

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv –

az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	000819
Megjelenés dátuma:	2018. szeptember 12.
Érvényesség időtartama:	2018. szeptember 12. - 2021. szeptember 15.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye:	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

Tartalomjegyzék

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak	5
2. Rövidítések	5
3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja	5
4. Ajánlások rangsorolásának módja	5
V. BEVEZETÉS	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	6
2. Felhasználói célcsoport és a felhasználás célja	6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel és népegészségügyi programmal	7
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	8
Meghatározó ajánlások	8
1. Az asztma kialakulását befolyásoló tényezők	19
2. Az asztma patomechanizmusa	20
3. Az asztma diagnosztikája és osztályozása	21
4. Kezelés	25
5. Az asztma akut állapotromlása, akut súlyos asztma	41
6. Az asztma kezelése különleges helyzetekben	42
7. ASZTMA-COPD átfedés (ASZTMA-COPD OVERLAP)	44
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	46
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	46
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	48
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok	50
4. Az ajánlások terjesztésének terve	50
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	50
IX. IRODALOM	50
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	51
1. A fejlesztés módszerének leírása és kapcsolódó dokumentumok	51
2. Fejlesztőcsoport megalakulása, folyamat, és feladatok dokumentálása	51
3. Irodalomkeresés, szelekció	52
4. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”)	52
5. Ajánlások kialakításának módszere	52
6. Véleményezés módszere és dokumentációja	52
7. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja	52
XI. MELLÉKLET	53
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	53

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társ szerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok) által delegált szakértő(k):

- 1. Tüdőgyógyászat tagozat**
Prof. Dr. Kovács Gábor pulmonológus, tagozatvezető
- 2. Klinikai immunológiai és allergológiai tagozat**
Prof. Dr. Nékám Kristóf allergológus, belgyógyász, tagozatvezető
- 3. Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus tagozat**
Dr. Császár-Nagy Noémi klinikai és mentálhigiéniai felnőtt szakpszichológus, tagozatvezető
- 4. Mozgásterápia, fizioterápia tagozat**
Dr. Horváth Mónika gyógytornász, tagozatvezető

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

- 1. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Tagozat**
Prof. Dr. Balla György gyermekgyógyász, tagozatvezető, véleményező
- 2. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás, védőnő) tagozat**
Dr. Póta György csecsemő- és gyermekgyógyász, gyermekpulmonológus, tagozatvezető, véleményező
- 3. Dietetika, humán táplálkozás tagozat**
Henter Izabella dietetikus, tagozatvezető, véleményező
- 4. Klinikai és járványügyi mikrobiológia tagozat**
Dr. Visontai Ildikó orvosi mikrobiológus, tagozatvezető, véleményező
- 5. Aneszteziológia és intenzív terápia tagozat**
Prof. Dr. Fülesdi Béla aneszteziológus, tagozatvezető, véleményező
- 6. Foglalkozás-orvostan tagozat**
Prof. Dr. Cseh Károly belgyógyász, tagozatvezető, véleményező
- 7. Oxyológia – sürgősségi orvostan, toxikológia, honvéd- és katasztrófa- orvostan tagozat**
Dr. Varga Csaba oxyológus, tagozatvezető, véleményező
- 8. Házi orvostan tagozat**
Dr. Szabó János házi orvos, tagozatvezető, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.

Betegszervezetek, egyéb szervezetek, szakmai társaságok tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott szakmai irányelvek tudományos vizsgálatok által igazoltan javítják az ellátás minőségét. A szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár a szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek a szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	asztma
Az ellátási folyamat szakasza(i):	diagnosztika, kezelés, gondozás
Az érintett ellátottak köre:	asztmában szenvedő felnőttek, azaz 18 év feletti betegek (kivéve a foglalkozási asztmában szenvedőket)
Az érintett ellátók köre:	
Szakterület:	19 Tüdőgyógyászat (pulmonológia) 1900 tüdőgyógyászat 1903 tüdőgyógyászati és légzésrehabilitáció 1904 tüdőszűrés (ideértve az önálló felvételkedzítést is) 46 Sürgősségi betegellátás 4601 központi ügyelet 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás 63 Háziiorvosi ellátás 6301 háziiorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás alapellátás A2 alapellátás ügyeleti ellátás J1 járóbeteg-szakellátás szakrendelés F1 fekvőbeteg-szakellátás aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg szakellátás krónikus fekvőbeteg-ellátás F4 fekvőbeteg szakellátás rehabilitációs ellátás F6 fekvőbeteg-szakellátás sürgősségi ellátás
Progresszivitási szint:	I-II-III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Asztma: Az asztma heterogén betegség, amelyet rendszerint légúti gyulladás jellemez. A kórtörténetben légúti tünetek szerepelnek – sípolás, nehézlégzés, mellkasi feszülés és köhögés –, amelyek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak. A tünetek háttérben variábilis kilégzési áramláskorlátozottság áll. Az asztmás légúti gyulladás következményes légúti hiperreaktivitással jár, amelynek eredményeként visszatérő sípoló légzéssel, nehézlégzéssel, mellkasi feszüléssel és köhögéssel járó epizódok alakulnak ki. A tünetek leginkább éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak, és kiterjedt, de változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, amely spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására gyakran reverzibilis.

2. Rövidítések

AIA: acetilszalicilsav indukálta asztma

BHR: bronchialis hiperreaktivitás

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

COX-1: ciklooxygenáz-1

FENO: a kilélegzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációja

FEV₁: erőltetett kilégzési másodperctérfogat

FVC: forszírozott vitálkapacitás

GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma

ICS (inhaled corticosteroid): inhalációs kortikoszteroid

LABA (long acting beta-agonist): hosszú hatású inhalációs béta-2-receptor-agonista

LTE4: leukotrién-E4

LTRA: leukotrién-receptor-antagonista

NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentők

PaCO₂: a szén-dioxid artériás parciális nyomása

PaO₂: az oxigén artériás parciális nyomása

PC20: 20%-os FEV₁-érték-csökkenéshez szükséges koncentráció

PEF: kilégzési csúcáramlás

RABA (rapid acting beta-agonist): gyors hatású béta-receptor-agonista

SA: súlyos asztma

SABA (short acting beta-agonist): rövid hatású béta-receptor-agonista

SAMA (short acting muscarinic antagonist): rövid hatású antikolinerg szer

SaO₂: artériás oxigénszaturáció

SCS (systemic corticosteroid): szisztémás kortikoszteroid

SLIT: sublingualis immunterápia

Th: T helper sejt

3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Ahol ez jelzésre kerül, ott az adaptált nemzetközi Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 UPDATE GINA irányelv bizonyítékszint-besorolását változtatások nélkül vette át a fejlesztőcsoport. A forrásirányelv bizonyítékszintjének besorolási módja:

A bizonyítékok szintje	Forrás
A	Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok. Nagy adatmennyiség áll rendelkezésre.
B	Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok. Korlátozott adatmennyiség áll rendelkezésre.
C	Nem randomizált vizsgálatok. Obszervációs vizsgálatok.
D	Tudományos testületek véleménye.

4. Ajánlások rangsorolásának módja

Az adaptált GINA irányelv nem alkalmaz ajánlás-rangsorolást, csak a bizonyítékok szintjének jelölését, amit úgy indokolnak, hogy nem lehet az egész világra egységesen érvényes ajánláserősséget meghatározni, hiszen az az adott egészségügyi ellátórendszer és betegpopuláció preferenciáján alapul, ami területenként, országonként más és más. A fejlesztőcsoport döntése alapján nem alkalmaztak külön rangsorolási jelölést az ajánlások erősségére az irányelv adaptálása során.

A fejlesztők úgy ítélték meg, hogy a GINA irányelv ajánlásai a magyar ellátórendszerben változtatás nélkül megvalósíthatók. Az ajánlások szövegében a megfogalmazás módja (pl. kell, javasolt, lehet, nem javasolt)

tükrözi a fejlesztők véleményét a magyar ellátói környezetben való alkalmazhatóságról, amely megegyezik a forrásirányelv megfogalmazásával.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Az asztma becsült előfordulási gyakorisága világszerte mintegy 300 millió ember, Európa legtöbb országában az átlagos asztma prevalencia 5-10% körüli. Hazánkban a tüdőbeteg-gondozó intézetek által nyilvántartott asztmások száma 2016-ban 300000 fő volt [3]. Az éves új megbetegedések száma (incidencia) az utóbbi 5 évben 15000-20000 között mozgott. Ez a szám nem tartalmazza a különböző tüdőgyógyászati fekvőbeteg-intézmények ambulanciáin, illetve a háziorvosi praxisokban gondozott betegeket, így feltehetően alulbecsüli az asztma valódi előfordulási gyakoriságát. Az asztma mortalitása nem korrelál a betegség előfordulási gyakoriságával; évente világszerte 250000 ember halálát okozza a betegség, a mortalitás alakulása Európában 5/100000 asztmás/év körüli érték.

Az asztmának nagy a társadalmi jelentősége, mivel sok beteget érint, és döntően a munkaképes korosztály megbetegedése. A közvetlen egészségügyi (gyógyszerelés, kórházi vagy sürgősségi ellátás stb.) és a közvetett, nem egészségügyi (korai halálozás, munkahelytől távol töltött napok stb.) kiadások egyértelmű összefüggést mutatnak az asztma súlyosságával és az asztmakontroll fokával.

A világ különböző régióiban végzett költségelemzések alapján az alábbi tények állapíthatók meg:

- az asztma ellátásának költsége a betegség súlyosságának és kontrolláltsági szintjének függvénye, és az exacerbációk elkerülésének sikerességétől függ;
- a sürgősségi ellátás drágább a tervezett megelőző kezelésnél;
- a nem egészségügyi, indirekt költségek asztma esetében jelentősek;
- az asztma megelőző kezelésének költséges volta ellenére a megfelelő megelőző terápia elmulasztása drágább;
- a rossz gyógyszer-adherencia ugyan csökkenti a gyógyszerkiadásokat, de az emiatt gyakorivá váló sürgősségi ellátás és hospitalizáció drágává teszi a kezelést.

Az asztma nem gyógyítható betegség, azonban a fenntartó kezelés fejlődése eredményeképpen napjainkban rendelkezésre állnak azok a készítmények, amelyek alkalmazásával a tünetek kialakulása a betegek jelentős részében megelőzhető (4).

2. Felhasználói célcsoport és a felhasználás célja

Az irányelv célja, hogy segítséget nyújtson a 18 évet betöltött, felnőtt asztmás betegek ellátásában kompetens szakembereknek (ld. kompetenciaszintek), továbbá hogy a betegek országszerte egységes, a legújabb tudományos bizonyítékoknak megfelelő ellátásban részesüljenek. A szakmai irányelvek útmutatásai alapján végzett kezelés költségkímélő, a korszerű terápiával az asztmakontroll a betegek nagy részében elérhető és fenntartható.

Konkrét cél a megfelelő asztmakontroll elérése, ennek megfelelően az, hogy

- csökkenjen az asztma költséges ellátást igénylő exacerbációinak száma;
- csökkenjen a sürgősségi vizitek száma;
- csökkenjen az asztma miatt kórházi kezelésre szoruló betegek száma;
- a tünetek kialakulása a betegek jelentős részében megelőzhető legyen;
- csökkenjen az asztma miatti táppénzes napok (iskolai hiányzás, munkahelyi hiányzás) száma;
- a betegek életminősége javuljon.

A jelen irányelv kizárólag a **felnőtt** (azaz 18 év feletti) betegpopulációra vonatkozik, célja, hogy segítséget nyújtson az asztmás betegek ellátásában kompetens szakembereknek.

A kompetenciaszintek megjelölése:

- tüdőgyógyász szakorvos: az asztma diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése, gondozása, inhalációs gyógyszerbeviteli úton adott asztma ellenes készítmények elrendelése és az inhalációs kezelés oktatása, az akut súlyos asztma ellátása;
- tüdőgyógyász és klinikai immunológus, allergológus szakorvos (a továbbiakban tüdőgyógyász-allergológus): az asztma diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése - beleértve az allergénspecifikus immunterápiát – és gondozása, inhalációs gyógyszerbeviteli úton adott asztma ellenes készítmények elrendelése és az inhalációs kezelés oktatása, az akut súlyos asztma ellátása;
- háziorvos: az asztma gondozása a tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakellátás írásos utasítása alapján és az abban megjelölt határidőig (maximum 12 hónap; formája: a szakellátás – a beteg ellátásáról készült összefoglalóban – a tájékoztatásán túl felkéri a háziorvost a szakellátási vizitek közötti ellátási/gondozási feladatok elvégzésében való közreműködésre, ennek keretében javaslatot ad a szükséges ellátási feladatokra vonatkozóan); asztmás állapotromlás elsődleges ellátása; akut/életveszélyt jelentő történéskor a kórállapot felismerése, elsődleges ellátása, a beteg szakintézetbe utalása, szükség esetén, az állapottól függően, megfelelő szintű szállításának megszervezése;

- intenzív terápiás szakorvos, oxiológus-sürgősségi orvostan szakorvos: az akut súlyos asztma, súlyos asztmás állapotromlás ellátása;
- klinikai pszichológia és pszichiátria: az asztma lefolyását és kezelését befolyásoló pszichológiai probléma és/vagy mentális zavar fennállása esetén klinikai pszichológiai vagy pszichiátriai konzílium és/vagy kezelés;
- mozgásterapeuta: szükség esetén az asztmás betegek számára ajánlható légzőgyakorlatok, relaxációs tréning vezetése;
- dietetikus: táplálkozási anamnézis felvétele, tápláltsági állapot felmérése, individuális energia- és tápanyagbevitel meghatározása, az asztma gyógyszeres, elsősorban a szteroid terápia következményeként megváltozott tápanyagigényeknek megfelelő, individuális táplálkozási terv kidolgozása, a beteg edukációja.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel és népegészségügyi programmal

Egészségügyi szakmai irányelv előzményei:

Jelen fejlesztés az alábbi, szakmai irányelv aktualizált, megújított változata.

Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban (000819)
Készítette:	Emberi Erőforrások Minisztériuma - Egészségügyért Felelős Államtitkárság.
Érvényes:	2018. 05.01.
Azonosító:	000819
Megjelent:	www.kollegium.aeek.hu

A jelen irányelv 18 évet betöltött, felnőtt betegekre vonatkozik. A 18 év alatti gyermek betegekkel a gyermekkori asztmára vonatkozó, 001078 azonosító számú irányelv foglalkozik részletesen, amellyel a harmonizáció azáltal biztosított, hogy a jelenlegi irányelv fejlesztői a gyermekkori asztma irányelvének fejlesztésében is részt vesznek véleményezési joggal.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv ajánlásainak adaptációjával készült.

Cím:	Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 és 2018.
Kiadás dátuma:	2018 március
Elérhetőség:	http://www.ginasthma.org

A jelen irányelv a GINA nemzetközi irányelv (1) alapján megújított Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban (száma 000819; 2).

A nemzetközi GINA 2018 (1) és hazai 000819 EMMI felnőtt asztma ellátására vonatkozó (2) irányelvből származó állítások mögött külön referencia megjelölés nem szerepel. A fentiek által nem tartalmazott ajánlások mögött a konkrét forrás megjelölésre került, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalomjegyzék fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában megjelenés alatt álló hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Kapcsolat népegészségügyi programmal

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban népegészségügyi programmal.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Meghatározó ajánlások

Az asztma heterogén betegség, amelyet rendszerint légúti gyulladás jellemez. A kórtörténetben légúti tünetek szerepelnek – sípolás, nehézlégzés, mellkasi feszülés és köhögés –, amelyek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak. A tünetek hátterében variábilis kilégzési áramláskorlátozottság áll. Az asztmás légúti gyulladás következményes légúti hiperreaktivitással jár, amelynek eredményeként visszatérő sípoló légzéssel, nehézlégzéssel, mellkasi feszüléssel és köhögéssel járó epizódok alakulnak ki. A tünetek leginkább éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak, és kiterjedt, de változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, amely spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására gyakran reverzibilis.

Az asztma multifaktoriális etiológiájú kórkép, kialakulásában genetikai és környezeti tényezők játszzák a fő szerepet. A klinikai kép változatos lehet, a különböző pathophysiológiai, kórélettani, klinikai formáit fenotípusoknak nevezi a szakirodalom. Tünetei adekvát gyógyszeres kezeléssel és megfelelő gondozással jól kontrollálhatók, de maga a betegség nem gyógyítható. A megfelelő tüneti kontroll folyamatos fenntartásával csökkenthető a költséges ellátást igénylő és a beteget veszélyeztető exacerbációk és a sürgősségi vizitek száma.

Európa legtöbb országában az asztma átlagos prevalenciája 5-10% körüli. Hazánkban a tüdőbeteg-gondozó intézetek által nyilvántartott asztmások száma 300000. Az éves új megbetegedések száma az utóbbi 5 évben 15000-20000 között volt.

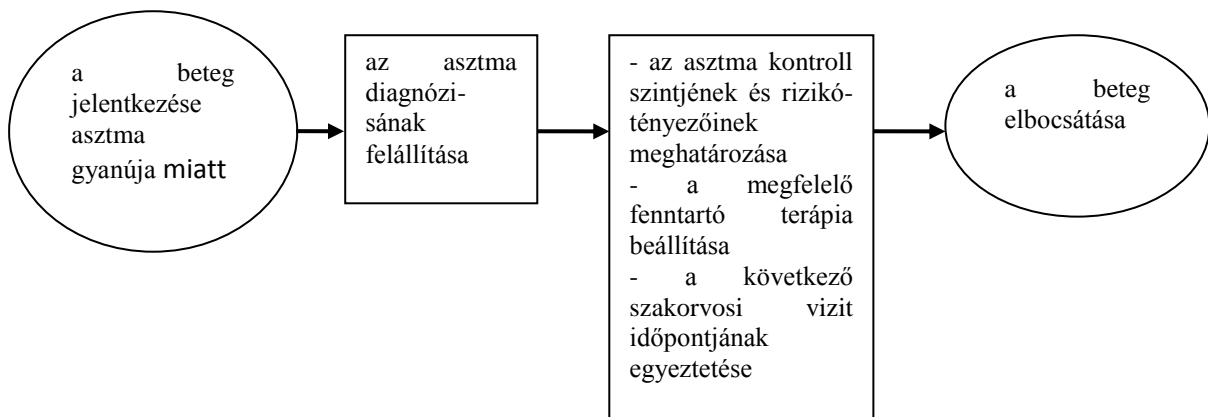
Az asztma diagnózisának, kezelésének és gondozásának alapvető folyamatai

A jelen irányelv a GINA 2017 (1) nemzetközi irányelv alapján készült, és a 2014 májusban közzé tett 000819 számú EMMI irányelv (2) megújítása. A 2017-ben közzétett GINA irányelvből átvett állítások mögött külön referencia megjelölés nem szerepel. A GINA által nem tartalmazott ajánlások mögött a konkrét forrás megjelölésre került.

Ajánlás1

Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának az 1. ÁBRA szerinti makroalgoritmusnak megfelelően kell történnie.

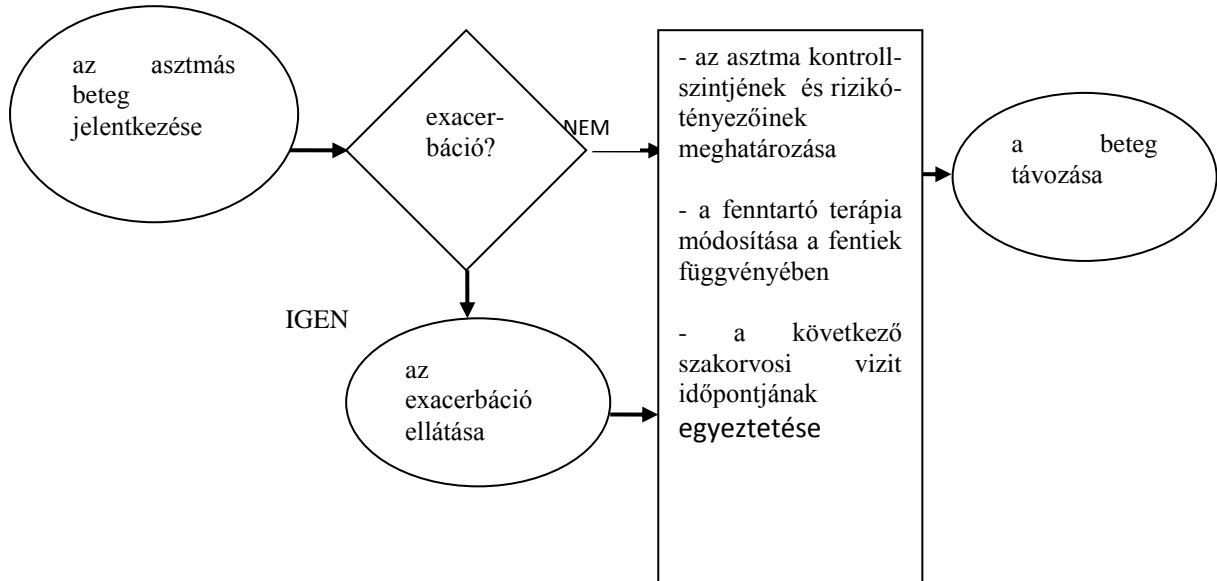
1. ÁBRA. Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmus



Ajánlás2

Az asztma rendszeres gondozása a 2. ÁBRÁN látható folyamatnak megfelelően kell, hogy történjen.

2. ÁBRA. Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmus

**Az asztma diagnózisának felállítása****Ajánlás3**

Az asztma diagnózisának gyanúja a jellemző tünetek alapján merül fel – tünetes periódusban alátámasztásához a reverzibilis légúti obstrukció légzésfunkciós vizsgálattal/vizsgálatokkal történő igazolása –, tünetmentes periódusban a légutak kaliberingadozásának dokumentált detektálása vagy a légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges.

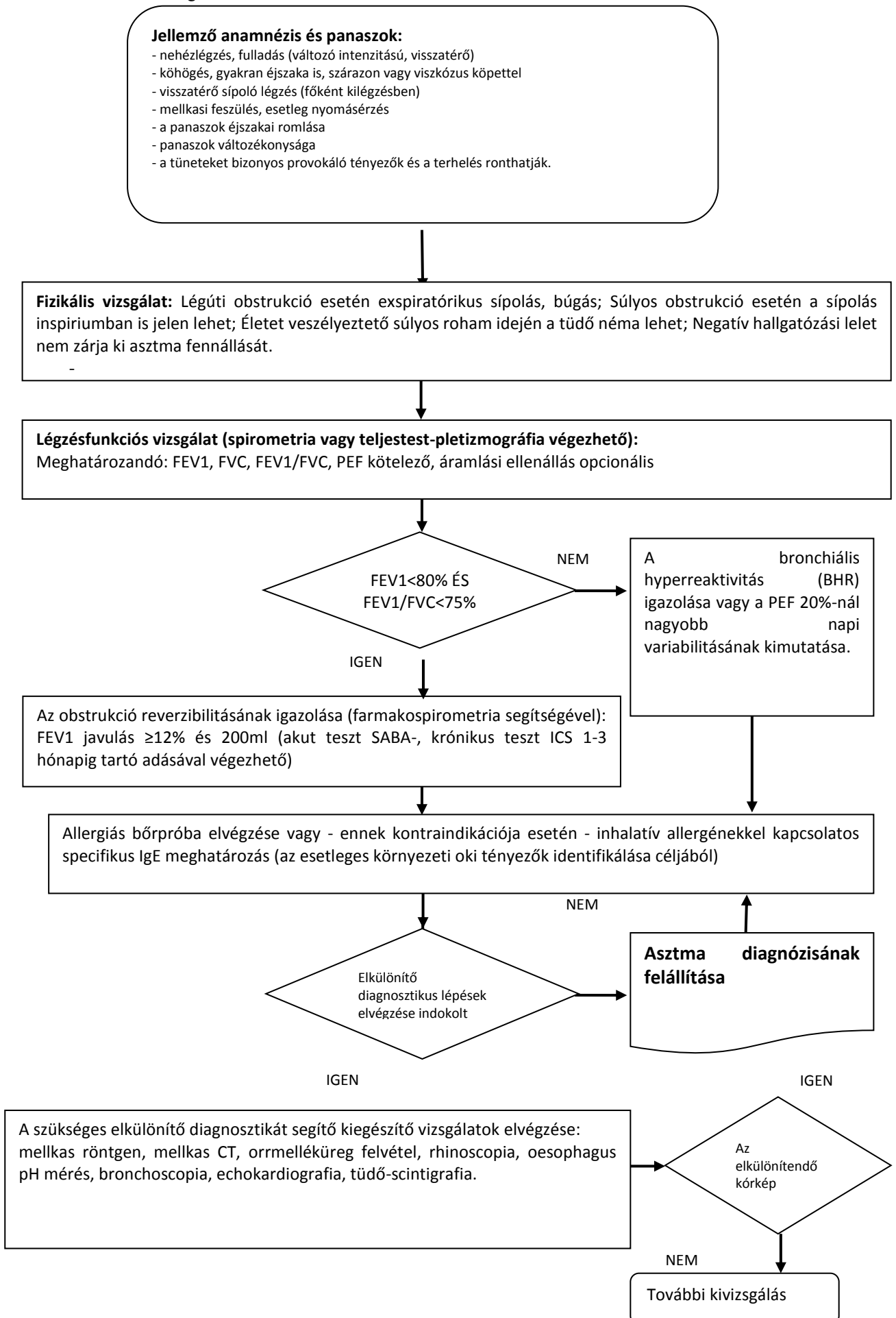
Ajánlás4

A légzésfunkciós vizsgálatok történhetnek spirometria vagy teljestest-pletizmográfia segítségével, a légutak kaliberingadozásának igazolásához a kilégzési csúcsáramlás (PEF) értékeinek otthoni monitorozása szükséges (hordozható csúcsáramlásmérővel). A légúti hiperreaktivitás (BHR) igazolását a részletes részben leírt inhalációs vagy terheléses provokációs vizsgálattal lehet igazolni.

Kompetenciaszint: A légzésfunkciós lelet értelmezése és az asztma diagnózisának felállítása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos feladata. Az irányelv a 18 éves kor feletti betegekre vonatkozik.

Az asztma diagnózisának felállítása a 3. ÁBRA szerint történik.

3. ÁBRA. Az asztma diagnózisának felállítása



Az asztma kezelésének alapjai

Ajánlás5

Az asztma ellátásának az alábbi öt alappillére van:

- partnerközpontú orvos-beteg kapcsolat kialakítása;
- az asztma tüneteit fokozó tényezők felismerése és kiiktatása;
- az asztma kontrollszintjének és rizikótényezőinek felmérése, e szerinti megelőző/fenntartó kezelés, majd a kontrollszint és rizikótényezők rendszeres újraértékelése;
- az akut exacerbációk ellátása;
- megfelelő kezelés speciális körülmények (pl. terhesség, perioperatív időszak) között is.

Az asztma osztályozása és gyógyszeres kezelése

Asztmában a rendelkezésre álló farmakoterapiás lehetőségek hatékonyak, a klinikai kontroll elérése és fenntartása, ezzel az életminőség javítása és a betegség okozta rossz kimenetek jövőbeli rizikójának csökkentése az esetek nagy részében megvalósítható a rendelkezésre álló gyógyszerek rendszeres alkalmazása mellett.

A rossz kimenetel lehet exacerbáció kialakulása, fixált légúti obstrukció kialakulása, vagy gyógyszer mellékhatás fellépte.

Az asztma osztályozása és a beteg komplex felmérése két tényezős:

- Tüneti kontroll: az utolsó 4 hétre jellemző tüneti kontroll szint felmérése;
- Rizikóbecslés: a rossz kimenetel (exacerbáció, fixált légúti obstrukció, vagy gyógyszer mellékhatás kialakulása) kockázati tényezőinek felmérése, beleértve a légzésfunkciót.

Ajánlás6

A rendszeresen alkalmazott fenntartó/megelőző kezelés céljának asztmában a kontrollált állapot elérését és hosszú távú fenntartását, illetve a betegség jövőbeli rizikójának csökkentését kell tekinteni (1. TÁBLÁZAT; A evidencia). Az asztma kezelése három lépés ismétlődéséből áll: 1.) állapotfelmérés: a kontrollszint és rossz kimenetel (exacerbáció kialakulása, fixált légúti obstrukció kialakulása, vagy gyógyszer mellékhatás fellépte) rizikótényezőinek meghatározása; 2.) kezelés a kontrollszint és rizikótényezők alapján; 3.) betegellenőrzés, a kontrollszint és rossz kimenetel rizikótényezőinek ismételt meghatározása és szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása.

Az asztmás beteg komplex felmérése tehát két tényezős:

- Tüneti kontroll: az utolsó 4 hétre jellemző tüneti kontroll szint felmérése;
- Rizikóbecslés: a rossz kimenetel kockázatának felmérése, beleértve a légzésfunkciót. Az exacerbációs rizikótényezők jól kontrollált asztma esetén is fokozzák a rossz kimenetel kockázatát.

Ajánlás7

Az asztmás beteg állapotfelmérése az 1. TÁBLÁZATBAN részletezett módon történjen. A fenntartó kezelés kiválasztásának menetét a 4. ÁBRA, az egyes terapiás lépcsőkön választható lehetőségeket az 5. ÁBRA tartalmazza.

1. TÁBLÁZAT. Az asztmás beteg állapotfelmérése a tüneti kontroll meghatározás és a rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése alapján

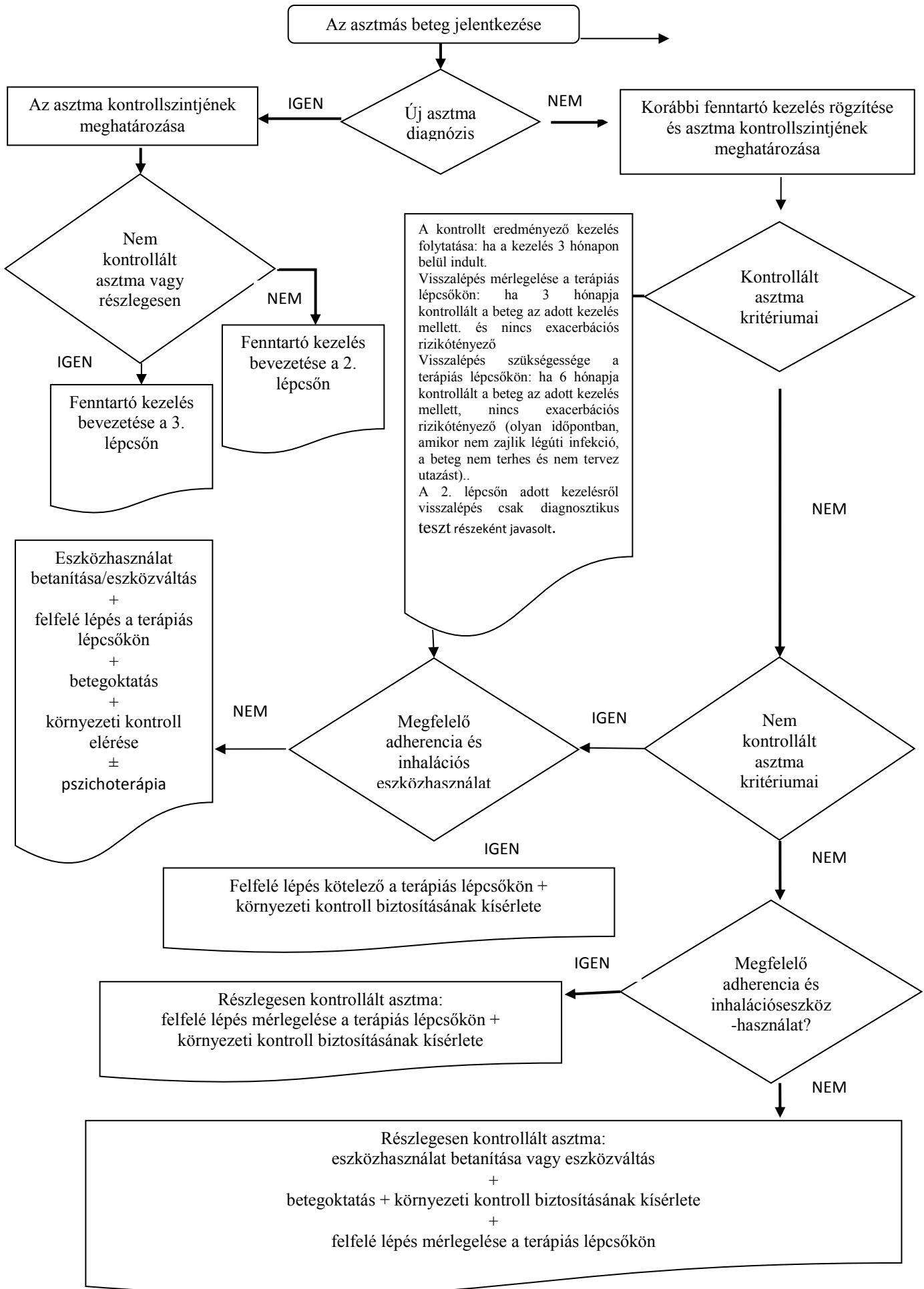
A. Az asztma klinikai kontrolljának meghatározása (lehetőség szerint 4 hetes periódusra vonatkoztatva)			
JELLEMZŐK	KONTROLLÁLT (mindegyik igaz)	RÉSZLEGESEN KONTROLLÁLT (bármelyik jellemző jelenléte bármely héten)	NEM KONTROLLÁLT
Nappali tünetek	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	Bármely héten a részlegesen kontrollált asztma legalább három jellemzője fennáll**
Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	
Éjszakai tünetek, ébredések	nincs	van	
Rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	
Az asztma exacerbációja kimeríti a nem kontrollált asztma fogalmát, és a fenntartó kezelés megfelelő voltának újraértékelését indokolja.*			
B. Az asztma jövőbeli kockázatát növelő tényezők felmérése:			
- Exacerbáció – fixált légúti obstrukció - gyógyszer mellékhatások kialakulásának rizikója			
Az exacerbáció független rizikótényezői – ezek bármelyikének fennállása emeli az asztma exacerbáció kialakulásának rizikóját még tünetszegény vagy jól kontrollált beteg esetében is	Nem kontrollált asztmás tünetek***		
	Gyakori SABA használat (200 inhaláció/hónap esetén egyben magasabb mortalitás is)***		
	Elégtelen ICS kezelés, rossz adherencia vagy eszközhasználat***		
	Alacsony FEV ₁ érték (főleg, ha < 60%)***		
	Változókéony PEF érték ***		
	Jelentősebb pszichológiai vagy szociális-gazdasági problémák***		
	Dohányzás és szennyezés esetén allergén expozíció ***		
	Jelentős bronchodilatator reverzibilitás igazolhatósága***		
	Társbetegségek: obezitás, rhinosinusitis, táplálékallergia***		
	Köpet vagy vér eozinofília Magas FENO ICS-t használó allergiás asztmásokban***		
	Terhesség*** Asztma miatti intubáció vagy intenzív osztályos kezelés a kórelőzményben ≥ 1 súlyos exacerbáció az elmúlt 12 hónapban		
A fixált légúti obstrukció rizikótényezői	ICS kezelés hiánya		
	Dohányzás, ártalmas kemikáliák, foglalkozási ártalmak		
	Alacsony FEV ₁ a diagnóziskor		
	Krónikus légúti nyáktúltermelés		
	Köpet vagy vér eozinofília Koraszületés, alacsony súllyal születés vagy nagy testsúlygyarapodás csecsemőkorban/kisgyermekkorban		
Mellékhatás kialakulásának rizikótényezői	Szisztémás: gyakori SCS használat; hosszú távú nagy dózisú ICS használat; citokróm P450 gátlószert együttes alkalmazása		
	Lokális: nagy dózisú és/vagy potens ICS használat; rossz inhalációs technika vagy nem megfelelő inhalációs eszköz		
Az asztma miatti halálozás rizikóját növelő tényezők	Intubációt és lélegeztetést igénylő közel-fatális asztma a kórelőzményben		
	Asztma miatti hospitalizáció vagy sürgősségi ellátás az elmúlt 12 hónapban		
	Aktuálisan használt, vagy nemrég abbahagyott SCS szedés		
	ICS kezelés hiánya		
	SABA túlhasználat, kifejezett rizikó, ha > 200 adag / hónap		
	Pszichiátriai betegség		
	Rossz adherencia Táplálékallergia		

*Bármilyen exacerbáció esetén felül kell vizsgálni a fenntartó kezelés megfelelőségét (ld. a terápiát leíró fejezetet!).

**Definíció szerint, ha bármely héten exacerbáció alakul ki, a beteg asztmája nem kontrollált.

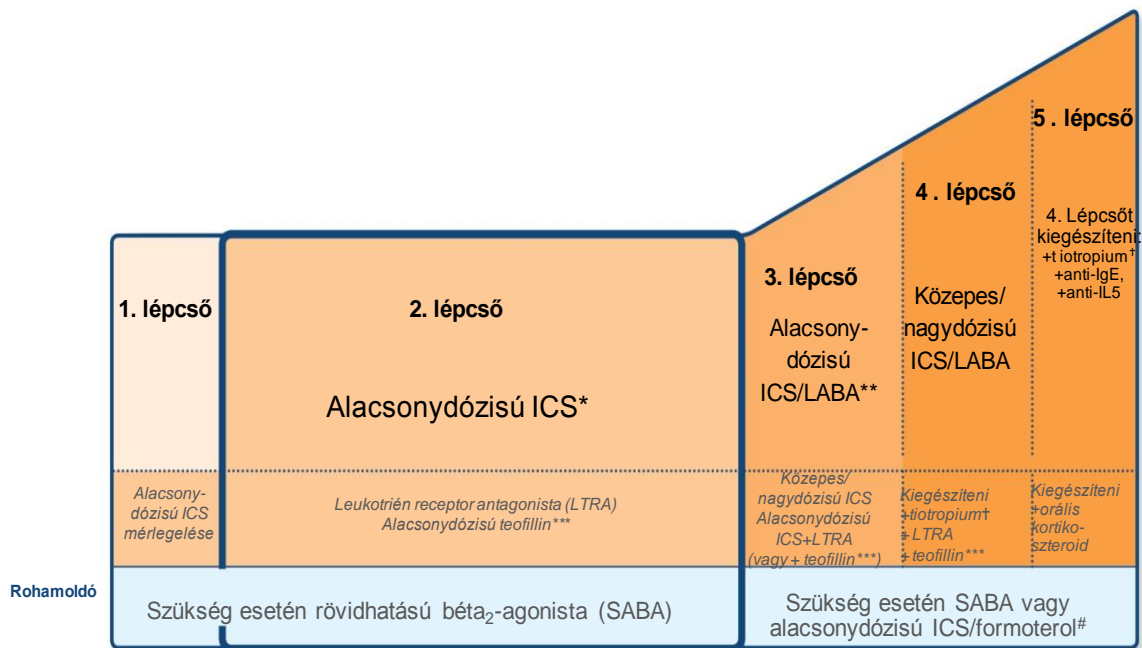
***Potenciálisan módosítható rizikótényezők

4. ÁBRA. Az asztma kontrollszinten alapuló kezelési stratégiája felnőttek esetében



Az asztma kontroll alapú kezelésének irányítására jelenleg sem a köpet eozinofilsejt szám vizsgálata, sem a FENO mérése nem alkalmas az általános asztmás populációban. A köpetvizsgálat alapján történő asztma menedzsment középsúlyos és súlyos felnőtt asztmások számára az indukált köpet vizsgálatban járatos központokban javasolt (A evidencia). A kilégzett NO alapján történő kezelés csökkenti az exacerbációkat a hagyományosan vezetett kezeléshez képest (A evidencia) (1). További vizsgálatokra van azonban szükség annak a betegkörnek a meghatározásában, akik számára a köpet- vagy FENO-alapú kezelés előnyt jelent és még tisztázni kell, hogy milyen gyakorisággal kell az ellenőrzést végezni.

5. ÁBRA. Az asztma rendszeres fenntartó / megelőző és rohamoldó kezelésének gyógyszerei felnőttkorban



Az 5. ábrához tartozó magyarázatok:

*Inhalációs kortikoszteroid (ICS).

†Respimat inhalációs eszközből (eszközfüggő indikáció)

** Hosszú hatású β_2 -agonista (LABA)*

***A teofilinkészítmények hatékonysága elmarad a többi felsorolt készítmény hatékonyságától, mellékhatásai és ismert gyógyszer-interakcióik jelentősek, ezért adásuk fenntartó kezelésként asztmában csak a többi terápiás lehetőség kimerülése esetén javasolt.

A 3., 4. és 5. terápiás lépcsőn használható rohamoldóként szükség esetén ICS/formoterol fix dózisú kombinációs készítmény, amely ilyen indikációra törzskönyvvvel rendelkezik. Amennyiben a beteg a 3., 4. vagy 5. terápiás lépcsőn ICS/formoterol fix dózisú kombinációs készítményt használ fenntartó terápiaként, és az adott készítmény alkalmazási előírásában a javallatok között szerepel a rohamoldóként történő szükség szerinti alkalmazás is, úgy e készítmény – az alkalmazási előírásnak megfelelően – használható rohamoldó szerként is.

Ajánlás

Az asztma kezelésében használt legtöbb készítmény inhalációs gyógyszerbevitelt tesz lehetővé, ami kis gyógyszer adagokkal biztosítja az optimális hatást. Az inhalációs kezelés sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától, annak beteg által történő helyes alkalmazásától, valamint az inhalációs eszköz tulajdonságaitól. Ez utóbbi kapcsán azonos hatóanyagok különböző eszközből a tüdőbe juttatva eltérő adagolást igényelhetnek, illetve számos beteg-specifikus tényező befolyásolja az inhalációs eszköz szakszerű kiválasztását. A megfelelő hatóanyag/hatóanyagok és megfelelő inhalációs eszköz/eszközök kiválasztása, valamint az inhalációs eszköz használatának oktatása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos kompetenciája az asztmás betegek ellátása során.

Ajánlás9

A szakellátási vizitek javasolt időpontja: a diagnózis felállítása után 1-3 hónappal, majd 6-12 havonta (az asztma kontroll szintjétől, a betegség súlyosságától és a rizikótényezők jelenlététől függően).

Ajánlás10

Frissen diagnosztizált betegnél az utolsó 4 hét alapján meg kell állapítani az asztma kontroll fokát, továbbá a rizikótényezők fennállását. A gyógyszeres kezelés a kontrollfokhoz és a rizikóbecsléshez igazodó terápiás lépcsőn kezdhető meg:

- Az 1. terápiás lépcsőn, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma kontrollált, a nappali tünetek jelentkezése nem gyakoribb havi 2 alkalomnál, nincs éjszakai tünet, és nincs exacerbációs rizikó.
- A 2. terápiás lépcsőn, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma kontrollált, de a fenti kritériumok nem teljesülnek, vagy exacerbációs rizikótényező fennáll; továbbá ha az asztma részben kontrollált és nincs exacerbációs rizikótényező.
- A 3. terápiás lépcsőn, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma nem kontrollált; ha az asztma részben kontrollált és exacerbációs rizikótényező fennáll (A evidencia).

Ajánlás11

Ezt követően az asztma aktuális kontrollszintje és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról (A evidencia):

- kontrollált esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, 3 hónap kontrollált állapot után a visszalépés a terápiás lépcsőkön mérlegelhető, 6 hónap után javasolt, amennyiben nincs exacerbációs rizikótényező, nem zajlik légúti infekció, a beteg nem terhes és nem tervez utazást;
- nem kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt;
- részlegesen kontrollált betegség esetében a felfelé lépés megfontolandó a kontrollált állapot elérése érdekében.

Ajánlás12

Az asztma kontrollszinten alapuló kezelése a 4. ÁBRA szerinti stratégia alapján történjék, a választható terápiás lehetőségeket az 5. ÁBRA és az irányelv szakmai részletezésének megfelelő fejezete tartalmazzák.

Ajánlás13

Az asztma rendszeres fenntartó/megelőző kezelése során az egyes terápiás lépcsők tartalmát az 5. ÁBRA írja le.

Az asztma akut exacerbációjának/állapotromlásának ellátása

Ajánlás14

Az enyhe exacerbáció területen kezelhető. A közepsúlyos állapotromlás, ha a megkezdett terápia ellenére néhány órán belül nem javul, kórházi beutalást igényel. A súlyos exacerbáció minden esetben azonnali kórházi ellátást tesz szükségessé. Az akut, súlyos asztma (súlyos és fenyegető légzésleállással járó exacerbáció) olyan elhúzódó légúti obstrukciót jelent, amely nem befolyásolható a szokásos kezeléssel (2. TÁBLÁZAT). Az akut súlyos asztma definitív ellátása az esetek többségében légzési intenzív vagy pulmonológiai osztály kompetenciája, míg az első (sürgősségi) ellátás a házi orvos/ügyeleti orvos – mentőszolgálat – sürgősségi osztály ellátó láncé. Az intenzív osztályos felvételtől a felvételt kérő orvos és az intenzív terápiás orvos konzíliuma hoz döntést.

2. TÁBLÁZAT. Az asztma exacerbációjának súlyossági fokozatai

Az exacerbáció súlyossága	Enyhe	Közép-súlyos	Súlyos	Fenyegető légzésleállás
Nehézlégzés	járaskor	beszédkor	nyugalomban	
Testhelyzet	fekszik	ül	kitámaszkodva ül	
Beszéd	folyamatos	szaggatott	csak szavakat képes mondani	zavart
Éberség	mérsékelt izgatottság	izgatottság	erős nyugtalanság	zavartság, aluszékonyság
Légzésszám	emelkedett	emelkedett	>30/perc	
Légzési segédizmok	nem	igen	igen	paradox
Sípolás	mérsékelt	hangos	hangos	„néma tüdő”
Pulzusszám	<100/perc	100-120/perc	>120/perc	bradycardia/tachycardia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10-25 Hgmm	>25 Hgmm	hiányzik, ami a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás (a referenciaérték százalékában)	>80%	60-80%	<60%	nem mérhető
PaO ₂	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
PaCO ₂	<45 Hgmm	<45 Hgmm	>45 Hgmm	
SaO ₂	>95%	91-95%	<90%	

Ajánlás15

Az enyhe exacerbáció rövid hatású β_2 -receptor-agonista (SABA) ismételt használata mellett javulni kezd (pl. 2-4 adag (inhalációs vagy puff) salbutamol aeroszol 20 percenként az első órában, majd 4 óránként ismételve az első 24 órában), egyben a szokásos fenntartó terápia emelését teszi szükségessé (egy lépcsővel magasabb, a fenntartó terápiát leíró 5. ÁBRA szerint).

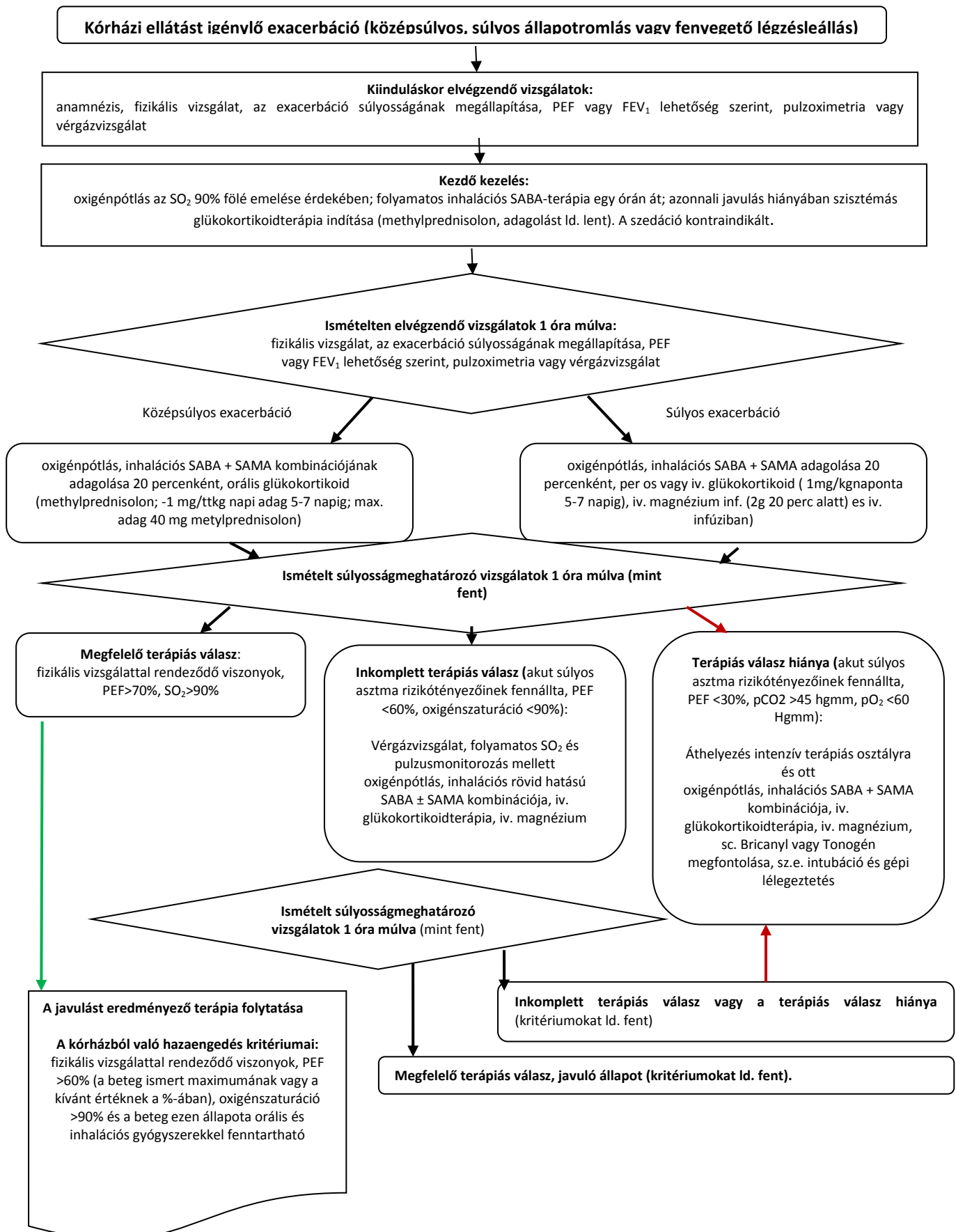
Ajánlás16

A közepesen súlyos exacerbációban rövid hatású β_2 -agonista (SABA) ismételt használata mellett (4-10 adag 20 percenként az első órában) p. o. szteroid kúra indítása javasolt (methyl-prednisolon; 1 mg/ttkg napi adag 5-7 napig; a betegek többségében napi 40 mg metylprednizolon a javasolt maximális dózis; fokozatos leépítésre nincs szükség). Amennyiben a hörgőtágító és szisztémás kortikoszteroid bevezetése után néhány órával a beteg állapota nem javul, kórházi beutalás szükséges.

Ajánlás17

A súlyos és fenyegető légzésleállással járó asztma akut állapotromlás kórházi kezelése a 6. ÁBRA alapján történjen (a szisztémás szteroid methylprednisolont jelent).

6. ÁBRA. Az asztma akut állapotromlásának kórházi kezelése



A kompetenciaszintek megjelölését a *Felhasználói célcsoport és a felhasználás célja* című fejezetben

1. Az asztma kialakulását befolyásoló tényezők

Az asztma oka komplex és valószínűleg multifaktoriális, a kockázatát meghatározó tényezőket két csoportra oszthatjuk: az asztma kialakulásáért felelős tényezőkre és az asztma klinikai megjelenését befolyásoló tényezőkre – egyes tényezők mindkettőért felelnek. Az előbbi magába foglal genetikai és környezeti tényezőket, az utóbbit pedig leginkább környezeti faktorok alkotják. Az asztma kialakulását és megjelenését befolyásoló tényezőket a 3. TÁBLÁZAT foglalja össze.

3. TÁBLÁZAT. Az asztma kialakulását befolyásoló és az asztma tüneteit súlyosbító, illetve provokáló tényezők

A BETEGGEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK
<ul style="list-style-type: none"> - Genetikai tényezők: atópiás betegségekre hajlamosító gének; légúti hiperreaktivásra hajlamosító gének; a gyulladásos mediátorok expresszióját és a T helper (Th)1/Th2/T regulatorikus/Th17 immunválasz arányát meghatározó genetikai konstellációk - Elhízás - Női nem
KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK
<ul style="list-style-type: none"> - Allergének <ul style="list-style-type: none"> beltéri: házipor-atka, szőrös állatok (kutya, macska, egér), csótány, gombák, penészgombák kültéri: pollenek, gombák, penészgombák - Infekciók (elsősorban vírusos eredetűek, pl. RSV, parainfluenza) - Foglalkozási allergének - Dohányfüst (passzív dohányzás; aktív dohányzás) - Kültéri/beltéri légszennyezés - Táplálkozás

1.1 Az asztma kialakulásának prevenciója

Az asztma kialakulása és fennállása genetikailag meghatározott, az intrauterin életben és a korai gyermekkorban ért hatások befolyásolják, de kevés vizsgálati eredmény áll rendelkezésre a témában. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy valamely étel terhesség alatti fogyasztása emelné az asztma kialakulásának rizikóját a magzatban, hanem pont fordítva: bizonyos allergének terhesség alatt történő fogyasztása (földimogyoró, tej) csökkenti az újszülött atópiás betegségeinek kockázatát. Az anyai obezitás és a lakókörnyezet nedves, dohos, penészes volta viszont bizonyítottan emeli az asztma kialakulásának valószínűségét a gyermekben.

A prevenció tekintetében az aktuális ajánlások az alábbiak:

- Semmilyen étkezési megszorításra nincs szükség a terhesség során a magzat allergiás eredetű betegségeinek megelőzése érdekében;
- Tartózkodni kell a dohányfüsttől a magzati életben és a korai gyermekkorban;
- Ajánlott a hüvelyi szülés;
- Ajánlott a szoptatás;
- Amennyiben lehetséges, tartózkodni kell a paracetamol (acetaminophen) és a széles spektrumú antibiotikumok használatától az első életévben;
- A nedves, dohos, penészes lakókörnyezet szanálása indokolt;
- Az asztma terhesség alatt történő ellátása során a felsőlégúti vírusinfekciók megelőzése csökkenti az asztmás exacerbáció gyakoriságát.

1.2. Az asztma tünetességének és exacerbációjának prevenciója

Az asztma exacerbációját specifikus (allergének) és nem specifikus ágensek (vírusinfekciók, légszennyezők, gyógyszerek stb.) okozhatják, amelyeknek kerülése, megelőzése, illetve eliminálása a beteg környezetéből javíthatja az asztmakontrollt és csökkentheti a gyógyszeres szükségletet (4. TÁBLÁZAT). Tekintetbe kell venni azonban, hogy a legtöbb beteg esetében a tünetekért olyan tényezők felelősek, amelyek jelenléte a környezetben ubiquitár, a mindennapi életben nem vagy nehezen kerülhetők el. A megelőző gyógyszeres kezelés hatására mérséklődik a gyulladás és csökken a légutak érzékenysége ezekre az ágensekre.

4. TÁBLÁZAT. A szenzitív betegek esetében az asztma állapotromlásához vezető rizikótényezők

Allergének (pl. atkák, pollenek, állati szőrök, penészgombák, ételek, ételfestékek, nehézfémek)
Irritáló gázok (pl. SO ₂ , O ₃ , dohányfüst, nitrózus gázok, erős szagok)
Fizikai terhelés, száraz, hideg levegő belégzése
Sűrű köd
Légúti vírusfertőzések
Gastrooesophagealis reflux, hormonális hatások
Nem kardioszelektív béta-blokkolók
Nem szteroid gyulladásgátlók (pl. acetilszalicilsav, indomethacin)
Szulfitképző anyagok
Pszichés hatások

2. Az asztma patomechanizmusa

Az asztma a légutak krónikus gyulladós betegsége, amelyet bronchialis hiperreaktivitás (BHR) kísér. A klinikai tünetek e két kóreltani jellemző, a gyulladás és hiperreaktivitás következményei. A légúti áramlási korlátozottság a hörgő simaizom-kontrakció, a nyálkahártya-oedema, illetve a nyák túlermelődés következménye, melyekhez az esetek egy részében légúti strukturális átépülés, ún. remodeling társul.

Az asztma klinikai megjelenése nagyon változó lehet, azonban a krónikus és perzisztáló légúti gyulladás az asztma alapvető jellegzetessége. A légúti gyulladás asztmában folyamatosan fennáll annak ellenére, hogy a tünetek megjelenése gyakran epizodikus; a gyulladás mértéke és a tünetek intenzitása közötti kapcsolat nem igazolt. A gyulladás a légutak egészében jelen van, élettani hatása legkifejezettebb a közepes és kisméretű hörgők szintjén.

Az asztmás gyulladást aktivált hízósejtek, nagyszámú aktivált eozinofil sejt és T helper (Th) -2-lymphocytá jelenléte jellemzi. Emellett az immuntolerancia fő sejtjes elemeként ismert regulatorikus T-lymphocyták csökkent száma, és – főleg súlyos, kevésbé szteroidérzékeny asztma esetén – a Th17-sejtek emelkedett száma mutatható ki asztmás betegekben. A dendritikus sejtek antigén-prezentáló sejtakként működnek, az általuk prezentált allergének aktiválják a Th2-sejteket, amelyek specifikus citokintermelésükkel [interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9 és az IL-13] Th2 irányultságú specifikus immunválaszt hoznak létre, és irányítják az egész Th2 dominanciájú allergiás gyulladós folyamat kialakulását és lezajlását. Ennek folytán alakul ki a B-sejtek IgE-termelése és a szöveti eozinofília. A hízósejtek aktivációját klasszikus esetben a nagy affinitású IgE-receptorokon keresztül allergének okozzák, de ozmotikus stimulusok hatására is létrejöhet. A hízósejtekből felszabaduló mediátoranyagok a hisztamin, ciszteinil leukotriének, prosztaglandin D2. Az eozinofil sejtek a légúti epitheliumot károsító toxikus proteineket, továbbá növekedési faktorokat termelnek, és szerepük van a légúti remodeling folyamatában.

A légutakban az epithelialis sejtek állnak közvetlen kapcsolatban a környezettel, és valószínűleg kulcsszerepük van az inhalált ágensek (allergének, vírusok, légszennyezés) hatására kialakuló gyulladós reakció szabályozásában. Számos gyulladós mediátort termelnek (citokineket, lipid mediátorokat, kemokineket). A légúti simaizomsejtek az epithelsejtekhez hasonlóan részt vesznek a gyulladós mediátorok termelésében, a fibroblastok és myofibroblastok pedig kötőszöveti elemeket szekretálnak, amelyeknek a légúti remodeling kialakulásában van szerepük. A légúti kolinerg idegvégződések reflexes aktivációja hörgőgörcsöt és nyáktermelést indukálhat.

A légúti gyulladás mellett az asztmások egy részében irreverzibilis strukturális változás, remodeling alakul ki. Jellemzői a subepithelialis fibrosis (a bazálmembrán alatt kollagén- és proteoglikánfelszaporodással), a légúti simaizomtömeg növekedése, következményes hörgőfal-megvastagodás, az epithelialis helysejtek túltengése és fokozott nyáktermelése, a légúti erek proliferációja.

Az asztma diagnózisának, kezelésének és gondozásának alapvető folyamatai

Ajánlás1

Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának az 1. ÁBRA szerinti makroalgoritmusnak megfelelően kell történnie.

Ajánlás2

Az asztma rendszeres gondozása a 2. ÁBRÁN látható folyamatnak megfelelően kell, hogy történjen.

3. Az asztma diagnosztikája és osztályozása

3.1. Az asztma diagnózisának felállítása (Ajánlás3, Ajánlás4)

Az asztma diagnózisának gyanúja a jellemző tünetek alapján merül fel, alátámasztásához szükség van az obstrukció igazolására légzésfunkciós vizsgálattal/vizsgálatokkal. Alapvetően igazolni kell:

- a légúti obstrukció okozta nehézlégzéses epizódokat;
- az obstruktív funkciózavar legalább részleges reverzibilitását;
- az elkülönítő kórisme szempontjából felmerülő egyéb kórkepek kizárhatóságát.

3.1.1. Jellemző anamnézis

Az asztma jellemzője a változékony lefolyás, epizodikusan jelentkező tünetek és stabil, tünetmentes időszakok követhetik egymást. A betegség családi halmozódást mutathat. A tünetek, amelyek gyakran hirtelen alakulnak ki, hosszabb-rövidebb ideig perzisztálnak, majd spontán vagy hörgőtágító kezelésre reverzibilitást mutatnak, az alábbiak:

- nehézlégzés, fulladás,
- köhögés, gyakran éjszaka, szárazon vagy viszkózus köpettel,
- visszatérő sípoló légzés (főként kilégzésben),
- mellkasi feszülés, esetleg nyomásérzés,
- a panaszok éjszakai romlása,
- kísérőbetegséggént ekcéma, rhinitis fordulhat elő.

Az asztma valószínűségét emeli: egynél több tünet (sípolás, nehézlégzés, köhögés, mellkas feszülés) jelenléte, a tünetek éjszakai-hajnali romlása, a tünetek gyakoriságának és intenzitásának változékony volta, illetve ha állapotromlást vált ki

vírus infekció, fizikai terhelés, allergén expozíció, időjárás változás, nevetés, irritánsok (pl. kipufogó gáz, füst, kellemetlen illat).

Az asztma valószínűségét csökkenti: a köhögésen kívül nincs más légúti tünet, krónikus köpetürítés, nehézlégzés szédüléssel, ájulással vagy ájulásérzettel, perifériás zsibbadással, mellkasi fájdalom, stridor jelenléte.

Asztmában a kialakult hörgőgörcs (bronchospasmus) spontán vagy gyors hatású inhalált béta-2-agonista hatására oldódik.

3.1.2. Fizikális vizsgálat

A tüdő hallgatási lelete a beteg aktuális állapotától függ. Tünetmentes periódusban a fizikális status negatív lehet, így ez nem zárja ki az asztma fennállását. Tünetes periódusban, légúti obstrukció esetén kilégzési sípolás, bűgás (előfordul, hogy csak erőltetett kilégzésben hallható) a jellemző, amely súlyos obstrukció esetén a belégzés alatt is jelen van. Életet veszélyeztető, akut súlyos asztma ideje alatt a tüdő néma lehet. Ilyenkor azonban általában olyan fizikális jelek észlelhetők, amelyek jelentős segítséget adhatnak a diagnózis felállításában: így a tüdő hiperinflációja, a légzési segédizmok használata, acrocyanosis, az éberség csökkenése és a tudati állapot megváltozása.

3.1.3. Légzésfunkciós diagnosztika (Ajánlás4)

Az asztma diagnózisának gyanúja a jellemző tünetek alapján merül fel – tünetes periódusban alátámasztásához a reverzibilis légúti obstrukció légzésfunkciós vizsgálattal/vizsgálatokkal történő igazolása-, tünetmentes periódusban a légutak kaliberingadozásának dokumentált detektálása vagy a légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges

A légzésfunkciós vizsgálatok elvégzése két módon történhet: spirometria vagy teljesest-pletizmográfia elvégzésével. A két módszer egyenértékű, de egyikük elvégzése nélkülözhetetlen az asztma diagnózisának felállításához. A légutak kaliberingadozásának igazolásához a kilégzési csúcsáramlás értékeinek otthoni monitorozása szükséges (hordozható csúcsáramlásmérővel).

Magának a légzésfunkciós vizsgálatnak a kivitelezését jól definiált nemzetközi protokoll írja le [5]. A spirometria jól reprodukálható, vizsgálat, három mérésből a legjobb értékeket kell figyelembe venni. A légzésfunkciós vizsgálatok mindegyikének értelmezése és az asztma diagnózisának felállítása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos kompetenciája.

Az asztmadiagnosztika legfontosabb paramétereit erőltetett kilégzési manőver során mérjük; ezek az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1 – forced expiratory volume in 1 second; L), az erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC – forced vital capacity; L), FEV_1/FVC aránya és a kilégzési csúcsáramlás (PEF – peak expiratory flow; L/s). Ezek kor, nem és testmagasság alapján számított normálértékei ismertek, a spirometriás berendezések az abszolút érték mellett a kívánt értékhez viszonyított százalékos értéket is megadják. Teljestest-

pletizmográfia történő mérés során lehetőség van a légúti áramlási ellenállás (Raw – resistance of the airways) mérésére is, ennek normálértéke adott (független a kortól, nemtől és testmagasságtól, 0,22 kPaxs/L).

A légzésfunkciós vizsgálatok célja

- Tünetes periódusban a légúti obstrukció jelenlétének és az obstrukció reverzibilitásának igazolása (farmakospirometria, reverzibilitási próba).
- Tünetmentes periódusban, normális tüdőfunkció esetén a bronchialis provokálhatóság (BHR) igazolása vagy a csúcsáramlás (PEF) 20%-ánál nagyobb napi variabilitásának kimutatása. Amennyiben a BHR igazolására mód van, úgy asztmára jellemző tünetek, de az orvosi vizsgálat időpontjában fiziológiás légzésfunkció esetén az asztma diagnózisának alátámasztására az elsődlegesen választandó módszer a BHR igazolása. Ennek hiányában elfogadható a PEF-érték variabilitásának meghatározásán alapuló módszer is.

Az asztma diagnózisának felállításához igazolni kell, hogy a detektált légúti obstrukció reverzibilis. Normális tüdőfunkció esetén pedig azt, hogy légúti hiperreaktivitás vagy a csúcsáramlás szignifikáns variabilitása áll fenn.

Reverzibilitási próba (farmakospirometria)

Reverzibilitási teszt asztma gyanúja esetén a légúti obstrukcióval rendelkező ($FEV_1 < 80\%$ ÉS $FEV_1/FVC < 75\%$) betegnél alkalmazandó. A teszt során a kiindulási légzésfunkció mérése után gyors hatású béta-2-agonista hörgőtágítót (salbutamol 200-400 µg) inhalál a beteg, majd 15-20 perc múlva ismételt spirometriára kerül sor. Reverzibilis a légúti obstrukció, amennyiben a kiindulási FEV_1 -értéket 12%-kal meghaladó, és legalább 200 ml-es FEV_1 -növekedés alakul ki a gyors hatású hörgőtágító alkalmazását követően. A reverzibilitás a legtöbb asztmás esetében nem mutatható ki minden időpontban, így az alacsony szenzitivitás miatt ismételt vizsgálatok elvégzése javasolt. Amennyiben asztma gyanúja esetén a kezeletlen betegnél a gyors hatású hörgőtágítóval végzett, ún. akut farmakospirometria segítségével nem igazolható reverzibilitás, végezhető tartós, ún. krónikus reverzibilitási teszt is, amely inhalációs kortikoszteroidterápia 4-12 hétig (1-3 hónap) történő alkalmazása után igazolható reverzibilitást mér.

A százalékos reverzibilitás számítása:

$$[(FEV_1 \text{ hörgőtágító után} - FEV_1 \text{ hörgőtágító előtt}) / FEV_1 \text{ hörgőtágító előtt}] \times 100.$$

Csúcsáramlás-monitorozás

A csúcsáramlásmérő egyszerű, olcsó eszköz a tüdőfunkció otthoni ellenőrzéséhez, azonban vannak az alkalmazhatóságát korlátozó tényezők. A PEF mérése erő- és módszerfüggő, ezért a mérés technikáját a betegnek meg kell tanítani. Rossz kooperáció esetében hamis értékeket kaphatunk. Emellett hiperinflált tüdő esetében, légszabdák kialakulásakor a PEF-mérés alábecsülheti a légúti obstrukció valós mértékét. A PEF monitorozása hasznos lehet az asztma diagnózisának felállításához, illetve az asztmakontroll, a tüdőfunkció otthoni ellenőrzéséhez.

Az asztmadiagnosztika előnyben részesítendő módszerei a farmakospirometria tünetes és a BHR vizsgálata tünetmentes betegnél, azonban esetenként elfogadható a PEF monitorozása is a diagnózis megerősítéséhez. A PEF-monitorozás 2-4 hetes megfigyelési időszakot jelent, amelynek során a PEF diurnális variabilitásának számításához használt leggyakoribb módszer az esti PEF-érték és a reggeli PEF-érték különbsége a napi átlagos PEF-érték %-ában kifejezve. Egyszerűbb módszer az egy heti időszakban mért, legkisebb reggeli PEF-értéknek és a betegre jellemző, ismert, legjobb PEF-értéknek a hányadosa (%-ban megadva); ekkor elegendő csak a reggeli PEF-mérések végzése. Asztmára a PEF-értékek 20%-nál nagyobb napi variabilitása jellemző.

Hasznos lehet a PEF monitorozása foglalkozási ágensek okozta tünetfokozódás igazolására is; a munkahelyen végzett mérések igazolhatják az adott ágens etiológiai szerepét. Betegkövetéskor a beteg stabil, jól kontrollált állapotában mért, ún. „legjobb” PEF-értékhez kell az aktuálisan mérhető PEF-értéket hasonlítani.

Bronchialis hiperreaktivitás (BHR) igazolása (6)

Asztmára jellemző tünetek, de az orvosi vizsgálat időpontjában fiziológiás légzésfunkció esetén az asztma diagnózisának alátámasztására az elsődlegesen választandó módszer a BHR igazolása. A BHR csaknem minden asztmás betegben kimutatható légúti abnormalitás, ami klinikai értelemben azt jelenti, hogy a betegek kifejezett légúti obstrukcióval válaszolnak olyan stimulusokra (hisztamin, acetilkolin, metakolin, hipertóniás KCl, adozin, mannitol stb.), amelyek egészséges személyekben nem vagy csak sokkal magasabb dózisban okoznak hörgőgörcsöt. A BHR vizsgálata során a beteg a hörgőrendszert aspecifikusan provokáló ágenszt lélegez be, és az ezt követően mért légzésfunkcióból következtetünk a BHR-re, ugyanis az aspecifikus inhalációs provokáló anyag (metakolin, acetilkolin, mannitol, KCl 10%-os oldat) hatására kialakuló reakció a légutak „szenzitivitását” mutatja. A légutak „szenzitivitása” eltérő módon értékelendő metakolin/acetilkolin, illetve KCl esetében. Metakolin- vagy acetilkolin-provokáció esetében jellemzőként a korábban ajánlott provokáló anyag 20%-os FEV_1 -csökkenést eredményező koncentrációja (PC₂₀ érték) érték helyett az érvényben levő nemzetközi irányelv szellemének megfelelően az eredményeket a 20%-os FEV_1 -csökkenést eredményező elporlasztott methacholin dózisként ajánlott megadni (PD₂₀). Ez lehetővé teszi a különböző eszközökkel illetve protokollokkal mért légúti

túlérzékenység mértékének összehasonlítását. Az inhalációt nyugalmi légzéssel javasolt végezni belégzés aktivált vagy folyamatosan aktivált porlasztókészülékkel (1 percig vagy hosszabb ideig) vagy doziméterrel megfelelő légzésszámot elvégezve. Maximális belégzéssel végzett manőver nem javasolt, mert a mély belégzés megváltoztatja a légutak átmérőjét. Kálium-kloridos aspecifikus bronchialis provokáció esetén a 10%-os KCl-oldat 140 inhalációját követően kialakuló, 20%-os FEV₁-érték-csökkenés, vagy 100%-os Raw-emelkedés asztmára magasan szenzitív és elfogadhatóan specifikus. Asztmára utaló klinikai panaszok, de a vizsgálat idején negatív spirometriás lelet esetében a provokációs vizsgálat – főként fiatal betegeknel – fizikai terheléssel is történhet. A klinikai rutindiagnosztika céljára nem szükséges standardizált módszer, 8 perc szabad levegőn futás után kialakuló légúti spasmus (a terhelés után 10-15 perccel 15%-nál nagyobb FEV₁-csökkenés) igazolhatja az asztma fennállását.

Az inhalációs vagy terheléses provokációs vizsgálatra kizárólag az aktuálisan tünetmentes betegeknél, normális tüdőfunkció esetén kerülhet sor. A tüdőfunkciót az életkortól, nemtől és testmagasságtól függő „kívánt” érték legalább 80%-os teljesülése esetében normálisnak véleményezzük, jóllehet fiatal enyhe asztmások esetében a 80-85%-os FEV₁-érték nem zárja ki az enyhe obstrukciót. Ez fizikális vizsgálatnál jól felismerhető, gyors, erőltetett kilégzés végén a tüdő felett sípolás hallható. Ez esetben, a „normális” tüdőfunkció ellenére nem provokációs vizsgálat, hanem reverzibilitási próba történhet.

Pozitív bronchialis provokációs teszt esetén a vizsgálat után gyors hatású hörgőtágító (pl. salbutamol) inhalációjával a hörgőgörcs oldandó, így a reverzibilitás is igazolható.

3.1.4. Kilégzett nitrogén monoxid (FENO) mérés

A FENO koncentráció mérése egyre több helyen elérhető. A FENO koncentráció laza összefüggést mutat a vér és a köpet eozinofilsejt számával. A FENO szint önmagában nem alkalmas az asztma diagnózisának felállítására vagy annak kizárására (7). Magas FENO érték asztmában a 2 típusú légúti gyulladásra utal. Az asztmán kívül magas FENO érték mérhető más megbetegedésekben (pl. ekzéma, allergiás rhinitis) és van olyan asztmás is, akinél a FENO nem emelkedett (pl. neutrofilsejtes asztma). Dohányos asztmásokban alacsonyabb a FENO, mint nem-dohányos asztmásokban, de a nem-asztmás dohányoséhoz képest magasabb. Csökken a FENO érték akut bronchokonstriktióban és az allergiás reakció első szakaszában.

Szteroid naiv (főként nem-dohányzó) nem jellegzetes légúti tünetekkel jelentkező betegeknél a >50 ppm FENO érték általában jó rövid idő alatt észlelhető kortikoszteroid válasszal járt együtt. Fordítva, azonban, nincsenek megfelelő adatok, amelyek igazolnák, hogy mennyire biztonságos az alacsony FENO szint esetén a szteroid elhagyása, ezért ilyen irányú használata nem ajánlott. A FENO mérésére a nemzetközi ajánlások az irányadók (8-10).

3.1.5. Allergológiai diagnosztika

Az allergológiai diagnosztika asztmában használt módszerei a jellegzetes kórelőzmény (atópiás dermatitis, allergiás rhinitis az anamnézisben) és pozitív családi anamnézis felvétele mellett: bőrpróba (prick teszt) és in vitro specifikus IgE-meghatározás. Ez utóbbi drága, megbízhatósága nem múlja felül a bőrpróbát, ezért csak akkor javasolt, ha a prick teszt nem végezhető el (ellenjavallt – kisgyermekkor, kiterjedt atópiás dermatitis, terhesség –, vagy a bőrpróba értékelhetőségét korlátozó, felfüggeszthetetlen gyógyszeres szükséglete van a betegnek). Ha a kórelőzmény adatai nem erősítik meg a kérdéses allergén lehetséges szerepét az asztmás rohamok, exacerbációk kiváltásában, akkor a pozitív bőrpróbák (vagy az in vitro tesztek pozitív eredménye) nem tekinthetők relevánsnak.

3.2. Az asztma elkülönítő kórisméje

A leggyakoribb elkülönítendő kórképek felnőttkori asztmában:

- hiperventilációs szindróma, pánikroham;
- felső légúti obstrukció (jó és rosszindulatú daganatok, idegen test);
- hangszalag-diszfunkció;
- egyéb obstruktív tüdőbetegség, elsősorban COPD;
- kongesztív szívbetegség;
- pulmonalis embolisatio;
- pulmonalis infiltratum eozinofiliával;
- interstitialis tüdőbetegségek (kötőszöveti megbetegedésekhez társuló formák is);
- gyógyszerek (béta-receptor-blokkolók, ACE-inhibitorok) indukálta köhögés;
- gastrooesophagealis reflux.

Az elkülönítő diagnosztikát segítő kiegészítő vizsgálatok: mellkasröntgen és mellkas-CT, orrmelléküreg-felvétel, rinoszkópia, oesophagus-pH-mérés, bronchoszkópia, echokardiográfia, tüdőscintigráfia.

A COPD és az asztma elkülönítése 40 évesnél idősebb betegnél okozhat problémát. COPD-ben, asztmával ellentétben, a légúti obstrukció nem vagy csak részben reverzibilis, a betegek stabil állapotában a FEV₁-reverzibilitás mértéke nem éri el a 12%-ot. Mindemellett ismert, hogy az asztmások kb. 15%-a egyidejű COPD-ben is szenved (asztma-COPD „overlap”), erre asztmában az alábbiak hajlamosítanak: dohányzás, évek óta fennálló, nem kontrollált asztma, 45 évnél idősebb kor.

3.3. Az asztma osztályozása és kezelésének alapjai

Az asztma kezelésének alapjai (Ajánlás5)

Az asztma ellátásának az alábbi öt alappillére van:

- partnerközpontú orvos-beteg kapcsolat kialakítása;
- a rizikótényezők felismerése és kiiktatása;
- az asztma kontrollszintjének felmérése, e szerinti megelőző/fenntartó kezelés, a kontrollszint rendszeres újraértékelése;
- az akut exacerbációk ellátása;
- megfelelő kezelés speciális körülmények (terhesség, perioperatív időszak) között is.

3.3.1. Az asztmakontroll foka, az asztma kontrollszint szerinti osztályozása (Ajánlás6, Ajánlás7)

Asztmában a rendelkezésre álló farmakoterápiás lehetőségek hatékonyak, a klinikai kontroll elérése és fenntartása, ezzel az életminőség javítása és a betegség okozta rossz kimenetek jövőbeli rizikójának csökkentése az esetek nagy részében megvalósítható. A rossz kimenetel lehet exacerbáció kialakulása, fixált légúti obstrukció kialakulása, vagy gyógyszer mellékhatás fellépte.

Az asztma osztályozása és a beteg komplex felmérése két tényező:

- Tüneti kontroll: az utolsó 4 hétre jellemző tüneti kontroll szint felmérése;
- Rizikóbecslés: a rossz kimenetel kockázati tényezőinek felmérése, beleértve a légzésfunkciót. Az un. független rizikótényezők akkor is fokozott kockázatot jelentenek a beteg számára, ha a tüneti kontroll optimális.

Az asztma osztályozásának alapja tehát részben a tüneti kontroll foka (szintje), részben a betegség által okozott rossz kimenetek kockázatának felmérése. A kezelés célja a minél teljesebb tünetmentesség, a betegség kontrolljának elérése és tartós, biztonságos fenntartása, minél kisebb jövőbeli rizikó mellett.

A magas rövidhatású β_2 -agonista (SABA) rohamoldó igény az exacerbációs és mortalitási rizikó fontos tényezője: a salbutamol igény havonta 1 , illetve évente két dobozt meghaladó mennyisége az asztma okozta halálozás, illetve az exacerbációk kialakulásának független rizikótényezői.

Az asztmakontrollnak három szintje különböztethető meg: a kontrollált, a részlegesen kontrollált, valamint a nem kontrollált betegség. A 1. TÁBLÁZAT az asztma kontrollszint alapján történő osztályozásának klinikai jellemzőit, illetve a fokozott jövőbeli rizikót jelentő tényezőket mutatja be, a klinikai tüneti kontroll meghatározható a 1. TÁBLÁZAT alapján. Általánosságban elmondható, hogy a tartósan kontrollált tüneti állapot az exacerbációk számának és az asztma jövőbeli rizikójának a csökkenését eredményezi.

3.3.2. Az asztma súlyossága

A korábbi nemzetközi és hazai asztma ajánlások a tünetek és a tüdőfunkciós értékek alapján osztályozták az asztmát enyhe intermittáló, enyhe perzisztáló, közepesen súlyos perzisztáló és súlyos perzisztáló csoportokba sorolva. Jelenleg az asztma súlyosságának meghatározása a kontrollált állapot eléréséhez szükséges fenntartó kezelés intenzitásától függ. Enyhe perzisztáló a betegség, amennyiben 2. lépcsőn adott fenntartó kezelés mellett kontrollálható és nem áll fenn rizikótényező. Súlyos az asztma, amennyiben magas intenzitású fenntartó kezeléssel érhető el a kontrollált szint (pl. 4. vagy 5. terápiás lépcső), vagy amennyiben a kontrollált szint még nagyon intenzív fenntartó kezelés mellett sem érhető el. Mérsékelt súlyos betegség a kettő közötti súlyossági stádium. (Az egyes terápiás lépcsőket lásd a megfelelő fejezetekben!)

3.3.3. Etiológia szerinti osztályozás

Az asztma kialakulásának fontos kockázati tényezője az atópia, a környezeti allergének elleni IgE-termelés képessége. Felnőtt asztmás betegek 60-70%-a pozitív bőrpróbát ad egy vagy több környezeti allergénre, ezek expozíciója klinikai tüneteket eredményezhet, de gyakran alakul ki asztma megelőző allergiás betegség és fennálló szenzitizáció nélkül is. Allergiás asztmában, az ismert allergének kerülése javulást eredményezhet.

3.3.4. Klinikai megjelenési forma, fenotípus

Az asztma multifaktoriális etiológiájú kórkép, kialakulásában genetikai és környezeti tényezők játszanak szerepet. A klinikai kép változatos lehet, a különböző pathophysiológiai, kóreltani, klinikai formáit fenotípusoknak nevezi a szakirodalom. Súlyos asztmában a fenotípus meghatározza a kezelés bizonyos

elemeinek várható hatékonyságát, általánosságban azonban asztmában nincs erős kapcsolat a különböző patológiai jellemzők és klinikai formák, valamint a terápia egyes elemeire adott válasz között.

Számos kísérlet történt már az asztma fenotípus szerinti osztályzására, a legjelentősebb a gyulladás jellegén alapuló csoportosítás, amely az indukált köpetben detektálható gyulladásos sejtek típusa alapján történik. Így elkülöníthető az eozinofil, szteroidszenszítív és a nem eozinofil, kevésbé szteroidszenszítív fenotípus.

A leggyakrabban elkülönített asztma fenotípusok az alábbiak:

- Allergiás asztma: általában gyermek- vagy fiatal korban kezdődő, anamnesztikus egyéb atópiás kórképpel kísért (szénanátha, ekcéma, ételallergia), inhalációs kortikoszteroidra jól reagáló, gyakori forma.
- Nem-allergiás asztma: általában felnőttkorban kezdődő, atópiás érzékenységhez nem társul, az indukált köpetben eozinofil vagy neutrophil gyuladással, illetve sejtzegény (paucigranulocytás) képpel.
- Késői kialakulású asztma: felnőttkorban, gyakrabban nőkben kialakuló nem allergiás eredetű, magasabb kortikoszteroid adagra reagáló forma.
- Fixált légúti obstrukcióval járó forma: a betegek egy részében a hosszan fennálló asztma fixált áramlási korlátozottságot okoz, amely háttérben feltehetően a légutak kötőszövetes átépülése (un. remodeling) áll.
- Obesitás-asszociált asztma: a túlsúlyos betegek egy részét érintő erőteljes tünetekkel és kisebb szteroid-érzékenységgel járó forma.

A betegség súlyossága szerinti fenotipizálás elkülöníti a súlyos, terápiareszisztens asztmát, amelynek rendszeres gondozása pulmonológus szakorvosi feladat.

4. Kezelés

4.1. Az asztma kezelésében használt gyógyszerek és a gyógyszerbevitel módja

Az asztma terápiája döntően inhalációs készítményekből áll, ezért nem csupán a hatóanyag, hanem az inhalációs eszköz helyes megválasztása is nélkülözhetetlen a mindennapi gyakorlatban a sikeres kezeléshez.

Az asztma kezelésében alkalmazott gyógyszerkészítmények két csoportba sorolhatók:

a) A fenntartó terápia gyógyszerei (kontrolláló / megelőző szerek, amelyek folyamatosan napi rendszerességgel alkalmazandók):

- inhalációs kortikoszteroidok (ICS)
- antileukotriének/leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA),
- hosszú hatású β_2 -agonisták (LABA),
- hosszú hatású teofillinek,
- tiotropium finomköd beléggző eszközben (Respimat; eszközfüggő indikáció)
- anti-IgE,
- angi IL-5 és IL-5-receptor ellenes készítmények,
- szisztémás hatású szteroidok,
- egyéb gyulladáscsökkentők.

b) Tünetoldó/rohamoldó szerek:

- gyors hatású β_2 -agonisták,
- szisztémás szteroidok,
- antikolinerg szerek,
- teofillinek.

4.1.1. A gyógyszerbevitel eszközei asztmában (Ajánlás8; 11,12.)

Az asztma kezelésének gyógyszerbevitelére lehet inhalációs, orális vagy parenteralis bejuttatás. A legáltalánosabb és javasolt gyógyszerbeviteli mód az *inhaláció*, ugyanis így a készítmény azonnal a hatás helyszínére kerül, a szisztémás mellékhatások valószínűsége pedig jelentősen csökken. Ehhez különböző technikával működő beléggzőeszközök állnak rendelkezésre: hajtógázzal, túlnyomással működő adagoló aeroszolok, amelyeket az angol név alapján adagolószelepes aeroszolnak nevezünk (MDI: metered dose inhaler), szárazpor-beléggzők (DPI: dry powder inhaler) és vizes gyógyszeroldatot porlasztó eszközök (gépi porlasztók).

A kezelés sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától, és a beteg által történő helyes alkalmazásától. A beteg számára megfelelő eszköz kiválasztásához az orvosnak ismernie kell a hatóanyagot tartalmazó eszközöket, ezek működését, továbbá ellenőriznie, értékelnie kell a beteg eszközhasználatát.

Nem mindegy, hogy milyen inhalációs eszközt alkalmaz a beteg:

- Fontos, hogy a készüléket elhagyó gyógyszer minél nagyobb hányada érje el a tüdőt (minél nagyobb legyen a pulmonalis depozíció), és minél kisebb mennyiség csapódjon le/deponálódjon a száj-garat üregben.
- A tüdőbe kerülő rész esetében előnyös, ha a közepes- és kislégutak területére is jut a gyógyszerből (az asztmás gyulladás egy része a kislégutakban zajlik).

- A sikeres kezelés nélkülözhetetlen eleme a megfelelő eszközhasználat, betegbarát eszközök alkalmazása. Az inhalációs eszközök helyes használatának betanítása és az eszközhasználat rendszeres ellenőrzése tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos feladata.
- Eszközt váltani akkor javasolt, ha a beteg nem tudja vagy nem akarja használni a meglévő eszközét és ezt a beteg bevonásával s az új eszköz használatának megfelelő betanításával kell megtenni.

Az egyes belégzők között – még az azonos csoporton belül is –, jelentős különbségek vannak a készülékek technikai felépítése, a kibocsátott gyógyszer szemcsenagysága, méreteloszlása között, a készülék alkalmazásának egyszerűsége, illetve a készülék által kibocsátott gyógyszer tüdőbe jutó hányadának (tüdőbeli depozíciójának) mértéke között. Különböző eszközből adagolt azonos hatóanyagok esetében, az azonos hatáshoz szükséges dózis eltérő lehet, ezért a különböző eszközben azonos hatóanyagot tartalmazó inhalációs készítmények egymással nem helyettesíthetők.

Az optimális inhalált gyógyszerészecske-nagyság, amely megfelelő mértékű pulmonalis depozíciót eredményez, az 5 µm-nél kisebb átlagos részecskénagyság. Ez alkalmas a tüdőgyógyászati gyógyszerbevitel céljára.

A kis, ún. finom (1-5 µm) és extrafinom (0,5-1 µm) részecskéket kibocsátó eszközök alkalmazásával magas tüdőbeli, és ezen belül perifériás/kislégúti depozíció érhető el. A készüléket elhagyó gyógyszerkődön belül a finom részecskék aránya és a gyógyszer tüdőben mérhető depozíciója egyenesen arányos egymással.

Az *adagolószelepes aeroszol (MDI)* egy hajtógázos spray, amely a gyógyszer pontosan kimért adagját juttatja egy puffban a külvilágba. A hatóanyag folyadék, és a készülék alkalmazása során gáz formájában távozik. A klasszikus hajtógázos „asztmapumpák” hajtógáza a klorfluorokarbon (CFC) volt, ezeket már kivonták a forgalomból. Ma a legtöbb esetben a CFC helyettesítésére a hidrofluoroalkán (HFA) valamely vegyületét, általában a norflurant alkalmazzák. Az új HFA hajtógázzal működő adagolószelepes aeroszolak esetében a régi aeroszoloknál magasabb a tüdőben deponálódó gyógyszer mennyisége és ez még tovább emelhető, ha a gyógyszer nem szuszpenziót, hanem oldatot képez a HFA-val. Ezen készítmények esetében kisebb átlagos részecskeméretű gyógyszert tartalmazó gyógyszerfelhő képződik, így az oldatból keletkező aeroszol 60%-a a belélegezhető mérettartományba esik, ami a pulmonalis depozíció megduplázását eredményezheti. Ezt az új készítményekre átvitt betegek esetében a dozirozásnál figyelembe kell venni (egyes inhalációs készítmények esetében ugyanis azonos hatóanyag eltérő eszközben eltérő dózisban alkalmazandó). A CFC helyett HFA alapú hajtógázt tartalmazó, oldatos, új generációs adagolószelepes pumpák esetében a beteg belégzés-mozgás koordinációjára továbbra is szükség van, azonban az eszközt elhagyó gyógyszerkőd lassabb mozgásának köszönhetően alkalmazásuk helyes kivitelezése könnyebb.

A *szárazpor-inhalátorok* alkalmazása általában könnyebb a betegek számára. Ezek az eszközök hajtógázt nem tartalmaznak, a beteg belégzésének erejét használják fel. A hatóanyag kislégutakba való lejutásához minimális belégzési áramlásra szükség van, ami egyes esetekben nehézséget okozhat, ugyanakkor megfelelő belégzési erő mellett a kielégítő pulmonalis depozíció ezeknél az eszközöknél is biztosított. A szárazpor-belégzők három típusa ismert és használt a klinikai gyakorlatban: egyszeri dózisú eszközök, többszöri dózisú eszközök és rezervoár típusú eszközök (ez utóbbiak használatra kényelmesebb a betegek számára).

Felnőttkori asztma fenntartó kezeléséhez a gépi gyógyszerporlasztók, *porlasztókészülékek* alkalmazására ritkán kerül sor.

Az inhalációs eszköz kiválasztása és helyes alkalmazásának megtanítása a betegnek pulmonológus szakorvos kompetenciája.

4.1.2. Inhalációs eszközök megfelelő használatának oktatása

A betegoktatásnak a változékony lefolyású asztma sikeres kezelésében kulcsfontosságú szerepe van, alapfeltétele a megfelelő, partneri viszonyon alapuló orvos-beteg kapcsolat. Az inhalációs technika gyakorlati oktatása minden asztma miatti szakorvosi vizit része kell, hogy legyen. Lépései az alábbiak (un. „4C” lépéssorozat):

- Választás („Choose”): a legmegfelelőbb inhalációs eszköz kiválasztása.
- Ellenőrzés („Check”): az eszközhasználati technika ellenőrzése minden adandó alkalommal.
- Javítás („Correct”): az inhalációs technika javítása; a hibák általában 4-6 héten belül jelentkeznek
- Visszaigazolás („Confirm”): Az inhalációs technikáról tartott oktatás növeli az asztmakontroll valószínűségét.

Eszközváltásnál is fontos a fenti pontok betartása.

4.2. A fenntartó terápia gyógyszerei

4.2.1. Inhalációs kortikoszteroidok (ICS: inhaled corticosteroid)

A leghatékonyabb gyulladáscsökkentők asztmában az inhalációs kortikoszteroidok; az asztma fenntartó kezelésének alapját jelentik. Nagyszámú vizsgálattal igazolt, hogy csökkentik a tüneteket, javítják a tüdőfunkciót, az életminőséget, mérséklék a BHR-t, csökkentik az exacerbációk gyakoriságát és súlyosságát, valamint az asztma mortalitását (**A evidencia**). A jelenleg hazánkban elérhető inhalációs kortikoszteroidok a következők: beclometason, budesonid, fluticason-propionát, fluticason-furoát, ciclesonid. Az ICS-ek hatékonysága és biohasznosulása különböző, a relatíve lapos dózis-válasz görbéjük miatt azonban viszonylag kisszámú vizsgálat tudott klinikailag releváns különbséget kimutatni az egyes molekulák között.

A 4. TÁBLÁZAT a klinikai gyakorlatban használt ICS-ok megközelítő ekvivalens napi adagjait mutatja. Néhány molekula klinikai hatékonysága függ a belégzőeszköztől (az eszköz által biztosított pulmonalis depozíciótól), erre tekintettel kell lenni a terápia megválasztása vagy változtatása során (pl. beclometason esetében a régi, CFC-hajtógázos aeroszorból adott 250 µg beclometason hatékonysága a mindennapi klinikai gyakorlatban 100 µg HFA-hajtógázos, oldattechnológiával készült aeroszorból adott beclometason hatékonyságának felel meg). Egy másik gyakorlati példa az Axahaler-ből adagolt fluticason-propionát, amely ekvivalens dózisa az egyéb eszközből adott adag 50%-a (15), valamint a budesonid-salmeterol Axahaler, amely esetében 120 µg Axahalerből adott budesonid felel meg 160 µg Turbuhalerből/Easyhalerből adott budesonidnak (továbbá 25 µg Axahalerből adott salmeterol egyenértékű 50 µg Diskusból adott salmeterollal; 16). A hatékony gyulladáscsökkentéshez szükséges ICS dózist befolyásolhatja az is, hogy a hatóanyag mely sóját tartalmazza a készítmény; fluticason-furoát esetén például a propionáthoz képest jóval alacsonyabb szteroid dózissal érhető el hasonló hatás.

Az inhalációs szteroidok pozitív hatásai már viszonylag kis dózisok mellett kialakulnak. Kb. 400 µg/nap adagú budesonidnak megfelelő adagú ICS hatás-mellékhatás profilja optimális. Az ICS-kezelés hatékonysága dóziszfüggő, azonban 800-1200 µg budesonidnak megfelelő napi adag felett a dózis-hatás görbe ellapul, tehát e feletti dózis alkalmazása már nem feltétlenül jár további előnnyel, a lokális és szisztémás mellékhatások viszont gyakoribbá válhatnak. Az ICS-ekre adott terápiás válasz nagy individuális különbségeket mutat. Részben emiatt, részben pedig a gyakran tapasztalt gyenge terápiás adherencia miatt sok beteg a napi 400 µg budesonidnak megfelelő adagnál nagyobb dózisokat igényel. Dohányosokban csökken az ICS kezelésre adott válaszkésztség, ezért a dohányos asztmásoknak is nagyobb ICS-adagokra lehet szükségük. Mindazonáltal, amennyiben az asztma kontrollja kis dózisú ICS-terápia mellett nem valósul meg, az adag emelése helyett az ICS hosszúhatású béta-agonistával (LABA) való kombinálása javasolt. Súlyos asztmában általában nagy adagú ICS-terápiára van szükség.

Enyhe, szezonális asztmában alacsony dózisú ICS intermittáló alkalmazása is javasolható, a szezon kezdete előtt 4 héttel elindítva a kezelést és a szezon vége után még további 4 hétig folytatva.

5. TÁBLÁZAT. Az inhalációs szteroidok becült ekvivalens napi adagjai felnőttek számára [1, 12,13,14]

Hatóanyag	Alacsony napi dózis (µg)	Közepes napi dózis (µg)	Magas napi dózis (µg) [‡]
Beclometason-dipropionát CFC (nincs forgalomban)	200-500	>500-1000	>1000-2000
Beclometason-dipropionát HFA és DPI	100-250	>250-500	>500-1000
Budesonid HFA és DPI* (kivéve Axahaler)	200-400	>400-800	>800-1600
Budesonid Axahaler**	120-240	240-480	>480
Ciclesonid*	80-160	>160-320	>320-1280
Fluticason-propionát MDI és DPI (kivéve Axahaler)	100-250	>250-500	>500-1000
Mometason	200	≥400	≥800
Fluticason-furoát***	100	100-200	200

Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik.

[‡] A maximális ajánlott dózisok tartós alkalmazása a szisztémás mellékhatások fokozott kockázatával jár.

*Enyhe asztmában szenvedő betegeknél napi egyszeri adagolása is engedélyezett.

**A DPI inhalációs eszközök közül Axahaler esetében az ekvivalens dózis fluticason esetében a Diskus-ból vagy HFA-aeroszorból adott dózis fele, budesonid esetében a Turbuhalerből/Easyhalerből adott dózis 2/3-a.

***Napi egyszer alkalmazandó, vilanterol hosszú hatású béta-agonistával fix kombinációban.

ICS alkalmazása mellett szisztémás mellékhatással nagyon ritkán és csak magas dózis esetén kell számolni, lokális mellékhatásai az alábbiak lehetnek: orális candidiasis, rekedtség, a hangképzés zavarai, esetleg irritáció okozta köhögés. Ezek előfordulási gyakorisága csökkenthető az alkalmazásukat követő szájöblítéssel, illetve olyan hatóanyagok alkalmazásával, amelyek a gyógyszerbeviteli eszközben és a száj-garat üregben inaktív formában vannak jelen, majd a tüdőben képződik belőlük az aktív, farmakológiai hatással rendelkező molekula (pl. ciclesonid, beclometason). Emellett az új, oldattechnológiával készült, HFA hajtógázt alkalmazó MDI-k esetében elhanyagolható oropharyngealis depozícióval kell számolni, ami minimálisra csökkenti a lokális mellékhatások kialakulási valószínűségét.

Az ICS-ek felszívódnak a tüdőből, ami bizonyos fokú szisztémás biohasznosulással jár. A következményes szisztémás mellékhatások kockázata a napi dózistól, a hatáserősségtől, a belégzőeszköztől, a molekula májbeli metabolizmusától és a keringésbe került gyógyszer plazmafelezési idejétől függ. Kis és közepes dózisú tartós ICS-terápiának érdemi szisztémás hatása bizonyítottan nincs. Bizonyos adatok alapján a hosszú ideig alkalmazott, kifejezetten nagy adagú ICS-terápia (a napi 800-1600 μ g budesonidnak megfelelő magas napi dózis felett) bőr alatti bevérzéseket, mellékvesekéreg-szuppressziót, csontritkulást, szürke és zöld hályogot, csontritkulást okozhat. Miután azonban a nagy adagú ICS-kezelésre szoruló súlyos asztmások gyakran igényelnek szisztémás szteroid-lökésterápiát is, nehéz eldönteni, hogy a kialakult jellegzetes szteroid-mellékhatásokért mennyiben felelős a nagy adagú ICS és mennyiben a szisztémás szteroid. Az ICS-kezelés nem növeli a pulmonalis infekciók – beleértve a tuberkulózist – kockázatát, az ICS nem ellenjavallt aktív tuberkulózisban.

4.2.2. Leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA)/antileukotriének

A hazánkban forgalmazott LTRA hatású vegyületek a cysteinyl-leukotrien-1-receptor antagonistái (montelukast, zafirlukast). Gyulladáscsökkentő hatásuk asztmában jelentősen elmarad az alacsony dózisú ICS-terápia gyulladásgátló hatásától. Enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kisadagú ICS-terápia alternatívái lehetnek, ha szteroid intolerancia, kontraindikáció áll fenn. Szalicilsav indukálta asztmában a betegek egy része jól reagál antileukotriénekre. A klinikai vizsgálatok azonban azt igazolják, hogy az asztma exacerbációk megelőzésében az ICS + LABA kombináció hatékonyabb, mint az ICS + LTRA kombináció (**A evidencia, GINA**). Az LTRA készítmények gyulladáscsökkentő hatása elmarad az alacsony dózisú ICS-terápia gyulladásgátló hatásától. Adagolásuk csak olyan esetekben javasolt, ahol ICS intolerancia, vagy ICS-tartalmú kezeléssel el nem érhető kontroll áll fenn.

A montelukast (napi adagja 1 \times 10 mg) és a zafirlukast (napi adagja 1 \times 20mg) nem okoz lényeges mellékhatást. Néhány esetben az LTRA-kezelés bevezetése után Churg–Strauss-szindróma kialakulását írták le, amelynek megjelenése egybeesett a szisztémás szteroidkezelés megvonásával, és úgy magyarázható, hogy a súlyos asztma miatt alkalmazott szisztémás szteroidkezeléssel tünetmentesen tartott kísérő eozinofil betegség, a szteroidelvonás következtében exacerbálódott, de az oki összefüggés nem zárható ki teljesen.

4.2.3. Hosszú hatású inhalációs béta-2-agonisták (LABA: long acting beta-agonist)

A LABA formoterol, salmeterol és vilanterol monoterápiaként asztmában nem alkalmazhatók, mivel nincs érdemi gyulladáscsökkentő hatásuk és monoterápiaként adva kétséges a biztonságosságuk. ICS hatóanyaggal kombinációban javasolt adagolásuk (az ICS adagjának emelése helyett nem megfelelő asztmakontroll esetén az ICS + LABA kombináció a preferált terápiás alternatíva). LABA kis, közepes vagy nagy dózisú ICS-kezeléshez való hozzáadása asztmában javítja a tüneteket, csökkenti a rohamoldó gyógyszerek iránti szükségletet és az akut exacerbációk gyakoriságát (**A evidencia**), valamint a betegek nagyobb arányában eredményez kontrollált állapotot, mint a magasabb dózisú ICS-monoterápia.

A formoterol átlagos napi adagja 2 \times 4,5-9 μ g, a salmeterolé 2 \times 50 μ g, a vilanterolé napi 1 \times 25 μ g [6,7, 8]. LABA + ICS kombinációt egy eszközben tartalmazó, ún. fix kombinációk rendelkezésre állnak: formoterol + beclometason, salmeterol + fluticason-propionat, formoterol + budesonid, salmeterol + budesonid, és vilanterol + fluticason-furoat fix kombinációk érhetők el. A legtöbb kontrollált vizsgálat eredményei alapján a külön és az egy eszközből alkalmazott ICS + LABA kombináció hatékonysága megegyezik, azonban a fix kombináció alkalmazása kényelmesebb a beteg számára, ezáltal az asztma sikeres kezelésének egyik legnagyobb problémáját, a beteg adherenciáját javítja, illetve biztosítja azt, hogy a LABA-t ICS nélkül ne alkalmazza az asztmás beteg. Újabb adatok a fix kombináció előnyét mutatják a külön komponensek együttes adagolásával szemben az asztmakontroll tekintetében is.

A salmeterol és a formoterol hörgőtágító hatásának időtartama hasonló, legalább 12 óra, a vilanterolé 24 óra. A formoterol hatása gyorsan kialakul, ami alkalmassá tesz egyes formoterol tartalmú ICS + LABA fix kombinációkat mind rohamoldásra, mind pedig a tünetek megelőzésére. Rohamoldóként történő alkalmazás során az ICS+formoterol készítmény hatékonysága és biztonságossága függ az inhalációs eszköztől. Ilyen adagolás mellett hatékonyságot igazoló, pozitív eredményű randomizált klinikai vizsgálatok történtek egyes formoterol + budesonid (Turbuhaler és Easyhaler) és formoterol + beclometason (extrafinom aeroszol) kombinációk esetében, amelyek a formoterol gyors hatáskezdeté miatt a fenntartó kezelés mellett rohamoldóként

is használhatók. Fontos, hogy csak azok a budesonid-formoterol vagy beclometason-formoterol tartalmú inhalációs eszközök alkalmazhatók rohamoldóként is, amelyek esetében ezt az adott készítményalkalmazási előirata engedélyezi. Ilyen, fenntartó és rohamoldó kezelés esetén az ICS + LABA fix kombináció (formoterol + budesonid és formoterol + beclometason fix kombinációk) alkalmazandó napi dózisát a formoterol készítményen belüli mennyisége határozza meg. Fenntartó napi adagként a beteg naponta két alkalommal, reggel és este 4,5-9 µg formoterolt tartalmazó formoterol-budesonid vagy formoterol-beclometason fix kombinációt kap. Emellett tünetek, panaszok esetén rohamoldóként is ugyanazt a fix kombinációt alkalmazza, formoterol-budesonid fix kombináció esetén maximum összesen napi 12 inhalációig (azaz napi 54 µg formoterol adagig), formoterol-beclometason tartalmú készítmény esetén maximum összesen napi 8 inhalációig (azaz napi 48 µg formoterol adagig). Az alkalmazható maximális napi adagokat az egyes készítmények alkalmazási előirata tartalmazza. Fenntartó és rohamoldó alkalmazás esetén tehát mind a fenntartó, mind pedig a rohamoldó gyógyszer ugyanaz az ICS-formoterol készítmény (amely ilyen alkalmazásra törzskönyvvvel rendelkezik).

A hosszú hatású β_2 -agonisták rendszeres használata, hasonlóan a rövid hatású szerekhez, részleges tolerancia kialakulásával járhat a receptorok deszenzitizációja révén, ami azt jelenti, hogy a szerek hörgőtágító hatása a kezelés során csökkenhet. A betegek egy kis csoportjában a salmeterol ICS nélküli használata fokozta az asztma mortalitásának kockázatát, ezért több ország gyógyszerügyi hatósága felhívja a betegek figyelmét is arra, hogy a hosszú hatású β_2 -agonisták csak ICS-sel együtt használhatók asztmában.

4.2.4. Teofillin

A teofillin mérsékelt hörgőtágító, enyhe gyulladáscsökkentő hatású asztmában. Nyújtott hatású tablettás kiszerezési formája napi egyszeri vagy kétszeri adagolást tesz lehetővé (átlagos napi dózis 2×4 mg/ttkg). A teofillin hörgőtágító hatása a gyógyszer szérumszintjének függvénye, az összefüggés lineáris, bár az individuális különbségek nagyok. Az asztma fenntartó kezelésében a nyújtott hatású teofillinek csak másodvonalbeli szerek, ICS kiegészítőjeként kevésbé hatékonyak, mint az ICS + LABA kombináció. Mindemellett alkalmazásuk során jónéhány mellékhatással kell számolni. A teofillin terápiás indexe (hatásos dózis/mellékhatást okozó dózis) előnytelen, a legkisebb hatékony dózis és a legnagyobb még tűrt adag közötti különbség kicsi. A terápiás szint 10-15 mg/L közötti érték. A teofillin mellékhatásai különösen magasabb, 10 mg/L szérumszintnél felett gyakoriak, 20 mg/L koncentráció felett pedig súlyosak lehetnek, ezért fenntartó kezeléshez a dózis gondos beállítása szükséges. Alacsony fenntartó dózis esetén a szérumszint monitorozására nincs szükség (kivéve panasz esetén), de magasabb alkalmazott dózis beállításához a szérumszint monitorozása javasolt. A mellékhatások az alábbiak lehetnek: fejfájás, hányinger, a diuresis fokozódása, nyugtalanság, álmatlanság, tachycardia, súlyosabb esetben arrhythmia, hypotonia, generalizált görcsök, illetve teofillin okozta halált is leírtak. A teofillinek metabolizmusát számos körülmény befolyásolja. Csökken a teofillin clearance-e májbetegségekben, jobbszívfél-elégtelenségben, lázas állapotok kapcsán, enziminhibitor gyógyszerek (cimetidin, erythromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, zileuton) hatására, idős korban, nagy szénhidrát tartalmú diéták esetében. Nő a kiválasztása enzim-induktorok (rifampicin, fenobarbital) hatására, dohányosokban, gyermekekben, magas fehérje-, kis szénhidráttartalmú diéta mellett.

4.2.5. Hosszúhatású inhalációs anticholinerg kezelés - Tiotropium Respimat

A közepes/nagy dózisú ICS + LABA kezelés ellenére nem megfelelően kontrollált és exacerbációt okozó asztma kiegészítő kezelésére a napi egyszeri tiotropium Respimat hatásos és biztonságos. Alkalmazása súlyos asztmában (4. és 5. lépcső), valamint asztma és COPD együttes előfordulása esetén jön szóba, elsősorban közepes/nagy dózisú ICS+LABA kiegészítőjeként. A hatásosság és biztonságosság a Respimat inhalációs eszközből adott napi 5 µg tiotropium esetében nyert bizonyítást (hatóanyag- és eszközfüggő indikáció), amely igazoltan javítja a légzésfunkciót, a tüneteket, csökkenti az exacerbáció gyakoriságát.

Súlyos perzisztáló asztmában a napi egyszeri tiotropium Respimat inhaláció standard terápiához (nagy dózisú ICS+LABA) történő hozzáadása javította a légzésfunkciót, és ez a hatás 24 órán át és tartósan fennmaradt. Mérsékelt súlyos asztmások esetében, szintén ICS+LABA mellett adva, javította a légzésfunkciót, illetve csökkentette az akut exacerbációk gyakoriságát és rizikóját, említésre méltó mellékhatások nélkül.

4.2.6. Anti-IgE

Az anti-IgE (omalizumab) perenniális allergiás etiológiájú súlyos perzisztáló asztmában jelent terápiás lehetőséget, egy adott (76-1500 IU/ml) tartományba eső, emelkedett szérumszintű-össz-IgE-szint esetén, ahol javítja az asztmakontrollt, mérsékli a tüneteket, csökkenti az akut exacerbációk számát, és a szisztémás kortikoszteroid iránti igényt.

Indikációja: olyan asztmás betegek, akiknek pozitív bőrteszt vagy in vitro vizsgálat igazolja perenniális aeroallergénnel szembeni reaktivitását; akiknek a légzésfunkciója csökkent ($FEV_1 < 80\%$); valamint gyakori nappali tünetek vagy éjszakai ébredések vannak; és akiknél dokumentáltan a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és tartós hatású inhalációs béta-2 agonisták alkalmazása ellenére többszörös súlyos asztma exacerbációk lépnek fel. Adagja a szérumszint-össz-IgE-szintjétől és a beteg testsúlyától függ.

4.2.7. Interleukin-5 (IL-5) gátló és IL-5 receptor-ellenes kezelés

Az anti-IL-5 hatású szubkután adható mepolizumab és intravénásan adható reslizumab specifikus, humanizált monoklonális antitestek, amelyek a keringő IL-5 molekulákhoz kötődve az IL-5 eozinofil sejtekeken lévő receptorokhoz való kötődését gátolják.

Az IL-5 receptor-ellenes benralizumab az eozinofil sejtek felszíni IL-5 receptorához kötődve ezek antitestfüggő sejtmediált cytotoxicitás útján történő pusztulását okozza (17). Valamennyi készítmény csökkenti az eozinofil sejtek proliferációját és aktivitását, ezzel jelentősen mérsékelve az exacerbáció gyakoriságát, valamint a vér- és köpet eozinofiliát súlyos eozinofilsejtes asztmában.

Az IL-5/IL-5 receptor gátló kezelések indikációja a nagy dózisú ICS + LABA kezelés mellett nem kontrollált és exacerbációkat okozó súlyos asztma, amelyet perifériás eozinofília és a referenciaérték 80%-ánál alacsonyabb FEV1 kísér. További feltétel a laboratóriumi vérkép vizsgálat által kimutatott magas perifériás eozinofil sejt szám (mepolizumab ≥ 150 sejt/ μ l a kezelés beállításakor, vagy az elmúlt 12 hónapban bármikor igazolható volt 300 sejt/ μ l; reslizumab ≥ 400 sejt/ μ l; benralizumab ≥ 300 sejt/ μ l; 18).

4.2.8. Szisztémás kortikoszteroidok

A tartós szisztémás kortikoszteroid (SCS: systemic corticosteroid) kezelés – kéthetes lökésterápiánál hosszabb – súlyos nem kontrollált asztmában lehet indokolt, és egyértelműen mellékhatásokkal járhat (**A evidencia**). A tartós, folyamatos, akár nagy dózisú ICS-kezelés terápiás indexe (hatás/mellékhatás) minden esetben kedvezőbb, mint a szisztémás kezelésé. Parenterális (iv., im.) alkalmazás folyamatos fenntartó kezeléshez ellenjavallt. Orális terápiához methyl-prednisolon javasolt (alacsonyabb mineralokortikoid aktivitása, rövidebb plazmafelezési ideje, rugalmasabb dozírozhatósága miatt). A fenntartó adag a legkisebb, az asztmakontrollt még biztosító dózis legyen. Tartós orális kortikoszteroid iránti igény esetén figyelembe kell venni, hogy a súlyos asztmások egy részében a tüdőfunkció nem normalizálható, a kontroll felmérésében esetükben a legjobb stabil állapotukban mért tüdőfunkció az irányadó és elérendő (esetükben nem kell normális légzésfunkció elérésére törekedni). A tartós szisztémás szteroidkezelés lehetséges mellékhatásai: osteoporosis, hypertonia, duodenalis ulcus, diabetes, mellékvese-szuppresszió, obesitas, cataracta, glaucoma, a bőr elvékonyodása, striák és bőr alatti suffusiók képződése, szteroid okozta myopathia, a harántcsikolt izmok atrófiája, gyengülése. A folyamatosan szisztémás szteroidra szoruló asztmások osteoporosisprofilaxisa ajánlott. Hosszas szisztémás szteroidkezelés után, a hormon elhagyása vagy adagjának csökkentése után mellékvesekéreg-elégtelenség manifesztálódhat, továbbá a szteroidkezeléssel tünetmentesen tartott egyéb betegség (rhinitis, Churg–Strauss-szindróma) exacerbálódhat.

A tartós kortikoszteroidexpozíció osteoporosist okozó mellékhatása miatt az alábbi esetekben szükséges oszteodenzitometria:

- minden olyan asztmás, aki legalább 6 hónapon keresztül kapott átlagosan legalább napi 7,5 mg prednizolonnak megfelelő adagban orális szteroidkezelést;
- nőbetegek posztmenopauzában: minden olyan beteg, aki legalább 3 hónapon keresztül kapott átlagosan legalább napi 5 mg prednizolonnak megfelelő adagban orális szteroidkezelést;
- minden olyan asztmás, akinek az anamnézisében osteoporosis okozta csonttörés szerepel.

Az oszteodenzitometriát fel kell ajánlani minden olyan asztmás betegnek, aki gyakran részesül rövid időtartamú, de nagy dózisú szisztémás szteroid-lökéskezelésben.

Az oszteodenzitometriát fel kell ajánlani az alábbiak esetében ICS-terápia mellett is:

- asztmás nőbetegek posztmenopauzában, akiknek a napi ICS-dózisa >2 mg beclometason, vagy annak megfelelő.

4.2.9. Allergénspecifikus immunterápia (AIT)

Az allergén-specifikus immunterápia (AIT) asztma kezelésében betöltött szerepét érintően sokáig nem volt egyértelmű szakmai konszenzus. Helye gyermekkori asztmában elfogadottabb volt, mint felnőtteknél. 2017. ezen a téren némi változást hozott.

Jelenleg a sublingualis immunterápia (SLIT) kiegészítő kezelési lehetőségként jön szóba a hármas és négyes asztma terápiás lépcsőn, felnőtteknél, igazolt házipor atka túlérzékenységben, allergiás rhinitis és kis-nagy adag ICS kezelés mellett exacerbációt mutató asztma együttes fennállása esetén, ha a beteg funkcionális állapota kielégítő, vagyis a forszírozott kilégzési másodperc térfogat (FEV1) a prediktív érték 70%-ánál magasabb.

A SLIT mellékhatás profilja kedvezőbbnek tűnik, itt döntően enyhe szájjüregi és gastrointestinális mellékhatások lehetőségével kell számolni (subcutan immunterápiánál ezzel szemben az anafilaxia potenciális előfordulási kockázata is fennáll). A házipor atka SLIT felnőttkori asztmában történő alkalmazásnál a várható előnyök és az esetleges mellékhatások kockázatának mérlegelése szükséges a hagyományos gyógyszereléssel összevetésben. A hosszú távú kezelésnél az ezzel kapcsolatos kellemetlenségek és költség terhek számbavétele szintén indokolt.

Ezen túlmenően olyan készítmény és adagolási mód választása javasolt, mely hatékonysága klinikai vizsgálatokban igazolt, minthogy ezek a tényezők a kezelés eredményességét meghatározhatják.

4.2.10 Bronchialis thermoplastica

A bronchialis termoplasztika a légutak 3 ülésben történő radiofrekvenciás helyi kezelése, amelyet nagymértékű placebo effektus kísér. A beavatkozásokat követő 3 hónapban emelheti az asztma exacerbációk rizikóját, a későbbiekben válogatott beteganyagban ezek ritkulását észlelték, azonban 60%-os FEV1 érték alatti betegek esetében még nem vizsgálták. A beavatkozásnak a tünetekre, légzésfunkcióra nincs hatása. Bizonytalan hatása és a kevés rendelkezésre álló adat miatt kizárólag etikai engedéllyel rendelkező klinikai vizsgálatok keretei között végezhető asztmában, tudományos adatok gyűjtése érdekében.

4.3. Tüneti szerek, rohamoldók

4.3.1. Gyors hatású inhalációs béta-2-agonisták (RABA: rapid acting beta-agonist)

RABA a választandó rohamoldó akut asztmás exacerbációban, asztmás tünetek jelentkezésekor és a preventíven alkalmazandó hörgőtágító terhelés indukálta bronchoconstrictióban. E célra a rövid hatású béta-agonista (SABA: short acting beta-agonist) salbutamol és terbutalin alkalmazhatók elsősorban (fenoterol hazánkban ipratropiummal kombinálva áll rendelkezésre). A hosszú hatású formoterol hatáskezdeté szintén gyors, de rohamoldóként csak ICS-kezeléssel együtt alkalmazható. A gyors hatású β_2 -agonisták használata szükség esetén javasolt. Amennyiben erre növekvő igény van, az az asztmakontroll romlását jelzi, és a fenntartó gyulladáscsökkentő terápia módosítását teszi szükségessé. Ha akut asztma okozta exacerbáció esetén nincs gyors és tartós javulás a belélegzett gyors hatású inhalált β_2 -agonistákra, szisztémás szteroidkúra kezdése ajánlott. A β_2 -agonista hörgőtágítók lehetséges mellékhatásai a következők: tremor, tachycardia, a hörgőtágító hatás tekintetében kialakuló tolerancia. A tremor a harántcsikolt izomsejtek β -receptorainak stimulálásával kapcsolatos, krónikus kezelés során fokozatosan mérséklődik, a hozzá szokás e tekintetben gyorsan kialakul. A cardiovascularis mellékhatások dóziszfüggőek, a javasolt terápiás adagok mellett nem jelentősek.

A SABA/RABA túlhasználat az exacerbációk és az asztma halálozás bizonyított független rizikófaktorai. Havi 1 db 200 adagot tartalmazó rohamoldó készítményt meghaladó SABA igény a mortalitás excesszív növekedésével jár együtt. További veszély a terhesség során, hogy amennyiben tünetesség terhes asztmásban a vajúadás/szülés időtartama alatt alakul ki, és a kismama a szülést megelőző 48 órában nagy dózisban használ SABA rohamoldó szert, a neonatális hipoglikémia lehetősége miatt az újszülött vércukorszintjét az első 24 órában monitorozni kell. Törzskönyvezett rohamoldó hazánkban a SABA-ICS tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol, amely szükség szerint adott rohamoldóként javasolt enyhe asztmás betegek esetében; ebben a betegcsoportban kisebb szteroid-terhelés mellett biztosít azonos kontrollszintet, mint a rendszeres fenntartó alacsony dózisú ICS (19).

4.3.2. Szisztémás szteroidok

A szisztémás hatású szteroidokat rendszerint nem sorolják a rohamoldó szerek közé, jóllehet súlyos asztma okozta exacerbációban fékezik a tünetek progresszióját, csökkentik a sürgősségi ellátás és a hospitalizáció szükségességét, a betegség morbiditását. Klinikai hatásuk akut asztmában 4-6 óra után válik nyilvánvalóvá. Az intravénás és orális terápia egyformán hatékonyak akut asztma exacerbációban, az átlagos napi szteroid dózis 40-50 mg prednisolon vagy methyl-prednisolon az exacerbáció súlyosságától függően 5-10 napig adva. A tünetek enyhülése, a tüdőfunkció javulása után (a beteghez tartozó legjobb értékig) inhalációs szteroid védelemben a per os szteroid leépíthető, elhagyható.

4.3.3. Antikolinerg szerek

A rövid hatású antikolinerg hörgőtágító inhalált ipratropium-bromid bronchospasmodicus hatása asztmában gyengébb, mint a β_2 -agonistáké. Akut asztmában, β_2 -agonistával együtt adva javítja a tüdőfunkciót.

4.3.4. Teofillin

A rövid hatású teofillinek hatékonysága az akut asztma okozta tünetek oldásában ellentmondásos. Hörgőtágító hatásuk mérsékeltebb, mint a béta-agonistáké, ugyanakkor rendszeresen nyújtott hatású teofillint szedő betegek esetében iv. teofillint adni csak a szérumszint ismeretében lehet.

4.4. Az asztma rendszeres kezelése és gondozása (Ajánlás5)

Az asztma ellátásának alappillérei:

- partnerközpontú orvos-beteg kapcsolat kialakítása;
- a tüneteket rontó tényezők felismerése és kiiktatása;
- az asztma kontrollszintjének és a rossz kimenetel (exacerbáció kialakulása, fixált légúti obstrukció kialakulása, gyógyszer mellékhatás) rizikótényezőinek felmérése; ezek alapján beállított megelőző/fenntartó kezelés, a kontroll és rizikótényezők rendszeres újraértékelése;
- az akut exacerbációk ellátása;
- megfelelő kezelés speciális körülmények (pl. terhesség, perioperatív időszak) között is.

4.4.1. Partnerszintű orvos-beteg kapcsolat kialakítása, betegoktatás

A betegoktatásnak a változékony lefolyású asztma sikeres kezelésében kulcsfontosságú szerepe van, alapfeltétele a megfelelő, partneri viszonyon alapuló orvos-beteg kapcsolat.

A beteg részéről a következő ismeretek elsajátítása szükséges: a rohamoldó gyógyszerek és a megelőző, fenntartó készítmények közötti különbség megértése; az inhalációs gyógyszerek helyes használata; az állapotromlást kiváltó rizikótényezők ismerete és kerülése; a betegség követése a tünetek szintjén és szükség esetén a kilégzési csúcsáramlás (PEF) otthoni mérése/monitorozása útján; az állapotromlás korai jeleinek felismerése és a szükséges terápiás módosítások végrehajtása; a megfelelő orvosi segítség kérésének módja szükség esetén.

A betegoktatásban segítséget jelent a személyre szabható, kiadható írásos asztma akcióterv, amelyet a dokumentum 3.5 fejezete tartalmaz.

4.4.2. Az inhalációs technika oktatása

Az inhalációs technika gyakorlati oktatása minden asztma miatti szakorvosi vizit része kell, hogy legyen. Lépései az ún. „4C” lépéssorozat:

- Választás („Choose”): a legmegfelelőbb inhalációs eszköz kiválasztása.
- Ellenőrzés („Check”): az eszközhasználati technika ellenőrzése minden adandó alkalommal.
- Javítás („Correct”): az inhalációs technika javítása; a hibák általában 4-6 héten belül jelentkeznek
- Visszaigazolás („Confirm”): Az inhalációs technikáról tartott oktatás növeli az asztmakontroll valószínűségét.

4.4.3. Az asztma kontroll alapú kezelése és gondozása (Ajánlás6, Ajánlás7, Ajánlás8, Ajánlás9, Ajánlás10, Ajánlás11, Ajánlás12, Ajánlás13)

Az asztma kezelés hosszú távú céljai a tüneti kontroll fenntartása, illetve a betegség okozta kockázat csökkentése, megszüntetése (a jövőbeli exacerbáció, a fixált áramláskorlátozottság és gyógyszer mellékhatás kialakulását szükséges megelőzni; 1. TÁBLÁZAT). Ennek érdekében a betegség gondozása, tartós kezelése 3 lépés ismétléséből áll: állapot felmérés, terápia beállítás/változtatás, ellenőrzés. A kontrollált asztma eléréséhez alkalmazható gyógyszerek közötti választás individuális, személyre szabott döntés, a sikeres tartós fenntartó kezelés kiválasztásához az alábbi szempontok figyelembevétele javasolt:

- a szakorvos által leghatékonyabbnak tartott hatóanyag és inhalációs eszköz kiválasztása a tüneti kontroll elérése és a kockázat csökkentése érdekében;
- a beteg jellemzők és betegség fenotípus figyelembevétele súlyos asztma esetén;
- van-e kockázati tényező (pl. dohányos, exacerbációs kórtörténet, eozinofília, jelentős obstrukció, terhesség stb.);
- a beteg preferenciája az inhalációs eszközzel kapcsolatban;
- a beteg célja a kezeléssel;
- inhalációs technika (helyesen használja-e a beteg inhalációs eszközt a betanítás után);
- adherencia (pl. milyen gyakran szeretné a beteg gyógyszert bevenni, eszköz megválasztása).

Asztmában hatékony farmakoterápiás lehetőségek állnak rendelkezésre, és a klinikai kontroll elérése, fenntartása, ezzel az életminőség javítása és a jövőbeli rizikók csökkentése az esetek nagy részében megvalósítható.

Az asztma kezelése három fő lépés ismétléséből áll:

- a tüneti kontrollszint és a rizikótényezők (exacerbáció, fixált obstrukció, mellékhatások) felmérése;
- nem gyógyszeres kezelés és farmakológiai kezelés beállítása a kontrollszint és rizikótényezők jelenléte alapján (4. ÁBRA);
- ellenőrzés, ismételt kontrollszint- és rizikótényező felmérés, valamint szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása a tartósan kontrollált állapot biztosítása és a rizikótényezők minimalizálása érdekében.

4.4.3.1. Az asztmás beteg állapotfelmérése: a kontroll és asztma okozta rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése

Az asztmás beteg állapotfelmérése az 1. TÁBLÁZATBAN részletezett módon történik. Az orvosi viziten tisztázni kell az asztma aktuális kontrollszintjét, illetve a betegség okozta rossz kimenetek (jövőbeli exacerbáció, fixált áramláskorlátozottság, gyógyszer mellékhatás kialakulása) rizikótényezőinek fennálltát. Fel kell mérni a megelőző időszakban alkalmazott terápiát, a beteg erre vonatkozó terápiás fegyelmét (adherenciát). A fenntartó kezelés kiválasztásának menetét a 4. ÁBRA, az egyes terápiás lépcsőkön választható lehetőségeket az 5. ÁBRA tartalmazza.

4.4.3.2. Terápiás lépcsők az asztma kontrollált állapotának eléréséhez és fenntartásához (Ajánlás 10, Ajánlás 11, Ajánlás 12, Ajánlás 13)

A rohamoldó valamennyi terápiás lépcsőn RABA (ennek rendszeres használatára való igény azt jelzi, hogy az asztma nem kontrollált, hatékonyabb megelőző gyulladáscsökkentő terápia szükséges). E célra a rövid hatású béta-agonista (SABA: short acting beta-agonist) salbutamol és terbutalin alkalmazhatók elsősorban (fenoterol hazánkban csak ipratropiummal kombinálva áll rendelkezésre). A hosszú hatású formoterol hatáskezdeté szintén gyors, de rohamoldóként csak ICS-kezeléssel együtt alkalmazható, rohamoldásra törzskönyvezett fix kombinációs ICS-LABA inhalációs eszközben.

A SABA/RABA túlhasználat az exacerbációk és az asztma halálozás bizonyított független rizikófaktorai. További lehetőség a SABA-ICS tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol, amely szükség szerint rohamoldóként javasolt enyhe asztmás betegek esetében; ebben a betegcsoportban kisebb szteroid-terhelés mellett biztosít azonos kontrollszintet, mint a rendszeres fenntartó kis dózisú ICS (12).

A rohamoldó gyógyszer mellett az asztmás beteg különböző fenntartó/megelőző készítményeket alkalmaz rendszeresen, ezek kiválasztása terápiás lépcsők alapján történik (5. ÁBRA). Az egyes terápiás lépcsőkön felajánlott kezelési formák, kombinációk közötti döntés mindig egyéni, alapja maga a beteg és betegsége: meg kell találni az adott beteg számára optimális hatóanyagot és optimális inhalációs eszközt/kezelési módot, adagolást, figyelembe véve a beteggel kapcsolatos valamennyi tényezőt (együtműködés, dohányzás, obstrukció jelenléte és foka, tünetek jellege, rhinitisszel való szövődés, nehezen kezelhető betegség, társbetegségek stb.).

Friss asztma diagnózis esetén kontrollált betegségnél és exacerbációs rizikó hiányában, amennyiben fiziológiás a légzésfunkció, rohamoldó szükség szerinti alkalmazása elegendő lehet (1. lépcső).

Rendszeres, alacsony dózisú ICS rendelés indokolt (2. lépcső), ha bármelyik fennáll az alábbiak közül:

- asztmás tünetek több mint kétszer havonta;
- nem fiziológiás légzésfunkció;
- több mint havi egy alkalommal ébred fel a beteg asztmás tünetek miatt;
- a betegség részlegesen kontrollált;
- a betegség kontrollált, de exacerbációs kockázati tényező igazolható.

Magasabb lépcsőn (3. lépcső) kell megkezdeni a kezelést frissen diagnosztizált asztmában, ha:

- kellemetlen asztmás tünetek állnak fenn a napok többségében;
- hetente egyszer vagy többször felébred a beteg asztma miatt;
- a betegség nem kontrollált, vagy részlegesen kontrollált, de rizikótényező is fennáll.

Diagnózis asztma exacerbáció alkalmával: rövid orális szteroid kúra javasolt, illetve rendszeres fenntartó kezelés bevezetése a 3. vagy 4. lépcsőn (magas dózisú ICS, vagy közepes dózisú ICS+LABA kombináció), majd visszalépés lehetőség szerint.

Általánosságban tehát elmondható, hogy frissen diagnosztizált asztma esetén az elsőként bevezetendő fenntartó terápia:

- 1. terápiás lépcső, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma kontrollált, a nappali tünetek jelentkezése nem gyakoribb havi 2 alkalomnál, nincs éjszakai tünet, fiziológiás a légzésfunkció és nincs exacerbációs rizikó.
- 2. terápiás lépcső, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma kontrollált, de a fenti kritériumok nem teljesülnek, vagy van exacerbációs rizikótényező; ha az asztma részben kontrollált és nincs exacerbációs rizikótényező.
- 3. terápiás lépcsőn, ha az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma nem kontrollált; ha az asztma részben kontrollált és van exacerbációs rizikótényező (A evidencia).

Már kezelt beteg esetében a diagnózis felállítása után 1-3 hónappal, majd 6-12 havonta szükséges az asztmás beteget szakellátási vizitre (pulmonológus szakorvos) visszahívni, de exacerbációk után átmenetileg gyakrabban; terhesség alatt trimeszterenként. Már kezelt betegnél az asztma aktuális kontrollfoka, a rizikótényezők fennállta vagy hiánya, és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról. A változtatás alapszabályai az alábbiak:

- kontrollált esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, 3 hónap kontrollált állapot után a visszalépés a terápiás lépcsőkön mérlegelhető, 6 hónap után javasolt, de csak akkor, amennyiben nincs exacerbációs rizikótényező, nem zajlik légúti infekció, a beteg nem terhes és nem tervez utazást;
- nem kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt;
- részlegesen kontrollált betegség esetében a felfelé lépés megfontolandó, exacerbációs rizikótényező fennállta esetén javasolt, a kontrollált állapot elérése érdekében (4. ÁBRA).

A felfelé lépés (un. „step-up”) 3 formája alkalmazható a gyakorlatban:

- Tartós step-up, legalább 3-6 hónapra: amennyiben a betegség nem kontrollált, a terápiás lépcsőkön felfelé lépés szükséges; előtte az adherencia és inhalációs technika felmérése javasolt. Részlegesen kontrollált esetben a felfelé lépés megfontolandó, különösen exacerbációs rizikótényező fennállása esetén.
- Rövid távú step-up, az ICS adag emelése 1-2 hétre (pl. vírus infekció vagy allergén expozíció miatt).
- Napról-napra történő változtatás azoknál a betegeknek, akiknek alacsony dózisu ICS/formoterol kombinációt rendeltek fenntartó és rohamoldó adagolásban.

A visszalépés (un. „step-down”) feltétele, hogy a tünetek kontrolláltak és a légzésfunkció stabil legyen legalább 3 hónapig, illetve ne álljon fenn exacerbációs rizikótényező, légúti fertőzés, a beteg ne tervezzen utazást, és ne legyen terhes. A visszalépés alapvető módozatait a 6. táblázat tartalmazza.

6. TÁBLÁZAT: A fenntartó terápia visszaléptetésének („step down”) lehetőségei asztmában evidenciaszintekkel

Aktuális lépcső	Aktuális gyógyszerelés	A fenntartó terápia visszaléptetésének lehetőségei	Evidenciaszint
5. lépcső	Nagy dózisu ICS/LABA + OCS Nagy dózisu ICS/LABA + más további hatóanyag	<ul style="list-style-type: none"> • Folytassa a nagy dózisu ICS/LABA kombinációt az OCS csökkentésével • A köpet sejtarányok alapján csökkentse az OCS-t • OCS kezelés másnaponta • Cserélje az OCS-t nagy dózisu ICS-re • Referálja a beteget súlyos asztma szakértőnek 	D B D D D
4. lépcső	Közepes-nagy dózisu ICS/LABA fenntartó kezelés Közepes dózisu ICS/formoterol* fenntartó és rohamoldó kezelés Nagy dózisu ICS + második kontrolláló szer	<ul style="list-style-type: none"> • Folytassa az ICS/LABA kombinációt az ICS dózisának 50%-os csökkentésével, a rendelkezésre álló készítmények alkalmazásával • A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz • Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt* alacsony dózisu, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint • Az ICS dózist csökkentse 50%-kal, a második kontrolláló szert folytassa 	B A D B
3. lépcső	Alacsony dózisu ICS/LABA fenntartó kezelés Alacsony dózisu ICS/formoterol* fenntartó és rohamoldó kezelésként Közepes-nagy dózisu ICS	<ul style="list-style-type: none"> • Csökkentse az ICS/LABA-t napi egyre • A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz • Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt* napi egyre, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint • Az ICS dózist csökkentse 50%-kal 	D A C B
2. lépcső	Alacsony dózisu ICS Alacsony dózisu ICS vagy LTRA	<ul style="list-style-type: none"> • Napi egyszeri adagolás (budesonid, ciclesonid) • Csak abban az esetben fontolja meg a fenntartó kezelés elhagyását, amennyiben 12 hónapja nem jelentkeztek tünetek, és a beteg rizikómentes • Felnőttekben az ICS teljes elhagyása a fokozott exacerbáció rizikó miatt nem javasolt 	A D A

SABA, rövidhatású β_2 -agonista; ICS, inhalációs kortikoszteroid; OCS, orális kortikoszteroid; LTRA, leukotrién receptor antagonist. *csak az erre törzskönyvezett készítmények.

1. terápiás lépcső – tünet esetén használt rohamoldó

A tünet esetén használt rohamoldó, mint kizárólagos asztmaterápia, csak azoknak a betegeknek elégséges, akiknél az utolsó 4 hét vonatkozásában az asztma kontrollált, a nappali tünetek jelentkezése nem gyakoribb havi 2 alkalomnál, nincs éjszakai tünet, fiziológiás a légzésfunkció és nincs exacerbációs rizikó. Ha a tünetek gyakoribbak és/vagy időnként romlanak, a beteg folyamatos megelőző gyulladáscsökkentő terápia beállítását igényli a szükség esetén használt rohamoldó mellett (**B evidencia**).

Az 1. lépcsőn a legtöbb betegnek gyors hatású, inhalált β_2 -agonista javasolt rohamoldónak (**A evidencia**). Inhalált antikolinerg szer (SAMA vagy SAMA+SABA) csak abban az esetben, ha a β_2 -agonista alkalmazása ellenjavallt, nem tolerált vagy nem hatékony. A SABA/RABA túlhasználat az exacerbációk és az asztma halálozás bizonyított független rizikófaktorai. A SABA-ICS tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol szükség szerint, rohamoldóként enyhe asztmás betegek esetében adható (19).

Az 1. lépcsőn alacsony dózisú ICS rendszeres adása javasolt exacerbációs rizikótényező (**B evidencia**) fennállása esetén.

Külön kérdésként merülhet fel a terhelés indukálta bronchospasmus. A fizikai terhelés sok asztmás beteg provokáló ágense, néhány esetben a tünetek kizárólagos okozója. Amennyiben az asztma egyébként jól kontrollált, a terhelés előtt vagy a kialakult tünetek idején inhalációs β_2 -agonista adható. A terhelésre jelentkező bronchospasmus azonban legtöbbször azt jelzi, hogy az asztma nem jól kontrollált, ez esetben a hatékonyabb megelőző gyulladáscsökkentő terápia csökkentheti a fizikai terheléstől függő tüneteket.

A további lépcsők mindegyikének kiegészítője a szükség szerint adott, inhalációs, gyors hatású béta-agonista hörgőtágító, az ún. rohamoldó gyógyszer.

Ez valamennyi lépcsőn lehet SABA (ritkábban SABA+SAMA vagy SAMA), vagy a 3. lépcsőtől felfelé, ha az ICS/LABA kombinációs kezelés választott készítménye budesonid/formoterol vagy beclometason/formoterol fix kombináció, és az adott kiserelés (inhalációs eszközfüggő indikáció) rohamoldásra törzskönyvvel rendelkezik, úgy mind a rohamoldó, mind a fenntartó terápia ugyanaz az ICS-formoterol fix kombináció lehet. A fenntartó és rohamoldó adagolásban adott ICS-formoterol viszonylag kis dózisok mellett jelentősen csökkentette az exacerbációk számát és javította az asztmakontrollt (**A evidencia**).

2. terápiás lépcső – rohamoldó és egy megelőző szer

Kis dózisú, inhalációs kortikoszteroid javasolt, mint kezdő, megelőző gyulladáscsökkentő kezelés minden életkorban (**A evidencia**). Az ICS-ok ekvivalens adagjait az 5. TÁBLÁZAT tartalmazza. Alacsony dózisú ICS intermittáló adagolása alkalmazható szezonális enyhe asztma fennállása esetén (a pollenszezon előtt vagy a tünetek megjelenésekor elindítva és 4 héttel annak lezárulta utánig folytatva a kezelést; **D evidencia**). A 2. lépcsőn alternatív gyulladáscsökkentőként LTRA adható (**A evidencia**), választása elsősorban akkor javasolt, ha az ICS nem tolerálható lokális mellékhatást okoz, illetve mérleghető, ha az enyhe asztma mellett egyidejűleg allergiás rhinitis is fennáll (**C evidencia**).

Teofilin alkalmazása a 2. lépcsőn csak az inhalációs készítményekkel nem rendelkező országokban jön szóba a magas toxicitás miatt, egyébként nem javasolt (**B evidencia**). Chromonok nem javasoltak asztmában (**A evidencia**).

3. terápiás lépcső – rohamoldó és egy vagy két megelőző szer

A 3. lépcsőn első választásként javasolt terápia az alacsony dózisú inhalációs szteroid hosszú hatású β_2 -agonistával kombinálva (**A evidencia**). A két szer additív hatásának köszönhetően a kis dózisú ICS rendszerint elegendő a megfelelő kontroll eléréséhez, az adag emelésére akkor van szükség, ha az asztmakontroll 3-4 hónapos kezelés után nem érhető el (**A evidencia**).

A hosszú hatású béta-2-agonista formoterol hatáskezdeté gyors. Rohamoldóként monoterápiában való alkalmazása asztmában szigorúan ellenjavallt, ha azonban az ICS/LABA kombinációs kezeléshez a budesonid/formoterol vagy beclometason/formoterol fix kombinációs készítmény a választott gyógyszer, és az adott kiserelés (inhalációs eszközfüggő) erre törzskönyvvel rendelkezik, úgy un. **rohamoldó és fenntartó terápiához** is alkalmazható. Ez esetben a beteg alacsony dózisú ICS/LABA-t alkalmaz fenntartó kezelésként, és rohamoldóként is ugyanezt az eszköz alkalmazza (Magyarországon ilyen adagolásra törzskönyvezett készítmények: Symbicort TBH 4,5/160 ug, Foster 6/100 ug pMDI 100ug, Bufomix Easyhaler 4,5/160 ug). Így használva viszonylag kis ICS dózisok csökkentették az exacerbációk számát és javították az asztmakontrollt (**A evidencia**). Exacerbációs rizikótényezővel rendelkező betegek esetében az ICS/formoterol fenntartó és rohamoldó adagolás jobb exacerbáció preventív hatással rendelkezik (azonos tüneti szint és alacsonyabb

kumulatív szteroid dózis mellett), mint az állandó dózisban adagolt ICS/LABA vagy akár a nagyobb adagban adott ICS monoterápia alkalmazása - mindkettő rövid hatású béta-agonista rohamoldó mellett (**A evidencia**).

A kis dózisú ICS + LABA kombináció alternatívája a 3. lépcsőn a közepes vagy nagy dózisú ICS-monoterápia (**A evidencia**). További terápiás választási lehetőség a 3. lépcsőn a kis dózisú ICS + LTRA kombináció (**A evidencia**). Végül esetleg mérlegelhető a kis dózisú ICS nyújtott hatású teofillinrel történő alkalmazása (**B evidencia**). Válogatott esetekben, allergiás rhinitis és háziporatka szenzitizáció fennállta-, illetve ICS/LABA mellett fellépő gyakori szisztémás szteroid kezelést igénylő exacerbációk esetén, a 3. lépcső kombinálható sublingualis immunterápiával, amennyiben FEV1>70%.

4. terápiás lépcső – rohamoldó és két vagy több megelőző szer

A 4. lépcsőn a terápia kiválasztása jórészt a korábbiakban a 2. vagy 3. lépcsőn adott megelőző kezeléstől függ. A 3. lépcsőn adott terápia mellett nem megfelelően kontrollálható asztmás beteget javasolt olyan asztma centrumba irányítani, ahol elegendő tapasztalattal rendelkeznek a súlyos asztmások kezelésében. Az inhalációs eszköz megfelelő használatának ellenőrzése és az adherencia feltérképezése minden esetben szükséges.

A javasolt első vonalbeli terápia a 4. lépcsőn a közepes vagy nagy dózisú ICS+LABA kombináció, amely történhet állandó, fix adagban adott közepes/nagy dózisú ICS+LABA adásával (rohamoldóként SABA-t alkalmazva), vagy budesonid/formoterol és beclometason/formoterol erre törzskönyvezett készítményei esetében fenntartó és rohamoldó alkalmazásban. Ez esetben a beteg a 3. lépcsőhöz képest megemeli a fenntartó terápiaként adagolt mennyiséget, és rohamoldóként is ugyanezt az eszközt alkalmazza. Az elmúlt 12 hónapban legalább 1 akut asztma exacerbációt átélt betegek esetében az ICS/formoterol fenntartó és rohamoldó adagolás hatékonyabb az exacerbáció megelőzésében, mint az állandó dózisban adagolt ICS/LABA vagy akár a nagyobb adagban adott ICS monoterápia (**A evidencia**).

Bár a legtöbb beteg esetében a közepes ICS dózis emelése kevés klinikai haszonnal jár (**A evidencia**), 3-6 hónapos terápiás tesztben a nagy adag alkalmazása megkísérélhető, amikor az asztmakontroll nem biztosítható közepes adagú ICS-t kombinálva LABA-val és/vagy egy harmadik megelőző szerrel (LTRA vagy nyújtott hatású teofillin; **B evidencia**). Az antileukotriének a közepes és nagy dózisú ICS kiegészítőként javítják a terápia hatékonyságát (**A evidencia**), de rendszerint kisebb mértékben, mint a LABA hozzáadása (**A evidencia**). Kombináló szerként a nagy dózisú ICS+LABA kezeléshez LTRA, esetleg nyújtott hatású teofillin mérlegelhető (**B evidencia**). Exacerbáción átesett betegek esetében a közepes vagy nagy dózisú ICS+LABA fenntartó terápia kiegészíthető tiotropium Respimat-tal (**B evidencia**). Válogatott esetekben, allergiás rhinitis és háziporatka szenzitizáció fennállta-, illetve ICS/LABA mellett fellépő gyakori szisztémás szteroid kezelést igénylő exacerbációk esetén, a 4. lépcső kombinálható sublingualis immunterápiával, amennyiben FEV1>70%.

5. terápiás lépcső – rohamoldó és kiegészítő gyulladáscsökkentők

A 4. lépcsőn adott terápia mellett nem megfelelően kontrollálható asztmás beteget javasolt olyan asztma centrumba irányítani, ahol elegendő tapasztalattal rendelkeznek a súlyos asztmások kezelésében. Az inhalációs eszköz megfelelő használatának ellenőrzése és az adherencia feltérképezése minden esetben szükséges.

Az 5. lépcső mindig a korábbi kezelés mellett (és nem helyett) alkalmazandó. A közepes/nagy dózisú ICS+LABA kiegészíthető az alábbiakkal:

- Az exacerbáción átesett betegek esetében, nem kontrollált asztma esetében a közepes/nagy dózisú ICS+LABA fenntartó terápia tiotropium Respimat-tal történő kiegészítése hatékony és biztonságos (**B evidencia**).
- Az IL-5 gátló kezelés (anti IL-5 hatású, humanizált monoklonális antitest mepolizumab és reslizumab) és az IL-5 receptor-ellenes benralizumab (17) indikációja a nagy dózisú ICS/LABA kezelés mellett nem kontrollált, exacerbációkat mutató súlyos asztma, ahol perifériás eozinofília és a referenciaérték 80%-ánál alacsonyabb FEV1 detektálható (**B evidencia**).
- Súlyos allergiás asztmában, megfelelő indikációban (ld. fenn), a 4. lépcső mellett nem kontrollált asztma esetében a kiegészítő anti-IgE terápia (omalizumab) javítja az asztmakontrollt, csökkenti az exacerbációk kialakulásának rizikóját (**A evidencia**).

A per os szteroidok adása más preventív szerek mellé hatékony lehet (**D evidencia**), de a folyamatos alkalmazás súlyos mellékhatásokkal jár (**A evidencia**). Ezért csak olyan súlyos esetekben indokolt, ahol a 4. lépcsőn javasolt terápia ellenére folyamatosan korlátozott a betegek aktivitása, és gyakoriak az asztma exacerbációk (napi $\leq 7,5$ mg prednizolonnak megfelelő dózis). A tartós kortikoszteroid expozíció osteoporosist okozó mellékhatása miatt az alábbi esetekben szükséges oszteodenzitometria:

- minden olyan asztmás, aki legalább 6 hónapon keresztül kapott átlagosan legalább napi 7,5 mg prednizolonnak megfelelő adagban orális szteroidkezelést;
- nőbetegek posztmenopauzában: minden olyan beteg, aki legalább 3 hónapon keresztül kapott átlagosan legalább napi 5 mg prednizolonnak megfelelő adagban orális szteroidkezelést;
- minden olyan asztmás, akinek az anamnézisében osteoporosis okozta csonttörés szerepel.

4.4.3.3. Ellenőrzés, ismételt állapot felmérés és szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása a tartósan kontrollált állapot biztosítása érdekében (Ajánlás8)

Ha az asztmakontroll megvalósult, a fenntartása érdekében folyamatos gondozás és ellenőrzés javasolt, amelynek során meg kell keresni azt a legkevesebb gyógyszer tartalmú kezelési formát, amellyel a kontroll még fenntartható és a rizikótényezők uralhatók. Ilyen módon csökkenthetők az ellátás költségei és a gyógyszer mellékhatások kockázata. Másrészt az asztma súlyossága időről időre változik, a kontrollszint romolhat, ezt a gyógyszerrel követni kell.

A szakellátási vizitek javasolt időpontja

A diagnózis felállítása után 1-3 hónappal, majd 6-12 havonta szükséges az asztmás beteget szakellátási vizitre (pulmonológus vagy allergológus, klinikai immunológus és pulmonológus szakorvos) visszahívni, exacerbációk után átmenetileg gyakrabban (**D evidencia**).

A háziorvosi vizitek javasolt időpontja

A szakellátás, a beteg ellátásáról készült összefoglalóban, a tájékoztatásán túl felkéri a háziorvost a szakellátási vizitek közötti ellátási/gondozási feladatok elvégzésében való közreműködésre, ennek keretében javaslatot tesz a szükséges ellátási feladatokra vonatkozóan (12 hónapra vonatkozóan). Általánosságban a háziorvosi vizitek gyakorisága a gyógyszerellátási szükséglet biztosítása szerint történik a szakellátási vizitek közötti időtartamban. Soron kívül a szakellátáshoz irányítandó a beteg nem megfelelő asztmakontroll esetén (részlegesen vagy nem kontrollált asztma), illetve bármilyen rossz kimenetel kialakulása esetén: exacerbáció, gyógyszer mellékhatás vagy fixált légúti obstrukció gyanúja esetén.

Az asztmás beteg folyamatos gondozásának fő lépései

Már kezelt beteg esetében a diagnózis felállítása után 1-3 hónappal, majd 6-12 havonta szükséges az asztmás beteget szakellátási vizitre (pulmonológus szakorvos) visszahívni, de exacerbációk után átmenetileg gyakrabban; teresség alatt trimeszterenként. Már kezelt betegnél az asztma aktuális kontrollfoka, a rizikótényezők fennállta vagy hiánya, és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról.

A változtatás alapszabályai az alábbiak:

- kontrollált esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, 3 hónap kontrollált állapot után a visszalépés a terápiás lépcsőkön mérlegelhető, 6 hónap után javasolt, de csak akkor, amennyiben nincs exacerbációs rizikótényező, nem zajlik légúti fertőzés, a beteg nem terhes és nem tervez utazást;
- nem kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt;
- részlegesen kontrollált betegség esetében a felfelé lépés megfontolandó, exacerbációs rizikótényező fennállta esetén javasolt, a kontrollált állapot elérése érdekében.

A felfelé lépés (un. „step-up”) 3 formája alkalmazható a gyakorlatban:

- Tartós step-up, legalább 3-6 hónapra: amennyiben a betegség nem kontrollált, a terápiás lépcsőkön felfelé lépés szükséges; előtte az adherencia és inhalációs technika felmérése javasolt. Részlegesen kontrollált esetben a felfelé lépés megfontolandó, különösen exacerbációs rizikótényező fennállása esetén.
- Rövid távú step-up, az ICS adag emelése 1-2 hétre (pl. vírus fertőzés vagy allergén expozíció miatt).
- Napról-napra történő változtatás azoknál a betegeknél, akiknek alacsony dózisu ICS/formoterol kombinációt rendeltek fenntartó és rohamoldó adagolásban.

A visszalépés (un. „step-down”) feltétele, hogy a tünetek kontrolláltak és a légzésfunkció stabil legyen legalább 3 hónapig, illetve ne álljon fenn exacerbációs rizikótényező, légúti fertőzés, a beteg ne tervezzen utazást, és nem legyen terhes. A visszalépés alapvető módozatait és ezek evidencia szintjét a 6. táblázat tartalmazza.

4.4.3.4. Súlyos asztma (SA, 20, 21, 22)

Az SA-ként definiált kórkép nem egységes, az Egészségügyi Világszervezet munkacsoportjának 2010-ben kiadott állásfoglalása szerint három alcsoportja különíthető el:

- a) A nem kezelt súlyos asztma, amely olyan országokban jelent problémát, ahol az asztma kezelése a betegek részére nem biztosított.
- b) A nehezen kezelhető asztma („difficult-to-treat-asthma”), amely mögött rossz adherencia, perzisztáló környezeti provokáló ágensek jelenléte, fel nem ismert vagy kezeletlen komorbiditások (krónikus rhinosinuszitis, GERD, OSAS), pszichoszociális tényezők állnak.
- c) A terápiarezisztens / refrakter asztma esetében a diagnózis biztos, azonban a tünetek és exacerbációk a nagy dózisu ICS+második megelőző kezelés (ICS+LABA±SCS) tartalmú kezelés mellett sem kontrollálhatók, vagy a kontroll elvész ezek csökkentése esetén.

A GINA ajánlás alapján súlyos asztmáról beszélünk, amennyiben (az asztma diagnózis megerősítése és a komorbiditások kezelése mellett):

- az asztmakontroll fenntartása végett nagy dózisú ICS+LABA kombináció ± szisztémás szteroid folyamatos alkalmazására van szükség, vagy
- a fenti terápia ellenére a beteg tünetes, kontrollálatlan marad.

Tehát a súlyos asztmás beteg 4. vagy 5. terápiás lépcső szerinti terápiával kontrollálható csak, vagy még így sem.

Az asztmás populáción belül, a felméréshez használt definíciótól függően, az SA előfordulási gyakoriságát széles skálán (0,03-12%) adják meg az epidemiológiai vizsgálatok. Hazai felmérések szerint a betegek kevesebb, mint 2%-a gondozott súlyos asztmásként (20).

A SA ellátásában indokolt az adherencia problémák megoldása, a társbetegségek megfelelő kezelése és a dohányzás leszokás támogatás; az ezen túlmenően is a 4 és 5. terápiás lépcsőn kezelt betegek megfelelő kivizsgálása szükséges annak érdekében, hogy fenotípus alapú kezelések biztosíthatóak legyenek számukra.

A súlyos asztma heterogén csoportot jelöl, magában foglalva a különböző megjelenésű asztma fenotípusokat. Kivizsgálása során az alábbiak elvégzése javasolt (22):

- Légzésfunkció a diagnózis megerősítésére (teljes testpletizmográfia és diffúziós kapacitás mérés; FEV1, FVC, PEF, FEF25-75%, MEF25%) és farmakospirometria, COPD kizárása vagy társbetegségként való igazolása
- Allergiás bőrpróba inhalatív allergének tekintetében
- Vértkép, eozinofil sejtszám, össz IgE, alfa1-antitripszin szintmérés
- Általános betegadatok felmérése:
 - a. asztma diagnózis felállításának időpontja
 - b. asztma kontroll mértéke
 - c. BMI érték
 - d. dohányzási anamnézis, egyéb környezeti provokáló tényezők (allergének, toxikus gázok) feltérképezése
- Mellkas RTG, esetleg mellkas CT* (bronchiectasia kizárása)
- Gégészeti szakvizsgálat (felső légúti szűkület, postnasal drip kizárása, társbetegségként felmerülő hangszalag diszfunkció, krónikus rhinosinusitis, orrpolyposis, NSAID intolerancia, allergiás rhinitis, anosmia irányában)
- Egyéb komorbiditások kivizsgálása a megfelelő szakambulancián, ha a klinikai kép alapján felmerül (gastrooesophagealis reflux, alvási apnoe, depresszió).
- Az inhalációs eszköz megfelelő használatának ellenőrzése
- Adherencia felmérése (a beteg az elmúlt 6 hónapban valóban kiváltotta és használta a nagy dózisú ICS+LABA készítményt) és az adherenciát javító beavatkozások végzése (az inhalációs gyógyszerek rendszeres alkalmazásának elősegítése, írásos asztma cselekvési terv biztosítása).
- A betegség súlyos voltának megerősítése: a beteg legalább az elmúlt 6 hónapban nagy dózisú ICS+LABA terápiát kapott és használt, és betegsége emellett nem kontrollált, FEV1<80%, exacerbációk alakultak ki vagy a beteg tartós szisztémás szteroidra szorul.
- Az elmúlt 12 hónapban asztma exacerbáció miatt szükségessé váló szisztémás szteroid kúrák részletes adatainak begyűjtése, rögzítése (szteroid kúrák időpontja, időtartama, dózisok).

A súlyos asztma kezelése:

1. Nagy dózisú ICS+LABA, az ICS+LABA adagolás optimalizációja:

A nagy dózisú ICS terápia a szokásos dózisonál nagyobb értéket, monokomponensű ICS készítmény ICS-LABA-hoz adását is jelentheti. Az ICS terápiás hatékonysága jelentős egyéni eltéréseket mutathat, súlyos asztmában a magas dózisok hatékonyabbak lehetnek (részben a szisztémás szteroidot megspóroló hatásnak köszönhetően).

2. Fenotípustól függetlenül alkalmazható lehetőségek:

Tiotropium Respimat: exacerbáción átesett betegek esetében a közepes/nagyadagú ICS+LABA fenntartó terápiához adott tiotropium Respimat hatékony és biztonságos. Az egyéb fenotípus független lehetőségek (LTRA, teofillin) hatásossága korlátozott.

Orális kortikoszteroid terápia: Az orális kortikoszteroidok tartós adása súlyos perzisztáló asztmában javítja a tüneteket, azonban számos súlyos mellékhatás kialakulásával jár. Figyelmet kell szentelni a magas vérnyomás, a diabetes, a katarakta, osteoporosis időbeli felismerésére.

3. Fenotípusfüggő terápiás lehetőségek:

Az anti IgE omalizumab nagy dózisú ICS+LABA kezelés mellett nem kontrollálható, gyakori exacerbációkat okozó perenniális allergiás eredetű súlyos asztmában adható. Az anti-IL5 hatású mepolizumab, reslizumab és benralizumab adása súlyos asztmában csökkenti az asztmás exacerbációk számát, javítja az életminőséget, és lehetővé teszi az orális kortikoszteroid adag csökkentését az asztmakontroll megőrzése mellett.

A bronchialis termoplasztika hatékonysága még nem kellően bizonyított.

LTRA adása elsősorban aszpirin-szenzitív súlyos asztmában javasolt.

Antifungális terápia súlyos asztmás felnőttek rekurrens allergiás bronchopulmonális aspergillosisa okozta exacerbációk esetén jön szóba.

4.4.3.5. Mozgásterápia asztmában

A légzőgyakorlatok és relaxációs tréning tartós végzése javítja az asztmás betegek egészségi állapotát, csökkenti a depressziót, azonban nincs szignifikáns hatással az asztmakontrollra (23). A fentiek alapján a légzőgyakorlatok, valamint a relaxációs tréning, ajánlhatók asztmás betegek számára.

A terheléses tréning asztmában javítja a teljesítőképességet – ezért ajánlható asztmásoknak – de nincs hatással a nyugalmi légzésfunkcióra vagy a tünetes napok számára, az asztmakontrollra (24).

4.4.3.6. A klinikai pszichológus szerepe az asztma bronchiale ellátásában

Pszichológiai tényezők, elsősorban a depresszió és a szorongás negatívan befolyásolják az asztmakontrollt és az életminőséget (25). Mindezek miatt, ha a terápiás adherencia problémái tartósan fennállnak, az elvárhatónál rosszabb az asztmakontroll és az életminőség, fontos az esetleges pszichológiai komorbiditás és mentális zavarok szűrése és kezelése.

4.4.3.7. Influenzavakcináció

A mérsékeltén súlyos és súlyos asztmában szenvedő betegek influenza elleni oltása javasolható évente, vagy olyankor, amikor a lakossági oltás végzését a hatóság szükségesnek látja. Megjegyzendő azonban, hogy az influenza elleni védőoltás rutinszerű alkalmazása nem védi meg a betegeket az asztma exacerbációk kialakulásától, és nem is javítja az asztmakontrollt.

4.4.3.8. Alternatív és kiegészítő terápia asztmában

Felnőttkori asztmában a kiegészítő és alternatív terápiás módszerek – mint az akupunktúra, homeopátia, speleoterápia, a különböző diétás megkorlátások, ionizátorok, sóbarlangok, D vitamin szupplementáció – hatása validált módszerekkel nem vizsgált. Nagy, multicentrikus, placebo kontrollált vizsgálatok nélkül hatékonyságuk nem ítélt meg.

4.4.3.9. A nem farmakológiai kezelések összefoglalása asztmában

7. TÁBLÁZAT: Nem farmakológiai intervenciók asztmában és az állítások evidenciaszintje (NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek; SABA: rövid hatású béta2-agonista).

Beavatkozás	Tanács/ajánlás	Evi- den- cia
A dohányzás és a környezeti dohányfüstnek való kitettség mellőzése	<ul style="list-style-type: none"> • Szolgáltasson hozzáférést leszokást segítő programokra és tanácsadásra (amennyiben elérhető) • Biztassa a betegeket a környezeti dohányfüstnek való kitettség kerülésére • Vizsgálja a dohányos/exdohányos betegeket COPD irányában 	A B D
Fizikai aktivitás	<ul style="list-style-type: none"> • Bátorítsa a betegeket rendszeres fizikai aktivitásra • Adjon tanácsot a terhelés okozta bronchoconstrictio megelőzésére és kezelésére • A rendszeres fizikai aktivitás javítja a kardiopulmonális fittséget, de a légzésfunkcióra vagy asztmás tünetekre való egyéb specifikus előnnyel nem jár, kivéve az úszás fiatal betegeknél • Kevés az evidencia a fizikai aktivitás egyes formáinak preferálására más formákkal szemben 	A A B D
A környezeti ártalmak kerülése	<ul style="list-style-type: none"> • Kérdezzen ki minden felnőttkorban diagnosztizált asztmás beteget a foglalkozási anamnézisérről • A környezeti ártalmak által kiváltott asztma kezelése során amilyen hamar csak lehet, azonosítson és elimináljon minden környezeti szenzitizáló ágenszt 	A A
Az asztma romlását okozó gyógyszerek kerülése	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID gyógyszer felírása előtt kérdezzen rá az asztmára, és az asztma romlása esetén javasolja a gyógyszer elhagyását • Az aspirin és NSAID szerek általánosságban nem kontraindikáltak, amennyiben nincs ezekkel szembeni korábbi reakció az anamnézisben • Az orális vagy intraocularis béta-blokkoló felírásáról egyedi megítélés szerint döntsön 	A A D

	<ul style="list-style-type: none"> Amennyiben akut koronária szindrómában kardioszelektív béta-blokkoló javallott, az asztma nem jelent abszolút kontraindikációt 	D
Beltéri allergének kerülése	<ul style="list-style-type: none"> Az allergének kerülése nem tartozik az asztma ellátásának nélkülözhetetlen elemei közé Szenzitizált betegek esetén nincs evidencia egyes beltéri allergének kerülésének klinikai előnyéről Az allergén elkerülési stratégiák gyakran bonyolultak és drágák, és nincs validált módszer azok kiszűrésére, akik esetében haszonnal járnak 	A A D
Légzés-gyakorlatok	<ul style="list-style-type: none"> A légzési gyakorlatok összességében (nem egy adott gyakorlat típus) az asztma farmakoterápiájának hasznos kiegészítői lehetnek 	B
Egészséges táplálkozás	<ul style="list-style-type: none"> Biztassa a betegeket zöldségben és gyümölcsben gazdag táplálkozás folytatására az általános egészségügyi előnyei miatt 	A
Fogyás	<ul style="list-style-type: none"> A túlsúlyos vagy elhízott asztmás betegek kezelési tervébe foglalja bele a testtömeg csökkentését 	B
Oltások	<ul style="list-style-type: none"> Az asztmás betegek (különösen a gyermekek és az idősek), fokozottan fogékonyak Pneumococcus fertőzésre, de elégtelen a bizonyíték a Pneumococcus elleni oltás rutinszerű javaslatára A mérsékelt súlyos / súlyos asztmás betegeknek tanácsolt minden évben influenza ellenes oltást kapni 	B D
Az érzelmi stresszel való megküzdés	<ul style="list-style-type: none"> Biztassa a betegeket a stresszel való megküzdés stratégiáinak meghatározására, amennyiben a stressz rossz hatással van betegségükre Kevés a bizonyíték egyes stressz csökkentő módszerek preferálására másokkal szemben, de a relaxációs technikák és légző gyakorlatok hasznosak lehetnek 	D B
Szabadtéri allergének kerülése	<ul style="list-style-type: none"> Szenzitizált betegek számára a legmagasabb pollen- és penészkoncentráció idején az ajtók és ablakok bezárása, beltérben tartózkodás és légkondicionáló használata csökkentheti az érintkezést a szabadtéri allergénekkal 	D
Szabadtéri légszennyező anyagok kerülése	<ul style="list-style-type: none"> A kedvezőtlen környezeti feltételek kerülése jól kontrollált asztmás betegeknek általában nem szükséges Kedvezőtlen környezeti feltételek esetén (nagyon hideg idő, alacsony páratartalom, magas légszennyezettség) hasznos lehet az erőteljes szabadtéri fizikai aktivitás kerülése, és a klimatizált beltéri környezetben maradás; vírusinfekció esetén pedig a légszennyezett környezet kerülése 	D D
Ételek és étkezési vegyszerek kerülése	<ul style="list-style-type: none"> Ételek kerülése csak ételallergia vagy ételérzékenység kimutatása esetén javasolt, melyet általában jól felügyelt orális provokációval végeznek Bizonyított táplálékallergia esetén az étel allergén kerülése csökkentheti az asztma exacerbációk előfordulását Bizonyított élelmiszer összetevő vegyi anyag érzékenység esetén általában nem szükséges az étel teljes kerülése, az érzékenység csökken, ha az asztma kontroll javul. 	D D D

4.4.3.10. A kezeléshez való adherencia asztmában

Nemzetközi adatok alapján a hosszútávú kezelésben részesülő asztmás betegek 50%-a elmulasztja a gyógyszer megfelelő használatát. Az adherencia javítása tekintetében csak néhány beavatkozásról került igazolásra az, hogy javítja a beteg együttműködést, ezek az alábbiak:

- a kezelési rezsim egyszerűsítése (napi egyszeri vs. kétszeri kezelés; minél kisebb számú inhalációs eszköz rendelése);
- betegoktatás nővérek segítségével;
- a dózis elfelejtés elkerülése érdekében figyelmeztetés a gyógyszer bevitelére;
- részletes írásos betegtájékoztató anyag, írásos asztma cselekvési terv / akcióterv betegek részére (ld. VIII fejezet).

5. Az asztma akut állapotromlása, akut súlyos asztma (Ajánlás14)

Az asztma exacerbációja (asztmás roham) progresszíven fokozódó nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, mellkasi feszülés, illetve ezeknek a tüneteknek a kombinációja. A leggyakoribb okok: légúti vírusinfekció, nagy allergénexpozíció, fizikai terhelés, aspecifikus légúti irritánsok, gyógyszerek (béta-blokkolók, nem szteroid gyulladáscsökkentők) nem kívánt hatásai. Bármilyen súlyosságú asztmában, így enyhe intermittáló asztmában is előfordulhat akut súlyos asztma. Az alábbi tényezők asztma okozta halálozásra (illetve akut súlyos asztma kialakulására) hajlamosítanak, és a beteg szorosabb követését indokolják: akut súlyos asztma az anamnézisben, amely intubációt tett szükségessé; az elmúlt egy év során sürgősségi osztályon vagy kórházban végzett kezelés akut asztmás állapotromlás miatt; szisztémás kortikoszteroidterápiát igénylő asztma; ICS-terápia hiánya; nagy mennyiségű rohamoldó gyógyszer felhasználása; pszichés labilitás; rossz adherencia.

5.1. Az asztma akut állapotromlásának tünetei és osztályozása

Az asztma exacerbációjának (asztmás roham) tünetei a progresszíven fokozódó nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, mellkasi feszülés, majd a paradox pulzus, néma tüdő, légzési elégtelenség kialakulása. Enyhe, középsúlyos és súlyos formája, valamint légzésleállással fenyegető legsúlyosabb formája ismert, amelyek elkülönítése a tüneteken alapul (2. TÁBLÁZAT). A súlyosság megítéléséhez a beteg fizikális vizsgálata (légzésszám, belégzési segédizmok használata, pulzusszám), a ventiláció objektív mérése (csúcsáramlás-meghatározás) és a vérgáz analízissel meghatározott PaO_2 -, SaO_2 -, PaCO_2 -értékek adnak támpontot.

5.2. Az asztma akut állapotromlásának ellátása

Az exacerbáció kezelésének célja a légúti obstrukció oldása, a hypoxaemia gyors megszüntetése és az ismételt exacerbációk megelőzése. Az enyhe exacerbáció területen kezelhető. A középsúlyos állapotromlás, ha a megkezdett terápia ellenére néhány órán belül nem javul, kórházi beutalást igényel. A súlyos exacerbáció minden esetben azonnali kórházi ellátást tesz szükségessé. Az akut, súlyos asztma (súlyos és fenyegető légzésleállással járó exacerbáció) olyan elhúzódó légúti obstrukciót jelent, amely nem befolyásolható a szokásos kezeléssel.

5.2.1. Az asztma exacerbációjának ellátása területen, prehospitalis ellátás, mentőszolgálati ellátás (Ajánlás15, Ajánlás16)

Az akut asztmás roham azonnali beavatkozást igényel, az ellátás célja a légúti obstrukció oldása és a hypoxia gyors megszüntetése.

Az asztma okozta akut halálozás tekintetében magas kockázatú beteg az, akinek esetében az alábbiak valamelyike igaz:

- a beteg anamnézisében intubálást és lélegeztetést igénylő akut súlyos asztma szerepel;
- egy éven belül kórházi/sürgősségi ellátásra szorult;
- jelenleg orális kortikoszteroidkezelésben részesül, vagy éppen elhagyta azt;
- nem használ inhalációs kortikoszteroidot;
- nagy RABA-igényű;
- anamnézisében pszichiátriai betegség vagy pszichoszociális probléma; szerepel, beleértve szedatívum szedését; rosszul működik együtt.

A beteg prehospitalis ellátásának alaplépései

Enyhe állapotromlás

β_2 -agonista (2-4 puff 20 percenként az első órában, majd 4-10 puff 3-4 óránként vagy gyakrabban).

Középsúlyos állapotromlás

β_2 -agonista vagy SABA+SAMA (4-10 puff 20 percenként az első órában, majd 6-10 puff 1-2 óránként) és kortikoszteroid p.o./iv. 1mg/kg; a betegek többségében napi 40 mg metylprednizolon a javasolt maximális dózis és 5-7 napig elegendő adni; fokozatos leépítésre nincs szükség).

Kórházi kezelés szükséges lehet, ha a panaszok/tünetek nem vagy nem kielégítően javulnak, a beteg a magas kockázatú betegcsoportba sorolható, vagy a beteg nem együttműködő.

Súlyos állapotromlás

Oxigén, nebulizált β_2 -agonista és ipratropium bromid, kortikoszteroid iv. vagy p.o. (1mg/kg metylprednizolon naponta, esetleg ismételve, majd a betegek többségében 5-7 napig napi 40 mg metylprednizolon elegendő), MgSO_4 iv.(2g 20 perces iv. infúzióban), volumenpótlás szükség szerint iv.

Kórházi kezelés szükséges.

Életveszélyes állapotromlás, fenyegető légzésleállás

A fentiek mellett terbutalin 0,25 mg sc. (30-60 perc múlva szükség szerint ismételt) vagy adrenalin 0,3 mg sc. (szükség szerint 20 perc múlva ismételt; összesen 3 dózis adható); anafilaxiában im. 0,5 mg (szükség szerint 5 perc múlva ismételt); lélegeztetés, felkészülés újraélesztésre.

Intenzív osztályos ellátás szükséges!

Általában az enyhe és a megkezdett szisztémás szteroidterápiára jól reagáló, közepesen súlyos exacerbáció otthon kezelhető. Az enyhe exacerbáció rövid hatású β_2 -agonista ismételt használata mellett javulni kezd (2-4 puff 20 percenként az első órában, majd 4 óránként ismételve az első 24 órában), és a szokásos fenntartó terápia emelését teszi szükségessé. A közepesen súlyos exacerbációban rövid hatású β_2 -agonista ismételt használata mellett (2-4 puff 20 percenként az első órában, majd 6-10 puff 2 óránként) per os szteroidkúra indítása javasolt (methylprednison; 0,5-1 mg/kg kezdő napi adag; teljes időtartam kb. 7 nap a klinikai kép függvényében). Amennyiben a hörgőtágító és szisztémás kortikoszteroid bevezetése után két órával a beteg állapota nem javul, kórházi beutalás szükséges.

5.2.2. Az asztma exacerbációjának kórházi kezelése (Ajánlás17)

A területen kezelésre nem reagáló közepsúlyos exacerbáció és az akut súlyos asztma kórházi kezelést indokolnak. Az akut súlyos asztma kialakulása és az ezzel kapcsolatos halálozás csaknem minden esetben elkerülhető, ha a beteg és az orvos időben felismeri az exacerbáció kialakulását, az állapot súlyosságát és a beteg szakszerű ellátásra, gépi lélegeztetésre is felkészült intézetbe kerül. Az akut súlyos asztma ellátása az esetek többségében intenzív terápiás osztály kompetenciája. Az intenzív osztályos felvételtől a felvételt kérő és az intenzív terápiás orvos konzíliuma hoz döntést.

A 6. ÁBRA az akut súlyos asztma, az akut asztma okozta exacerbációnak kórházban történő ellátása során alkalmazandó terápiás algoritmusát tartalmazza.

Az akut súlyos asztma és a kezelésre nem reagáló asztma exacerbáció terápiás algoritmus (6. ÁBRA):

- adagolószelepes aeroszoból (szükség esetén toldalékkal) vagy gépi porlasztóból inhalált β_2 -agonista, amely 4-10 puffja 20 percenként ismételt (A evidencia);
- orr- vagy garatszondán, esetleg arcmaszk segítségével adagolt oxigénnel az artériás oxigénszaturációt 90% fölé kell emelni (gyakran 4-6 L/perc oxigénre van szükség, hypercapnia nem fenyeget kompromittáló COPD vagy súlyos remodeling hiányában);
- kortikoszteroid (1mg/kg metylprednizonon i.v. vagy per os, szükség esetén ismételve; általában 5-7 napig adott napi 40 mg metylprednizonon elegendő; fokozatos leépítésre nincs szükség ; A evidencia), és ha nincs javulás, mérlegelendők a továbbiak;
- ipratropium bromid β_2 -agonistával együtt inhalációs oldatból gépi porlasztóval porlasztva jelentősebb légzésfunkciós javulást eredményez, mint a β_2 -agonista önmagában (B evidencia);
- subcutan terbutalin vagy i.m. adrenalin 0,2-0,3 mg; ha a roham anafilaxia részjelensége 0,5 mg;
- 2 g iv. magnézium 20 perces infúzióban (A evidencia);
- intenzív osztályra helyezés, gépi lélegeztetés mérlegelése ($pO_2 < 60$ Hgmm, $pCO_2 > 45$ Hgmm, $p < 7,3$).

Antihisztaminok, antidepresszánsok, szedatívumok, altatók alkalmazása akut asztmában ellenjavallt (csak gépi légzéstartogatás mellett megengedett). Az erélyes farmakoterápia, valamint oxigénpótlás ellenére súlyosbodó asztmás roham intenzív terápiás osztályra történő áthelyezést tehet szükségessé. A keringés-, légzésleállás, a befolyásolhatatlan respiratorikus acidózis vagy tudatzavar az invazív gépi lélegeztetés abszolút indikációi. A nem-invazív lélegeztetéssel kapcsolatosan asztmában nincs elég tapasztalat.

Akut asztmás exacerbáció kórházi kezelését követően az otthoni kezelés az alábbi:

- inhalációs rövid hatású β_2 -agonista folytatása, majd csak szükség esetén
- orális szteroid folytatása, majd leépítése
- fix kombinációban adott ICS + LABA megfontolása.

Akut asztmás állapotromlás után minden beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy rohamoldó gyógyszerét csak ritkán, szükség esetén alkalmazza. Amennyiben erre heti két alkalomnál többször szükség van, a megelőző kezelés emelése szükséges.

6. Az asztma kezelése különleges helyzetekben

6.1. Az asztma kezelése terhességben

Az asztma a terhesség alatt előforduló egyik leggyakoribb krónikus betegség, amely számos anyai és magzati szövődemény rizikófaktora. A terhesség a betegek mintegy 33%-a esetében rontja az asztmát. Az asztma terhesség alatti kezelésének irányelvei: a nem gyógyszeres kezelés egyidejű alkalmazása; minden esetleges magzatkárosító gyógyszer elhagyása; a gyógyszerek legkisebb hatékony dózisének alkalmazása; a legkisebb szérumszintet eredményező gyógyszerbeviteli út választása; célszerű a beteget a fogantatás előtt tünetmentes állapotba hozni. Új szerek bevezetését a terhesség alatt lehetőség szerint kerüljük el. Nem lehet eléggé

hangsúlyozni azonban, hogy a legfontosabb a magzati hypoxia elkerülése, aminek érdekében a leghatékonyabb, megfelelő dózisu gyógyszereket kell alkalmaznunk, mivel a szerek mellékhatásai elenyészőek a hypoxia okozta irreverzibilis károsodások veszélyéhez képest. Az asztma kezelésének előnyei a terhesség során bőven meghaladják a gyógyszeres kezelés okozta rizikókat (**A evidencia**).

Az asztma gyógyszeres kezelése a terhesség során is a betegség kontrollszintjétől függ, alapelvei lépcsős terápiás sémával írhatók le. A kilégzett levegő NO-szintje (FENO) alapján történő kezelés mellett alacsonyabb az asztma exacerbáció gyakoriság a terhesség alatt. Minden gravid beteg esetében cél a kontrollált állapot elérése és fenntartása. A 8. TÁBLÁZAT az asztma terhesség alatt történő kezelésének rövid algoritmusát tartalmazza. Az ICS-készítmények közül első választásként a budesonid vagy beclometason alkalmazása javasolt, a béta-agonista inhalációs készítmények szintén biztonságosak. A LTRA montelukast biztonságosságát alátámasztó irodalmi adatok is ismertek, azonban az asztma terhesség alatti megelőző kezelése során előnyben kell részesíteni az inhalációs készítményeket.

A légúti infekciókat a terhesség alatt is megfelelően kezelni kell és fontos az ezirányú fokozott figyelem. Akut asztma exacerbáció alatt korai SABA, oxigén, szisztémás szteroid adás javasolt a magzati hypoxia elkerülése érdekében.

Amennyiben tünetesség terhes asztmásban a vajúadás/szülés időtartama alatt alakul ki, és a terhes a szülést megelőző 48 órában nagy dózisban használ SABA rohamoldó szert, a neonatális hipoglikémia lehetősége miatt az újszülött vércukorszintjét az első 24 órában monitorozni kell.

8.TÁBLÁZAT. Az asztma terhesség alatti fenntartó/megelőző kezelésének algoritmus

Lépcső	Választandó fenntartó kezelés	Alternatív lehetőség
1	Nincs	-
2	Kisdózisú ICS	LTRA
3	Közepes dózisú ICS	Kisdózisú ICS + LABA vagy LTRA vagy teofillin
4	Közepes dózisú ICS + LABA	Közepes dózisú ICS + LTRA vagy teofillin
5	Nagy dózisú ICS + LABA	-
6	Nagy dózisú ICS + LABA + orális kortikoszteroid	-

6.2. Az asztmás beteg műtété

Az altatás és műtégi stressz fokozhatja a légúti hiperreaktivitást és mucustermelést, ezért a tartósan nagy dózisú ICS kezelést kapó, vagy az elmúlt 6 hónap során több mint 2 hétig szisztémás szteroidot szedő asztmás betegek esetében műtét előtt szisztémás kortikoszteroiddal premedikáció javasolt. Tervezett műtétekhez az asztma kontrollt a fenntartó kezeléssel optimalizálni kell. Ha megoldható, az általános anesztéziával szemben előnyben részesítendő a spinalis, epiduralis vagy helyi érzéstelenítés. A posztoperatív szakban kerülni kell a kábító fájdalomcsillapítókat. Szisztémás hatású szteroidkezelésben részesülő betegekben a műtét stressz hatására részleges mellékvesekéreg-elégtelenség alakulhat ki, ezért azokat a betegeket, akik a műtétet megelőző 6 hónapon belül több mint 2 hétig szisztémás szteroidot kaptak, a műtét idején szteroidszubsztitúcióban kell részesíteni. A szokásos adagolás a műtét napján 8 óránként 20 mg methylprednisolon, ami a műtét után 24 órával, a beteg posztoperatív állapotától függően gyorsan csökkenthető (a szteroidok ronthatják a sebgyógyulást).

6.3. Acetilszalícilsav indukálta asztma (AIA)

Felnőtt asztmás betegek körében 5-28%-ra tehető az AIA előfordulási gyakorisága, ezekben a betegekben az acetilszalícilsav illetve más nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) exacerbációt provokálnak. A szindróma gyakoribb a nem allergiás, súlyos asztmás populációban. Jellemző klinikai megjelenése, illetve a betegség természetes lefolyása: 30-40 éves korig krónikus rhinitises panaszok, amelyeket orrdugulás, profúz vizes orrfolyás, nasalis polyposis jellemez. Időközben alakul ki az acetilszalícilsav iránti túlérzékenység. Az acetilszalícilsav, illetve más ciklooxygenáz-1 (COX-1) -inhibitor bevitelét követően néhány perctől 1-2 órán belül conjunctivalis belőveltség, orrdugulás, orrfolyás, súlyos asztmás roham, ritkán légzésleállás, eszméletvesztés, sokk alakul ki.

A szindróma laboratóriumi jellemzői: perzisztáló eozinofília a vérben, a légutakban és az orrpolipokban, továbbá emelkedett a vizelet leukotrién E4 (LTE4) -tartalma. Ismert túlérzékenység esetén a betegnek kerülnie kell az acetilszalícilsavat és a COX-1-gátlókat. A COX-2-inhibitorok óvatosan próbálhatók, a bevitelt követő 1 órában orvosi felügyelet szükséges. Felnőttkorban kezdődő asztmában, olyan betegek esetében, akiknek nasalis polyposissal kísért, krónikus rhinitises panaszai is vannak, leghelyesebb elkerülni az acetilszalícilsav és a COX-

1-gátlók adását, helyettük paracetamol adható. Az AIA-ban, annak mechanizmusából adódóan, az inhalációs szteroidok mellett az antileukotriének hasznos kiegészítő gyulladáscsökkentők (**B evidencia**).

6.4. Gastrooesophagealis reflux

Asztmában az átlagpopulációhoz hasonlítva háromszor gyakrabban fordul elő gastrooesophagealis reflux betegség, amely – főleg éjszaka – ronthatja a tüneteket. Tovább ronthatja a refluxot, hogy a béta-agonisták és a teofillinek ellazítják a nyelőcsősphinctert, amit H₂-blokkolóval vagy protonpumpagátlóval szükséges kezelni, de ez nem javítja az asztmakontrollt.

6.5. Foglalkozási asztma

A foglalkozási asztma diagnózisának felállítását követően alapvető feladat a beteg foglalkozási környezetből való kiemelése; ez a kezelés alapja. A kiemelés után a foglalkozási asztma tünetei még évekig perzisztálhatnak, azonban az allergén eliminációja nélkül a súlyos asztma kialakulásának nagy a veszélye. A foglalkozási asztma további kezelése megegyezik az asztma kezelésével. A foglalkozási asztmát részletesen a „**Foglalkozási asztma irányelv**” tárgyalja.

7. ASZTMA-COPD átfedés (ASZTMA-COPD OVERLAP)

Az asztma COPD-től történő elkülönítése bizonyos esetekben problémás, különösen dohányosokban és idősebb felnőtteknél. A betegek egy része mind asztma, mind COPD klinikai jellemzőivel rendelkezik.

Az ACO (asztma-COPD „overlap” (=átfedés)) leíró kifejezés célja, hogy fenntartsa a klinikusok, kutatók és döntéshozók tudatosságát ezen betegek speciális igényei iránt, hiszen a legtöbb irányelv és a klinikai vizsgálatok kizárólag asztmás vagy kizárólag COPD-s betegekkel foglalkoznak.

Az ACO nem egy önálló betegség úgy mint az asztma vagy a COPD. Az ACO magába foglalja a légúti betegek széles csoportját (fenotípusát), kialakulásában számos lehetséges mechanizmussal.

Kiemelt fontosságú annak hangsúlyozása, hogy az ACO nem önálló betegség, ezért a korábban alkalmazott asztma-COPD-„overlap” szindróma (ACOS) kifejezés mellőzése javasolt.

A specialista centrumokat leszámítva az ACO jellemzők felállítás lépcsőzetes megközelítése javasolt, melynek elemei: a krónikus légúti betegség igazolása, az asztma, COPD és ACO szindróma szintű kategorizálása, a krónikus légúti obstrukció fennállásának igazolása spirometriával és amennyiben szükséges specialista centrumba történő továbbküldés.

Bizonyos esetekben már az első orvosi vizsgálat kapcsán felmerülhet ACO, azonban ennek igazolása részletes vizsgálatokkal javasolt, hiszen az ACO betegek klinikai kimenetele sokszor kedvezőtlenebb, mint asztma vagy COPD betegség fennállása esetén.

Az ACO evidencia alapú kezelésére vonatkozó ismeret csekély, ezen betegcsoporton végzett farmakológiai vizsgálatok hiánya miatt.

ACO betegek kezdő kezelésére vonatkozó ajánlások a klinikai hatásosság és biztonságosság figyelembe vételével a következők:

- Asztma jellemezőkkel bíró betegeknél megfelelő fenntartó kontroláló kezelés (ICS, esetleg egyéb) bevezetése javasolt, de hosszú hatású hörgőtágító monoterápia nem javasolt.
- COPD jellemezőkkel rendelkező betegeknél megfelelő tünetenyhítő kezelés javasolt hörgőtágítókkal melyek kombinálhatók ICS-sel, de ICS monoterápia nem javasolt.
- ACO betegeknél tüneteknek megfelelő kis-közepes dózisú ICS javasolt, melyhez LABA és/vagy LAMA kezelés adható. Asztmás tünetek túlsúlya esetén LABA monoterápia kerülendő
- Krónikus légúti szűkülettel járó valamennyi beteg egyéb klinikai problémáját is kezelni kell: dohány dependencia tanácsadás és kezelés, megfelelő fizikai aktivitás és a társbetegségek kezelése.

Az ACO fenti megállapításai konszenzuson alapulnak, és a klinikusoknak nyújtanak ajánlást, illetve célja, hogy stimulálja a további vizsgálatokat a betegek jellemzői, háttérben álló patophysiológiai eltérések és kezelés tekintetében e gyakori klinikai probléma esetén. A 9. táblázat összegzi a javasolt vizsgálatokat és kezelést ACO esetén.

9. TÁBLÁZAT: Az asztma-COPD átfedés diagnosztikája és terápiája.

I. Lépés		Krónikus légúti betegség igazolható	
	↓ Igen ↓	↓ Nem	→ Egyéb betegség
II. Lépés		Szindróma szintű megközelítés felnőttekben	
		1. asztma és COPD klinikai jellemzőinek felvétele 2. asztma és COPD klinikai jellemzők összegzése	
Jellemző tulajdonság fennállása		ASZTMA	COPD
Kor		<input type="checkbox"/> kezdet 20 éves életkor előtt	<input type="checkbox"/> kezdet 40 éves életkor után
Tünetek jellemzői		<input type="checkbox"/> variábilis percek/órák/napok <input type="checkbox"/> éjszakai és hajnali rosszabbodások <input type="checkbox"/> jellemző triggererek: terhelés, emóciók, allergének, légszennyezés stb.	<input type="checkbox"/> kezelés ellenére perzisztáló tünetek <input type="checkbox"/> jobb és rosszabb napok, de napi tünetek, terhelési dypnoe <input type="checkbox"/> krónikus köhögés és köpet, mely általában megelőzi a dypnoe súlyosbodását
Légzésfunkció		<input type="checkbox"/> légúti variabilitás igazolható (légzésfunkciós vizsgálatok vagy PEF adatok alapján) <input type="checkbox"/> normál	<input type="checkbox"/> perzisztens légúti áramlás-csökkenés (post BD FEV1/FVC<70%) <input type="checkbox"/> légúti obstrukció igazolható
Légzésfunkció tünetesegény időszakban Kórelőzmény és családi anamnézis		<input type="checkbox"/> korábbi orvosi asztma diagnózis <input type="checkbox"/> családi asztma vagy allergiás anamnézis	<input type="checkbox"/> korábbi orvosi COPD, krónikus bronchitis vagy emphysema diagnózis <input type="checkbox"/> jelentős rizikófaktor expozíció: dohányzás vagy biomassza <input type="checkbox"/> lassú, folyamatos romás <input type="checkbox"/> gyors hatású hörgőtágítók csak rövid ideig adnak enyhülést
Lefolyás		<input type="checkbox"/> nincs folyamatos tüneti romlás, inkább jellemző a tünetek szezonális vagy évente változó intenzitású variabilitása <input type="checkbox"/> spontán vagy gyors hatású hörgőtágítóra, illetve hetekig alkalmazott ICS-re jelentősen javul	<input type="checkbox"/> hyperinfláció jelei
Mellkasi Röntgen		<input type="checkbox"/> normál	<input type="checkbox"/> hyperinfláció jelei

A kérdések elsődlegesen asztma és COPD elkülönítésében segítenek, amennyiben 3 vagy több pozitív válasz adódik az adott csoportra. Mindkét betegségre közel azonos pozitív válasz esetén merül fel ACO. A fentiek alapján lehet az alábbi táblázat szerint a klinikai diagnózisokat összegezni és a diagnózis bizonyosságát megítélni.

DIAGNÓZIS	Asztma	Asztma néhány jellemzője	Mindkettő jellemzői	COPD néhány jellemzői	COPD
DIAGNÓZIS BIZONYOSSÁGA	Asztma	Lehetséges asztma	Lehet ACO	Lehetséges COPD	COPD

III. Lépés Légzésfunkció	Jelentős reverzibilitás vagy variábilis légúti obstrukció egyéb módon történő igazolása				
IV. Lépés Kezdeti kezelés	Asztma kezelés Tilos monoLABA	Asztma kezelés Tilos monoLABA	ICS kiegészítés sz.e. LABA +/- LAMA	COPD kezelés	COPD kezelés
V. Lépés Specialista konzílium	<ul style="list-style-type: none"> • Perzisztáló tünetek és/vagy exacerbációk a kezelés ellenére • Diagnózis bizonytalanság (pl. pulmonális hipertónia, kardiovasculáris betegség, egyéb légzőszervi ok) • Asztma vagy COPD gyanúja atípusos klinikai tünetekkel vagy jelekkel (pl. haemoptoe, fogyás, éjszakai izzadás, bronchiectasia jelei vagy egyéb strukturális tüdőbetegség) • Kevés asztma vagy COPD jellemző • Társbetegségek jelenléte • Egyéb GINA vagy GOLD irányelvben javasolt esetben 				

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

- tüdőgyógyász szakorvos: az asztma diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése, gondozása, akut súlyos asztma ellátása;
- tüdőgyógyász-allergológus szakorvos: az asztma diagnosztizálása, kezelése - beleértve az allergén specifikus immunterápiát – és gondozása, akut súlyos asztma ellátása;
- háziorvos: az asztma gondozása a tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos írásos utasítása alapján (a nem- vagy részlegesen kontrollált asztma kiszűrése, az inhalációs eszközhasználat ellenőrzése, gyógyszerekkel/vénnyel való ellátás, ill. a gyógyszerek használatának ösztönzése) és az abban megjelölt határidőig (maximum 6 hónap);
- intenzív terápiás és oxiológus szakorvos: az akut súlyos asztma ellátása;
- klinikai pszichológia és pszichiátria: az asztma lefolyását és kezelést befolyásoló pszichológiai probléma és/vagy mentális zavar fennállása esetén klinikai pszichológiai vagy pszichiátriai konzílium és/vagy kezelés javasolt.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A légzésfunkciós vizsgálatok külön szempontjai

A légzésfunkciós vizsgálatok elvégzése két módon történhet: spirometriával vagy teljes test-pletizmográfiával. A két módszer egyenértékű, de egyikük elvégzése nélkülözhetetlen az asztma diagnózisának felállításához. A légutak kaliberingszűrésének igazolásához a kilégzési csúcsáramláserkékek otthoni monitorozása szükséges (a forgalomban kapható számos bevizsgált hordozható csúcsáramlásmérővel).

Magának a légzésfunkciós vizsgálatnak a kivitelezését nemzetközi protokoll szabályozza, a vizsgálatot erre kiképzett szakasszisztens végzi a Miller és munkatársai által részletezett módon (5). A spirometria jól reprodukálható vizsgálat, de függ a beteg együttműködésétől és erejétől, ezért 3 egymást követő mérésből a legjobb FEV₁-értéket kell figyelembe venni.

A légzésfunkciós vizsgálatok mindegyikének értelmezése és az asztma diagnózisának felállítása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos kompetenciája.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az asztma és atópia kialakulásának a prevenciója. Sajnos, hatékony prevenciók módszerei asztmában nem ismertek, kizárólag az anya dohányzásáról igazolódott, hogy elhagyása a terhesség idején, illetve a szülés után preventív hatású az asztma kialakulására. Az immunterápia hatékonyságának igazolása asztmában további vizsgálatokat igényel.

Az asztma tüneteinek és exacerbációjának a megelőzése. Az asztma exacerbációját specifikus (allergének) és nem specifikus ágensek (vírusinfekciók, légszennyezők, gyógyszerek stb.) okozhatják, amelyeknek kerülése, megelőzése, illetve eliminálása a beteg környezetéből javíthatja az asztmakontrollt és csökkentheti a gyógyszeres szükségletet. Tekintve azonban, hogy a legtöbb beteg esetében a tünetekért olyan tényezők felelősek, amelyek jelenléte a környezetben ubiquitár, a mindennapi életben nem vagy nehezen kerülhetők el. A dohányzásról való leszokás előnyös lehet.

A megelőző gyógyszeres kezelés hatására asztmában mérséklődik a gyulladás, csökken a légutak érzékenysége ezekre az ágensekre. Ezért fontos a megfelelő adherencia, a beteg által rendszeresen, az előírtak megfelelő fenntartó gyógyszerelés.

Az asztma kezelésében a legtöbb fenntartó gyógyszer *inhaláció útján* kerül a betegség színterére. Erre nagyon sok tekintetben különböző inhalációs eszközök állnak rendelkezésre. A kezelés sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától, és a beteg által történő helyes alkalmazásától. Az egyes belégzők között – még az azonos csoporton belül is –, jelentős különbségek vannak a készülékek technikai felépítése, a kibocsátott gyógyszer szemcsenagysága, méreteloszlása között, a készülék alkalmazásának egyszerűsége, illetve a készülék által kibocsátott gyógyszer tüdőbe jutó hányadának (tüdőbeli depozíciójának) mértéke (így a szükséges dózis) között. Fontos, hogy a beteg olyan inhalációs eszközt kapjon kezelőorvosától, amely helyes használatát jól ismeri.

1.4. Egyéb feltételek

-

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegek részére: Cselekvési terv / akcióterv asztmásoknak

Állandó adagban fenntartó ICS vagy ICS+LABA kezelést kapó asztmás betegek:

Ezt kell tennem hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	Súlyosbodik az asztmám, ha ezeket tapasztalom:	Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:
<p>Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem:</p> <p>A megelőző inhalálóm (Neve/színe):</p> <p>A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)</p> <p>Reggel puffot fújok be és este puffot fújok be.</p>	<p>A tüneteim visszatérnek (zihálás, szorító mellkas, fulladás, köhögés)</p> <p>Felébredek éjszaka</p> <p>A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás)</p> <p>Az enyhítő inhalálóm -szer, vagy többször használok egy héten</p> <p>A PEF fújás értékem -re esett vissza</p>	<ul style="list-style-type: none"> A tünetenyhítő inhalálóm nem segít, vagy gyakrabban kell használnom mint 4 óránként. Nehezemre esik sétálni vagy beszélni Nehezen lélegzem, fulladok Sokat zihálok vagy nagyon szorít a mellkasom vagy sokat köhögök A PEF fújásom alatt van
<p>A tünetenyhítő inhalálóm (Neve/ színe):.....</p> <p>Csak akkor használok a tünetenyhítő inhalálóm, ha szükséges</p> <p>Az enyhítő inhalálómmal puffot fújok be, ha ezek közül bármelyik megtörténik:</p> <p>Zihálók</p> <p>Fulladok</p> <p>Szorít/nyom a mellkasom</p> <p>Nehezemre esik a légzés</p> <p>Köhögök</p>	<p>Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:</p> <p>1 Ha nem használtam a megelőző inhalálóm, kezdem ismét rendszeresen használni, vagy: Emeljem a megelőző inhalálóm -szer naponta, amíg a tüneteim elmúlnak és a PEF fújásom ismét a megszokott lesz</p> <p>Használok a tünetenyhítő inhalálóm amikor szükséges (egészen 2 fújásig 4 óránként)</p> <p>Ha nem javulnak a tüneteim 48 órán belül sürgősen keressem fel a tüdőgyógyász szakorvosomat.</p>	<p>Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!</p> <p>1 Üljön egyenesen – ne fektüdjön le. Próbáljon nyugodt maradni.</p> <p>2 Fújjon be a tünetenyhítő inhalálóval minden 30-60. másodpercben maximum 10 fújásig</p> <p>3A Ha bármikor rosszabbul érzi magát a tünetenyhítő inhalálót használva, vagy ha 10 fújás után sem érzi jobban magát</p> <p>Hívja azonnal a mentőket (112)</p> <p>Ha mentő 15 percen belül nem érkezik meg ismétlje a 2 lépést</p>
<p>Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra:.....</p> <p>Ezzel a napi rutinnal azt a célt tűzöm ki és várom el, hogy tünetmentes legyek. Ha legalább 3 / 6 hónapig nem lesz semmilyen tünetem, vagy nem kell a tünetenyhítő inhalálóm használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, lehet-e csökkenteni az adagjukat.</p>	<p>2 Ha Medrol/Metypred tablettákat (szteroid tablettákat) kaptam otthonra: Azonnal vegyek be 40 mg Medrol/Metypred tablettát (ami 2 és fél 16 mg-os tableta) és ismétljem minden reggel 5 napig. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használok tovább a megelőző gyógyszeremet. Minden egyéb esetben felkeresem tüdőgyógyászomat.</p>	<p>3B Ha jobban érzi magát: sürgősen keresse fel a tüdőgyógyászt vagy sürgősségi osztályt</p> <p>Ha összességében jobban érzi magát, és megbeszéltem az azt napi tüdőgyógyászati kontrollt, ellenőrizze, hogy van-e vészhelyzeti Medrol/Metypred tablettája</p> <p>Ha igen, a tüdőgyógyász utasításának megfelelően kezdje el a szedését</p>
<p><i>Az allergiás embereknek fokozottan vigyázniuk kell, mert az asztmás állapotromlások („asztmás roham”) sokkal súlyosabbak lehetnek.</i></p>	<p>Fontos, hogy értesítse tüdőgyógyászát, ha 48 órán belül nem javultnak a tünete, vagy ha egy éven belül már a második alkalommal kell a fenti eszközökkel az asztmáját kezelni.</p>	<p>FONTOS! Ez az asztmás roham információ nem a Symbicort/Foster/Bufomix megelőző és tünetenyhítő (un. SMART/MART) kezelésben részesülő asztmás személyeknek készült. Ha megelőző gyógyszerét használja tünetenyhítésre is, akkor ennek a sémának megfelelő</p>

Symbicort/Foster/Bufomix megelőző és tünetenyhítő (un. SMART/MART) kezelésben részesülő asztmás betegeknek:

Ezt kell tennem hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	Súlyosodik az asztmám, ha ezeket tapasztalom:	Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:
<p>Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem:</p> <p>A megelőző inhalálóm neve: Symbicort: 160/4.5 ug Bufomix: 160/4.5 ug Foster: 100/6 ug</p> <p>A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)</p> <p>Reggel puffot fújok be és este puffot fújok be.</p>	<p>A tüneteim visszatérnek (zihálás, szorító mellkas, fulladás, köhögés) Felébredek éjszaka A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás) Ha a megelőző inhalációs gyógyszeremet -szer vagy többször használok tünetnehívóként egy héten A PEF fújás értékem értékre esett vissza</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A megelőzésre és rohamoldásra is használt inhalálóm nem segít. • Nehezemre esik sétálni vagy beszélni • Nehezen lélegzem, fulladok • Sokat zihálok vagy nagyon szorít a mellkasom vagy sokat köhögök • A PEF fújásom alatt van
<p>Tünetenyhítőként a megelőző (Symbicort / Foster / Bufomix) inhalációs gyógyszeremből <i>további 1-2 puffot</i> fújok be 4-6 óránként, ha a tüneteim ezt szükségessé teszik, és az alábbiak közül a következőket tapasztalom:</p> <p>Zihálók Fulladok Szorít/nyom a mellkasom Nehezemre esik a légzés Köhögök Inhaláló gyógyszeremet mindig magamnál tartom!</p>	<p>Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:</p> <p>1 Ha nem használtam a megelőző inhalálót, kezdjem ismét rendszeresen használni, vagy Emeljem a megelőző inhalálót -szer naponta, amíg a tüneteim elmúlnak és a PEF fújásom ismét a szokásos lesz Használjam a megelőző inhalálóm további 1 puffonként, tünetenyhítőként amikor szükséges, Symbicort illetve Bufomix használatakor maximum 12, Foster használatakor maximum 8 belégzésig naponta. Ha nem javulnak a tüneteim, 48 órán belül sürgősen keressem fel a tüdőgyógyász szakorvosomat.</p> <p>2 Ha Medrol tablettákat (szteroid tablettákat) kaptam otthonra:</p>	<p>Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!</p> <p>1 Üljön egyenesen – ne feküdjön le. Próbáljon nyugodt maradni. 2 Fújjon be rohamoldóként plusz 1 puffot a megelőzésre is használt inhalációs gyógyszeréből! Amennyiben nincs javulás, ismétlje ezt meg 1-3 perc múlva (Symbicort illetve Bufomix belégzőnél egy alkalommal maximum 6 puffig, Foster esetében maximum 8 puffig). Ha rohamoldóként használt megelőző gyógyszerem nem érhető el, csak egyéb tünetenyhítő inhaláló szer (Ventolin/Buventol/Berodual): Fújjon be a tünetenyhítő inhalálójával minden 30-60 másodpercben, maximum 10 fújásig</p>
<p>Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra:.....</p> <p>Ezzel a napi rutinnal azt a célt tűzöm ki és várom el, hogy tünetmentes legyek. Ha legalább 3 / 6 hónapig nem lesz semmilyen tünetem, vagy nem kell a tünetenyhítő inhalálót használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, lehet-e csökkenteni az adagjukat.</p>	<p>Azonnal vegyek be 40 mg Medrol/Metypred tablettát (ami 2 és fél 16 mg-os tablettá) és ismétljem minden reggel 5 napig. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használok tovább a megelőző gyógyszeremet. Minden egyéb esetben felkeresem tüdőgyógyászomat.</p>	<p>3A Ha bármikor rosszabbul érzi magát az inhalálót használva, vagy a befújások után sem érzi magát jobban Hívja azonnal a mentőket (112) Ha mentő 15 percen belül nem érkezik meg, ismétlje a 2 lépést</p> <p>3B Ha jobban érzi magát: sürgősen keresse fel a tüdőgyógyászat vagy a sürgősségi osztályt</p> <p>Ha összességében jobban érzi magát, és megbeszéltem az aznapi tüdőgyógyászati kontrollt, ellenőrizze, hogy van-e vészhelyzeti Medrol/Metypred tablettája</p>

- 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok
- 2.3. Táblázatok
- 2.4. Algoritmusok
- 2.5. Egyéb dokumentumok

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

Mutatók:

1. Azon betegek arányának alakulása, akiknél a jelen irányelv szerinti diagnosztikus és terápiás lépések maradéktalanul megvalósulnak.
2. Az elvégzett spirometriák száma asztma miatt/ellátó/hó.
3. Az asztmaexacerbációk száma (J45 alapbetegség mellett respiratorikus okból történő sürgősségi felvételek száma)/ellátó/hó.
4. A sürgősségi vizitek száma asztmaexacerbációk ellátása miatt (J45)/ellátó/hó
5. Az asztma miatt hospitalizált betegek száma/ellátó/hó.
6. A kontrollált asztmanapok száma/beteg/hó.
7. Az asztma miatti táppénzes napok száma/hó.

4. Az ajánlások terjesztésének terve

Az irányelv tartalmának oktatása:

- az orvosképzésben, illetve a pulmonológus, klinikai immunológus-allergológus, háziorvos, és oxiológus szakképzésben;
- orvostovábbképző szakképzéseken: kötelező szinten tartó tanfolyamok pulmonológia, klinikai immunológia és allergológia, háziorvostan, oxiológia, foglalkozás-egészségügy, intenzív terápia szakterületen dolgozó orvosoknak
- a szakápolók képzésében és továbbképzésében;
- helyi képzéseken való tájékoztatás (osztályon, illetve klinikai tudományos referálók) ösztönzése;
- orvostudományi kongresszusokon.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességének lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A frissítés megkezdésére a Tüdőgyógyászat Tagozat aktuális irányelvfelkészítő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket. Mivel a jelenlegi irányelv a GINA irányelv adaptációja, amelyet évente felülvizsgálunk és frissítünk, ezen források változását a fejlesztőcsoport kapcsolattartója követi, és változás esetén a változásokat összegyűjtve a fejlesztőcsoportnak prezentálja, amely konszenzus alapján eldönti, hogy szükséges-e bármilyen mértékű hivatalos változtatás kezdeményezése. A változtatás mértékéről a fejlesztőcsoport konszenzus alapján dönt.

IX. IRODALOM

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 és 2018. www.ginasthma.org
2. Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyért Felelős Államtitkárság. Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban (00819 irányelv; 2015-2018).
3. Korányi Bulletin, 2017. www.koranyi.hu. Elérés: 2018. 02. 07.
4. Tamási Lilla, Balikó Zoltán, Horváth Ildikó, Kovács Gábor, Losonczy György, Müller Veronika, Somfay Attila, Szilasi Mária. Az asztma kezelése felnőttkorban 2016. Medicina Thoracalis 69. évfolyam 327-342.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.
6. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; and the Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, Gauvreau G, Hall GL, Hallstrand TS, Horvath I, de Jongh FHC, Joos G, Kaminsky DA, Laube BL, Leuppi JD, Sterk PJ. [ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests](#). Eur Respir J. 2017;49(5). pii: 1601526
7. Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, Almasri J, Mohammed K, Larrea-Mantilla L, Farah W, Daraz L, Barrionuevo P, Gunjal S, Prokop LJ, Murad MH. [The Clinical Utility of Fractional](#)

- [Exhaled Nitric Oxide \(FeNO\) in Asthma Management \[Internet\]](#). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Dec
8. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8):912-30.
 9. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. [An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels \(FENO\) for clinical applications](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15.
 10. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin AC, Amann A, Antus B, Baraldi E, Bikov A, Boots AW, Bos LD, Brinkman P, Bucca C, Carpagnano GE, Corradi M, Cristescu S, de Jongste JC, Dinh-Xuan AT, Dompeling E, Fens N, Fowler S, Hohlfeld JM, Holz O, Jöbsis Q, Van De Kant K, Knobel HH, Kostikas K, Lehtimäki L, Lundberg J, Montuschi P, Van Muylem A, Pennazza G, Reinhold P, Ricciardolo FLM, Rosias P, Santonico M, van der Schee MP, van Schooten FJ, Spanevello A, Tonia T, Vink TJ. [A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease](#). *Eur Respir J*. 2017;49(4).
 11. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. [What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies](#). *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.
 12. Müller V, Tamási L, Somfay A, Kovács G, Losonczy Gy. Az eltérő inhalációs eszközből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. *Medicina Th* 2012; 65(5): 329-335.
 13. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J* 2013 Oct 17.
 14. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvald J, Bleecker ER, Andersen L, Jacques L, Frith L, Lim J, Woodcock A. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2013 Nov 19. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203600.
 15. Reviflut Axahaler Alkalmazási Előirat (www.ogyi.hu)
 16. ReviX Axahaler Alkalmazási Előirat (www.ogyi.hu)
 17. Fasenna (benralizumab) Summary of Product Characteristics. European Medicine Agency, 2017.
 18. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 21;9:CD010834
 19. Sabacomb adagolószelepes aeroszol Alkalmazási Előirat (www.ogyi.hu)
 20. Csoma Zs és mtsai. A súlyos asztma hazai előfordulása és klinikai fenotipizálása. *Med Thor* 2011;64:299-311.
 21. Csoma Zs. Súlyos asztma definíciója, diagnózisa és kezelése *Medicina Thoracalis* 2017; 70 (1): 2-24.
 22. Tamási L, Müller V, Somfay A, Losonczy Gy, Szilasi M, Horváth I, Kovács G. A felnőtt súlyos asztmás betegek ellátásának gyakorlatszempontról összefoglalója Magyarországon. *Medicina Thoracalis*, 2017; 70 (4):
 23. Thomas M, McKinley RK, Mellor S, et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:55-61.
 24. Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax* 1990;45:345-51.
 25. Urrutia I, Aguirre U, Pascual S, Esteban C, Ballaz A, Arrizubieta I, Larrea I. Impact of anxiety and depression on disease control and quality of life in asthma patients. *J Asthma*. 2012 49(2):201-8.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. A fejlesztés módszerének leírása és kapcsolódó dokumentumok

Az irányelv a GINA nemzetközi irányelv hazai adaptációja. A GINA irányelvből átvett, magyarra fordított szöveg és állítások mögött külön referenciamegjelölés nem szerepel. A GINA által nem tartalmazott ajánlások mögött a konkrét forrás megjelölésre került, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalomjegyzék fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

2. Fejlesztőcsoport megalakulása, folyamat, és feladatok dokumentálása

A fejlesztőcsoport szakmai ülésére az asztma felnőttkori diagnosztikáját, terápiáját és orvosi gondozását érintő irányelv fejlesztéséhez csatlakozni kívánó valamennyi szakma meghívást kapott. Az egészségügyi szakmai

irányelv a már lejárt „Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban” klinikai egészségügyi szakmai irányelv aktualizált verziója.

A társ szerzők többszöri konzultációk és közös, illetve egyéni munka segítségével újították meg a jelen hazai GINA-adaptációt az asztma diagnosztikája, kezelése és orvosi gondozása témájában. A jelen szöveget minden felsorolt tagozat, amely társ szerzőként az adaptációban részt vett vagy véleményezőként szerepelt, elfogadta.

3. Irodalomkeresés, szelekció

A részt vevő szakértők megegyeztek abban, hogy a hazánkban már egy évtizede a klinikai gyakorlatot meghatározó, a korábbi irányelv alapját képező és a pulmonológus szakorvosképzés törzsanyagát képező nemzetközi GINA ajánlás kerül magyar adaptációra – figyelembe véve a helyi viszonyokat, illetve – ahol szükséges – további ajánlásokkal kiegészítve (ezek esetében azonban a forrásnak az adott állítás mögött szerepelni kell). Minden egyéb állítás a GINA irányelvből származik.

A nemzetközileg elismert irányelvfejlesztő társaságok azonos hatókörű EBM irányelveit azért nem vette figyelembe a fejlesztőcsoport, mert hazánkban az asztmás betegek diagnosztikája, terápiája, orvosi gondozása egy évtized óta a GINA ajánlás alapján történik. Ez az ajánlás áll legközelebb a mindennapi gyakorlati betegellátáshoz, ez implementálható legkönnyebben a klinikumba, és ez volt az eddigi oktatót és számon kért hazai asztmaajánlások alapja is.

A világ legtöbb országa a GINA ajánlás alapján készíti el saját nemzeti irányelvét. A fentiek miatt egyéb adatbázisok kutatására, további nemzetközi vagy nemzeti irányelvek adaptációjára nem került sor. A GINA tudományos tanács által évente áttekintett publikációk száma 500 feletti.

4. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”)

Az adaptált GINA irányelv nem alkalmaz ajánlás-rangsorolást, csak a bizonyítékok szintjének jelölését, amit úgy indokolnak, hogy nem lehet az egész világra egységesen érvényes ajánláserősséget meghatározni, hiszen az az adott egészségügyi ellátórendszer és betegpopuláció preferenciáján alapul, ami területenként, országonként más és más.

A fejlesztőcsoport döntése alapján nem alkalmaztak külön rangsorolási jelölést az ajánlások erősségére az irányelv adaptálása során.

A felhasznált eredeti tanulmányok nem kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét.

A fejlesztők úgy ítélték meg, hogy a GINA irányelv ajánlásai a magyar ellátórendszerben változtatás nélkül megvalósíthatók. Az ajánlások szövegében a megfogalmazás módja (pl. kell, javasolt, lehet, nem javasolt) tükrözi a fejlesztők véleményét a magyar ellátói környezetben való alkalmazhatóságról, amely megegyezik a forrásirányelv megfogalmazásával.

5. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezet irányelvének ajánlásait és direktíváinak megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra.

Az ajánlások gyakorlati megvalósításának kötelezettségi szintjét az ajánlások szóhasználatával fejeztük ki, mely a nemzetközi gyakorlatban egyre hangsúlyosabb tendenciát követi.

A fejlesztőcsoport vezetője a nemzetközi ajánlások hazai átvételének módjára vonatkozóan elkészített kéziratot a fejlesztőcsoport tagjainak megküldte, akik ajánlónként elfogadták a tervezetet. Az ellátás feltételeire vonatkozó ajánlások esetében szóbeli egyeztetés történt, amelynek alapján az érintett ajánlások alkalmazási feltételei pontosításra kerültek.

6. Véleményezés módszere és dokumentációja

Az ellátásban érintett szakmai kollégiumi tagozatoknak a tervezet eljuttatásra került. A visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítettük, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételt elküldtük véleményeztetésre. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek, az elutasított módosításokat a csoport szakmai indoklással utasította el. Az egyeztetés a véleményező tagozatokkal több alkalommal megtörtént, a teljes konszenzus eléréséig.

7. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja

Független szakmai szakértő nem véleményezte az irányelvet. Módszertani értékelésre a nemzetközi gyakorlatban elfogadott AGREE II (<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/>) értékelési rendszert alkalmazták a

módszertani szakértők, mely a szakmai irányelvek bizonyítékokon alapuló módszertanának megfelelőségét vizsgálja. A módszertani szempontoknak való megfelelést alapvetően a fejlesztési folyamat leírásának pótlásával teljesítette a fejlesztőcsoport.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegek részére: Cselekvési terv asztmásoknak

A betegoktatás része és a szakmai ajánlások „A” evidenciaként ismerik el a betegre szabott írásos cselekvési terv hatékonyságát. Ebben a kezelőorvos, ismerve a gondozott beteg exacerbációt kiváltó ágenseit, az exacerbációk lefolyását és súlyosságát, javaslatot adhat az állapotromlás beteg által megkezdhető, személyre szabott gyógyszeres kezelésére. A GINA ajánlás az alábbiakat javasolja megjelölni a beteg cselekvési tervébe:

- rendszeres kezelés és rohamoldó kezelés gyógyszerei, adagokkal;
- az asztmakontroll meghatározása az alábbi tünetek alapján (igen/nem): nappali tünetek gyakrabban, mint heti kétszer, fizikai aktivitásbeli korlátozottság, éjszakai ébredések asztma miatt, rohamoldó gyógyszeres szükséglet gyakrabban, mint heti kétszer;
- esetleg otthoni csúcsáramlás-ellenőrzés;
- az asztma fenntartó kezelése emelésének vagy csökkentésének módja (amennyiben a betegnek nincs módja a szakellátáshoz fordulni);
- a sürgős orvosi ellátás szükségességének okai:
 - a beszédet is nehezítő nehézlégzés;
 - súlyos asztmás panaszok és ijedtség;
 - rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet gyakrabban, mint 4 óránként;
- fenntartó kezelését folytassa az orvosi ellátásig;
- szteroid tabletta otthoni alkalmazásának megengedett adagja;
- sürgős orvosi ellátás helyszíne, telefonszáma, elérhetősége.

Előnyös lehet a „cselekvési terv asztmásoknak” dokumentum szakellátás általi rendszeres kiadása, a betegek együttműködését, önellátásának az alapellátás szintjén történő támogatását segítő szakellátási ajánlások megfogalmazása (ld. VIII fejezet, 2.1 pont). A beteg vagy a hozzá legközelebb álló házi orvos ellátása csúcsáramlás-mérővel segítheti a megfelelő asztma kontroll elérését.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

-

1.3. Táblázatok

1. TÁBLÁZAT. Az asztma kontrollszintje, illetve a fokozott jövőbeli rizikót jelentő tényezők
2. TÁBLÁZAT. Az asztma exacerbációjának súlyossági fokozatai
3. TÁBLÁZAT. Az asztma kialakulását befolyásoló és az asztma tüneteit súlyosbító, illetve provokáló tényezők
4. TÁBLÁZAT. Az inhalációs szteroidok becsült ekvivalens napi adagjai felnőttek számára [1, 6, 7, 8]
5. TÁBLÁZAT. A szenzitív betegek esetében az asztma állapotromlásához vezető rizikótényezők
6. TÁBLÁZAT. Az asztma terhesség alatti fenntartó/megelőző kezelésének algoritmus

1.4. Algoritmusok

1. ÁBRA. Az asztma diagnosztikájának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmus
2. ÁBRA. Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmus
3. ÁBRA. Az asztma diagnosztikájának felállítása
4. ÁBRA. Az asztma kontrollszinten alapuló kezelési stratégiája felnőttek esetében
5. ÁBRA. Az asztma rendszeres fenntartó/megelőző kezelésének gyógyszerei
6. ÁBRA. Az asztma akut állapotromlásának kórházi kezelése

1.5. Egyéb dokumentumok:

-