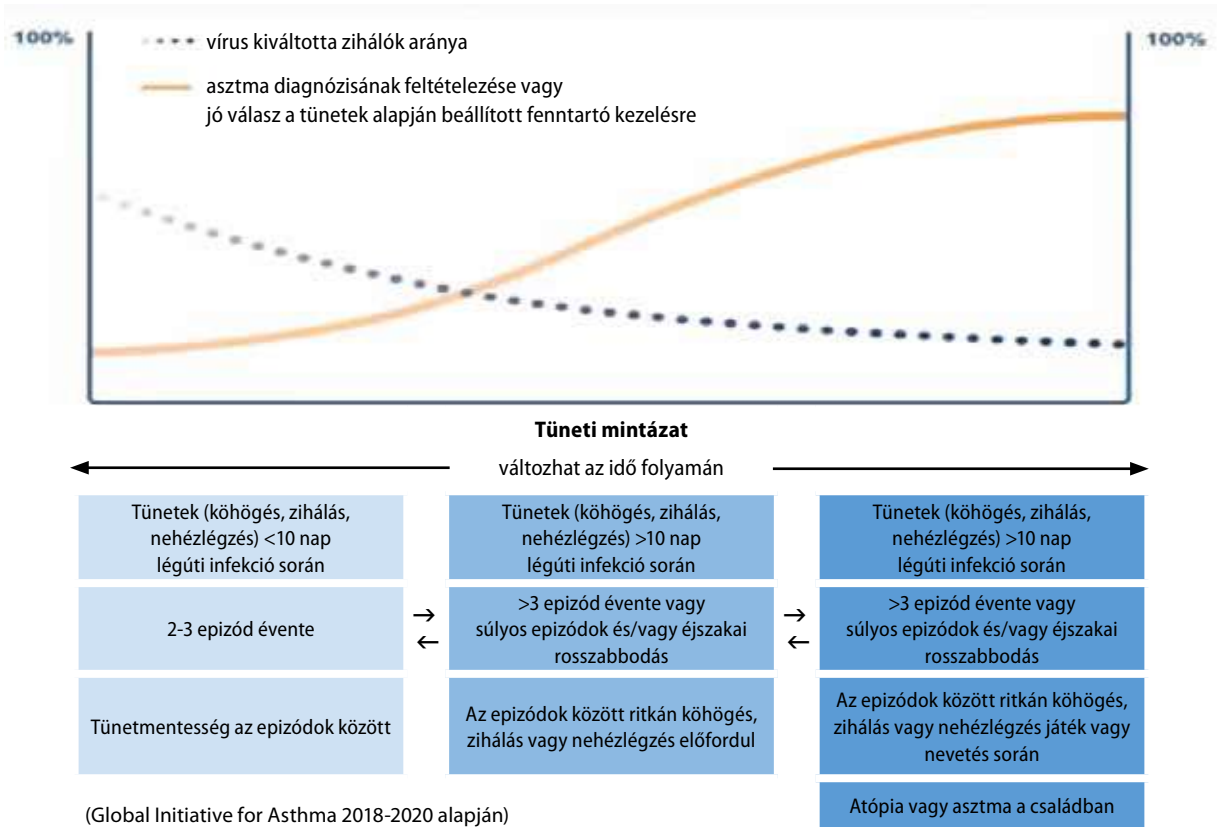
KORAI VÍRUSINFEKCIÓ ÉS ASZTMA

A korai vírusinfekció és az asztma szempontjából a korai rhinovírus infekció szerepe a meghatározó. 3 éves kor előtt a vírusinfekciók a veszélyeztetetteknél (a pozitív API-soknál) a tízszeresére növelik az asztma kialakulásának az esélyét⁵. Sajnos a tyúk-tojás probléma itt is fennáll: vajon a korai rhinovírus-infekció vezet-e atópiás immunválaszhoz, vagy pedig az atópia jelent hajlamot korai vírusinfekciókra. Mindazonáltal egyértelműen bebizonyosodott, hogy a rhinovírusnak sokkal nagyobb szerepe van a későbbi asztma kialakulásában, mint az RS-vírusnak, ahogyan azt régebben gondoltuk.

ASZTMA PREVENCIÓ INHALÁCIÓS KORTIKOSZTEROID ADÁSÁVAL

Az ICS asztmában tapasztalt rendkívül jó hatása alapján merült föl a kérdés, hogy megelőzhető-e az asztma korai életkorban adott ICS-sel. A veszélyeztetettek prevenciósi inhalációs kortikoszteroid kezeléséről 2006-ban három vizsgálat látott napvilágot, és mindegyik – mint ez is, amit ismertetek – negatív eredménnyel járt. Ez pedig a *Guilbert és munkatársai* által végzett vizsgálat⁶, ahol két éves kor alatti veszélyeztetettek két évi folyamatos ICS kezelésben részesültek, két év után befejezték a kezelést, és egy év után újra felmérték a helyzetet (1. ábra). Látható, hogy amíg az ICS kezelést kapták, addig a placebohoz képest sokkal több epizódmentes napjuk volt. Aztán befejezték két év után a kezelést, de a harmadik év végére ezek a különbségek megszűntek. Tehát az ICS kezelés megváltoztatja ugyan a gyermek életét, de nem változtatja meg az asztma természetes lefolyását.

2018 a változás éve, azóta 5 éves kor alatti gyermekeknél az asztma diagnózis feltételezése akkor történhet meg, ha jó válasz van a fenntartó ICS kezelésre (2. ábra)⁷.



2. ábra: Az asztma diagnózisa 5 éves kor alatt⁷

Az ábrán szaggatott vonal jelzi azoknak a számát, akiknél vírus kiváltotta zihálás észlelhető. Ez az idő folyamán, ahogy a gyermek növekszik, egyre kisebb számban fordul elő, és az idő előrehaladtával nő azoknak a száma, akiknél kedvező hatás tapasztalható az ICS kezeléssel, tehát nagy valószínűséggel ez már az asztma első jele. Ez a görbe együtt halad bizonyos fókig a tüneti mintázatokkal, amelyek közül a legsúlyosabb az, ahol a nehézlégzés egy vírusinfekció kapcsán 10 napnál tovább tart, egy év alatt legalább három, de inkább több epizód van, köztük súlyos epizódokkal, és az epizódok között pedig vannak tünetek, zihálás, nehézlégzés játék vagy nevetés során, illetve atópia is van a családban. Ekkor a legvalószínűbb, hogy az asztma diagnózisa már felállítható.

Mostanra megváltozott az ICS szerepe is. Az előző, folyamatos fenntartó kezeléssel szemben most az a szabály, hogy az ICS kezelés terápiás próbaként állítandó be. Ha jelentős klinikai javulás van a kezelés alatt, majd relapszus annak befejezését követően, ez alátámasztja az asztma diagnózist. Ha nincs ilyen hatás, akkor újra kell gondolni, hogy vajon helyes-e diagnózisunk. Sajnos ezt a fenntartó kezelést ismételtelen értékelni kell,

mert az asztmaszerű tünetek megszűnése gyakori jelenség ebben az életkorban, ahogy azt az előbb bemutatott tüneti mintázatok közti átmenetek is bizonyítják.

INTERMITTÁLÓ INHALÁCIÓS KORTIKOSZTEROID KEZELÉS

Nagy kérdés volt – és továbbra is az marad – az intermittáló gyulladáscsökkentő kezelés gyerekkorban, tehát csak a tünetek esetén alkalmazni a kezelést. Erre vonatkozóan több vizsgálatot is végeztek⁸⁻¹⁰. Az egyikben 1–6 éves gyermekek vírus provokálta asztmában preemptív módon 1500 mikrogramm ICS-t kaptak naponta, a vírusinfekció kezdetétől 10 napon át⁹. A hatás pedig az volt, hogy akik ebben a preemptív terápiában részesültek, azoknál kevesebb orális kortikoszteroid adására volt szükség exacerbációk esetén, a tünetek intenzitása és időtartama is csökkent, csökkent a béta-2 agonista használat, azonban a sürgősségi ellátások száma nem változott. Ez a vizsgálat nem került be a GINA ajánlásba a túladagolás veszélye miatt.

A másik hasonló vizsgálat budezoniddal történt olyan gyermekeknél, akiknek évente legalább négy

IRODALOM

1. Chipps BE, et al.

The pediatric asthma yardstick.
Ann Allergy Asthma Immunol
2018; 120: 559-579.

2. Brand P, et al.

Definition, assessment
and treatment of wheezing
disorders in preschool children:
an evidence-based approach.
Eur Respir J 2008; 32(4): 1096-110.

3. Castro-Rodriguez JA.

The Asthma Predictive Index:
early diagnosis of asthma.
Curr Opin Allergy Clin Immunol
2011; 11(3): 157-161.

4. Custovic A, et al. The National
Asthma Campaign Manchester
Asthma and Allergy Study. *Pediatr
Allergy Immunol* 2002; 13(s15): 32-7.

5. Jackson DJ, et al. Wheezing
rhinovirus illnesses in early life
predict asthma development in
high-risk children. *Am J Respir Crit
Care Med* 2008; 178(7): 667-672.

6. Guilbert TW, et al. Long-term
inhaled corticosteroids in preschool
children at high risk for asthma.
N Engl J Med 2006; 354: 1985-97.

7. Global Initiative for Asthma.

Global Strategy for Asthma Manage-
ment and Prevention, 2020.
Elérhetőség: www.ginasthma.org

8. Bisgaard H, et al. Intermittent
inhaled corticosteroids in infants
with episodic wheezing.
N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.

9. Ducharme FM, et al.

Preemptive use of high-dose
fluticasone for virus-induced
wheezing in young children.
N Engl J Med 2009; 360: 339-353.

10. Zeiger RS, et al. Daily or
intermittent budesonide in
preschool children with recurrent
wheezing. *N Engl J Med*
2011; 365: 1990-2001.

11. Krings JG, et al. Biologics for
severe asthma: treatment-specific
effects are important in choosing a
specific agent. *J Allergy Clin Immunol
Pract* 2019; 7(5): 1379-1392.



zihálásos epizódjuk volt, pozitív volt az asztma prediktív indexük, és volt egy exacerbációjuk az előző évben¹⁰. Háromféle kezelést alkalmaztak a megfázás kezdetétől: vagy 2x1 mg budesonid oldatot kaptak 7 napon keresztül, vagy az Egyesült Államokban regisztrált 0,5 mg budesonid inhalációja történt rendszeresen naponta 1x, vagy placebót kaptak. Az eredmény pedig az volt, hogy nem volt különbség az orális szteroidot igénylő exacerbációk számában a két budesonid-csoport között, tehát a nagy dózissal, rövid ideig és a kis dózissal, folyamatosan kezelt gyermekek között, és nem volt különbség az asztma súlyosságában sem.

Amiben viszont különbség volt, az a szteroid terhelés: 104 mg-mal kevesebb ICS-t kaptak az intermittálón kezeltek, tehát a kortikoszteroidok potenciális veszélyeire nem kellett semmiképpen sem számítani. Nem került be akkor a GINA-ba, de most megemlítik a folyamatos ICS kezelés kiegészítésére, intermittáló kezelésként.

MI VÁLTOZOTT?

Ha összefoglaljuk az akkori és a mostani helyzetet, akkor ami nem változott, az az asztma meghatározása és a terápia célja. Ami változott, hogy több jó gyógyszerünk és több jó inhalációs eszközünk van: a betegeknek tehát jobb lett. Változtak a nemzetközi ajánlások mind a gyógyszereket, mind a kezelési sémákat illetően. 2019-ben a legnagyobb változás, hogy rövid hatású hörgőtágító csak ICS-sel együtt adható, de itt szerepel az intermittáló ICS is kiegészítő kezelésként, természetesen a biológiai terápiák mellett. Azaz: az orvosoknak nehezebb lett. A tudományban pedig: magasabb szinten, de továbbra sem tudunk sok mindent.

MIT HOZHAT A JÖVŐ?

Egyrészt az egyénre szabott biológiai terápiát. A már meglévőknél – omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab – kívül újabb monoklonális antitest-terápiák is vannak, ilyen a fevipirant vagy a trakolinumab, és lesznek még továbbiak is¹¹. Az én témámban pedig a fenotípus, az endotípus és a mikrobiom közötti kölcsönös összefüggések jobb megismerése fog előrevinni. Egy erre vonatkozó vizsgálat harmadik éve zajlik már a Brompton Hospital-ban *Andrew Bush* vezetésével.

Nemcsak az idők változnak, változunk benne mi magunk is. *Akkor* az előadó véleményformáló („key opinion leader”) osztályvezető főorvos volt a Svábhegyi Gyermekgyógyintézetben, *most* pedig gyermekpulmonológus szakorvos.

Egy sokkal örömtelibb, személyes változásról is szeretnék beszámolni. *Akkor* az a kisdéd, az unokám, akinek a képét, fején a túlméretes kalappal, az előadásaimban annak demonstrálására szoktam megmutatni, hogy ami jó a felnőtteknek – és itt az inhalációs terápia gyermekkori alkalmazásáról volt szó –, az sajnos nem jó a gyerekeknek. *Most* ugyanez a hölgy az egyik budapesti színház színművésznője. Ezzel a személyes, örömteli változással köszönöm meg a figyelmüket, és zárom ezt a beszámolót. ■