

NEHÉZ KÉRDÉS — asztma ötéves kor alatt

Dr. Uhereczky Gábor

*A tudomány végtelen, az élet rövid,
a tapasztalat csalóka, az ítélet nehéz.
(Hippokratész)*

ELŐSZÓ

Hiszem, és ennek szakmai előadásokon és közleményekben ismételt bizonyítékát is adtam, hogy az iskoláskor előtti asztma kérdésében 3-4 évenként össze kell foglalni a legújabb tudományos eredményeket, és ezek ismeretében javítani (változtatni) kell a klinikai gyakorlatot. Ahhoz, hogy egy ilyen összefoglaló munkában a lehető legkevesebb tévedés forduljon elő, szubjektív feltételek is szükségesek.

Közvetlen munkatársaimmal bizonyos „fenotípus” jegyekben hasonlóak vagyunk: folyamatos igényünk van szakmánk elméleti és gyakorlati eredményeinek követésére és ezek alkalmazására a hazai gyakorlatban, valamint igényünk van ismereteink és tapasztalataink átadására. Ez utóbbi fogadókészségére vonatkozóan az én véleményem szkeptikusabb, de igazat adok nekik abban, hogy ennek ellenére törekedni kell rá. Churchilli értelemben elhivatottak vagyunk, ami azt jelenti, hogy „hibát hibára halmozva haladunk előre, miközben a lelkesedésünk töretlen marad”. Ugyanakkor törekszünk arra, hogy a hibáinkból tanuljunk.

Ezért azt gondolom, hogy a jelen írásműben összefoglalt szakmai megállapításaim munkatársaim tapasztalatával és kritikus véleményével nagyban megegyeznek.

MINEK NEVEZZÜK?

A zihálás az angol *wheezing* kifejezés fordítása, ami megnyúlt, nehezített, gyakran hangos kilégzést jelent. Hazánkban a ziháló csecsemő, kisdéd és kisgyermek esetén a leggyakoribb (és gyakran végső) diagnózis a *bronchitis obstructiva*, ami akár „hungarikumnak” is tekinthető gyűjtődiagnózis.

Ismert jónéhány bronchiális obstrukcióval járó betegség, amely erről az egyszerűsített tüneti gyűjtődiagnózisról leválasztható: a veszületett és a szerzett hörgőszűkületek, más veszületett anomáliák (pl. érgyűrű), a croup szindróma, az idegentest-aspiráció, a cisztás fibrózis, a primer ciliáris diszkinézis és más ciliáris betegségek, valamint az elhúzódó bakteriális bronchitis.

Ebben az összefoglaló munkában az előbb felsorolt betegségek differenciáldiagnosztikájával nem foglalkozom. Ezek leválasztása után a „fennmaradó”, bronchiális obstrukcióval járó betegségek esetén a nemzetközi szakirodalom csecsemőkorban a virális bronchiolitis, a vírus kiváltotta zihálás vagy a RAD (Reactive Airway Disease), kisdédkorban és iskoláskor előtt pedig a vírus kiváltotta zihálás, a több trigger kiváltotta zihálás vagy az iskoláskor előtti asztma elnevezéseket használja.

TÖRTÉNELEM

Kiindulásként szolgáljon egy régóta ismert epidemiológiai adat, mely szerint hároméves kor előtt minden harmadik gyermek produkál légúti infekció kapcsán ziháló légzést, 30-40%-uknál az epizódok ismétlődnek, de közülük csak 15%-nál diagnosztizálható iskoláskorban atópiás asztma¹. Az elmúlt évtizedek alatt a követéses vizsgálatok eredményei alapján néhány meghatározó „történelmi” szakasz kiemelését tartom fontosnak.

1960-as és 70-es évek

Meghatározó volt *Williams* és *McNicol* hét évig tartó melbourni követéses vizsgálata, melynek alapján a következő vélemény született: „A csecsemő-kisdedkori ziháló betegek (wheezy bronchitis) egy része és az asztmás betegek ugyanazon kóros defektus reprezentánsai, a klinikai manifesztáció időbeli és súlyossági különbözőségeivel.” Ebben az időben még csak részben voltak ismertek az asztmás gyulladás sejtjei és mediátorai, az asztma és az atópia bonyolult genetikai háttere és a leghatásosabb antiasztmatikus kezeléssel, az inhalációs kortikoszteroidokkal szerzett klinikai tapasztalatok. Ez a vizsgálat folytatódott napjainkig, és ismertté váltak a 35 év eltelte utáni eredmények is.

1980-as és 90-es évek

Az 1988-ban a *Pediatrics*-ben megjelent „Nevezük asztmának” című közlemény célja az volt, hogy visszaszoruljon a polipragmázia, és az orvosok antibiotikumok, köptetők és antihisztaminok helyett csak inhalatív hörgőtágítót használjanak a kisdedkori zihálás (nálunk: obstruktív bronchitis) terápiájában. A differenciáldiagnózis fontosságát hangsúlyozó „nem minden asztma, ami zihál” jelszó után jött az „ami zihál, többnyire asztma, amíg más be nem bizonyosodik” szlogen. Ez utóbbit támasztották alá a nemzetközi ajánlások is. Ezekben az inhalációs kortikoszteroidok asztmában tapasztalt „drámai” kedvező hatása alapján a visszatérően zihálók nagy részét igyekeztek „ötéves kor alatti asztma”-ként beleerőltetni a diagnosztikus és

terápiás ajánlásokba. Ennek következménye az lett, hogy a csecsemő-kisdedkori obstruktív bronchitist (ahogy hazánkban nevezzük: a visszatérő zihálást), ha infekciók kapcsán legalább háromszor jelentkezett, asztmaként diagnosztizáltuk és kezeltük. Ezért más országokhoz hasonlóan, nálunk is a szükségesnél több ziháló gyermek részesült indokolatlanul antiasztmatikus fenntartó kezelésben. Másrészt nemcsak ebben az életkorban, hanem a nagyobb gyermekek kezelése kapcsán is, gyakran megfigyelhető volt a szülői szteroidfóbia. Mindez oda vezetett, hogy mind az öt-éves kor alatti, mind pedig az iskoláskorú asztmások kezelésében egyszerre volt jelen (nem ritkán még ma is) az alul- és a túlkezelés.

2000-es évek

A XXI. század elejére ismertté váltak azoknak a hosszú távú prospektív vizsgálatoknak az eredményei, melyeket abból a célból végeztek, hogy az iskoláskor előtti ziháló gyermekeket fenotípusokba sorolják, és megtalálják a „leendő asztma” fenotípust. Ezek alapján született meg és vált ismertté 2008-ban az Európai Tüdőgyógyász Társaság munkacsoportjának az iskoláskor előttiekre vonatkozó fenotípus besorolása. Eszerint tudományos evidenciák alapján biztosan csak az 1. táblázatban látható két fenotípus különíthető el².

Sajnos ezek a fenotípus jegyek nem stabilak, az adott egyénnél időről-időre és az alkalmazott terápia hatására változnak. Az is hiányossága ennek a besorolásnak, hogy nem veszi figyelembe a súlyosságot. Az epizodikus, vírus kiváltotta zihálásra és a több tényező által kiváltott zihálásra történő felosztás előnye, hogy használható eligazítást próbál adni a terápiára

1. táblázat: Iskoláskor előtti ziháló fenotípusok²

<i>Episodic viral wheeze (EVW)</i> Epizodikus, vírus kiváltotta zihálás	zihálás meghatározott időnként tünetmentesség az epizódok között leggyakrabban vírusos „megfázás” során
<i>Multi triggered wheeze (MTW)</i> Több kiváltó tényező okozta zihálás	zihálás időnként exacerbációval tünetek az exacerbációk között is indokolt lehet a fenntartó kezelés

vonatkozóan. Erről és a tüneti mintázatokról a későbbiekben még lesz szó.

Napjaink

A jól körülhatárolható „leendő asztma” fenotípust ma sem tudjuk meghatározni. A legutóbbi, 2020. évi nemzetközi ajánlás is megállapítja, hogy 5 év alattiaknál a tüneti mintázaton kívül (a tünetek gyakorisága, súlyossága és időbeli alakulása) nem áll rendelkezésre olyan vizsgálati módszer vagy laboratóriumi paraméter, melynek alapján biztosan felállítható az asztma diagnózisa, és eldönthető az, hogy kinek van szüksége átmeneti vagy tartós antiaszmatikus fenntartó kezelésre.

A gyermekkori asztma tüneti mintázatokon alapuló diagnosztikus és terápiás kérdéseinek részletes tárgyalása előtt mindenképpen indokolt a legfontosabb, tudományos bizonyítékokkal alátámasztott egymondatos megállapításokat áttekinteni (lásd alul a sárga keretben).

#1 Gyulladás

Napjainkban a következő megállapításokat tartják tudományos bizonyítékokkal megerősítettnek: „Az asztmát a jellegzetes klinikai tünetek

és változó mértékű légúti szűkület mellett általában *krónikus gyulladás* jellemzi. A tünetek és a légúti obstrukció spontán és a terápia hatására változnak. A gyulladás és a fokozott hörgi válaszkészség (bronchiális hiperreaktivitás) általában fennáll a tünetmentes időszakok alatt is, amikor a légzésfunkció normális”.

Ezek az adatok főleg önkéntesek és felnőtt betegek invazív vizsgálatai (bronchoalveoláris lavage, hörgőbiopszia) alapján születtek. Gyermekkorban – és főleg ötéves kor alattiaknál – hasonló vizsgálatokat csak néhány elhivatott munkacsoport végzett kisszámú betegnél. Eredményeik alapján a több trigger kiváltotta zihálóknál – akiket virális epizódok közötti zihálóknak (interval wheezers) is neveztek – hároméves kor felett asztmára jellemző eltéréseket is ki lehetett mutatni: kóros légzésfunkciót, eozinofil hörgőgyulladást, sőt szöveti átépülést (remodelling) is. Ezeket az eltéréseket kétéves kor alatt atópiásoknál sem tudták igazolni.

Nagy reményeket fűztek a kilélegzett levegő nitrogén-monoxid (NO) koncentrációjának vizsgálatához is, ami a gyulladás non-invazív monitorozására alkalmas, és fiatal életkorban is elvégezhető. A fenotípusok között különb-

1. Allergiás asztmában (gyermekkorban ez a leggyakoribb asztma-fenotípus) eozinofil hörgőgyulladás zajlik.
2. Atópia előfordulása a családban vagy saját atópiás betegség az asztma kialakulásának kockázati tényezője.
3. A vírusinfekciók minden életkorban szerepet játszanak az állapotrosszabbodás előidézésében, a korai életkorban elszenvedett bizonyos vírusinfekciók pedig az asztma kialakulásában is.
4. Az asztma és a – nálunk obstruktív bronchitisnek nevezett – kisdedkori zihálás elsőként választandó tüneti gyógyszere az inhalációban alkalmazott hörgőtágító (szalbutamol).
5. Az asztma leghatásosabb fenntartó gyógyszere az inhalációban bevitt, komplex antiinflammációs hatású kortikoszteroid (ICS). A más támadáspontú leukotrién-receptor antagonistá gyógyszer gyulladáscsökkentő hatása kevésbé kifejezett.
6. A veszélyeztetetteknek megelőzőként adott ICS nem változtatja meg az asztma természetes lefolyását.
7. Az ICS standard dózisban történő tartós alkalmazása csak ritkán jár klinikailag releváns mellékhatásokkal gyermekkorban.
8. A kezelés hatásosságának feltétele a kornak megfelelő inhalációs eszköz technikailag helyes használata.
9. A betegséggel és annak kezelésével kapcsolatos szülői hiedelmek és tévhitek gyakran akadályozzák a gyermekkori asztma sikeres kezelését (az „asztmakontroll” elérését).

séget csak pozitív Asztma Prediktív Index esetén lehetett kimutatni, de egy adott atópiás asztmás betegnél a saját NO érték a klinikai állapot alakulásával összhangban van, és monitorozása alkalmas lehet az exacerbáció előrejelzésére is.

#2 Atópia és asztma

Régi klinikai megfigyelés az asztma és más allergiás betegségek családi halmozódása. A születendő gyermek számára az anya asztmája jelenti a legnagyobb kockázatot arra, hogy a betegség nála is kialakuljon. Az atópiás családi anamnézis és a saját atópiás betegségek asztmát előre jelző szerepét fejezi ki az ún. Asztma Prediktív Index (2. táblázat)³.

Több tanulmány is alátámasztotta, hogy a kisdedkorban visszatérően zihálók között az API pozitivitása növeli az iskoláskorban kialakuló asztma esélyét. Egy többeszes gyermekpopuláció vizsgálata alapján az is bizonyítást nyert, hogy a pozitív API csak a jéghegy csúcsa, mert jelentős azoknak a száma, akiknél negatív API esetén is kialakul a későbbiekben asztma. Az 1990-ben indított és napjainkban is zajló fontos prospektív vizsgálat (Manchester Asthma and Allergy Study) azt mutatta, hogy ha a korai szenitizáció súlyos tünetekkel társul, akkor annak csökkent légzésfunkció lesz a következménye iskoláskorra⁴. A legutóbbi eredményekből azonban az is kiderült, hogy közülük sem lesz később mindenki asztmás.

#3 Vírusok és asztma

Legjobban a respiratory syncytial vírus (RSV) okozta bronchiolitis és a humán rhinovírus (HRV) szerepét vizsgálták. A virális bronchiolitis az egyéves kor alatti kórházi kezelés leggyakoribb oka. Régóta ismert az RSV etiológiai szerepe, mely az északi féltekén évente járványszerű megbetegedést okoz november és április között. Az RSV-bronchiolitis fokozott hörgi válaszkészséghez (bronchiális hiperreaktivitáshoz) vezet. Ez a magyarázata annak, hogy a csecsemőkori RSV-bronchiolitis visszatérő zihálás kialakulására hajlamosít 11 éves korig (Reactive

2. táblázat: Asztma Prediktív Index³

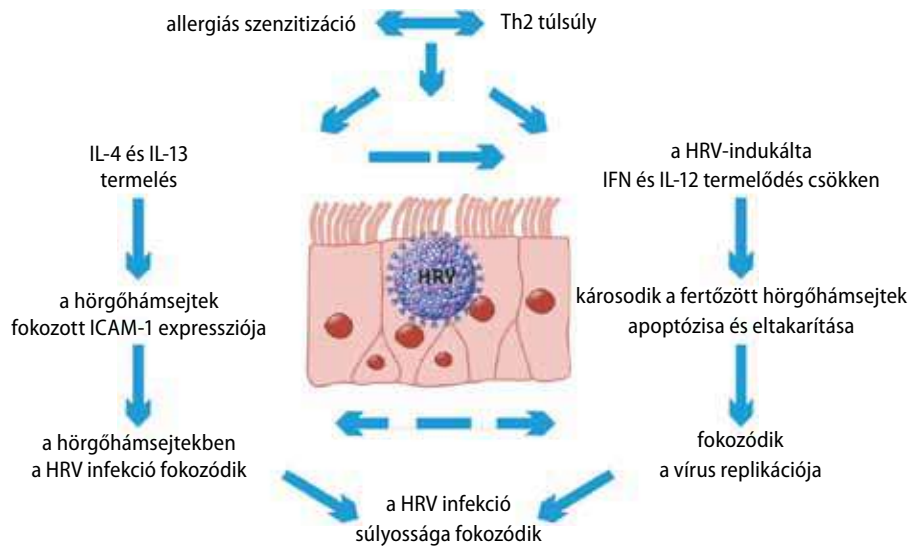
Egy major vagy két minor tényező	
Major	Minor
Asztmás szülő	Rhinitis allergica
Atópiás dermatitis	Eozinofília >4%
Szenitizáció aeroallergénnel	Zihálás megfázáson kívül

Airway Disease). A palivizumab (monoklonális RSV-antitest) ismételt injekcióban történő adása védőhatást jelent az RSV-infekciót követő visszatérő zihálás ellen elsősorban nem atópiás koraszülötteknél⁵. Egyelőre nincs végleges válasz arra vonatkozóan, hogy RSV-bronchiolitis következményeként kialakul-e a későbbiekben asztma. Az biztos, hogy az iskoláskori atópiás asztma kialakulásában nem bizonyítható az RSV etiológiai szerepe.

A humán rhinovírus (HRV) szerepe is ismert. Mivel ennek a receptora az asztmás hörgőgyulladásban fontos szerepet játszó intracelluláris adhéziós molekula (ICAM-1), az infekció fokozott hörgi reaktivitást alakít ki mind a légutak strukturális sejtjeiből származó, mind pedig az inflammáció során felszabaduló mediátorok révén. A következmények szempontjából fontos az is, hogy kapcsolat van a bronchiolitis etiológiájában is szerepet játszó humán rhinovírus és az atópia között. A hároméves kor előtti rhinovírus infekció atópiásoknál 10-szeresére növeli az iskoláskori asztma esélyét⁶.

Ennek kapcsán azonban felmerül a „tyűktojás” probléma. Vajon a korai rhinovírus infekció okoz-e a későbbiekben atópiásoknál asztmát, vagy az atópia a korai HRV infekció rizikófaktora. Mindenesetre az atópia fokozza a rhinovírus infekció súlyosságát (1. ábra)⁷. Bonyolult a kapcsolat a korai bakteriális kolonizációt követő alsólégúti vírusfertőzések között is. Kutatási eredményre alapozva néhány nemzetközi ajánlásban ezekben az esetekben az azithromycin kezelés is helyet kapott.

Különösen meglepő adat származik Dél-Afrikából: a pneumococcus elleni védőoltás kiterjedt alkalmazása után egyértelműen csökkent a súlyos RSV-bronchiolitis esetek száma⁸.



1. ábra: A humán rhinovírus (HRV) infekció súlyosságát befolyásoló tényezők allergiás egyéneknél. Az atópiás asztmás egyének HRV infekcióra adott reakcióját az interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 és IL-13 fokozott termelődésével és kibocsátásával járó T-helper (Th)2-típusú immunválasz jellemzi. Ezek a citokinek fokozzák a intercelluláris adhéziós molekula expresszióját, ami a HRV elsősorú sejt felszíni receptora a hörgőhámsejteken. Ez valószínűleg fogékonyabbá teszi a sejteket a fertőzésre. Az atópiás asztmás betegek hörgőhámsejtjei csökkent mértékben termelnek IL-12-t és interferonokat (IFN- α , IFN- γ és IFN- λ), melyek fontosak lennének a vírus replikációjának gátlásához. Ez rontja a fertőzött hörgőhámsejtek apoptózisát és fokozza a HRV fertőzés súlyosságát⁷

#4 Inhalációs hörgőtágító kezelés

Az egymondatos megállapítást egy tévhit cáfolatával kell kiegészíteni: „Ventolint csak akkor, ha nagyon fullad” hallani gyakran és nemcsak a szülőktől. Ha nem kezdjük el az inhalációs hörgőtágító kezelést a tünetek kezdetekor, akkor a halogatás a hatás gyengüléséhez vezet. A simaizom-spazmushoz társuló nyálkahártya ödéma és a váladékfelszaporodás egyre jobban beszűkíti a lument. Ha a hörgő átmérője pl. 5 cm-ről 3 cm-re csökken, akkor a rezisztencia 13-szorosára nő (2. ábra).




A köptetőknek, a váladékoldó eljárásoknak nincs kedvező hatásuk, sőt bronchospasmus esetén a váladékoldó szer adása kifejezetten ront a helyzeten. Ha a jó technikával és megfelelő dózisban alkalmazott szalbutamol hatástalan, akkor az a diagnózis újragondolását teszi szükségessé.

#5 Inhalációs kortikoszteroid kezelés

Az inhalációs kortikoszteroid az asztma kezelésében alkalmazott egyetlen olyan gyógyszer, amely a betegség mortalitását is csökkentette. A kortikoszteroidok és az asztma közös törté-

nete már akkor elkezdődött, mikor a betegség patofiziológiai alapjairól alkotott ismereteink még meglehetősen hiányosak voltak. 1950-ben jelent meg az első közlemény a kortizon alkalmazásáról asztmában és szénanáthában⁹. A kortizon kezelés az életben maradás esélyét hozta meg a betegek számára, ugyanakkor a következő évtizedekben nyilvánvalóvá váltak a kezeléssel járó súlyos mellékhatások.

Jelentős fordulat akkor következett be az asztma kezelésében, mikor 1972-ben megjelent az első inhalációs kortikoszteroid, a beklometazon, melynek bevezetésével jelentősen lecsökkent a mellékhatások kialakulásának esélye. Az újabb inhalációs kortikoszteroidok (budezonid 1982, flutikazon 1991, mometazon 1999, ciklezonid 2001) kedvező farmakológiai tulajdonságai révén egyre közelebb jutottunk az ideális inhalációs kortikoszteroidhoz: magas lokális aktivitás a tüdőben, minimális vagy elhanyagolható szisztémás mellékhatások mellett. A magas helyi aktivitáshoz szükséges, hogy az inhalációs kortikoszteroid sokáig „időzzön” a tüdőben. Ez két módon érhető el: lassú eloszlással a tüdőben (flutikazon) vagy lipid kon-

		átmérő	resistance (Raw)
	egészséges	5 mm	1
	bronchospazmus	4 mm	3
	bronchospazmus nyálkahártya-ödéma váladék	3 mm	13

2. ábra: A légutak átmérőjének és áramlási ellenállásának (resistance, Raw) változása

jugátumok képződésével (budezonid). A ciklezonid mindkét tulajdonsággal rendelkezik. A minimális szisztémás hatáshoz még egyéb tulajdonságok is szükségesek: alacsony orális biohasznosulás, magas fehérjekötődés és magas szisztémás clearance. További előnyt jelent a „prodrug” tulajdonság, azaz, ha az aktív anyag a hatás helyén, a tüdőben képződik (budezonid, ciklezonid). A kortikoszteroidok mindmáig egyedülállóak abban a tekintetben, hogy a gyulladásos sejtekből és a fix szöveti sejtekből származó mediátorokra és citokinekre egyaránt komplex antiinflammatorikus hatást fejtenek ki. Ehhez hozzáadódik még a gyulladás elleni proteinek fokozott képződése is.

Az asztma fenntartó gyógyszeres kezelésének célja a hosszú távú tüneti kontroll, a jövőbeli következmények elkerülése, valamint az egészségesekéhez hasonló fizikai aktivitás elérése. Az inhalációs kortikoszteroid kezelés csökkenti vagy akár meg is szünteti a nehézlégzés miatti hörgőtágító használatot, javítja a légzésfunkciót (tüneti kontroll), és minimálisra csökkenti vagy megszünteti az exacerbációk előfordulását (jövőbeli következmények rizikó-

ja). Ezért az asztma fenntartó kezelésében az elsőként választandó gyógyszer az inhalációs kortikoszteroid.

#6 Preventív céllal alkalmazott inhalációs kortikoszteroid kezelés

Az inhalációs kortikoszteroid hatásossága alapján vetődött fel a veszélyeztetett kisdededeknél (atópiás családi háttér vagy egyidejű atópiás betegség mellett gyakori vírus kiváltotta zihálás) a kezelés preventív céllal történő alkalmazása. Ez irányban több vizsgálat is történt, melyek eredménye azt mutatta, hogy a hosszabb időn keresztül alkalmazott inhalációs kortikoszteroid a tünetekre, a hörgőtágító használat gyakoriságára kedvező hatású volt, de a kezelés abbahagyását követően ez a hatás megszűnt^{10,11}. Azaz a preventív inhalációs kortikoszteroid kezelés az asztma természetes lefolyását nem változtatja meg.

#7 Az inhalációs kortikoszteroid kezelés mellékhatásai

Tekintettel arra, hogy az elmúlt 30 év alatt nem született olyan új gyógyszer, amelyik felvehet-

né a versenyt az inhalációs kortikoszteroidok hatásosságával, ezek a készítmények a mellékhatások szempontjából is a körültekintően vizsgált gyógyszereink közé tartoznak. Az már régen ismertté vált, hogy a szisztémás szteroid kezelés során előforduló gyakori súlyos mellékhatásokra (elhízás, hipertónia, szürkehályog, cukorbetegség, csontritkulás, mellékvese-elégelenség) inhalációs alkalmazás során nem kell számítani. Ez lehetővé teszi, hogy a szer a célszervben magas koncentrációt érjen el, miközben minimalizáljuk a szisztémás hatásokat. Mindazonáltal a tüdőbe jutott gyógyszer bekerül a keringésbe, ami szisztémás hatások lehetőségével jár. A mai modern biokémiai módszerek birtokában fontos, hogy különbséget tegyünk a kimutatható és a klinikailag releváns szisztémás mellékhatások között. Kijelenthető, hogy szisztémás mellékhatások nélküli inhalációs szteroid nincs és nem is lesz.

#8 Az inhalációs eszközök használata

Újabb és újabb adagolós aeroszolak és szárazporbelégzők kifejlesztése külön tudományos és ipari terület. Mindazonáltal a minden szempontból ideális inhalációs eszköz, ami a 3. táblázatban felsorolt követelményeknek megfelelne, egyelőre nem áll rendelkezésünkre. Napjainkban ideálisnak tarthatjuk az olyan inhalációs módszert és eszközt, aminek a használati utasítása kevés pontból áll, és az eszközt a beteg kezébe adva, azt hosszabb magyará-

3. táblázat: Az ideális inhalációs eszköz jellemzői

Kicsi, könnyű, higiénikus
Kompakt
Könnyen kézbe vehető
Környezetbarát
Számlálóval rendelkezik
Nem kellemetlen ízű
Könnyű használni asztmás roham alatt is
Ellenőrizhető a használat ideje, gyakorisága
Jól illeszkedő szájrészsel vagy toldalékkal rendelkezik
Használatát az ötéves kor alattiak szülői segítségével könnyen megtanulják
Nedvességtől védett

zat nélkül technikailag helyesen használni tudja. Ilyenek már rendelkezésre állnak. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy az inhalációs eszközöket a mellékelt használati utasítás szerint kell alkalmazni, mellőzve a szülők (és orvosok) „innovációs” ötleteit.

#9 Tévhitek

„Nehézlégzés, zihálás”

Az orvos és a szülők véleménye a nehézlégzésről csak 45%-ban egyezik meg. A szülő a nátha vagy az orrmandula megnagyobbodás miatt bekövetkező gátolt orrlégzést gyakran nehézlégzésként értékeli. Hároméves kor előtt a gyermekek 30%-ánál jelentkezik legalább egy alkalommal felsőlégúti infekció során nyálkahártya-ödéma és váladékfelfaporodás miatt légúti obstrukció, ami a kilégzéskor – és gyakran a belégzés során is – zihálással jár. Sokuknál ismétlődnek a zihálással járó epizódok, de közülük csak 15%-nál diagnosztizálható iskoláskorban vagy a későbbiekben asztma. Zihálás, sípoló légzés esetén a tünetek csökkentésének és megszüntetésének leghatásosabb gyógyszere az asztmában rohamoldó szerként adott inhalációs hörgőtágító. Ezért gyakran halljuk az inhalációs hörgőtágító ritkán történő adására 3-4 nap alatt tünetmentessé váló gyermek szüleitől: „Szóval a gyermek asztmás!” Ugyanakkor a gyakori és súlyos (ismételten kórházi kezelést igénylő) infekció kiváltotta zihálás kisdedkorban lehet az asztma kezdete is.

Az „asztma vagy nem asztma” kérdés eldöntése nem könnyű feladat a gyermektüdőgyógyász szakorvos számára. A visszatérő zihálást gyakran kíséri száraz, izgatott köhögés. Egy közösségbe járó, egészséges gyermeknél az őszi-téli időszakban átlagosan 3-4 alkalommal jelentkezik felsőlégúti vírusinfekció. Ezek során nem ritka az elhúzódó köhögés. Ilyenkor nehézlégzés, sípoló légzés nélkül is gyakran kapnak a gyermekek indokolatlanul és eredménytelenül inhalációs hörgőtágító kezelést, nem ritkán tartós antiasztmatikus fenntartó terápiát is. A szülői türelmetlenség is oka e helytelen orvosi gyakorlat terjedésének. Egy híres

angol professzort, *Andrew Busht* idézve: „A csak köhögés formájában megnyilvánuló asztma olyan ritka, mint a becsületes politikus”.

„Az inhalációs kezelés veszélyes”

Ez tévedés. Az inhalációs módszer forradalmasította az obstruktív légúti betegségek terápiáját a szelektív gyógyszerek optimális koncentrációjának bevitele és a szisztémás alkalmazáshoz képest lényegesen kevesebb mellékhatás révén.

„Inhalációs hörgőtágítót csak ha nagyon fullad”

Erről a tévhitről a #4 fejezet 2. ábrája kapcsán tettem említést.

„A csecsemők és kisdedek nem tudják használni az inhalációs gyógyszert”

Minél kisebb a gyermek, annál nehezebb megtanulni az inhalációs gyógyszerek helyes alkalmazását. Mégis csak egészen ritkán tapasztalható, hogy a szülő-gyermek páros erre képtelen lenne, leginkább akkor látunk ilyet, ha a szülő nem hisz a sikerben. A gyermekek meglepően jól képesek az együttműködésre, különösen a rohamoldó hörgőtágító esetén. Ilyenkor ugyanis azonnal jelentkezik a hatás: a kellemetlen nehézlégzés csökken, megszűnik. A megelőző szerek alkalmazása során azonnali hatás nem tapasztalható, ezért a gyermek együttműködéséhez szükséges a szülő egyértelmű „hozzáállása”. Ha a kisgyermek kezdettől fogva azt látja, hogy „mese nincs, ezt csinálni kell”, akkor elfogadja és a mindennapi élethez hozzátartozónak fogja érezni ezt a napi 2×1 percet.

„Félek a szteroidoktól”

Itt terjed a legtöbb tévhit, és ezért nemcsak a laikusok felelősek. Sokan az asztmában használt szteroidokat azonosítják a testépítők által használt anabolikus szteroidokkal és a doppingoló sportolók által alkalmazott tesztoszteronnal. Ezzel szemben az asztmások gyulladáscsökkentő kezelésében használatos szerek a szteroidok másik csoportjába tartoznak. A glükokortikoszteroidokat egy sor más betegségben is sikerrel alkalmazzák az orvosok.

Mint minden hatásos gyógyszernek, a kortikoszteroidoknak is lehetnek mellékhatásaik, ami a bevitel módjától és az alkalmazott adagtól is függ. Az elmúlt több mint 30 év alatt – amióta az inhalációs kortikoszteroidokat az asztma gyógyításában használjuk – bizonyosodott, hogy gyermekeknél napi 400, felnőtteknél napi 1000 mikrogramm alatti dózisban az évekig tartó kezelésnek sincsenek komoly veszélyei. A betegek döntő többsége ennél kisebb adaggal is jól egyensúlyban tartható, és az egészségesekétől alig eltérő minőségű életet képes élni.

„Az asztma kiváltója allergia, és ennek oka a tehéntej fehérjéje”

A táplálékallergia elsősorban bőrtüneteket és gyomor-bélpanaszokat okoz, és ehhez csatlakozhatnak légúti tünetek is. Rendkívül ritka azonban, hogy a tejallergia csak asztmás tünetek képében jelentkezzen. Sokszor tapasztaljuk, hogy akikkel ezt elhitették, azok tejmentes étrend mellett is változatlanul köhögnek, fulladnak. Márpedig a táplálékallergia legfontosabb bizonyítéka az, hogy a gyanúba vett táplálék kiiktatása után a tünetek megszűnnek.

„Asztmás roham esetén a beteg nem ihat tejet”

Ez az előző tévhitnek egy speciális változata. Erre badarságnál finomabb választ nehéz mondani.

„A kontrollvizsgálat során az allergiás bőrpróbákat meg kell ismétetni”

Az allergiavizsgálat ismétlésére akkor van szükség, ha a tünetek alapján felmerül az eddigiektől eltérő allergia lehetősége. Például az addig csak pollenszezonban tüsszögő szénanáthásnál télen is megfigyelhetők a tünetek.

„A gyógyszereket csak akkor kell használni, amikor az asztma tünetei jelentkeznek”

A „klasszikus” kezelési szisztéma szerint az asztma gyógyszeres kezelése két részből áll: az inhalációs hörgőtágítóból, amit állapotrosszabbodás esetén kell használni, és a folyamatosan

4. táblázat: Klinikai vizsgálatok vs. való élet (*hatásossági példa: egy kezelés hatására a reggeli PEF szignifikáns változása 12 hét alatt; **hatékonysági példa: ugyanezen kezelés mellett az egy év alatti iskolai hiányzások száma)

Randomizált klinikai vizsgálat	Obszervációs vizsgálat („való világ”)
Jól képzett, motivált orvos	Átlagosan képzett orvos
Motivált, együttműködő beteg és szülő	Átlagos beteg és szülő
Elegendő idő	Kevés idő
Végpont: hatásosság*	Végpont: hatékonyság**
Biztonságosság: kontrollált környezet	Biztonságosság: a való élet körülményei között
Összehasonlítás: placebo, aktív kontroll	Összehasonlítás: „szokásos” kezelés
Végpontok: statisztikai evidenciák	Végpontok: gyakorlatiak

alkalmazott, megelőző gyulladáscsökkentő kezelésből, ami lehet tableta vagy inhalációs szer. Azért van erre szükség, mert az asztmás hörgőgyulladás a tünetmentes időszak alatt is zajlik, és ez kezelés nélkül a légzésfunkció romlásához vezet.

2019-ben a nemzetközi ajánlásokban lényeges változás történt. 12 éves kor felett rohamoldóként a hörgőtágítóval együtt inhalációs kortikoszteroid adása javasolt. Ennek „egyszerűbb” formája a formoterolt és inhalációs kortikoszteroidot tartalmazó kombinált készítmény egy inhalációs eszközben. Ha szalbutamol a hörgőtágító, azt ki kell egészíteni inhalációs kortikoszteroiddal. Az utóbbi évek ajánlásaiban kisgyermekkorú asztmában sor kerülhet intermittáló inhalációs kortikoszteroid kezelésre is. Az ajánlásokban történt ezen változások következményeként napjainkban a gyermekkorú asztma kezelésében egyre kaotikusabb gyakorlatnak lehetünk szemtanúi.

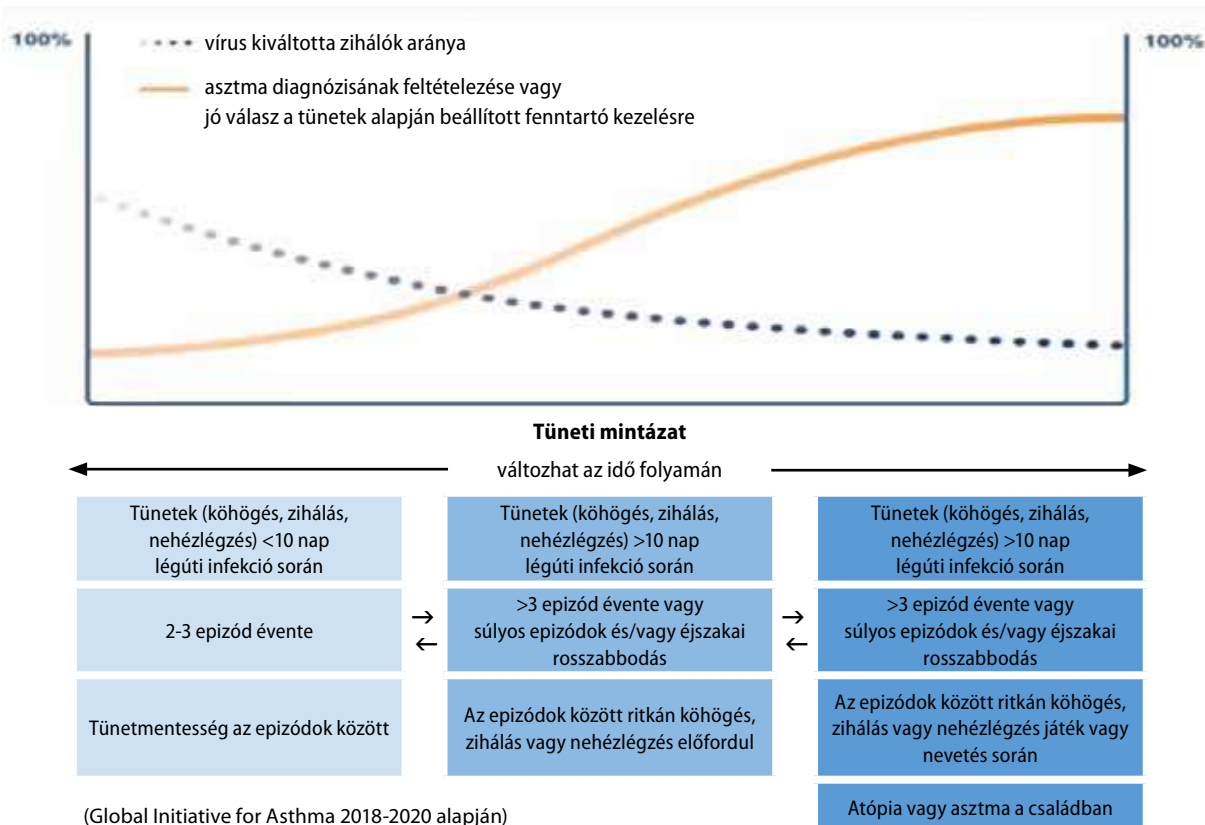
A TUDOMÁNYOS ISMERETEK ALAPJÁN FOLYTATOTT KLINIKAI GYAKORLAT

A mindennapi gyakorlatot a klinikai vizsgálatok eredményei és az ezek alapján született ajánlások szerint alakítjuk ki. Figyelembe kell venni azonban azt, hogy az asztma tanulmányok döntő többségét a légzésfunkciós vizsgálatok során jól kooperáló iskoláskorú (6–11 éves) és serdülő (12–18 éves) gyermekekkel végzik. Az ötéves kor alattiak számára ritkábban terveznek vizsgálatokat. Ennek több oka is van: nehe-

zebb összeszedni a beválasztási kritériumokat teljesítő betegeket, kisebb a szülői hajlandóság a gyakran vérvételekkel járó, időigényes vizitek elfogadására és annak tudomásul vételére, hogy a legtöbb vizsgálatban placebo csoportba is sorolható a gyermeke. Az sem mellékes, hogy a klinikai vizsgálatok szponzorai a gyógyszergyárak, és a fiatal életkorú gyermekek esetében a vizsgálati költségek jóval magasabbak. Így kevesebb objektív adatunk van az ötéves kor alattiak asztmaszerű tüneteinek természetes lefolyásáról és a különböző gyógyszeres kezelések hosszabb távú eredményeiről. Az eredmények értékelése és gyakorlatban történő alkalmazása során figyelembe kell venni a tudomány (randomizált kontroll vizsgálat) és a mindennapi élet (obszervációs tanulmányok) közötti különbségeket (4. táblázat).

A VÍRUS KIVÁLTOTTA ZIHÁLÁS ÉS AZ ASZTMA DIAGNOSZTIKÁJA ÖTÉVES KOR ALATT

A 3. ábra harmadik oszlopában látható tünetek esetén a legvalószínűbb a jó válasz az inhalációs kortikoszteroid kezelésre, azaz a kiseddkori asztma diagnózisára¹². Az ábrán az oszlopok közötti kis nyílak azt jelzik, hogy a tüneti mintázatok sem állandók, változhatnak az adott betegnél. Különbség lehet a kórokozó vírusok szerint, sőt egy vírus (pl. RSV) esetén az életkor szerint is. Ezért szükséges a tüneti mintázat időnkénti újraértékelése. Az asztma vagy nem asztma kérdés eldöntésében a súlyosabb tüneti mintázat gyakorisága is fontos tényező.



3. ábra: Vírus kiváltotta zihálás és asztma diagnosztikája öt éves kor alatt¹²

A különböző tüneti mintázatokba sorolt ziháló gyermekeket átlagos szakképzettséggel rendelkező orvosok (házi orvos, gyermekgyógyász és gyermektüdőgyógyász) diagnosztizálják és kezelik átlagos szülőktől származó, gyakran bizonytalan információk alapján. Az átlagos körülmények között született adatokból következtetéseket vonunk le az adott betegre vonatkozóan, és a kedvező eredményeket a terápiának tulajdonítjuk, miközben jelentős változások következhetnek be kezelés nélkül is.

A hazai gyermekellátás előnye, hogy a kisdorú betegek döntő többségét gyermekgyógyász szakorvosok látják, és a visszatérően zihálókat gyermekpulmonológus szakorvosokhoz irányítják. Ahhoz, hogy az adott betegnél jól dönthessünk, ismernünk kell minden résztvevő esetében a szubjektív szempontokat is. Ez mind a gyermek és a szülő, mind a házi orvos, mind pedig a gyermektüdőgyógyász esetén szerencsés esetben kisebb, gyakran nagyobb mértékű eltérést jelent az „ideális”-tól. A kedvező eredményt vagy annak elmaradását ezek

figyelembevételével kell értékelni. Röviden felsorolom az „ideális” közreműködők jellemzőit.

Az „ideális” szülő

Elegendő ismerettel rendelkezik általában az asztmáról, az alkalmazott gyógyszerek hatásáról és esetleges mellékhatásairól. Helyesen meg tudja ítélni gyermeke aktuális állapotát, ismeri az állapotrosszabbodást kiváltó tényezőket, írásos kezelési tervvel rendelkezik, melynek alapján technikailag jól alkalmazza az inhalációs eszközöket. Mindezek megléte esetén információi vannak arról az időről is, amit a gyermek tőle távol tölt (bölcsőde, óvoda, iskola).

Az „ideális” házi gyermekorvos

A gyermektüdőgyógyász kontrollvizitek számára jól használható információt ad írásban az eltelt 3-6 hónap történéseiről: a tüdőbetegség alakulásáról, az általa kezelt exacerbációkról, más betegségekről és a gyermek környezetéről. A leggyakoribb „kérem kontrollvizsgálatát” szöveg sajnos semmiféle információt nem hordoz.

Az „ideális” gyermektüdőgyógyász

Ismeri a diagnosztikus és terápiás ajánlásokat, követi a hosszú távú követéses vizsgálatok eredményeit. Kis túlzással: a visszatérő zihálás és az asztma kérdéseit 3-4 évenként újratanulja. Itt utalok a korábban felsorolt egymondatos megállapításokra (lásd a sárga keretben).

Számít a szülőtől és a gyermek házi orvosától származó információk hiányosságaira is, ezért szükséges, hogy a beteget lássa és vizsgálatokat végezzen nála tünetmentes állapotban, állapotrosszabbodás esetén, és fekvőbeteg háttérrel rendelkezve a hospitalizáció idején is. Bár a légzésfunkciós vizsgálatok és annak változásai az adott betegnél nagy segítséget jelentenek, ezek rutinszerűen nem végezhetők el iskoláskor előtt. A gyulladás monitorozása (kilégzett NO) alkalmazható módszer ebben az életkorban, de eszköz csak ritkán áll rendelkezésre, és a különböző időpontokban történt gyakori mérések időigényesek. Mindemellett az eredmények értékelése nagy gyakorlatot igényel.

Az „ideális” gyermektüdőgyógyász a kontrollvizit során végzett vizsgálatokról és a további időszakra vonatkozó teendőkről részletes írásos információt ad a gyermek házi orvosára számára. Egy gyakori negatív példa erre is: „légzésfunkciós lelet mellékelve, terápia idem”.

Napjaink mindennapi gyakorlatában a visszatérően ziháló gyermekek ellátásában nagyon ritka az „ideális” helyzet. Pedig ahhoz, hogy minél kevesebb hibával válasszuk ki azokat, akiknél tartós antiasztmatikus fenntartó kezelést kell alkalmazni, nagy szükség lenne a kommunikáció javítására.

VÍRUS KIVÁLTOTTA ZIHÁLÁS ÉS ASZTMA TERÁPIÁJA ÖTÉVES KOR ALATT

Az öt éves kor alatti asztma diagnózisában bekövetkezett változások, finomítások megjelentek a terápia területén is. Vannak különbségek az európai és az amerikai ajánlások között is. Ebben a fejezetben ezek napjainkra vonatkozó ismertetésére tesztek kísérletet.

Intermittáló asztma kategóriába sorolandó a beteg, ha a tüneti mintázat alapján próbaképpen beállított inhalációs kortikoszteroid kezelés szerint az asztma diagnózisa valószínűsíthető. Ha hetente két vagy több alkalommal jelentkezik zihálás, és ez hetente kétszer vagy többször (de nem mindennap) béta-agonista kezelést is szükségessé tesz, akkor a beteg a 2. terápiás

lépcsőbe sorolandó. Ugyanígy azok is, akiknél a béta-agonista mellett alkalmazott intermittáló inhalációs kortikoszteroid kezelés ellenére egy év alatt kettő, orális szteroidot igénylő exacerbációra, sürgősségi ellátásra vagy kórházi kezelésre került sor. A kezelés ekkor folyamatos, alacsony dózisú inhalációs kortikoszteroid vagy leukotrién-receptor antagonist (LTRA), esetleg intermittáló, magas dózisú inhalációs kortikoszteroid^{13,14}.

A 3. terápiás lépcsőbe sorolandó a beteg, ha három hónapos – a 2. lépcsőnél leírt – kezelés hatására a nap-pali és az éjszakai tünetek gyakorisága nem csökken, orális szteroid és/vagy sürgősségi vagy kórházi kezelés válik szükségessé. A megfelelő kezelés ilyenkor az alacsony dózisú folyamatos inhalációs kortikoszteroid duplázása vagy LTRA-val történő kiegészítése.

A 4. terápiás lépcsőbe akkor sorolandó a beteg, ha az előzőekben alkalmazott kezelés mellett a napok többségében előfordul zihálás köhögéssel vagy anélkül, hetente van éjszakai felébredése asztma miatt, vagy több orális szteroidot, sürgősségi vagy kórházi kezelést igénylő exacerbációja jelentkezik. A helyes kezelés ilyenkor magas dózisú inhalációs kortikoszteroid LTRA-val vagy anélkül, az alacsony dózisú inhalációs kortikoszteroid naponta többszöri alkalmazása vagy kiegészítése intermittáló inhalációs kortikoszteroiddal. Négyéves kor felett alkalmazható flutikazon/szalmeterol kombináció is.

A fentiekben ismertetett lépcsőzetes terápia a a kilenc legismertebb amerikai szerző által 2018-ban írt és az *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* című szakmai folyóiratban megjelent közös munka és a GINA 2020 ajánlás kombinációja. Tekintettel arra, hogy a „Nehéz kérdés: asztma öt éves kor alatt” című összefoglaló 2020-ban készült, mindenképpen el szeretném kerülni, hogy ajánlásszerűen állást foglaljak nyitott és várhatóan változó terápiás kérdésekben. Azonban a jelenlegi ismeretanyag birtokában a visszatérő zihálás miatt hozám forduló betegek esetében biztosan ritkábban fogok három hónapnál tovább folyamatos inhalációs kortikoszteroid kezelést javasolni. Inkább hajlok arra, hogy a 6-8 hetes inhalációs kortikoszteroid kezelést többször megismételjem a „rosszabb” periódusokban. A hozzám tanácsért forduló kollegáknak is ezt fogom ajánlani.

Olyan időszakban vagyunk, amikor a nemzetközi ajánlásokban változások várhatók, és problémát jelent az is, hogy a tudományos evidenciákon alapuló ajánlásoktól eltérő terápiás közlemények is napvilágot látnak.

JÖVŐBELI FELADATOK

Az egyre nagyobb számú alapkutatás és klinikai tanulmány már eddig is sok új ismeretet szolgáltatott az öt éves kor alattiak légúti betegségei vonatkozásában. Mindazonáltal mind a terminológia területén (alsólégúti vírusinfekció, virális bronchitis, bronchiolitis, epizódikus és több trigger kiváltotta zihálás, reaktív légúti betegség, iskoláskor előtti asztma), mind a háttérben zajló patológiai folyamatok (endotípusok), mind pedig az etiológia (a vírusok és a bakteriális kolonizáció közötti interakciók) területén újabb ismeretekre van szükség¹⁵.

ÖSSZEFOGLALÁS

2020-ban a sokszor hangoztatott „egyénre szabott terápia” egyelőre utópia. Az iskoláskor előtti asztmaszerű tünetek esetén valójában „orvosra szabott terápia” történik. A gyermeket kezelő orvos szakmai ismeretei, hitte és tévhitte határozzák meg az öt éves kor alatti ziháló gyermekek esetében a diagnózist. Ezért elkerülhetetlen, hogy a hasonló klinikai tüneteket mutató betegek különböző diagnózisokat kapnak és teljesen eltérő terápiaiban részesülnek. Ehhez a nemzetközi guideline-ok sem nyújtanak igazi segítséget. Ebben az életkorban a fenotípus, az endotípus és a mikrobiom közötti összefüggések jobb megismerése fog oda vezetni, hogy személyre szabottabb kezelést tudjunk majd biztosítani. ■

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. Olchanski N, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus: examining the evidence around value. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(3): ofy031.
6. 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.
7. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J* 2015; 45: 774-789.
8. Madhi SA, Klugman KP. Vaccine Trialist Group. The role of Streptococcus pneumoniae in virus associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10: 811-813.
9. Carryer HM, et al. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1950; 25(17): 482-6.
10. Guilbert TW, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
11. Bisgaard H, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Elérhetőség: www.ginasthma.org
13. 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.
14. Zeiger RS, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365: 1990-2001.
15. Douros K, Everard ML. Time to say goodbye to bronchiolitis, viral wheeze, reactive airway disease, wheeze bronchitis and all that. *Frontiers in Pediatrics* 2020, 8: Article 16: 1-18.

A megnevezett forrásokon kívül még az alábbi szerzők előadásainak és közleményeinek ismerete jelentett fontos segítséget: Bacharier LB, Baraldi E, Bush A, Chipps BE, Collins AA, Custovic A, Henderson J, Martinez FD, Murray CS, Papi A, Robertson CF, Saglani S, Sawicki GS, Szefler SJ, Silverman M, Sonnappa S.
