

Asthma bronchiale és krónikus obstruktív tüdőbetegség együttes megjelenése

Müller Veronika dr. ■ Gálffy Gabriella dr. ■ Tamási Lilla dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az asthma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség a légutak gyulladásával járó leggyakoribb tüdőbetegségek. A nemzetközi és hazai irányelvek jól meghatározzák a két betegség jellemzőit, diagnosztikáját és terápiáját. Mégis, a klinikai gyakorlatban mind gyakrabban észlelhető a két kórforma együttes megjelenése, átfedése. Ez a betegcsoport soha nem kerül az irányelvek alapjául szolgáló nagy, multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmányokba, ezért az asthma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség együttes megjelenésének diagnosztikájára és főleg kezelésére nem találunk útmutatást. Jelen összefoglaló áttekinti az asthma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség együttes megjelenésének klinikai jellemzőit, valamint a mindennapi pulmonológiai gyakorlatban is alkalmazható példákat foglal össze. Orv. Hetil., 2011, 152, 114–118.

Kulcsszavak: asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap

Asthma bronchiale and chronic obstructive pulmonary disease are the most prevalent lung diseases characterized by inflammation of the airways. International and Hungarian guidelines provide proper definitions for clinical symptoms, diagnostics and therapy of both diseases. However, in everyday clinical practice, overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease has become more frequent. As guidelines are mainly based on large, multicenter, randomized, controlled trials that exclude overlap patients, there is a lack of diagnostic and especially therapeutic strategies for these patients. This review summarizes clinical characteristics of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap, and provides daily practical examples for its management. Orv. Hetil., 2011, 152, 114–118.

Keywords: asthma bronchiale, chronic obstructive pulmonary disease

(Beérkezett: 2010. november 30.; elfogadva: 2010. december 13.)

A Családorvosi gyakorlat rovatunk gondozójának ajánlása

A háziiorvosi gyakorlatban a légzőszervi betegek komoly megjelenési arányt képviselnek. Leggyakrabban és legtöbbször banális és akut tünetekkel jelentkeznek. Ezeknek a betegeknek az ellátása nem okoz nagy problémát. Annál inkább az idült tüdőbetegeké, akiknek egy akut megbetegedés nagyobb fenyegetést jelent.

Problémát jelent az is, hogy az obstruktív tüdőmegbetegedések nomenklatúrája az utóbbi évtizedekben változott, és az idősebb háziiorvosok számára még az *asthma* jelenti a legfontosabb, néha az általuk ismert egyedüli kórképet.

Az *asthma bronchiale* definíciója szerint reverzibilis, inkább a gyulladással járó tünetek által jellemzett és gyakran már fiatal korban elkezdődő betegség, amelynek kezelése több egymásra épülő lépcsőn alapul. A változatosan kialakuló tünetek miatt a pulmonológiai terminusok sem mindig a kezelésről, hanem gyakran a menedzseléséről szólnak. A terápiás eszköztár az utóbbi évtizedben jelentősen bővült, a betegek számára egyszerűbb és sokkal hatékonyabb lett, lehetőséget ad a lépcsőzetes tünetek miatti lépcsőzetes kezelésre. Nagy előrelépést jelentett a *sprayk, discsek és turbóhalerek* megjelenése, amelyeket az aktuális panaszok szerint tudnak a betegek alkalmazni. A családorvosok ma már ritkán kényszerülnek vénás hörgőtágítók adására.

A nálunk is meghonosodott angol nyelvű terminológia (*chronic obstructive pulmonary disease*) idült obstruktív tüdőmegbetegedésnek tartja a ritkán reverzibilis, gyakrabban progresszív kórképet, amely már a felnőttkorban, jellemzően több évtizedes dohányzás után kezdődik. Ha a beteg ezen a szenvedélyén nem változtat, a progresszió minden terápia ellenére megállíthatatlan.

Magyarországon mindkét kórképben a gyógyszeres terápia beállítását és a betegek légzésfunkciójának ellenőrzését jellemzően a tüdőgondozói hálózatban végzik, ami nagy segítség a háziorvosoknak.

A háziorvosi gyakorlatban azonban a két betegség nem különül el látványosan, hiszen tüneteik nagyfokban hasonlóak és a jellemzően tüneti terápiaként alkalmazható gyógyszerek is részben azonosak. A tüdőgyógyászok rendelésein megjelenőknél is igen gyakori a COPD és az asthma tüneteinek közötti átfedés (*overlap*). Ilyenkor az evidenciák helyett a kezelőorvos tapasztalataira alapítja a terápia beállítását. Ezekről az átfedésekről szól a következő közlemény.

A közelgő influenzaszegzonban nagyon fontos mindkét betegségcsoportban az influenza elleni védőoltás felajánlása, sőt, a háziorvos rábeszélése a pneumonia elleni védőoltásra is legalább 3 évente.

Rurik Imre dr.

Rövidítések

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC = erőltetett vitálkapacitás; GINA = Global Initiative for Asthma; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS = inhalációs kortikoszteroid; LABA = inhalációs hosszú hatású béta-agonista; LTRA = leukotriénreceptor-antagonista; SR teofillin = lassú felszívódású teofillin

Az *asthma bronchiale* általában reverzibilis obstruktív ventilációs zavarral, légúti gyulladással, nyálkahártya-ödémával és bronchialis hiperreaktivitással járó krónikus tüdőbetegség. Gyakrabban jellemzi a fiatalkori kezdet. Vezető tünete a rohamokban jelentkező nehézlégzés, köhögés, mellkasi nyomásérzés, a tüdő felett hallható sí-

polás és bűgás. A tünetek hátterében a döntően kisméretű (<2 mm átmérőjű) légutakat érintő kontrollálatlan, általában eozinofil sejt gyulladási folyamat áll [1].

Az asthma terápiás lépcsőit az 1. táblázat foglalja magában [1]. A fenntartó, rendszeresen adott terápia célja a tünetek optimális kontrollja, közel fiziológiás légzésfunkció és teljes tünetmentesség elérése (úgynevezett kontrollált állapot). Amennyiben a beteg hetente több mint kétszer nappali tüneteket észlelt vagy rohamoldó gyógyszerre szorul, illetve amennyiben fizikai terhelhetősége korlátozott, éjszakai tünetei vannak vagy légzésfunkciós paraméterei eltérnek a fiziológiástól, úgy a terápiás lépcsőkön feljebbi lépés javasolt (akár egy fenti tünet izolált megjelenése esetén is). A nemzetközi ajánlás (GINA – Global Initiative for Asthma) a fentiek mellett a jövőben az asthmakockázat csökkentését is javasolja az állapotromlások számának csökkentése révén. Asthma esetén fél éves kontrollált állapot után visszalépés javasolt a terápiás lépcsőkön [1].

A *krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)* progresszív, nem teljesen reverzibilis légúti szűkülettel járó megbetegedés. A COPD kórfejlődése során a különböző gázok és partikulumok belégzése kapcsán alakul ki légúti, döntően neutrofil sejt gyulladás és következményes légúti szűkület. Európában és hazánkban a COPD kialakulásában a legfontosabb kockázati tényező a dohányzás. Általában 40 éves kor felett jelentkeznek [2].

A COPD nemzetközi és hazai irányelvben szereplő súlyossági stádiumait, illetve az egyes súlyossági lépcsőkhöz tartozó terápiás javaslatot a 2. táblázat szemlélteti. A különböző lépcsőkön felsorolt kezelés rendre a korábbi lépcső terápiája mellett (és nem helyett) alkalmazandó [2].

Látható, hogy az asthma bronchiale és a COPD kezelésében alkalmazott gyógyszerek bizonyos mértékű átfedést mutatnak, azonban a kezelés alapelve teljesen eltér a két betegség esetében.

Asthma bronchialeban a terápiás lépcsőkön (1. táblázat) kétirányú mozgás lehetséges. A kezelés gerince az inhalációs kortikoszteroid (ICS)-terápia, amely igazoltan javítja a betegek légzésfunkciós paramétereit, mérsékli a tüneteket, csökkenti az exacerbációk gyakoriságát

1. táblázat | Az asthma bronchiale terápiás lépcsői

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Sz. e. rohamoldó kezelés (RABA)				
RABA („rapid acting beta2-agonist”) szükség esetén				
	A felsoroltak közül EGY	A felsoroltak közül EGY	EGY v. TÖBB hozzáadása	EGY v. TÖBB hozzáadása
	Kis dózisú ICS	Kis dózisú ICS + LABA	Közepes vagy nagy dózisú ICS + LABA	P. o. szteroid (a lehető legalacsonyabb adag)
A fenntartó kezelés lehetőségei				
	LTRA	Közepes vagy nagy dózisú ICS	LTRA	Anti IgE
		Kis dózisú ICS + LTRA	SR teofillin	
		Kis dózisú ICS + SR teofillin		

ICS = inhalációs kortikoszteroid; LABA = hosszú hatású béta-agonista; LTRA = leukotriénreceptor-antagonista; SR teofillin = lassú felszívódású teofillin; step = lépcső [1]

2. táblázat | A COPD súlyossági stádiumai [úgynevezett GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) -stádiumok] [2]

A COPD I–IV súlyossági fokozataiban ajánlott fenntartó kezelés

				sebészi kezelés?
				tartós oxigénkezelés (krónikus légzési elégtelenség esetén)
				inhalációs glükokortikoidok (a megelőző évben ≥ 3 exacerbatio)
egy vagy több elhúzódo hatású hörgtágító adása, légzésrehabilitáció				
rövid hatású antikolinergikum és/vagy $\beta 2$ -agonista szükség szerint				
a kockázati tényezők kerülése (dohányzás!), influenzavakcináció				
FEV ₁ $\geq 80\%$ tünetmentes	50% \leq FEV ₁ < 80%	30% \leq FEV ₁ < 50% panaszos	FEV ₁ < 30% vagy krónikus légzési vagy jobb szívfél-elégtelenség	
igazolható légúti obstrukció (FEV ₁ /FVC < 70%)				
I. enyhe	II. közepesúlyos	III. súlyos	IV. nagyon súlyos	

és a rohamoldó gyógyszerek szükségletét, valamint a mortalitást. Jelentős lokális vagy szisztémás mellékhatással kifejezetten ritkán kell számolni, azonban a betegek együttműködését gyengítheti egy pszichés tényező, a „szteroidfóbia” jelensége [1]. Amennyiben a kis dózisu ICS-kezelés nem elégséges a tünetek megfelelő kontrolljához, dóziszemelés vagy hosszú hatású béta-2-agonista (LABA) hozzáadása leggyakrabban jön szóba leggyakrabban. Az inhalációs LABA készítmények hozzáadása kiváló tünetkontrollt biztosít, azonban bizonyos mellékhatásokkal – bár nagyon ritkán – számolni kell (tremor, tachycardia, anxietas). LABA csak ICS-védelem mellett adható asthmában. Forgalomban vannak ICS-LABA kombinációk egy inhalációs eszközben is, amelyek alkalmazása során magasabb adherencia érhető el, mint két inhalációs eszköz esetén. További lehetőség az orális leukotriénreceptor-antagonista (LTRA) terápiával történő kiegészítés, amely különösen szénanáthával szövődött esetekben célszerű, hiszen ezen készítmények az allergiás rhinitis tüneteit is hatékonyan csökkentik [1].

A fentiekkel szemben COPD esetében a betegség progressziójával a terápiás lépcsőkön (2. táblázat) csak felfelé történő lépéseket engedélyez az ajánlás, mérsékelt súlyos COPD-ben egy vagy több hosszú hatású hörgtágító alkalmazását javasolja (ez lehet LABA, hosszú hatású antikolinerg inhalációs gyógyszer, SR teofillin, illetve akár valamennyi együttesen). Az ICS-kezelés szükségességével kapcsolatos irodalom nem egyértelmű, csak súlyos és nagyon súlyos esetben, különösen olyan betegeknél javasolt bevezetése a hosszú hatású hörgtágító mellett, ahol gyakoriak az akut állapotromlások [2].

Asthma és COPD együttes megjelenése

A magyar lakosság több mint harmada dohányos, és az asthmás betegek között is hasonló arányban találunk do-

hányzó betegeket [3]. Ezekben a betegekben a légúti gyulladás az asthmára jellemző eltérések mellett számos, a COPD-re típusos elváltozást is mutat. Az asthma és a COPD együtt is előforduló kórképek, az asthmás betegek mintegy 20%-ánál igazolható COPD is [4].

COPD-s betegek körében végzett számos vizsgálat igazolta, hogy sok esetben mutatható ki allergiás megbetegedés, és hörgtágítók alkalmazásakor a légúti obstrukció is jelentősen csökkenthető, vagyis részben reverzibilis [5]. Ebben a betegcsoportban a COPD asthmás jellegű tulajdonságokkal és asthmára jellemző gyulladással mintázattal is rendelkezik.

Már az 1960-as években felmerült, hogy az asthma és a COPD a légutakat érintő megbetegedés eltérő megjelenési formája, ami „holland hipotézis”-ként vonult be a pulmonológiai köztudatba. Számos tanulmány foglalkozik e betegcsoport pontosabb meghatározásával, illetve az asthma és a COPD fenotipizálásával [6].

Hogyan határozható meg az asthma és a COPD együttes előfordulása?

A legkézenfekvőbb magyarázat: mind az asthma, mind a COPD gyakori, nagy betegcsoportot érintő megbetegedések, ezért statisztikai számításokkal is megalapozható viszonylag gyakori együttes előfordulásuk. A klinikai megfigyelések valóban alátámasztják, hogy az asthma és a COPD együtt is megjelenik. Egy nagy amerikai biztosítótársaság vizsgálata szerint a COPD-asthma együttes előfordulása („asthma/COPD overlap”) jelentősen nagyobb költségű betegcsoportot jelent, mint a csak asthmában vagy COPD-ben szenvedő betegek. Általában a középkorú és idősebb populáció érintett, és a költségek legjelentősebb részét a kórházi kezelés teszi ki [7].

3. táblázat | „Asthma/COPD overlap” betegségre hajlamosító tényezők

Asthma bronchiale	COPD
<ul style="list-style-type: none"> • dohányzás • perzisztáló légúti obstrukció • nem reverzibilis légúti obstrukció • évek óta fennálló, nem kontrollált asthma • gyakori exacerbatio • 45 éves kor feletti beteg 	<ul style="list-style-type: none"> • igazolható allergia • jelentős reverzibilitást mutató, de nem normalizálódó légúti obstrukció • bronchialis hiperreaktivitás • 45 éves kor feletti beteg • nem vagy keveset dohányzó

Az „asthma/COPD overlap” definíciója

A nemzetközi tanulmányok a variábilis, de nem teljesen reverzibilis légúti obstrukciót mutató betegeket sorolják ebbe a csoportba [8].

Az asthma bronchiale kórlefolyása során kialakuló COPD

Évek óta asthmában szenvedő betegekben a megfelelő terápia ellenére a légzésfunkció progresszív módon beszűkülhet. Az ilyen esetek többsége a középkorú vagy idősebb asthmás betegek köréből kerül ki, és többségük dohányos. Asthmás betegségük kezdetén ezekben a betegekben a légúti obstrukció rövid hatású hörgőtágító a normális tartományba került (FEV_1 a referencia $>80\%$ -a), vagy jelentős reverzibilitást mutat (bronchodilatator adása után a $FEV_1 >12\%$ és 200 ml-rel növekszik). A megfelelő kezelés ellenére azonban több év után a légzésfunkció már nem normalizálható, a légúti obstrukció állandósul és irreverzibilissé válik. A háttérben feltehetően légúti kötőszövetes átépülés áll. A légúti gyulladás ebben az általában súlyos asthmás csoportban a COPD-ben jellemző eltéréseket is mutatja. Ezért a perzisztáló légúti obstrukciót mutató asthmás betegeket – akiknél a COPD-re jellemző klinikai megjelenés is észlelhető – az „asthma/COPD overlap” csoportba soroljuk.

COPD-bez társuló asthma

A COPD definíció szerint nem reverzibilis légúti obstrukciót feltételez: bronchodilatator adása után a $FEV_1/FVC <70\%$ és a $FEV_1 <80\%$. COPD-ben szenvedő betegekben mégis sok esetben igazolható részleges reverzibilitás hörgőtágító adása után, illetve a fenntartó kezelés rendszeres alkalmazása mellett. Ilyen, nagy variabilitást és jelentős reverzibilitást mutató esetekben egyidejűleg fennálló asthma valószínű, ezért ezeket a betegeket is az „asthma/COPD overlap” csoportba soroljuk.

A súlyos és időszakosan a nagyon súlyos (GOLD III: bronchodilatator adása után $FEV_1/FVC <70\%$, FEV_1 50–30% közötti és GOLD IV: bronchodilatator adása után $FEV_1/FVC <70\%$, $FEV_1 <30\%$) stádiumú betegek

az alkalmazott kezelés hatására enyhébb GOLD-stádiumba kerülnek.

Nézzünk egy konkrét példát! Ötvenéves, erős dohányos, parlagfű-allergiás, típusos COPD-s klinikai tünetekkel rendelkező férfi légzésfunkciójában $FEV_1/FVC <70\%$, FEV_1 45%. A súlyos (GOLD III stádium) COPD-nek megfelelően gyakori exacerbatiók miatt inhalációs kortikoszteroid (ICS), hosszú hatású β_2 -adrenerg-receptoragonista (LABA) és egyéb támadáspontú hosszú hatású hörgőtágító kezelést (például hosszú hatású antikolinerg hörgőtágító) alkalmazunk, rövid hatású inhalációs terápiával kiegészítve. A beteg a kezelés mellett fokozatosan javul, néhány hónap múlva légzésfunkciójában a FEV_1 60%-ra növekszik. A jelentős reverzibilitás miatt asthmás komponens feltétlenül felmerül. Ilyen esetben nincs klinikai vizsgálatokkal megerősített evidencián alapuló iránymutatás a kezelés változtatására. Asthmának tartva hagyjuk el az antikolinerg hosszú hatású hörgőtágítót és tartjuk meg az ICS-kezelést? Vagy, tekintve, hogy aktuálisan a beteg COPD-je a légzésfunkció alapján közepesúlyos (GOLD II) stádiumnak megfelelő, hagyjuk el az ICS-t és csak LABA-ra váltsunk, megtartva a másik hosszú hatású hörgőtágítót? Evidencián alapuló irányelvek hiányában ilyen esetekben a kezelőorvos tapasztalata iránymutató. Bármely módosítás a kezelésben jelentősen ronthatja a beteg tüneteit, jogos tehát a kérdés, hogy hogyan változtassuk, illetve változtassuk-e egyáltalán a kezelést. Míg asthmában az irányelvek pontosan meghatározzák a terápiás lépcsőn történő fel- és lelépést, COPD-re nincs ilyen iránymutatás.

Következtetések

Az asthma és a COPD együttes megjelenése gyakori klinikai probléma, az erre hajlamosító tényezőket a 3. táblázat foglalja össze. Általában 45 év feletti, középkorú és idősebb betegek érintettek. A rendszeres légzésfunkciós vizsgálat és a reverzibilitás pontos meghatározása mindkét kórkép esetében a diagnosztika alapja. A rendelkezésre álló irányelvek – bár meghatározzák az „asthma/COPD overlap” csoportot – a terápiára pontos iránymutatást nem adnak. A kezelésben mindkét kórképre javasolt terápiák kombinációja alkalmazható, de nincs tisztázva, hogy kell-e és ha igen, hogyan változtatni a kezeléssel javulás vagy romlás esetén. A szerzők javaslata a fixált obstrukciót mutató, korábban asthmás fenotípusú, dohányos, ma már asthma/COPD együttes meg-

jelenést mutató betegek kezelése során a következő: asthma tüneti kontrollszint alapján történő terápia, amely – nem megfelelő kontrollszint és COPD-s fenotípus esetén – kiegészíthető hosszú hatású antiko-linerg szerrel. A másik oldalon, bizonyos reverzibilitást és az asthma tüneteit mutató COPD-s betegek esetében – a tüneti kezelésként felfogható – egy vagy több hosszú hatású hörgőtágító terápia mellett elfogadható az asthmairányú, kontrollszintnek megfelelő kezelés is. Ez tartalmazni fogja a gyulladásgátlásra és exacerbatiók megelőzésére alkalmas ICS hatóanyagot, és emellett – a légzésfunkció és tünetek függvényében – a hörgőtágító molekulát is. Fontos azonban kihangsúlyozni, hogy a fenti kezelési lehetőség a szerzők véleményét tükrözi. A jövőben randomizált klinikai vizsgálatok és a való életből származó adatok lennének szükségesek az asthma/COPD együttes megjelenését mutató betegcsoport legmegfelelőbb kezelési protokolljának meghatározása céljából.

Irodalom

- [1] www.ginasthma.com (belépés: 2010. 11. 22.)
- [2] www.goldcopd.com (belépés 2010. 11. 22.)
- [3] *Orosz M., Tamási L., Gálffy G.*: A dohányzás és asthma-kontroll vizsgálata hazai betegekben. *Medicina Thoracalis*, 2009, 62, 112–119.
- [4] *Silva, G. E., Sherrill, D. L., Guerra, S. és mtsai*: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 2004, 126, 59–65.
- [5] *Decramer, M., Cooper, C. B.*: Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax*, 2010, 65, 837–841.
- [6] *Postma, D. S., Boezen, H. M.*: Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest*, 2004, 126, 96S–104S
- [7] *Blanchette, C. M., Gutierrez, B., Ory, C. és mtsai*: Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J. Manag. Care Pharm.*, 2008, 14, 176–185.
- [8] *Gibson, P. G., Simpson, J. L.*: The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*, 2009, 64, 728–735.

(Müller Veronika dr.,
Budapest, Diósárok út 1/C, 1125
e-mail: mulver@pulm.sote.hu)

A rendezvények és a kongresszusi híryananyagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryananyagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.