

AZ IDŐSKORI ASZTMA

HÁROM KÉRDÉS – HÁROM VÁLASZ

Dr. Rónai Zoltán

MyClinic Magánklinika, Pécs

Az idősödő tüdő szerkezeti változásai, az immunrendszer öregedése (immunoszenescencia) és a légúti nyálkahártya gyulladásos elváltozásai miatt az idősök hajlamosabbak obstruktív légúti betegségekre, így az asztma nem ritka a 65 év felettiéknél sem. Az időskori asztma (IA) jelentős terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre a mortalitás és a morbiditás, valamint a kiadások tekintetében. A klinikusok közül sokan nem ismerik fel az IA-t, ezért gyakran nem megfelelő kezelést írnak elő. Ebben az áttekintésben három kulcskérdést teszünk fel, amelyek gyakran felmerülnek az IA diagnózisa és kezelése során: 1) Tényleg más az IA? 2) Hogyan tudjuk megfelelően diagnosztizálni az IA-t? 3) Vannak-e az IA-ra jellemző kezelési és gondozási stratégiák? A legújabb tanulmányok alapján próbáljuk megválaszolni a kérdéseket: 1) A késői megjelenésű IA klinikai jellemzőiben és körmechanizmusában *különbözik* a nem IA-tól, ezért az IA további fenotípusos és endotípusos jellemzésére van szükség. 2) Időskorban az asztma túl- és aluldiagnosztizálása csökkenthető, ha megfelelően elvégzik az objektív diagnosztikai lépéseket. 3) Ösztönözni kell az inhalációs kortikoszteroid (ICS) óvatos felírását IA esetén, emellett multiplex megközelítésre van szükség az IA akut exacerbációinak csökkentése érdekében, amely magában foglalja az orvosi tudatosság növelését, az inhalációs eszközhasználat betanítását és ellenőrzését, a megfelelő adherenciát és a diétás hiányok korrigálását egyaránt.

BEVEZETÉS

A világ öregszik. A World Population Prospects 2022 adatai szerint 2050-re világszerte minden hatodik ember (16%) 65 év feletti lesz¹. Az öregedő tüdő szerkezeti változásokon, immunoszenescencián és gyulladásokon megy keresztül, ezért az idősök hajlamosabbak az obstruktív légúti betegségek kialakulására². Így az asztma a 65 év feletti körében sem ritka (a továbbiakban: időskori asztma [IA])³. Az IA megértése rendkívül fontos; a kórkép jelentős terhe-

ket ró az egészségügyi ellátórendszerre a mortalitás és morbiditás, valamint a kiadások tekintetében⁴⁻⁷. A klinikusok azonban nem ismerik az IA-t, ezért gyakran nem megfelelően kezelik. Ebben az áttekintésben három kulcskérdést teszünk fel, amelyek gyakran felmerülnek az IA diagnózisa és kezelése során. Ezután válaszokat próbálunk adni az új evidenciák alapján. Az IA-val kapcsolatos legújabb vizsgálatok főbb eredményeit az 1. táblázat foglalja össze.

1. KÉRDÉS: TÉNYLEG MÁS AZ IDŐSKORI ASZTMA?

Klinikai jellegzetességek

A tüdő és a mellkasfal szerkezetének és működésének életkorral összefüggő változásai befolyásolhatják az IA jellemzőit. Az időskori elváltozások, beleértve az alveoláris tér megnagyobbodását, a légzőizmok gyengülését és a megmerevedett bordaívet, befolyásolhatják az idős tüdő kórélettani jellemzőit. A tüdő elasztikus összehúzódásra irányuló hajlama (elastic recoil) csökken, ami csökkenti az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogatot (FEV₁). A FEV₁ csökkenés becsült mértéke kezdetben 25–30 ml/év 35–40 éves korban, de 70 éves kor után megduplázódhat, elérheti a 60 ml/év értéket⁸. Ezenkívül az immunrendszer aktivitása hanyatlik az életkorral, és az IA-ban szenvedő betegek hajlamosabbak a légúti fertőzésekre, mint a fiatalabbak³. A kezdő életkor meghatározása az első lépés az IA és a nem időskori asztma (NIA) megkülönböztetéséhez. Egyes IA-betegeknél a korai életkorban induló asztma idős korig is fennmarad (hosszú ideig fennálló asztma), másoknál pedig csak előrehaladott korban alakulnak ki először a tünetek (késői asztma). Idősek-nél az asztma előfordulási aránya 3,1/1000³. Korábbi vizsgálatunkban, amely egy prospektív kohorszban az akut IA exacerbáció kockázati tényezőit kereste⁹, a betegek körülbelül kétharmada számolt be arról, hogy tünetei a felvételt megelőző 5 éven belül jelentkeztek.

Az IA és a NIA klinikai jellemzői eltérhetnek. Például egy tanulmányban, amelyben 2067 asztmás beteget (434 IA és 1633 NIA) kérdeztek meg, az IA és a NIA klinikai változói egyértelműen eltérő terhelési mintázatot mutattak¹⁰. A fix légúti obstrukció, a krónikus rhinosinusitis és a férfi nem a súlyosbodás független kockázati tényezői az IA csoportban. A NIA csoportban az exacerbációs ráta az eosinophil sejtek számának növekedésével együtt nőtt.

Idős asztmás betegek (n=872) klaszteranalízise során 4 klasztert azonosítottak¹²: 1) hosszú ideje fennálló tünetek és kifejezett légúti obstrukció; 2) női dominancia és normális

légzésfunkció; 3) dohányzó férfidominancia és csökkent légzésfunkció; és 4) magas testtömeg-index és határeseti légzésfunkció. A klaszterek alapján nagy pontossággal előre jelezhető volt az első akut asztma exacerbációig eltelt idő (log-rank p=0,01). A kidolgozott döntési algoritmus két változót tartalmazott (az előre jelzett FEV₁ százalékos arányát és a dohányzási csomagévek arányát), és a megfelelő besorolási hatékonyságát az idős asztmás betegek másodlagos kohorszában igazoltuk.

Patogenezis

Mint említettük, az IA magában foglalja az élet korábbi szakaszában kezdődő asztmát is. Ilyen esetekben az allergiás szenzibilizáció, az asztma patogenezisének klasszikus mechanizmusa fontos szerepet játszhat. A közelmúltban 243 IA-betegen végzett tanulmány atópiát figyelt meg 63%-uknál, főleg a korábban (20-30-as éveikben kezdődő) asztmában szenvedőknél. Az atópia előfordulási gyakorisága csökkent az asztma kezdő életkor emelkedésével¹³. Az atópia aránya ezután az életkor előrehaladtával csökken, ami valószínűleg az immunszenescenciát tükrözi¹³.

Így ezek az eredmények arra utalnak, hogy a késői megjelenésű és a korai megjelenésű IA hátterében álló patogenetikai mechanizmusok eltérnek. A NIA-ban szenvedő betegekkel összehasonlítva az IA-ban szenvedőknél a köpetben lévő neutrophilek száma és a neutrophilekkel kapcsolatos mediátorok koncentrációja megnövekedett (beleértve a mátrix metalloproteináz-9, a neutrophil elasztáz és az interleukin [IL]-8 szinteket is)^{14,15}, ami emlékeztet a súlyos asztmás NIA-betegeknél észlelt elváltozásokra¹⁶. Ezzel összhangban, még az egészséges idős egyéneknél is megváltozik a gyulladásos mediátorok profilja, és az alsó légutak alacsony intenzitású gyulladását jelzi¹⁷. A változások közé tartozik a CD4+ T-sejtek és a neutrophilek számának, valamint az immunglobulinok és a citokinek (pl. IL-6 és IL-8) koncentrációjának jelentős emelkedése¹⁷. Érdekes módon az epiteliális sejtekből származó

1. táblázat: Az időskori asztmával kapcsolatos legújabb vizsgálatok főbb eredményei

	A vizsgálat felépítése
	<p><i>Idős asztmás betegek prospektív elemzése⁹</i> Egy 1 éves prospektív követéses vizsgálat idős asztmás betegeknél (n = 628) felmérte a depressziót, az inhalátorok használatában való jártasságot, önbevallásos kérdőívek alapján a terápiás adherenciát, valamint a korábbi exacerbációkat, mint a jövőbeni exacerbációk előrejelző tényezőit.</p>
	<p><i>Felnőtt asztmás betegek nagy kohorszának keresztmetszeti elemzése¹⁰</i> Az összes asztmás beteg főkomponens-elemzése azt mutatta, hogy az IA (n = 434) és a NIA (n = 1633) határozottan elkülöníthető az első és a második főkomponens pontszámai alapján. A klinikai változók egyértelműen eltérő mintákat mutattak az első 4 főkomponens esetén is az IA és a NIA csoportban.</p>
Fenotípus	<p><i>A felnőtt asztmás betegek három kohorszának retrospektív elemzése¹¹</i> Az exacerbáció aránya 31,0% volt az IA (n = 503) és 33,2% a NIA (n = 583) csoportban. A többváltozós logisztikus regressziós elemzés a fixált légúti obstrukciót, a krónikus rhinosinuszitist és a férfi nemet azonosította az exacerbáció független kockázati tényezőjeként az IA csoportban. A NIA csoportban az exacerbációs kockázat fokozódott az eosinophil sejtszám növekedésével párhuzamosan.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek klaszteranalízise prospektív követéssel¹²</i> K-közép klaszterezést alkalmaztak idős asztmásoknál (n = 872), és 4 klasztert azonosítottak: 1) hosszú ideje fennálló tünetek és kifejezett légúti obstrukció; 2) női dominancia és normális légzésfunkció; 3) dohányzó férfi dominancia és csökkent légzésfunkció; és 4) magas testtömeg-index és határértéken mozgó légzésfunkció. A klaszterek nagy pontossággal előre jelezték az első akut asztma exacerbációig eltelt időt (log-rank p = 0,01). A kidolgozott döntési algoritmus két változót tartalmazott (FEV1% és dohányzási csomagév), és a besorolás megfelelő hatékonyságát az idős asztmás betegek csoportján végzett másodlagos vizsgálat is megerősítette.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek keresztmetszeti elemzése egy tercier központban¹³</i> 243 idős asztmás beteg 63%-ánál figyeltek meg atópiát, főként azoknál, akiknél korábban kezdődött a betegség, az atópia gyakorisága az asztma kezdőévének emelkedésével együtt csökkent (p < 0,05). Az össz-IgE magasabb volt az allergiás betegeknél, a FEV1 értékek alacsonyabbak voltak azoknál, akiknél hosszabb ideje fennállt az asztma.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek keresztmetszeti elemzése egy tercier központban¹⁵</i> Idős asztmás (n = 14) és fiatal asztmás (n = 15) betegek indukált köpetmintáit vizsgálták. Az idősebb asztmások köpetében lényegesen több neutrophil sejt volt, mint a fiatalabb asztmásokéban (p = 0,008). Az idős asztmás betegek köpetében az MMP-9 szint (p = 0,02) és a neutrophil elasztáz aktivitás (p = 0,02) jelentősen megnőtt.</p>
Patogenezis	<p><i>Felnőtt asztmás betegek nagy kohorszának keresztmetszeti elemzése²¹</i> A szérum SE-IgE koncentrációja szignifikánsan magasabb volt az idős asztmás betegeknél (n = 249), mint az idős kontrolloknál (n = 98) (p < 0,001). A magasabb SE-IgE szint az idős asztmás betegeknél súlyosabb asztmával, nagyobb köpet eosinophiliával és gyakoribb krónikus rhinosinuszitisszel társult, az alacsonyabb SE-IgE-szintű betegekhez képest. Az elemzések azt is kimutatták, hogy a magas szérum SE-IgE szint szoros statisztikai kapcsolatban áll a súlyos asztmával, a krónikus rhinosinuszitisszel és a köpet eosinophiliával.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek keresztmetszeti elemzése egy tercier központban²³</i> Genomszintű génexpresszió analízist végeztek idős asztmás betegek (n = 55) és idős kontrollok (n = 10) indukált köpetmintáin. Két különböző gének klaszterét találtak. Az 1. klaszterben (n = 35) kevesebb eosinophil sejt volt a köpetben és kevésbé volt súlyos légúti obstrukció a 2. klaszterhez (n = 20) képest. Az OXIDATIVE_PHOSPHORYLATION gén szignifikánsan feldúsult az 1-es klaszterben, az EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION génkészlet pedig a 2. klaszterben. Ezeket az eredményeket egy független adathalmazban reprodukálni tudták.</p>
Diagnózis	<p><i>Multicentrikus adatok keresztmetszeti elemzése²⁶</i> Összesen 638 idős (asztmás vagy COPD-s) beteget és 984 idős kontrollt vizsgáltak. Spirometriás méréseket végeztek 607 betegnél és 912 kontrollnál; ezekből 508, illetve 747 vizsgálat adott legalább 3 elfogadható görbét a betegeknél, illetve a kontrolloknál (nem szignifikáns). A FEV1 átlagos reprodukálhatósága 61,6 ml volt a betegeknél és 58,3 ml a kontrolloknál (nem szignifikáns). A férfi nem és a magasabb életkor a gyengébb FEV1 reprodukálhatóság kockázati tényezője volt. A reprodukálhatóság idővel javult (p < 0,001). Bár a spirometria egyre nehezebbé válik az idősödő betegeknél, szigorú minőségellenőrző programmal biztosítható, hogy a betegek többségénél megbízható adatokhoz jussunk.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek keresztmetszeti elemzése egy tercier központban³²</i> Xenon belélegeztetéssel kombinált CT-t végeztek idős asztmás betegeknél (n = 30). A vizuális analóg skálával mért dyspnoe súlyossága szignifikánsan korrelált a xenon ventilációs CT-vel a hörgőtágító adása előtt kimutatott levegőcsapdák számával (r = -0,723, p < 0,001). A levegőcsapdák száma szignifikánsan csökkent a hörgőtágító belélegezése után. A levegőcsapdás területek számának változása (a hörgőtágító adása előtti és utáni érték különbsége) szignifikáns korrelációt mutatott az antiasztmatikus kezelést követő FEV1 növekedéssel (r = -0,775, p < 0,001).</p>
	<p><i>Egészségügyi adatbázis összehasonlító elemzése³⁸</i> Összesen 6 254 idős asztmás beteg adatait elemezték 1992 és 1996 között Ontarióban (Kanada). A betegek 60%-a legalább egy ICS-re szóló receptet kapott az asztma miatti kórházi kezelése utáni 90 napon belül. A kórházi kezelés után ICS-t használóknál 29%-kal (95% CI, 20–38%) kisebb volt az esélye annak, hogy asztma miatt visszakérüljenek a kórházba, és 39%-kal (95% CI, 20–53%) kisebb volt az esélye a bármilyen okból bekövetkező halálozásnak azokhoz képest, akik nem kapták meg ezeket a gyógyszereket a kórházi elbocsátás utáni 1 éves követési időszak alatt.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek prospektív elemzése egy tercier központban⁴⁹</i> 105 súlyos asztmás (GINA 4-5. lépcső) beteget, akiket legalább 1 éven át omalizumabbal kezeltek, három csoportba osztottak aszerint, hány évesek voltak az omalizumab kezelés megkezdésekor: 18–39 év, 40–64 év és ≥65 év. Az omalizumab kezelés alatt mindegyik csoportban hasonló mértékű csökkenést figyeltek meg az ICS dózisában és a szükség szerinti SABA-terápiában; emellett a FEV1 hasonló növekedését is megfigyelték az egyes csoportokban. Az omalizumab kezelést követően az exacerbációk kockázata alacsonyabb volt a 40–64 évesek (OR, 0,284; 95% CI, 0,098–0,826; P = 0,021) és a 18–39 évesek (OR, 0,133; 95% CI, 0,026–0,678; P = 0,015) csoportjában, mint az idősebb asztmásoknál.</p>
Kezelés	<p><i>Idős asztmás betegek retrospektív elemzése egy tercier központban⁵¹</i> Egy vizsgálatban a 147 biológiai terápiával kezelt súlyos asztmás beteg között 21 beteg 70 évnél idősebb volt. Ezeknek a betegeknél az átlagéletkora 76,3 év volt (71–86), és többségük nő volt (n = 18, 85,7%). 9 beteg (42,9%) tapasztalt biológiai kezeléssel kapcsolatos mellékhatást. 4 beteg (44,4%) omalizumab, 2 beteg (22,2%) mepolizumab, 2 beteg (22,2%) reslizumab és 1 beteg (11,1%) benralizumab kezelést kapott. Ez a tanulmány a súlyos asztmában szenvedő idős betegeknél alkalmazott biológiai terápia biztonságosságát jelzi.</p>
	<p><i>Idős asztmás betegek prospektív elemzése egy tercier központban⁵²</i> Összesen 100 idős asztmás betegnek nyújtottak multiplex gondozást 1 éven keresztül. A program elemei közé tartozott az ismételt betegoktatás az asztmáról és a helyes inhalációs technikáról a betegek és a gondozóik számára, cselekvési terv készült az akut exacerbációk kezelésére, SMS szolgáltatást használtak a betegek szoros nyomon követésére és per os pótolták a magnéziumot. 92 beteg fejezte be a vizsgálatot. Az előző évhez képest az akut asztma exacerbációs ráta szignifikánsan csökkent 67%-ról 50%-ra (p = 0,001), és szignifikáns javulást figyeltek meg a FEV1 és FVC értékekben is (p = 0,04, p = 0,036). Érdekes módon egy alcsoport-elemzés kimutatta, hogy a FEV1 értéke szignifikánsan megnőtt – 79,6%-ról 87,1%-ra (p = 0,008) – azoknál az alanyoknál, akik továbbra is magnéziumot szedtek.</p>

zó citokinek (pl. IL-33, IL-31), hozzájárulhatnak az IA Th2 fenotípusának ritkábbá válásához, az eotaxin-2 és a transzformáló növekedési faktor- β 1 pedig meghatározhatja az IA súlyosságát¹⁸. Friss bizonyítékok arra utalnak, hogy a Staphylococcus enterotoxin (SE) szerepet játszik az asztma patofiziológiában^{19,20}.

Korábban már beszámoltak az SE-immunglobulin E (IgE) szenzibilizáció és a késői IA közötti szignifikáns összefüggésről, különösen a súlyos eosinophil típusú szenzibilizáció és krónikus rhinosinusitis esetén²¹. Ezek a leletek arra utalhatnak, hogy az SE szerepet játszhat a súlyos, késői eosinophil asztma patogenezisében időseknél. Az asztmát ma már olyan heterogén betegségnek tartják, amelynek hátterében különböző immunreakciók és azok következtében létrejövő gyulladás áll; ez alól a késői asztma sem kivétel.

Különbő kohorszok klaszterelemzéseivel a késői megjelenésű asztma két altípusát azonosították: a nem-allergiás eosinophil és a nem-allergiás nem-eosinophil asztmát²². A köpetsejtek genomszintű génexpressziós profiljait is felhasználták a különböző génklaszterek azonosítására IA-betegekben²². Az egyik vizsgálatban az oxidatív foszforilációs génkészlet szignifikánsan túlsúlyba került egy olyan klaszterben, melyet alacsonyabb köpet eosinophilia és kevésbé súlyos légúti obstrukció jellemez. Ezzel szemben egy másik klaszterben az epiteliális-mezenchimális tranzíciós génkészlet szignifikáns felszaporodását mutatták ki²³. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az IA hátterében két különböző kórmechanizmus állhat.

1. VÁLASZ

Az életkor előrehaladtával bekövetkező immunöregedés (immunoszenescencia) és az anatómiai változások befolyásolják az IA-t, így az jól elkülöníthető a NIA-tól²⁴. A sokszor idézett mondás szerint „a gyermek nem egy kicsi felnőtt”, és ugyanígy az IA sem egyszerűen a korábban indult asztma folytatása. Az eddig összegyűlt adatok alapján egyértelmű, hogy a

késői megjelenésű IA klinikai jellemzőiben és kórmechanizmusában különbözik a NIA-tól, ezért az IA további fenotípusos és endotípusos jellemzésére van szükség.

2. KÉRDÉS: HOGYAN ISMERHETŐ FEL AZ IDŐSKORI ASZTMA?

Diagnosztikus vizsgálatok

Amint korábban említettük, a légzésfunkció csökken az életkorral a mellkasfal fokozódó merevsége, a légzőizmok működésének romlása, valamint az elasztikus összehúzódásra irányuló hajlam (elastic recoil) csökkenésének következtében megnövekedő reziduális térfogat miatt. A légutak rugalmasságának csökkenése a fő oka annak, hogy fixálódik a légúti obstrukció és megnő a légzési munka az életkor előrehaladtával. A FEV₁/FVC csökken és a normál idős egyének is obstruktív tüdőbetegségre utaló spirometrikus jellemzőket mutatnak¹⁷. A mai napig a NIA-specifikus diagnosztikai tesztek figyelembe vették az ilyen, életkorral összefüggő változásokat. Ezért az orvosoknak óvatossá kell lenniük a hagyományos diagnosztikai tesztek elvégzésekor és az eredmények értelmezésekor. Bár a gyengeség és a kognitív diszfunkció megnehezítheti a spirometriát az időseknél^{25,26}, több mint 80%-uknál megfelelő légzésfunkciós eredmények nyerhetők megfelelő betanítás és gyakorlás után^{3,26}.

Az erőltetett kilégzési térfogat mérése az első 6 másodpercben hasznosabb, mint a FEV₁ azoknál a betegeknél, akik nem tudják végrehajtani a teljes kilégzést (és így nem tudnak FVC-értéket produkálni)²⁷.

A kilélegzett nitrogén-monoxid frakciót (FeNO) széles körben használják a légúti eozinofil gyulladás markereként. Megjegyzendő, hogy egészséges felnőtteknél a FeNO szintje egy plató értéken megáll, később azonban lineárisan emelkedik 80 éves korig²⁸. Sajnos a FeNO-mérés hasznossága az IA kórismézésében továbbra sem világos.

Időskorban csökken béta-2 agonista hörgőtágítókra adott válasz, ami a légúti simaizom-

zatban lévő béta-2 adrenerg receptorok számának csökkenésére vezethető vissza²⁹. Másrészt viszont az életkor előrehaladtával fokozódik a hörgők metakolinnal szembeni túlérzékenysége^{30,31}. Azoknál az idős betegeknél, akiknél alacsony a kiindulási légzésfunkció vagy szívbetegségben szenvednek, a bronchiális provokációs tesztek ellenjavalltak lehetnek^{30,31}.

A mellkasi komputertomográfia (CT) a légzésfunkcióra vonatkozó következtetések levonására is alkalmas. A xenon belélegeztetéssel kombinált CT-vel (ez a regionális ventilláció állapotát mutatja) kimutatták, hogy a nehézlégzés súlyossága korrelál a xenon gázzal mért levegőcsapdák számával. A levegőcsapdák számának csökkenése időseknél korrelál a FEV₁ javulásával³². A xenon lélegeztetéses CT azonban nem áll rendelkezésre a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Az időskori asztma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség megkülönböztetése

A tüdőben az öregedéssel járó élettani változások utánozhatják a légúti obstrukciót³³, csökkentve a kezelés hatását, és megmagyarázzák a reverzibilitás elvesztését és a légúti elzáródás fennmaradását IA-ban szenvedő betegeknél. Így az asztma és a COPD tünetei átfedhetnek egymást vagy közeledhetnek egymáshoz az időseknél^{2,3,33}. Számos klinikai jellemző különbözteti meg a két betegséget. Az asztma esetén a személyes vagy a családi kórtörténetben fellelhető az atópia vagy asztma, melynek tünetei már gyermekkorban kezdődnek, és kimutatható a biomarkerek (a FeNO, a perifériás vér és a köpet eosinophil sejtszáma, az össz-IgE és a specifikus IgE szint) emelkedése. A tünetek felnőttkori megjelenése valószínűbbé teszi a COPD-t³⁴. Az emfizéma nem jellemző a régóta fennálló asztmára; így a tüdő normális szén-monoxid diffúziós kapacitása inkább asztmára utal időseknél³. A mellkasi CT segíthet az asztma és a COPD elkülönítésében. IA esetén a CT megnövekedett falvastagságot és légcsapdákat mutat³⁵. A dohányzási kórtörténetre önmagában nem támaszkodhatunk a

differenciáldiagnosztika során, ugyanis az IA-betegek egy része a diagnózis felállításakor is dohányzik³⁶. Ha olyan idős beteggel találkozunk, akinél nagy az esélye az asztmának, akkor javasoljuk az antiasztmatikus kezelés megkezdését, ideértve az inhalációs kortikoszteroidokat (ICS) is.

2. VÁLASZ

Időskorban az asztma túl- és aluldiagnosztizálása egyaránt csökkenne, ha megfelelően elvégeznék az objektív diagnosztikus eljárásokat. A régóta asztmásnak tartott, obstruktív légúti tünetekkel jelentkező idős betegeket célszerű továbbra is asztmásként kezelni, függetlenül attól, hogy a légúti obstrukció reverzibilis-e. Fontos lenne kidolgozni az asztma olyan egységes, a napi klinikai gyakorlatban is használható definícióját, amely segít az orvosoknak az asztma és a COPD elkülönítésében, valamint az asztma-COPD overlap felismerésében idős betegeknél.

3. KÉRDÉS: VAN-E SPECIFIKUS KEZELÉSI MÓDJA AZ IDŐSKORI ASZTMÁNAK?

Gyógyszeres kezelés

Az IA-ban szenvedő betegeket általában kizárják a gyógyszerfejlesztéssel kapcsolatos randomizált, kontrollált vizsgálatokból³⁷, emiatt az IA-betegek majdnem felét olyan gyógyszerekkel kezelik, amelyeket nem teszteltek ezen a betegcsoporton.

Inhalációs kortikoszteroidok Bár nem áll rendelkezésre az IA-ra vonatkozó specifikus kezelési útmutató, az ICS időskori krónikus asztma kezelésének is fő pillére. Az ICS csökkenti a kórházi felvételeket és a mortalitást³⁸. Azonban, mint korábban említettük, néhány IA-ban szenvedő betegnél neutrophil túlsúlyú gyulladás zajlik^{15,16}, és ilyen esetekben az ICS hatékonysága csökken. Időseknél fokozottan figyelembe kell venni a nagy dózisú ICS-hez kapcsolódó mellékhatásokat. Például az 1000 µg/nap feletti

budezoniddal egyenértékű ICS-dózis esetén az IA betegeknek (különösen nőknek) megnő a csonttörés kockázata³⁹. Ebből a szempontból is hasznos lehet az IA betegeknek a formoterol és az ICS kombinációjával végzett fenntartó és tünetcsökkentő terápia (MART). A MART ugyanolyan hatékony a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk visszaszorításában, mint a fenntartó terápia, és mindezt kisebb ICS-expozíció mellett éri el⁴⁰. Egy randomizált, 6 hónapos vizsgálat kimutatta, hogy az IA-betegek ugyanolyan jól reagáltak a MART-ra (az asztma kontroll fenntartása és az exacerbációk csökkentése tekintetében), mint a fiatalabb asztmás betegek⁴¹. Mivel az IA-s betegeknek több kislégúti érintettségéről is beszámoltak³⁵, hasznosak lehetnek az ultra-finom szemcsés ICS-készítmények. Ezt a lehetőséget azonban még klinikai vizsgálattal is igazolni kell. Az ICS összefüggésbe hozható a tüdőgyulladás fokozott kockázatával az asztmás betegeknek⁴². A klinikusoknak erre mindenképpen figyelniük kell az IA betegek ICS-kezelése során.

Muszkarin-antagonisták A béta-2 receptorok sűrűsége, válaszkészsége és affinitása csökkenhet az életkor előrehaladtával^{29,43}, és ennek okán klinikai vizsgálatokkal kellene tisztázni a hosszú hatású muszkarin-antagonisták lehetséges szerepét az IA kezelésében. Korábbi munkák azt találták, hogy ez a hatóanyagcsoport hatékony kiegészítő terápia lehet asztmás betegeknek 75 éves korig^{44,45}.

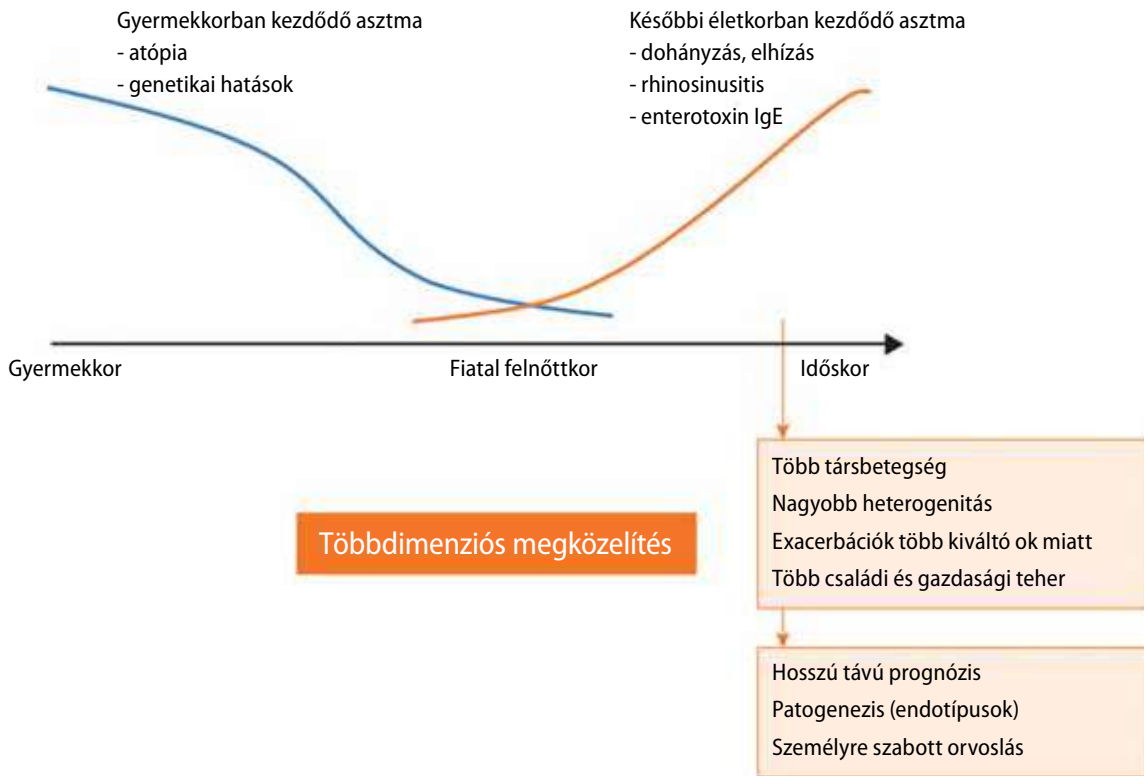
Leukotrién-receptor antagonisták Az egyszerű orális használat és a jobb terápiás adherencia vonzóvá teszi a leukotrién-receptor antagonistákat (LTRA) az IA kezelésében. Csak néhány tanulmány vizsgálta az LTRA hatását IA-s betegekben, és ezekben az általános hatékonyságot alacsonyabbnak tartották, mint az ICS-ét^{46,47}. Egy közelmúltbeli, egészségbiztosítási térítési adatok felhasználásával végzett tanulmány azt mutatta, hogy az LTRA is szóba jöhet első vonalbeli kezelésként enyhe IA esetén. Az alacsony dózisú ICS kezeléshez hasonló volt az

akut exacerbáció kockázata, és jobb volt a terápiás együttműködés⁴⁸.

Biológiai terápiák Néhány IA-s beteg klinikai javulást mutat *anti-IgE* terápia után, bár a válasz kisebb lehet, mint a fiatalabb asztmás betegeknek^{49,50}. Valós életkörülmények között a *mepolizumab* hatásos lehet a súlyos eosinophil asztmában szenvedő idős betegeknek⁵¹. Egy nemrégiben végzett vizsgálat megállapította, hogy a biológiai terápia biztonságosnak tűnik a súlyos asztmában szenvedő idős betegeknek⁵². A valós életkörülmények között nyert adatok a biológiai terápiákra vonatkozóan korlátozottak, különösen a tekintetben, hogy hogyan változik a hatás az életkor függvényében.

Különleges szempontok

Többdimenziós megközelítés Az IA megfelelő kezeléséhez több irányból kell közelíteni a problémákhoz. Ez magában foglalja a fizikai és a pszichológiai állapot, valamint a kognitív és a szociális tényezők átfogó értékelését is. Például az akut exacerbációk számának szignifikáns csökkenését tapasztalták annál a 100 IA-s betegnek, akinél 1 éven át ilyen megközelítést alkalmaztak. A program több betegoktatási foglalkozásból állt, ami az asztmáról és az inhalációs technikákról szólt, mind a betegek, mind a gondozók számára; cselekvési tervek készültek az akut exacerbációk kezelésére; SMS szolgáltatást használtak a betegek szoros nyomon követésére; és mindemellett a betegek még per os magnéziumpótlást is kaptak⁵³. Az *American Thoracic Society* azt javasolja, hogy a többdimenziós megközelítés foglalja magában a következőket: a társbetegségek felmérését, az ellátási gyengeségek és a pszichoszociális akadályok szűrését specifikus geriátriai módszerekkel, az inhalációs terápia során elvárt együttműködést gátló tényezők felmérését, a kezelés személyre szabását az életkori és a betegség-specifikus tényezők alapján, valamint több gondozási és értékelési pontot, beleértve a szociális munkásokat, a gyógyszerészeket, szakdolgozókat, asztma nővéreket és orvosokat²⁴.



1. ábra: Az időskori asztma többdimenziós megközelítést igénylő jellemzői (Park HW és Cho SH nyomán⁶²)

Időskori depresszió Fontos a depresszió megfelelő kezelése; ez az állapot viszonylag gyakori időskorban, a nyugati országokban az idősebb felnőttek 20%-át érinti⁵⁴. A depresszió az IA akut exacerbációját előrejelző egyik tényező⁸. Hasonlóképpen, a depresszióban szenvedő IA-betegeknél majdnem kétszer nagyobb valószínűséggel fordul elő sürgősségi osztályos felvétel vagy sürgősségi orvosi vizit, mint a nem depressziós IA-betegeknél⁵⁵. Ezért azt javasolják, hogy az orvosok vizsgálják ki az IA betegeket depresszió irányában és kezeljék őket ennek megfelelően.

Elégtelen táplálkozás Az időseknél gyakori a rossz tápláltsági állapot, aminek oka lehet a fogak elvesztése, emésztési zavar, csökkent fizikai aktivitás és az alacsony jövedelem egyaránt⁵⁶. Az alacsonyabb szérumban magnéziumszint szignifikáns összefüggésbe hozható a kórelőzményben szereplő asztma exacerbációkkal⁵⁷. Az IA-s betegeknek adott magnéziumpótlás (a többdimenziós megközelítés részeként) je-

lentősen csökkenti az asztma exacerbációk arányát és javítja a légzésfunkciót⁵³. A gondozók vagy a betegek táplálkozással kapcsolatos oktatása javítja az idős betegek tápláltsági állapotát^{58,59}.

3. VÁLASZ

A lehetséges mellékhatások ellenére az ICS továbbra is az IA elsőként választandó gyógyszerre, úgy tűnik azonban, hogy az ICS-t az indokoltnál kevesebbszer használják az IA betegeknél^{60,61}. Ösztönözni kell az ICS óvatos felírását a megfelelően kiválasztott IA betegek számára. Ennek elősegítése érdekében azonosítani kell azokat a specifikus IA fenotípusokat, amelyek jól reagálnak az ICS-re, ahogyan ezt a fiatalabb asztmás betegeknél már sikerült elérni.

Az asztma kezelése mellett a komorbid állapotok (felső légúti betegségek, elhízás, dohányzás, depresszió) is jelentős terheket jelentenek az idősek számára. Az IA betegek akut exacerbációinak csökkentése érdekében

többdimenziós megközelítésre van szükség; ennek magában kell foglalnia az orvosi tudatosság, az inhalátorhasználati jártasság és az adherencia növelését, a gondozók és a családtagok aktív közreműködésének kérését és a mikrotápanyag-hiányok korrigálását.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az IA gyakori betegség. A tünetek, a patogenezis, a diagnózis és a kezelés tekintetében egyedi jellemzőkkel jár (1. ábra). Az optimális ellátás érdekében fontos ezeket azonosítani és megfelelően kezelni. Az IA betegek ellátásának többdimenziós megközelítésen kell alapulnia, amely figyelembe veszi a társbetegségeket és az ezekhez kapcsolódó gyógyszeres kezeléseket is.

IRODALOM

1. United Nations. World population prospects 2022 [Internet]. New York (NY): United Nations; 2022 [elérés: 2022.09.24.] <https://population.un.org/wpp/>.
2. Brandsma CA, de Vries M, Costa R, et al. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170073.
3. Baptist AP, Busse PJ. Asthma over the age of 65: all's well that ends well. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 764-73.
4. American Lung Association. Asthma trends and burden [Internet]. Chicago (IL): American Lung Association; 2022 [elérés: 2022.09.14.] <https://www.lung.org/research/trends-in-lungdisease/asthma-trends-brief/trends-and-burden>.
5. Sato K, Ishii T, Kaise T. Burden of asthma in elderly Japanese patients: using hospital-based administrative claims data. *Pulm Ther* 2020; 6: 247-60.
6. Lee E, Kim A, Ye YM, et al. Increasing prevalence and mortality of asthma with age in Korea, 2002–2015: a nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020; 12: 467-84.
7. Plaza V, Serra-Batlles J, Ferrer M, et al. Quality of life and economic features in elderly asthmatics. *Respiration* 2000; 67: 65-70.
8. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 253-60.
9. Park HW, Kim TW, Song WJ, et al. Prediction of asthma exacerbations in elderly adults: results of a 1-year prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1631-2.
10. Park HW, Kwon HS, Kim TB, et al.; CORIA Study Group. Differences between asthma in young and elderly: results from the CORIA study. *Respir Med* 2013; 107: 1509-14.
11. Sohn KH, Song WJ, Park JS, et al. Risk factors for acute exacerbations in elderly asthma: what makes asthma in older adults distinctive? *Allergy Asthma Immunol Res* 2020; 12: 443-53.

12. Park HW, Song WJ, Kim SH, et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 18-22.
13. Agondi RC, Andrade MC, Takejima P, et al. Atopy is associated with age at asthma onset in elderly patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 865-71.
14. Brooks CR, Gibson PG, Douwes J, et al. Relationship between airway neutrophilia and ageing in asthmatics and non-asthmatics. *Respirology* 2013; 18: 857-65.
15. Nyenhuis SM, Schwantes IA, Evans MD, et al. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1163-5.
16. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1557-1563.e5.
17. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 8.
18. Ulambayar B, Lee SH, Yang EM, et al. Association between epithelial cytokines and clinical phenotypes of elderly asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 79-89.
19. Song WJ, Jo EJ, Lee JW, et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 120-6.
20. Bachert C, Humbert M, Hanaia NA, et al. Staphylococcus aureus and its IgE inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901592.
21. Song WJ, Sintobin I, Sohn KH, et al. Staphylococcal enterotoxin IgE sensitization in late-onset severe eosinophilic asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 411-21.
22. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1-12.
23. Kim BK, Lee HS, Sohn KH, et al. Different biological pathways are up-regulated in the elderly with asthma: sputum transcriptomic analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 104-15.
24. Skloot GS, Busse PJ, Braman SS, et al. ATS ad hoc Committee on Asthma in the Elderly. An official American Thoracic Society workshop report: evaluation and management of asthma in the elderly. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2064-77.
25. Sherman CB, Kern D, et al. Cognitive function and spirometry performance in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 123-6.
26. Bellia V, Pistelli R, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. study. SALute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1094-100.
27. Sorino C, Sherrill D, Guerra S, et al. Prognostic value of FEV1/FEV6 in elderly people. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; 31: 101-7.
28. Jacinto T, Malinovsky A, Janson C, et al. Evolution of exhaled nitric oxide levels throughout development and aging of healthy humans. *J Breath Res* 2015; 9: 036005.
29. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med* 1983; 75: 249-58.
30. Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, et al. Changes in FVC during methacholine induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. *Chest* 2001; 119: 1685-90.
31. Scichilone N, Messina M, Battaglia S, et al. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005; 25: 364-75.

32. Park HW, Jung JW, Kim KM, et al. Xenon ventilation computed tomography and the management of asthma in the elderly. *Respirology* 2014; 19: 389-95.
33. Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, et al. Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe* 2016; 12: 18-28.
34. Busse PJ, Lurslurchachai L, Sampson HA, et al. Perennial allergen-specific immunoglobulin E levels among inner-city elderly asthmatics. *J Asthma* 2010; 47: 781-5.
35. Inoue H, Niimi A, Takeda T, et al. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 527-33.
36. de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883-92.
37. Battaglia S, Basile M, Spatafora M, et al. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? *Respiration* 2015; 89: 383-9.
38. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 17: 380-5.
39. Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, et al. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 787-96.
40. Di Marco F. Today's improvement in asthma treatment: role of MART and Easyhaler. *Multidiscip Respir Med* 2020; 15: 649.
41. Haughney J, Aubier M, Jørgensen L, et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. *Respir Med* 2011; 105: 838-45.
42. Kim MH, Rhee CK, Shim JS, et al. Inhaled corticosteroids in asthma and the risk of pneumonia. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 795-805.
43. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, et al. Impaired bronchodilator response to albuterol in healthy elderly men and women. *Chest* 1995; 108: 401-6.
44. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.
45. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 367-76.
46. Creticos P, Knobil K, Edwards LD, et al. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 401-9.
47. Bozek A, Warkocka-Szoltyssek B, Filipowska GA, et al. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma* 2012; 49: 530-4.
48. Hong SH, Kang HR, Nam JH, et al. A comparison of leukotriene receptor antagonists to low-dose inhaled corticosteroids in the elderly with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2642-2652.e3.
49. Korn S, Schumann C, Kropf C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 313-9.
50. Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: a real life Italian experience. *Respir Med* 2016; 119: 141-9.
51. Isoyama S, Ishikawa N, Hamai K, et al. Efficacy of mepolizumab in elderly patients with severe asthma and overlapping COPD in real-world settings: a retrospective observational study. *Respir Investig* 2021; 59: 478-86.
52. Mir-Ihara P, Narváez-Fernández E, Domínguez-Ortega J, et al. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. *J Asthma* 2022; 59: 2218-22.
53. Lee SH, Song WJ, Park HW, et al. Multifaceted interventions to reduce acute exacerbations in elderly asthmatics. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e1.
54. Volkert J, Schulz H, Härter M, et al. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 339-53.
55. Patel PO, Patel MR, Baptist AP. Depression and asthma outcomes in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1691-1697.e1.
56. Norman K, Haß U, Pirllich M. Malnutrition in older adults. Recent advances and remaining challenges. *Nutrients* 2021; 13: 2764.
57. Lee SH, Song WJ, Park HW, et al. Serum micronutrients levels and clinical features of elderly asthmatics. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017; 5: 223-7.
58. Fernández-Barrés S, García-Barco M, Basora J, et al. The efficacy of a nutrition education intervention to prevent risk of malnutrition for dependent elderly patients receiving Home Care: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2017; 70: 131-41.
59. Kim BH, Kim MJ, Lee Y. The effect of a nutritional education program on the nutritional status of elderly patients in a long-term care hospital in Jeollanamdo province: health behavior, dietary behavior, nutrition risk level and nutrient intake. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 35-44.
60. Hartert TV, Togias A, Mellen BG, et al. Underutilization of controller and rescue medications among older adults with asthma requiring hospital care. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 651-7.
61. Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. *Chest* 2001; 119: 720-5.
62. Park HW, Cho SH. Management of elderly asthma: Key questions and tentative answers. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023; 15(1): 8-18.

A referátum az alábbi közlemény – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) alapján készült – rövidített és átdolgozott változata:

Park HW, Cho SH. Management of Elderly Asthma: Key Questions and Tentative Answers.

Allergy Asthma Immunol Res 2023; 15(1): 8-18. <https://doi.org/10.4168/air.2023.15.1.8>