

Felső légúti megbetegedések

Asthma bronchiale

Dr Németh Ágnes
Semmelweis Egyetem
II.Sz.Gyermecklinika

Epidemiológia

A légúti allergiás betegségek, ezen belül az asztma előfordulása világszerte komoly népegészségügyi probléma.

A prevalencia világszerte növekszik

Oka valószínűleg komplex, összefügg a XX. században végbement civilizációs változásokkal

- 2005-ben világszerte 300 millió beteg
- 2025-re várhatóan 400 millió beteg
- asztmás halálozás 2005-ben: 255000 fő

A világ népességének **40%-** a atópiás

A gyermekkori asthma előfordulása **10-15%**

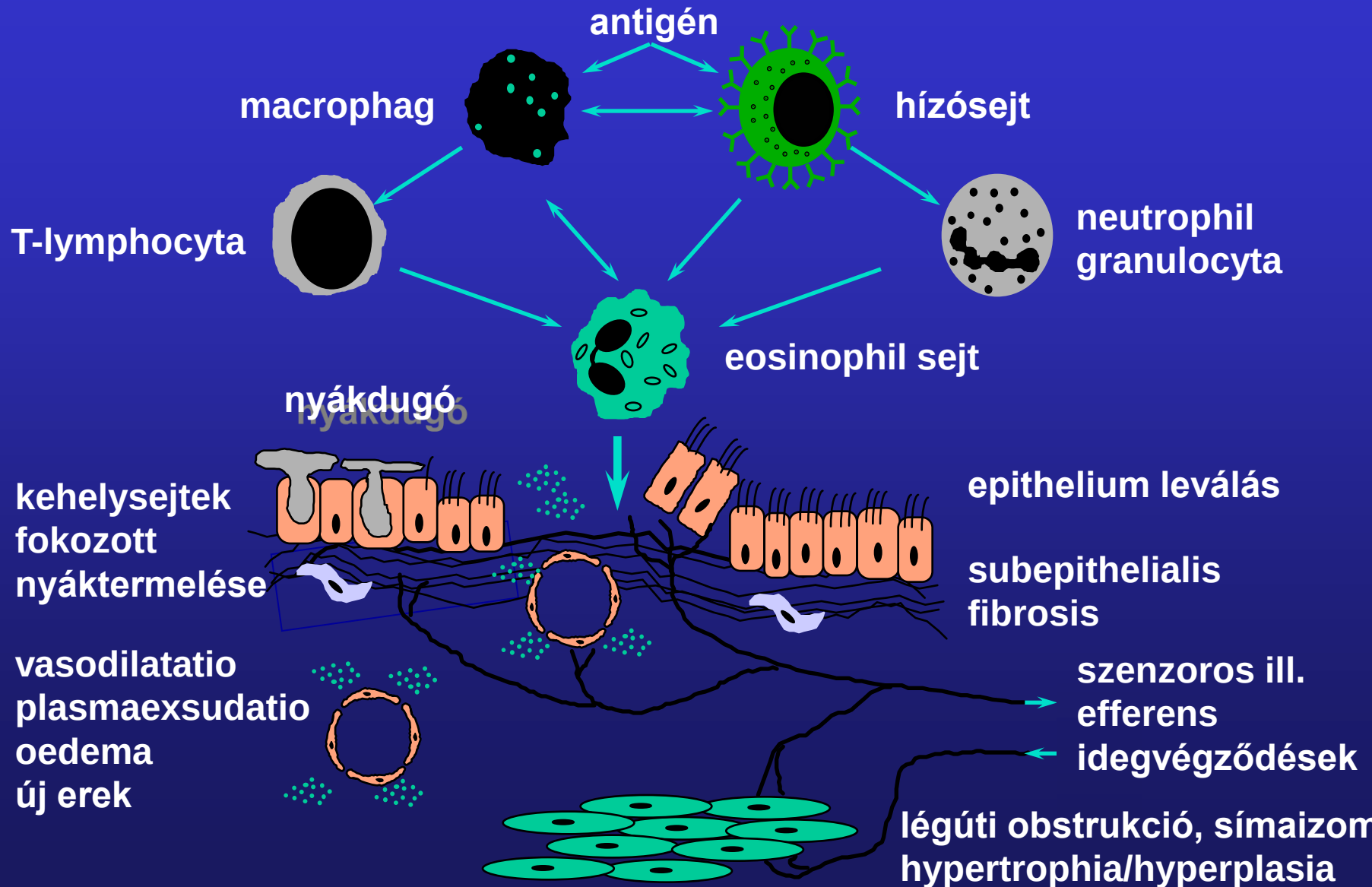


100-150 millió embert érintő megbetegedés



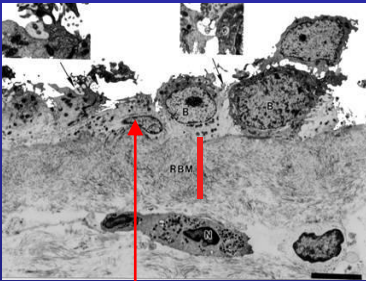
Várhatóan az allergia minden **5.gyermeknél**
kimutathatóvá válik az elkövetkező évtizedben

Az asthmás légúti gyulladás



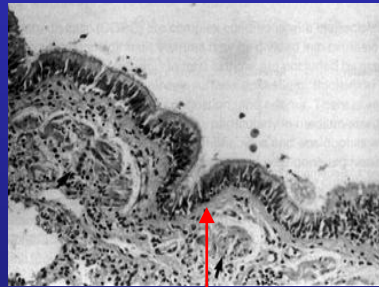
Szövettani változások asthmában

LÉGÚTI HÁM



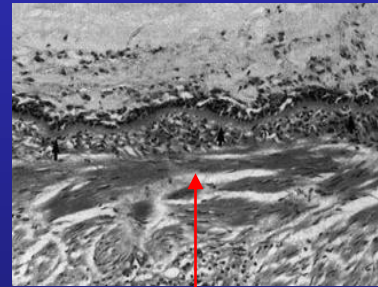
ÁTÉPÜLÉS

BAZÁLMEMBRÁN



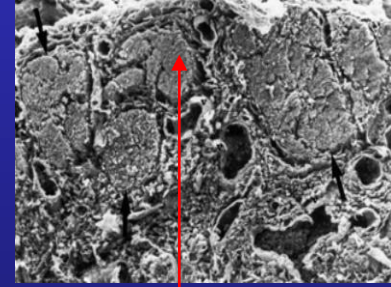
KISZÉLESEDÉS

SUBMUCOSA



KOLLAGÉN DEPOZÍCIÓ

SIMAIZOM



HIPERTROPHIA

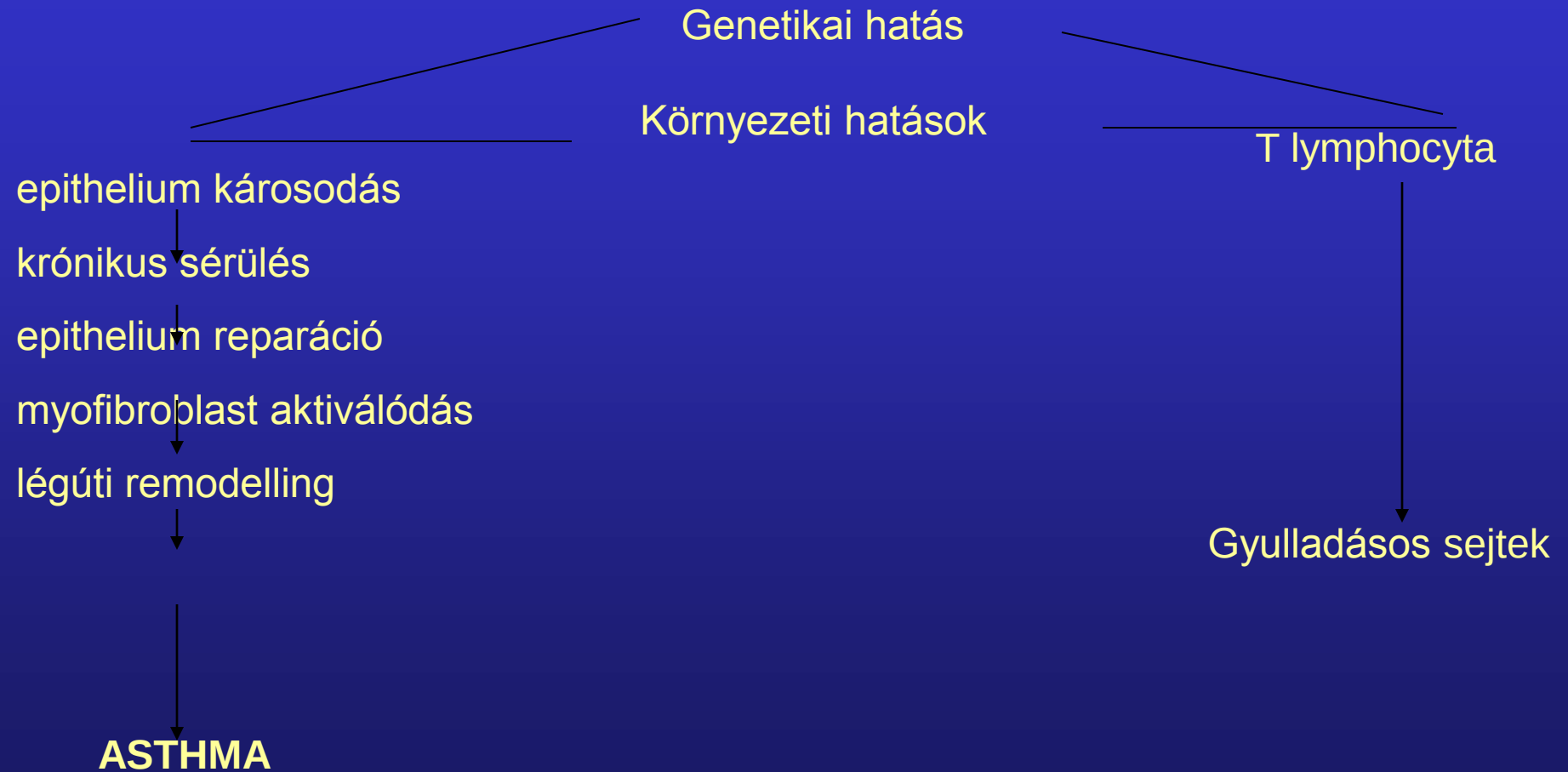
Szövettani elváltozások asthmában

- A légúti simaizomzat hyperplasiaja és hypertrophiája
- Basalmembran megvastagodás
- A mucosalis és submucosalis vénák és capillarisok kitágulása
- Nyálkahártya oedema
- Gyulladásos sejtes infiltratio (eosinophilek, neutrophilek, lymphocyták(Th2), plasmasejtek)
- Légúti epithelium leválása
- Hypertrophizált nyákmirigyek, kehelysejtek számának növekedése

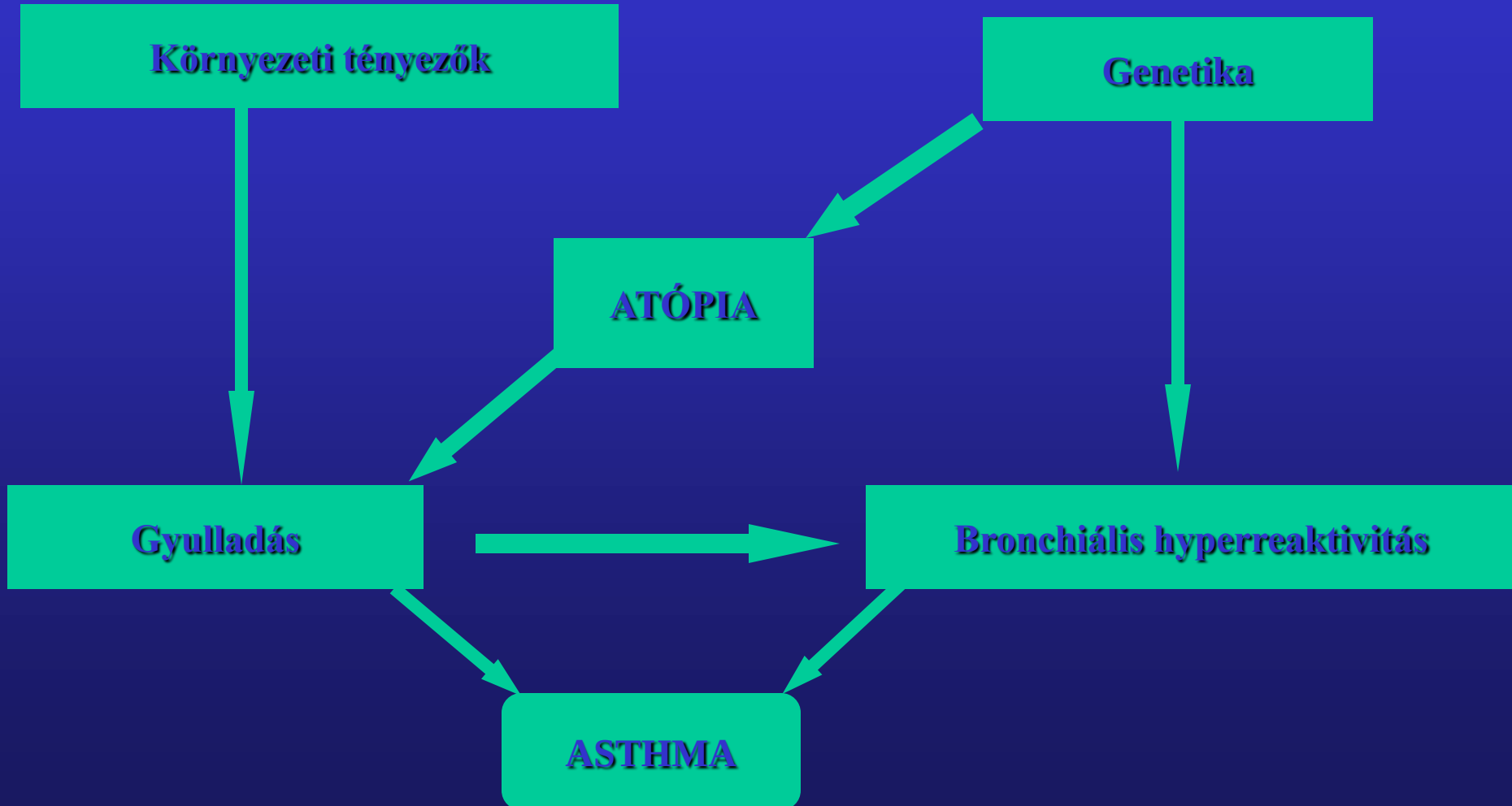
Az asthmás roham mediátorai:

- Acetilcolin,
- Leukotriének
- Hisztamin
- Thrombocyta aktiváló faktor
- Neuropeptidek (P-anyag, neurokinin-A)
- Nitrogén monoxid

Az epithelium károsodásától az asthma kialakulásáig



Az asthma pathomechanizmusában szereplő faktorok kapcsolata



Az asthma és az allergiás betegségek genetikája

- **Polygénés öröklődés**, nem kapcsolható egyetlen génhez
- A gén expresszióban fontos szerepet játszanak a **környezeti hatások**
- **Életkorhoz kötődő gének**
 - a betegek 2/3-a már 3 éves kor előtt mutat tüneteket
 - 11 éves korra a betegek 50%-a tünetmentessé válik
 - A 3 éves kor után kezdődő betegség kevésbé súlyos

Az asthma kialakulásában résztvevő gének

IgE-vel kapcsolatos gének	IL-4	-589T	IgE	Rosenwasser	1995
			súlyos asthma	Sandford	2000
	IL-4R	A148G	IgE	Mitsuyasa	1998
	FceRI-β	E273G	asthma	Hill	1996
	CD14	C159T	IgE,CD14	Baldini	1999
	IL-10	C571G	asthma	Hobbs	1998
	MCC		IgE,ekzema	Tanaka	1999
	IL-13	arg130gln	IgE	Graves	2000
Légutak működésével ,gyulladással kapcsolatos gének	β2-ADR	arg16,glu27	BHR,IgE	Deichmann	1999
			asthma súlyosság	Reishaus	1993
	CC16	A38G	asthma,CC16	Laing	2000
	TNFα	G-308A	asthma	Albaquerque	1998
	LTC4szintetáz	A444C	asthma	Brauer	1999
	iNOS	promoter	asthma	Graseman	1999
	nNOS	biallelic repaet	asthma	Graseman	2000
			kilégzett NO	Wechsler	1999
	endothelin-1	dinucl.rep.	Asthma	Venugopal	1999
	GM-CSF	117T	atopia, BHR	Rohrbach	1999
	GSTP1	Val 105	asthma	Fryer	2000
	IL-1		asthma súlyosság	diGiovine	1999
	IL-3		BHR,hideg levegő	Baldini	1999
	CCR5δ32		asthma	Wheatley	1999

Az asthma kialakulásában szerepet játszó környezeti hatások

- **Dohányzás**
- **Szocio/ekonomiai faktorok**
- **Helytelen diéta**
- **Allergén expozíció**
- **Közlekedésből eredő légszennyezés**
- **Kis létszámú család**
- **Foglalkozási ártalmak**

FONTOS : Melyik időszakban (in utero, korai csecsmőkor)?

Mennyi ideig?

Milyen expositió éri az egyént?

Védő jellegű környezeti hatások

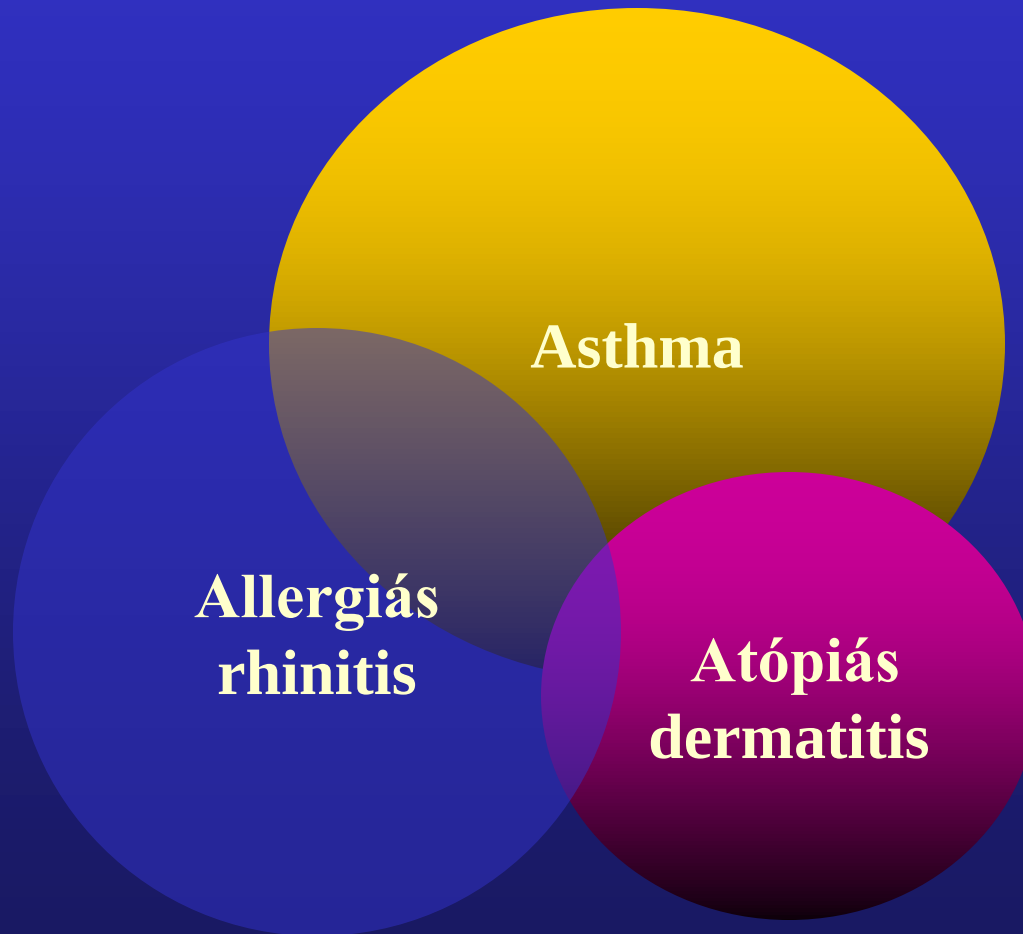
- **Nagyobb létszámú család**
- **Korai közösségbe adás**
- **Több infekció**
- **Mikrobiológiai expozíció**
- **Diéta**

Az atopia/asthma kialakulásának rizikó faktorai

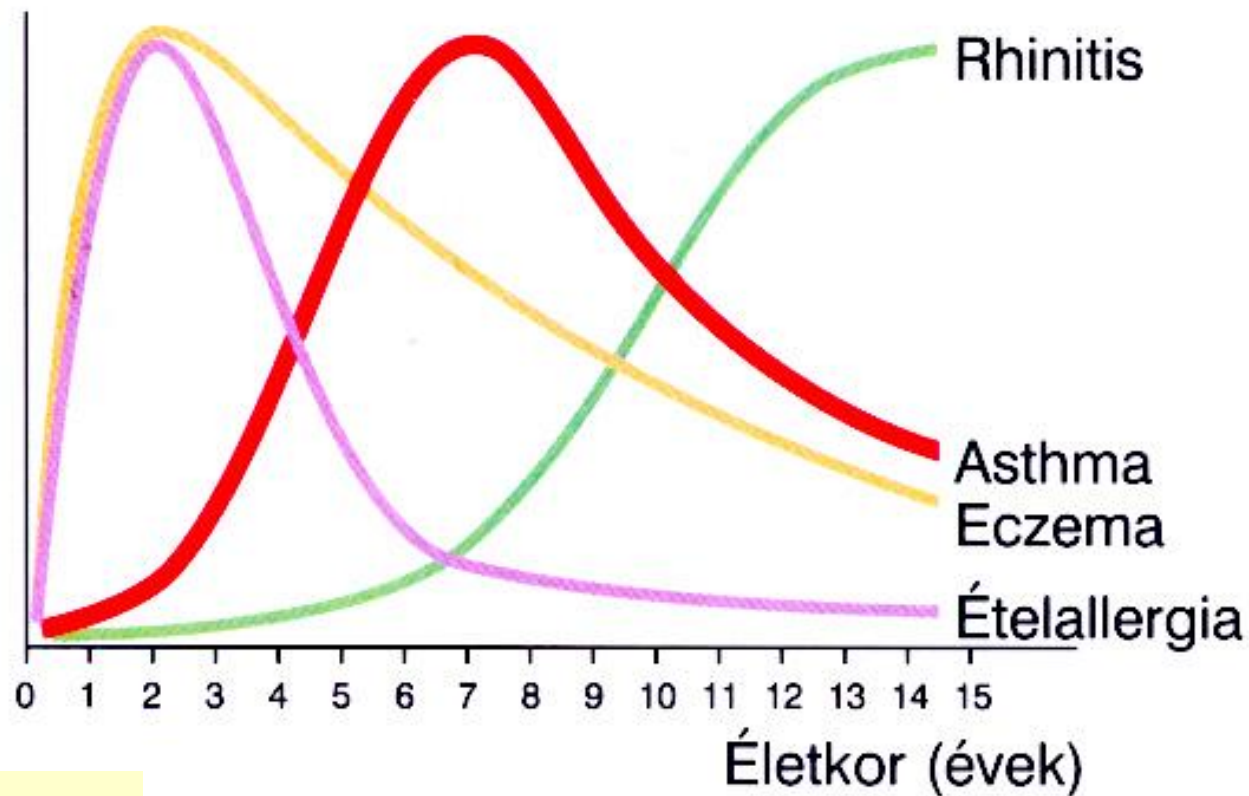
- Nagy rizikó faktort jelentő tényezők
 - Elsőfokú rokonnál előforduló asthma/atópia (főként az anyánál)
 - Ekzema
 - 3 éves kor alatti perzisztáló tünetek
- Kis rizikó faktort jelentő tünetek
 - Eosinophilia
 - Egyszerű megfázás kapcsán jelentkező zihálás
 - Allergiás rhinitis
 - Étel allergia

Egy nagy és két kis rizikó faktor esetén magas rizikó faktorról beszélünk.

*Asthma, atópiás dermatitis, rhinitis allergica
prevalenciája*



Incidencia



Allergiás tünetek az életkor függvényében
(Holgate & Church)

Az asthma patomechanizmusának elemei

- Az asthma patomechanizmusának alapja a légutak krónikus gyulladása: simaizom hyperplasia és hypertrophia, a basalis membran megvastagodása, oedema, nyák hypersecretio
- az asthma jellemzője a különböző stimulusokra létrejövő bronchiális hyperreaktivitás fokozódása
- A nagy légutak a gyulladás következtében létrejövő obstrukciója és a remodelling vezet a súlyosabb bronchiális hyperreaktivitáshoz, melynek súlyosságát a FEV1 jellemzi
- A gyulladás a kislégutakat is érinti- de jelenleg még keveset tudunk a bronchiális hyperreaktivitás és a kislégutakat érintő obstrukció közötti összefüggésekről.
- A jelenlegi gyulladásellenes kezelések ezeket a kis légutakat is kell, hogy érintsék
- A kislégutak szerepe sokáig (1997) alábecsült volt, és kevésbé vizsgált, tekintettel az in vivo vizsgálatok nehézségeire, valamint a fiziológiás mérések specificitására
- (postmortem vagy resectatum szöveti vizsgálata, melyek jelezték, hogy az asthmás megbetegedésben ezek a légutak is érintettek)
- További farmakokinetikai vizsgálatok is felhívják a figyelmet ezen kislégutak asthmában játszott szerepére

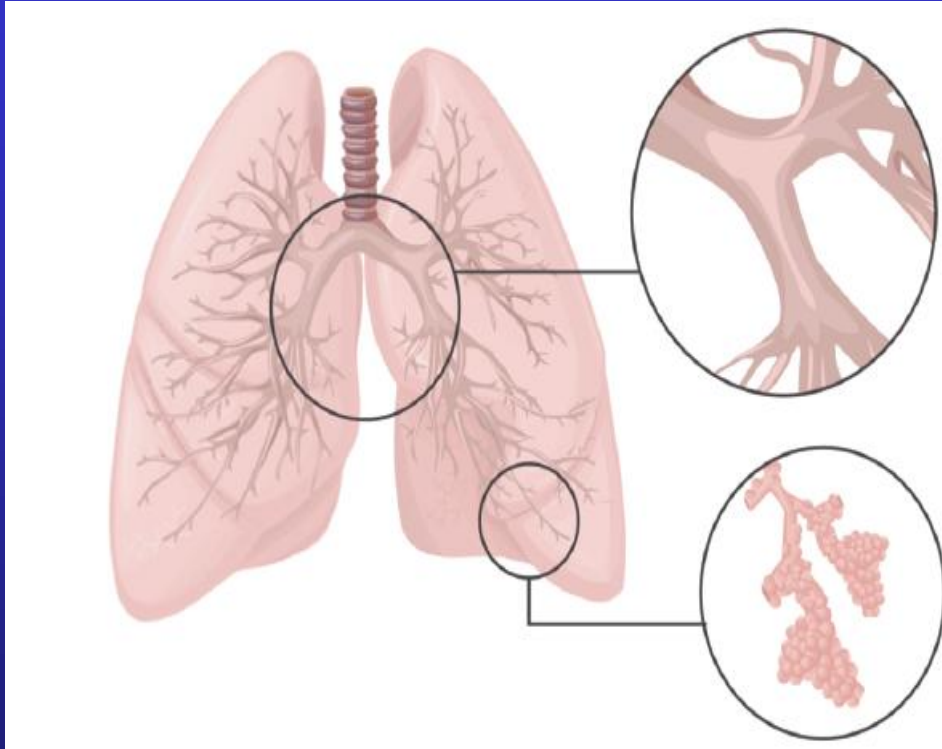
- Kislégutakban már a tünetek megjelenése előtt jelentkeznie kell a gyulladásnak, figyelembe véve a nagy rezerv kapacitást

A kis légutak

- a belső átmérő 2 mm-nél kisebb
- 8. generációnál magasabb, ezzel csökken az átmérő
- A teljes tüdővolumen 98,8%-a kb 4500 ml, összehasonlítva a nagy légutak 50 ml-val
- Nem vagy alig tartalmaznak porcot, ezért könnyen összeesnek
- A kumulatív légúti felület exponenciálisan nő, ezért az összesített ellenállása az ép légutaknak alacsony.
- Csendes zóna?: nagy rezerv kapacitást figyelembe véve csak súlyos esetekben okoz tüneteket illetve légzésfunkciós változásokat DE
- Wagner: végbronchoscopeia:
 - egészségesek és asthmások hasonló norm FEV 1 értékénél magasabb volt a resistencia a kiségutakban asthmásoknál
 - Súlyosabb bronchiális hyperreaktivitás methacholinra!

7x

A tüdő bronchus fája kis és nagy légutakat tartalmaz



Vezető zóna

Az első 16-17 elágazás levegőt szállít a kisebb légutakba

Légző zóna

A lejjebb elhelyezkedő 6-7 elágazás a gázcsere színtere

Kislégutak szerepe a gyulladásos mediátorok képzésében

- Emelkedett lymphocyta és eosinophil szám a nagy és kislégutakban egyaránt
- Hasonló mértékű T sejt , macrophag és eosinophil infiltráció
- Emelkedett számú T CD3+, össz eosinophil és aktivált eosinophil szám, de nagyobb számban fordultak elő a 2 mmnél kisebb légutakban!
- Emelkedett IL-5 és IL-4 mRNS-pozitív sejt a kislégutakban
- Az IL-5 mRNS pozitív sejtek 85%-a CD3+T sejt, ami hasonló a nagylégútakhoz

A nagy részecskék nagyobb valószínűséggel tapadnak meg a száj-garatüregben mint a kis részecskék



A nagy részecskék lerakódhatnak az száj-garatüregben¹

A lamináris légáram következtében a kisebb részecskék egészen a tüdőig jutnak²

ICS: inhalációs kortikoszteroid

1. Martin RJ. J Allergy Clin Immunol **2002**;109:S447-S460.

2. Newman S et al, Respir Med **2006**;100:375-384.

Összegzés

- Az ICS-ek túlnyomórészt a tüdőben kell, hogy lerakódjanak a hatásosság maximalizálása és a száj-garatüregi mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében
- A tüdő depozíció az ICS formuláció függvénye ¹⁻³
- A ciklezonid orofaringeális depozíciója alacsony, 38% ²
- A HFA meghajtású MDI-k jobb tüdő depozíciót biztosítanak, mint a DPI-k
- A kis részecske méretű ICS-ek a kis légutakat is képesek elérni, ami magas depozíciót eredményez ²
- A ciklezonid kis részecske méretű ($\sim 1.1 \mu\text{m}$ MMAD), ami elősegíti a kis légutakbeli depozíciót ⁴

MMAD: aerodinamikai átmérő tömeg medián; DPI: száraz por inhalátor; ICS: inhalációs kortikoszteroid; HFA: hidrofluoroalkán

1. Leach CL et al, Chest **2002**;122:510-516.

2. Newman S et al, Respir Med **2006**;100:375-384.

3. Usmani OS et al, Am J Respir Crit Care Med **2005**;172:1497-504.

4. Leach CL et al, J Aerosol Med **2006**;19:117-26.

Diagnózis

- Kórtörténet
- Fizikális vizsgálat
- IgE-mediált allergia
- Egyéb vizsgálatok
 - Mellkasröntgen, eNO, kilélegzett levegő kondenzátuma stb.
- Légzésfunkciók vizsgálata
- Bronchodilatátorra adott reakció
- Differenciáldiagnózis és társbetegségek



IgE=immunglobin E; eNO=kilélegzett nitrogén-monoxid.

Átvéve: Bacharier LB, et al. *Allergy*. 2008;63(1):5–34.

Az asthma fenotípusai

- **Allergiás asthma:** gyermekkorban kezdődik, a családi anamnézisben már adatok találhatóak: ekcema, allergiás rhinitis, étel vagy gyógyszerallergia. Jellemző az eozinophilis, jól reagálnak ICS-re
- **Nem allergiás asthma:** nem köthető allergiához, a köpetben a neutrophil sejtek jelenléte jellemző, az ICS-re nem mindig reagálnak.
- **Fix légúti áramlási obstrukció:** hosszan fennálló asthma esetén a légúti obstrukció reverzibilitása megszűnik, fixálódik, a légutakban létrejövő remodelling hatására (ACOS)
- **Asthma obesitással:** néhány obes betegnek kifejezett asthmás tünetei alakulnak ki, az obesitás metabolizmusa mentén kialakuló patophisiológiai és sejtes mechanizmusok következtében.

Elméleti alapok

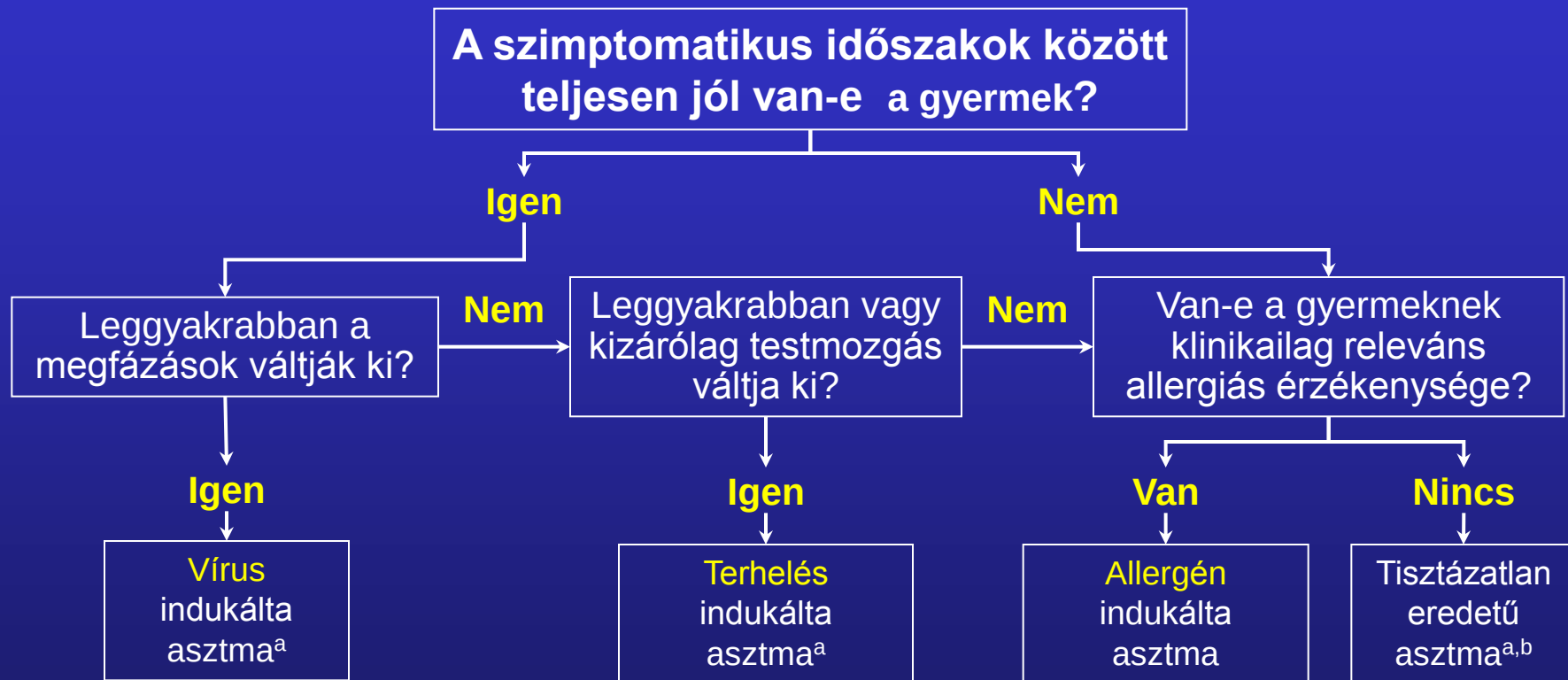
- Az asztma a leggyakoribb krónikus gyermekbetegség az iparosodott országokban
- A gyermekkori asztma sajátosságaival kapcsolatban kevés tudományos adat áll rendelkezésre
- A természetes kórlefolyás egyénenként eltér
- A kiváltó okok időben változnak
- Korspecifikus patofiziológia és fenotípusok
- Az utóbbi időben nem volt olyan nemzetközi irányelv, melyet kizárólag a gyermekkori asztmának szenteltek



A GINA és PRACTALL EAACI-AAAAI konszenzus a diagnózisra és terápiára vonatkozó első széles körű **ajánlás, melyet gyermekgyógyász szakértők fejlesztettek ki a gyermekeket ellátó gyakorló orvosoknak**

Az asztma-fenotípusok azonosítása döntő jelentőségű

Asztma-fenotípusok 2 év feletti gyermekekben



^a A gyermek atópiás is lehet.

^b Különféle etiológiájú – pl. irritáló ágens vagy még nem tisztázott allergiák okozta – asztmák tartozhatnak ide.

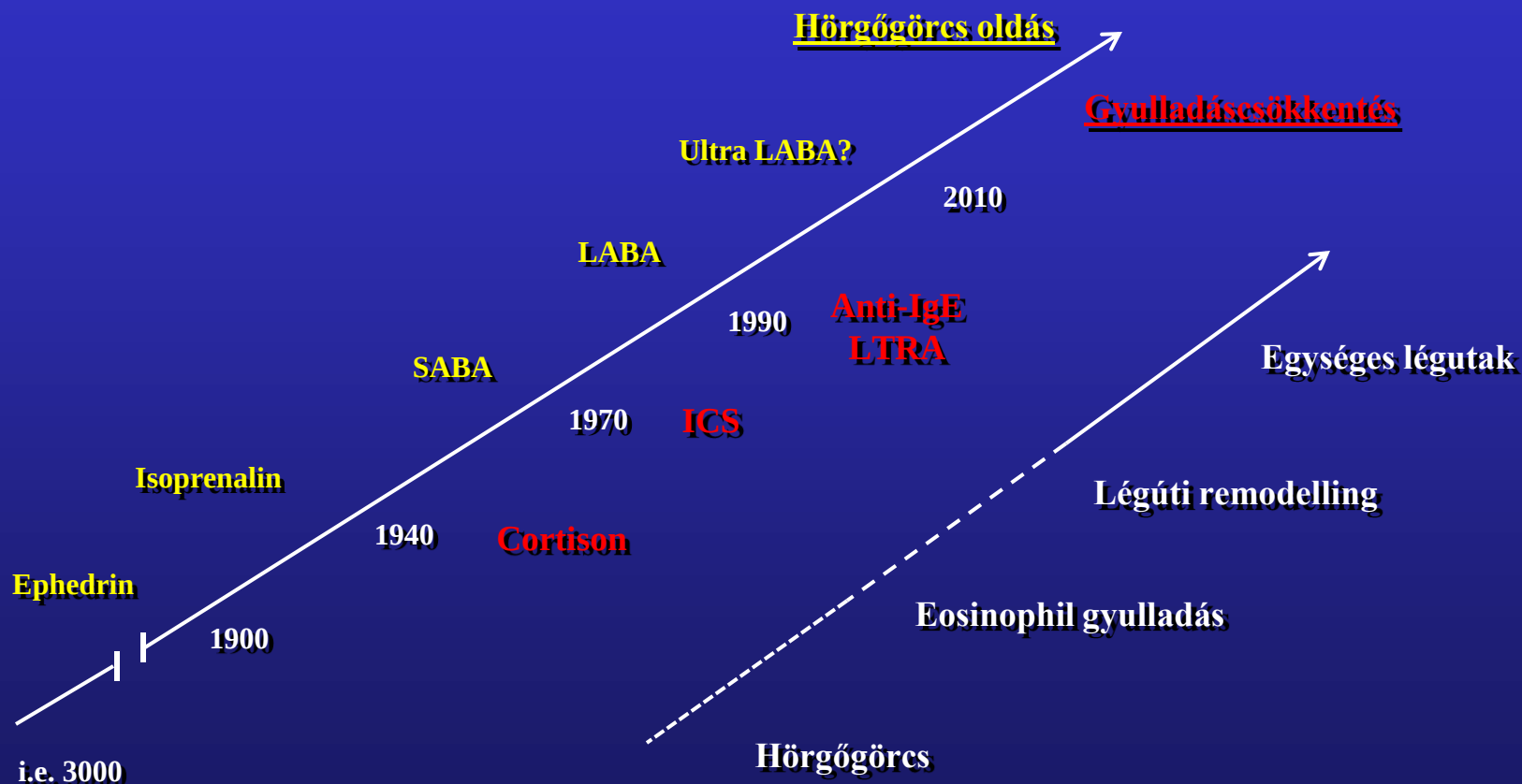
Asthma 5 éves kor alatt

- Visszatérő zihálással járó epizódok az 5 éves kor alatti populációban gyakoriak vírus infekciók esetén. Annak eldöntése nehéz, hogy ez a későbbiekben valóban asthma lesz –e nehéz.
- A megelőzőekben próbált meghatározások, mint az epizódikus, és több kiváltó tényező okozta zihálás vagy átmeneti perzisztens és késői zihálás, nem stabil fenotípusok, és klinikai hasznosságuk bizonytalan
- Fiatal életkorban az asthma diagnózisa valószínű, ha
 - A zihálás illetve köhögés fizikai terhelés, nevetés vagy sírás hatására jelentkezik, és nincs ugyanakkor vírus infekció
 - Egyéb allergiás megbetegedés a kórtörténetben: ekcema, allergiás rhinitis, vagy elsőfokú rokon asthmája
 - Klinikai javulás az első 2-3 hónapban adott kontroller gyógyszer mellett, illetve állapotromlás annak elhagyásakor.

A DIAGNÓZIST SEGÍTŐ VIZSGÁLATOK 2 ÉVES KOR ALATT

- Terápiás próba: 2-3 hónap kontroller gyógyszerelés
- Atopia vizsgálata: Prick teszt össz IgE
- Mellkas rtg
- Légzésfunkció- nem értékelhető
- Asthma predictive index: egy évbe 4 vagy több alkalommal jelentkező zihálósos eoizód esetén az asthma kialakulásának veszélye 6-13 éves korra 4-10X magasabb, mint normál populációban, míg a negatív gyermekek 95/-a nem lesz asthmás (Ticson study)

Az asztma kezelésének fejlődése a hörgőgörcs oldásától a gyulladás kontrolljáig



GYÓGYSZEREK AZ ASTHMA BRONCHIALE KEZELÉSÉBEN

I. Tüneti bronchodilatator szerek

- β_2 adrenerg receptor agonisták (salbutamol, terbutalin, fenoterol)
- methylxanthynok (aminophyllin, theophyllin)
- anticholinerg szerek (ipratropium bromid)
- antihisztaminok (loratidin, cetirizin, terfenadin, ketotifen)

II. Preventiv szerek

- corticosteroidok (budesonid, beclamethason dipropionat, fluticasone)
- dinatrium chromoglycat
- nedocromil natrium

III. Újabb vegyületek

- leukotrién antagonisták
- 5-lipoxigenase gátlók
- szelektív phosphodiesterase gátlók



A hosszú távú asztma kezelés céljai

- **A tüneti kontroll elérése és megtartása**
- **Az asztmás rohamok megelőzése**
- **A tüdőfunkció lehetőség szerinti normalizálása**
- **A normál fizikai aktivitási szint megtartása**
- **A gyógyszer mellékhatások elkerülése**
- **Az asztma mortalitás megelőzése**

Cél: a kontroll elérése és fenntartása

- **A betegek**
 - A betegek 30%-a évente egyszer bekerül az akut ellátásba
 - Költség: Európában évi 17,7 billió €
 - Évi 180 000 fős halálozás
 - 67% betegnek évi 7 egymást követő napon súlyos panasza van
 - 30%-nak heti egyszer legalább alvászavara van
 - 31%-uk félelmét a jelenlegi kezelés nem szüntette meg
 - Európában 30 millió, USA-ban 17 millió beteg !
- **Amit a beteg leginkább elvár:**

Megszabadulni az exacerbáció félelmétől.

A kezelés célja

- Jó asthma kontroll elérése, az exacerbáció kialakulás veszélyének csökkentése
- A zihálással járó epizódokat elsőként rövid hatású beta-agonistával kell kezelni, akár asthma diagnózisa nélkül
- Amennyiben a tünetek felvetik asthma lehetőségét, akkor kontroller gyógyszert is alkalmazni javasolt- ha a tünetek súlyosak, illetve gyakran visszatérnek
- Ellenőrizni kell a kezelés hatékonyságát
- A gyógyszer adagolásához ki kell választani a megfelelő eszközt
- Asthma kontroll vizsgálata: napközbeni tünetek, aktivitás korlátozottság, hörgtágító igény, éjszakai felkelés vagy köhögés

AZ ASTHMA SÚLYOSSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSE

I : ENYHE ASTHMA

Ritkán, heti 1-2 alkalommal jelentkező tünetek	<i>Tüneti kezelés:</i> rövid hatású β_2 mimetikum
Éjszakai rosszullét havonta 1-2 alkalommal	<i>Preventív kezelés:</i> nem szükséges vagy fizikai terhelés, antigén expositio előtt DNCG
PEF - FEV1 80%	
Variabilitás < 20%	

II/A MÉRSÉKELT ASTHMA

Klinikai tünetek hetente 1-2 alkalommal	<i>Tünetei kezelés:</i> rövid hatású $\beta 2$ mimetikum
Éjszakai roszullét havonta 1-2 alkalommal	acut hatású theophyllin
$\beta 2$ agonista heti több alkalommal történő használata	<i>Preventiv kezelés:</i> Atrovent, tartós antihistamin, ketotifen, DNCG,
Fizikai aktivitás enyhén korlátozott	alacsony dózisu inhalatiós corticosteroid (400ug)
PEF - FEV1 60 - 80 %	
Variabilitás 20 - 30 %	

II/B MÉRSÉKELT ASTHMA

Klinikai tünetek > heti 1-2 alkalom	<i>Tüneti kezelés:</i> rövid hatású $\beta 2$ mimetikum tartós hatású diaphyllin, atrovent tartós hatású $\beta 2$ mimetikum
Éjszakai rosszullét > havonta 1 - 2 alkalom	<i>Preventív kezelés:</i> közepes dózisú inhalációs corticosteroid (400 - 800 μ g)
$\beta 2$ agonista igény <i>naponta</i>	
Mérsékelten korlátozott fizikai aktivitás	
PEF - FEV1 60 - 80%	
Variabilitás 20 - 30%	

III SÚLYOS ASTHMA

Gyakori nappali és éjszakai tünetek	<i>Tüneti kezelés:</i> rövid és tartós hatású β 2 mimetikum, tartós hatású diaphyllin, atrovent, kúraszerû per os steroid
Folyamatosan fennálló panaszok	<i>Preventiv kezelés:</i> nagy dózisú inhalációs corticosteroid (> 800ug)
Jelentősen korlátozott fizikai aktivitás	
PEF - FEV1 > 60%	
Variabilitás 20 - 30 %	

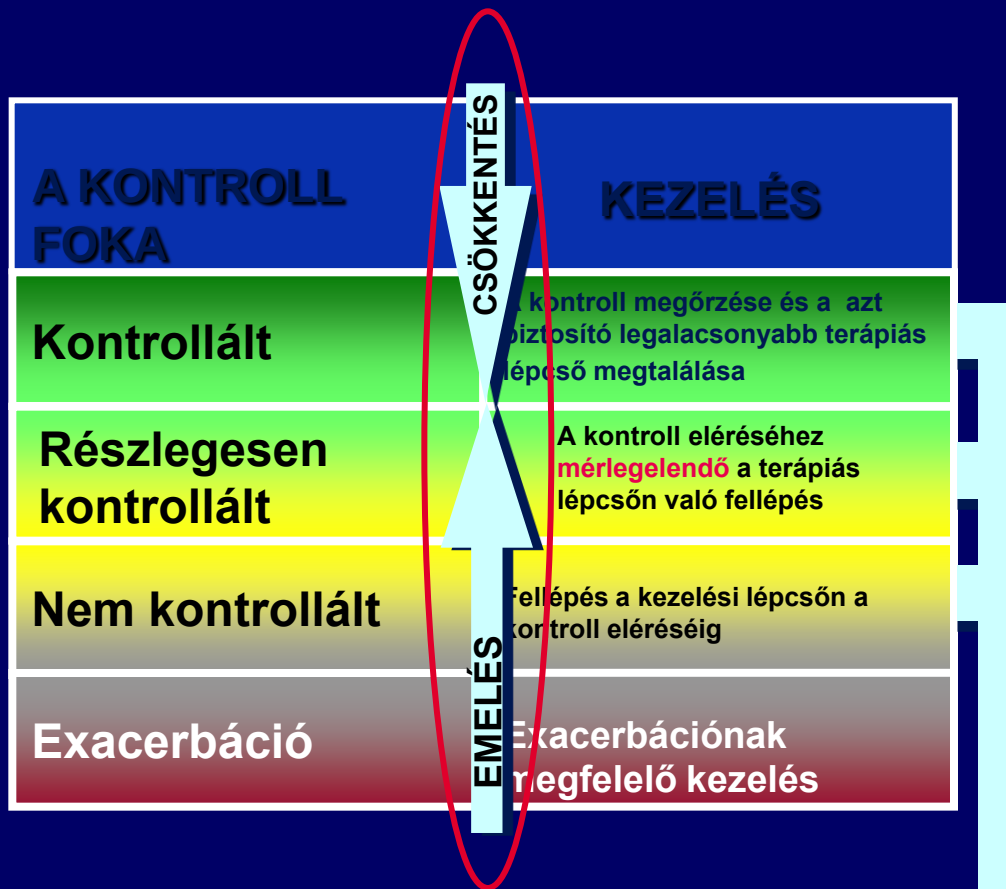


A tüneti kontroll szintjei

	Kontrollált	Részben kontrollált	Nem kontrollált
Nappali tünetek	$\leq$ heti 2	$>$ heti 2	Ha bármelyik héten a részben kontrollált asthma feltételei közül legalább három teljesül
Fizikai korlátozottság	nincs	van	
Éjszakai tünetek	nincs	van	
Rohamoldó használat	$\leq$ heti 2	$>$ heti 2	
Légzésfunkció (FEV ₁ , vagy PEF) $\pm$	normális	$< 80\%$ (a referenciához, vagy az egyéni legjobbhoz képest)	
Exacerbáció	nincs	$\geq$ évi 1 *	bármelyik héten †

Exacerbáció esetén azonnal felül kell vizsgálni a fenntartó kezelést.

† Az a hét, melyen exacerbáció lép fel, nem kontrollált hétnek tekintendő.



- A kontroll elérésének és megtartásának alapja egy folyamatos, ciklikus monitorozás és terápia igazítás

CSÖKKENTÉS

EMELÉS

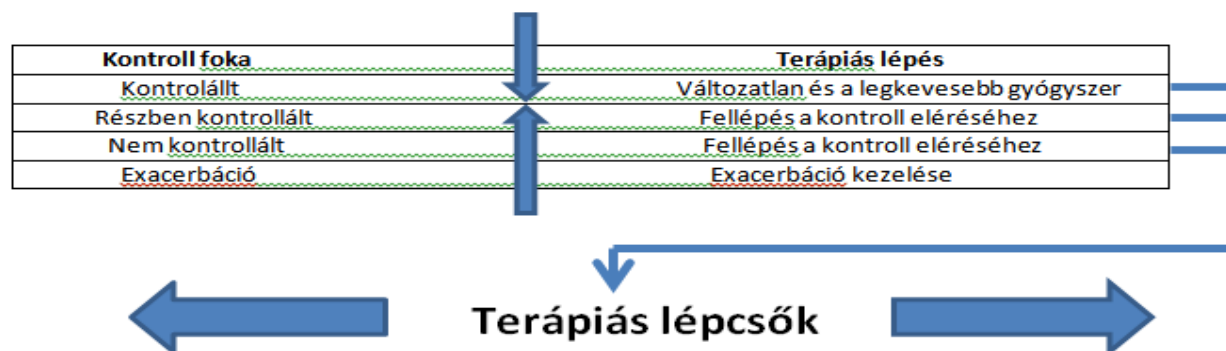
KEZELÉSI LÉPCSŐK

LÉPCSŐ 2 LÉPCSŐ 3 LÉPCSŐ 4 LÉPCSŐ 5

- Eszköze pl. **az asztma kontroll kérdőív** lehet

GINA 2006

Az asztma terápiás lépcsője



1. lépcső	2. lépcső	3. lépcső	4. lépcső	5. lépcső
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Betegek képzése: ellenőrzendő a helyes eszközhasználat! Környezeti kontroll

Szükség szerint gyors hatású beta agonista	Szükség szerint gyors hatású beta agonista	Szükség szerint gyors hatású beta agonista	Szükség szerint gyors hatású beta agonista	Szükség szerint gyors hatású beta agonista
	Válassz egyet	Válassz egyet	3. lépés plusz egy	4. lépés plusz
	Alacsony dózisú ICS	Alacsony dózisú ICS plusz hosszú hatású beta2 agonista	Közepes vagy magas dózisú ICS plusz hosszú hatású beta2 agonista	Per os glucocorticoid
	LTRA	Közepes vagy magas dózisú ICS vagy alacsony dózisú ICS plusz LTRA	LTRA vagy hosszúhatású teophylline	Anti IgE kezelés
		Alacsony dózisú ICS és hosszúhatású teophylline		

Terápiás lépések

1. lépcső	2. lépcső	3. lépcső	4. lépcső	5. lépcső
Betegoktatás Állapotromlás előidéző környezeti tényezők csökkentése				
sz. e. Gyors hatású β2-agonista	Gyors hatású β2-agonista szükség szerint			
Fenntartó gyógyszerekre vonatkozó lehetőségek	Válassz egyet	Válassz egyet	Adj hozzá egyet, vagy többet	Add hozzá az egyiket, vagy mindkettőt
	Alacsony dózisú ICS	Alacsony dózisú ICS+LABA	Közepes vagy nagy dózisú ICS+LABA	per os szteroid a legkisebb dózisban
	LTRA	Közepes/magas dózisú ICS	LTRA	Anti-IgE
		Alacsony dózisú ICS+LTRA	Nyújtott hatású theophyllin	
		Alacsony dózisú ICS+Nyújtott hatású theophyllin		

Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei

MTT tudományos folyóiratának asztma különszáma 2007. Nov.

A gyógyszerek alkalmazása

Az inhalációs gyógyszerek alkalmazása nehéz lehet

