LXXVI. ÉVFOLYAM 10. SZÁM 1579–1668. OLDAL 2026. május 8.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban 1580

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról 1667

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002357
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):
Tüdőgyógyászat Tagozat
Dr. habil. Bogos Krisztina PhD, pulmonológus, klinikai onkológus, belgyógyász szakorvos, elnök, társszerző
Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Dr. Antus Balázs DSc., pulmonológus szakorvos, társszerző
Dr. Csoma Zsuzsanna PhD, pulmonológus, allergológus klinikai immunológus szakorvos, társszerző
Dr. Gálffy Gabriella PhD, pulmonológus, allergológus klinikai immunológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Horváth Ildikó DSc, pulmonológus szakorvos, társszerző
Dr. Jedlinszki Mária, pulmonológus szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Müller Veronika DSc, pulmonológus, laboratóriumi medicina, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Novák Zoltán PhD, med. habil., gyermekgyógyász, gyermekpulmonológus szakorvos, társszerző
Dr. Pálföldi Regina PhD, pulmonológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Dr. Pápay-Székely Zsolt, pulmonológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Dr. Ruzsics István PhD, pulmonológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Dr. Sárosi Veronika PhD, pulmonológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Dr. Szalai Zsuzsanna PhD, pulmonológus, allergológus klinikai immunológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Tamási Lilla DSc, pulmonológus, allergológus klinikai immunológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Zsolt, aneszteziológia-intenzív terápia szakorvos, elnök, véleményező
2. **Foglalkozás orvostan Tagozat**
   Dr. Nagy Imre, foglalkozás-orvostan, háziorvostan, munkahigiéné, közegészségtan-járványtan szakorvos, elnök, véleményező
3. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János, háziorvostan szakorvos, elnök, véleményező
4. **Kórházi klinikai gyógyszerészet Tagozat**
   Dr. Juhász Ákos, gyógyszerész, klinikai gyógyszerészet-, gyógyszertár-üzemeltetés, -vezetés, elnök, véleményező
5. **Klinikai immunológia és allergológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kiss Emese, belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, reumatológus szakorvos, elnök, véleményező
6. **Oxyológia – sürgősségi orvostan, toxikológia, honvéd- és katasztrófa-orvostan Tagozat**
   Dr. Varga Csaba, aneszteziológia-intenzív terápia, oxyológia és sürgősségi orvostan, addiktológia szakorvos, elnök, véleményező
7. **Radiológia Tagozat**
   Prof. Kincses Zsigmond Tamás, neurológia, radiológia, neuroradiológia, neuro-ophtalmológia, neurosonológia, vascularis neurológia szakorvos, elnök, véleményező
8. **Igazságügyi orvostan, orvosszakértés biztosítási orvostan Tagozat**
   Dr. Szabados György igazságügyi orvostan, egészségbiztosítás szakorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezetek tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Független szakértő(k):
Nem kerültek bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi 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
Ellátási folyamat szakasza(i):	diagnosztika, kezelés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	asztmában szenvedő felnőttek, azaz 18 év feletti betegek (kivéve a foglalkozási asztmában szenvedőket)

Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	1900 tüdőgyógyászat 1903 tüdőgyógyászati és légzésrehabilitáció 1904 tüdőszűrés (ideértve az önálló felvételkészítést is) 4601 központi ügyelet 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás 6301 háziorvosi ellátás 7002 intézeti gyógyszerellátás (külön jogszabályban foglalt feltételek alapján)
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás A2 alapellátás, ügyeleti ellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, gondozás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg szakellátás, krónikus fekvőbeteg-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 hátterében változó 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

ABPA:	allergiás bronchopulmonális aspergillosis
ACO:	asztma-COPD átfedés (asthma-COPD overlap)
AIA:	acetil-szalicilsav indukálta asztma
ANCA:	antineutrofil citoplazmatikus antitest
BAL:	bronchoalveolaris lavage
BHR:	bronchialis hiperreaktivitás
BMI:	testtömegindex (body mass index)
CFC:	klorfluorokarbon
COPD:	krónikus obstruktív tüdőbetegség (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
COX-1:	ciklooxigenáz-1
CRP:	C-reaktív protein
CT:	computertomográfia
DPI:	szárazpor-belégző (dry powder inhaler)
EBM:	bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine)
EGPA:	eozinofil granulomatózis polyangiitisszel
FENO:	frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid
FEV_1:	erőltetett kilégzési másodperctérfogat (forced expiratory volume in 1 second)
FVC:	forszírozott vitálkapacitás (forced vital capacity)
GINA:	Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma
GERD:	gastro-oesophagealis refluxbetegség
GLI:	Global Lung Function Initiative – Globális Légzésfunkciós Normálérték-kezdeményezés

HDM:	házi poratka (house dust mite)
HFA:	hidrofluoroalkan
HRCT:	nagy felbontású computertomográfia
ICS:	inhalációs kortikoszteroid (inhaled corticosteroid)
IL:	interleukin
IL-4R:	interleukin-4 receptor
IL-5R:	interleukin-5 receptor
I.m.:	intramuscularis
Immunglobulin:	Ig
I.v.:	intravénás
KCl:	kálium-klorid
LABA:	hosszú hatású beta-2-receptor-agonista (long acting beta-2-receptor agonist)
LAMA:	hosszú hatású muszkarin antagonista (long acting muscarinic antagonist)
LTE4:	leukotrién-E4
LTRA:	leukotrién-receptor-antagonista
MART:	fenntartó és rohamoldó/tünetenyhítő kezelés (maintenance and reliever therapy)
MDI:	adagolószelepes aeroszol (metered dose inhaler)
MEF25%	FVC 25%-ánál elérhető maximális kilégzési áramlás
MMEF:	maximális középkilégzési áramlás
NSAID:	nem szteroid gyulladáscsökkentők (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
O_3:	ózon
OCS:	orális kortikoszteroid
OSA:	obstruktív alvási apnoe (Obstructive Sleep Apnoe)
$PaCO_2$:	a szén-dioxid artériás parciális nyomása
PaO_2:	az oxigén artériás parciális nyomása
PC20:	20%-os FEV_1-érték-csökkenéshez szükséges koncentráció
PEF:	kilégzési csúcsáramlás (Peak Expiratory Flow)
RABA:	gyors hatású beta-2-receptor-agonista (rapid acting beta-2-receptor agonist)
Raw:	légúti áramlási ellenállás
RSV:	respiratory syncytial virus
SABA:	rövid hatású beta-2-receptor-agonista (short acting beta-2-receptor agonist)
SAMA:	rövid hatású muszkarin-antagonista (short acting muscarinic antagonist)
SaO_2:	artériás oxigénszaturáció
Sc.:	subcutan
SO_2:	kén-dioxid
SCS:	szisztémás kortikoszteroid
SLIT:	sublingualis immunterápia
Th:	T-helper sejt
TSLP:	thymus sztromális limfopoietin
VCD:	hangszalag-diszfunkció

3. Bizonyítékok szintje

Ahol ez jelzésre kerül, ott az adaptált nemzetközi Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021 UPDATE GINA irányelv bizonyítékszint-besorolását változtatások nélkül vette át a fejlesztőcsoport [1].

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 rangsorolása

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 (például kell, javasolt, lehet, nem javasolt, tilos) tükrözi a fejlesztők véleményét a magyar ellátói környezetben való alkalmazhatóságról, amely megegyezik a forrásirányelv megfogalmazásával.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

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 2024-ben 313 615 fő volt [2]. Az éves új megbetegedések száma (incidencia) az utóbbi 5 évben a nők esetében 160–180, míg a férfiakban 110–130 között mozgott 100 ezer lakosra számítva. 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 250 000 ember halálát okozza a betegség, a mortalitás alakulása Európában 5/100 000 asztmás/év körüli érték.

Az asztmának nagy a társadalmi jelentősége, mivel gyakori betegség, 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 kórházi ellátás 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 [3].

2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai 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. Az egészségügyi 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 a beteg életét veszélyeztető vagy hospitalizációt indokló exacerbációk száma,
- csökkenjen a sürgősségi vizitek száma,
- csökkenjen az asztma miatt kórházi kezelésre szoruló betegek száma,
- a betegek életminősége javuljon,
- a tünetek kialakulása a betegek jelentős részében megelőzhető legyen,
- csökkenjen az asztma miatti táppénzes napok (iskolai hiányzás, munkahelyi hiányzás) száma,
- csökkenjen az asztma költséges ellátást igénylő exacerbációinak száma.

A jelen egészségügyi szakmai 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 asztmaellenes 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 asztmaellenes 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 és mentőtiszt: az akut súlyos asztma, súlyos asztmás állapotromlás ellátása;
- intenzív-aneszteziológus szakorvos: az akut súlyos asztma, súlyos asztmás állapotromlás ellátása, peri-procedurális (műtéti) ellátások körüli asztmakezelés és gyógyszerbeállítások.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzményei:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	002188
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2022. 01. 19., 1. szám, 96–169. old.
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Tudományos szervezet:	The Global Initiative for Asthma (GINA) [1]
Cím:	Global Strategy for Asthma Management and Prevention
Megjelenés adatai:	2025. május
Elérhetőség:	http://www.ginasthma.org/

A nemzetközi GINA 2025 [1] és hazai 000819 EMMI felnőtt asztma ellátására vonatkozó [2] irányelvből származó állítások mögött külön referenciamegjelölés nem szerepel. A fentiek által nem tartalmazott ajánlások mögött a konkrét forrás megjelölésre került, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum IX. Irodalom fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002317
Cím:	A felnőttkori asztma gyógyszertárakban végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzéséről es gyógyszerészi gondozásáról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2026. év, 3. szám, 444–492 old.
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. AZ ASZTMA DEFINÍCIÓJA ÉS KIALAKULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

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 játsszák a fő szerepet. A klinikai kép változatos lehet, a különböző 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 betegeket 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 313 615 fő. Az éves új megbetegedések száma az utóbbi 5 évben 15 000–20 000 között volt [2].

Az asztma oka komplex és multifaktoriális, a kialakulását meghatározó tényezők lehetnek az asztma kialakulásáért felelős, vagy az asztma klinikai megjelenését befolyásoló tényezők – egyes tényezők mindkettőért felelnek. Az asztma kialakulását és megjelenését befolyásoló tényezőket az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Az asztma kialakulását befolyásoló és az asztma tüneteit súlyosbító, illetve provokáló tényezők [4]

A BETEGGEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK
– Genetikai tényezők: atópiás betegségekre hajlamosító gének; légúti hiperreaktivitásra 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
– Allergének
beltéri: háziporatka, szőrös állatok (kutya, macska, egér, ló), csótány, gombák, penészgombák
kültéri: pollenek, gombák, penészgombák
– Infekciók (elsősorban vírusos eredetűek, például RSV, parainfluenza, koronavírus)
– 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.
A prevenció tekintetében az aktuális ajánlások az alábbiak:

- Semmilyen étkezési megszorítás nem szükséges 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 széles spektrumú antibiotikumok használatától az első életévben;
- Az asztmás terhes és terhességet tervező nők esetében a D-vitamin-szint meghatározása és hiánya esetén pótlása javasolt a sípolással járó kisgyermekkori légúti megbetegedések megelőzése érdekében;
- Az asztma terhesség alatt történő ellátása során a felsőlégúti vírusinfekciók megelőzése csökkenti az asztmás exacerbáció gyakoriságot.

1.2. Az asztma tünetességének és exacerbációjának prevenciója

Az asztmaexacerbációját specifikus (allergének) és nemspecifikus ágensek (vírusinfekciók, légszennyezők, gyógyszerek stb.) okozhatják (2. táblázat). Tekintetbe kell venni azonban, hogy a legtöbb beteg esetében a tünetekért olyan tényezők felelősek, amelyek jelenléte a környezetben ubiquitaer, a mindennapi életben nem vagy nehezen kerülhetők el. A megelőző gyógyszeres kezelés hatására mérséklődik a gyulladás és csökken a légutak érzékenysége ezekre az ágensekre.

2. táblázat: A szenzitív betegek esetében az asztma állapotromlásához vezető rizikótényezők [4]

Allergének (például atkák, pollenek, állati szőrök, penészgombák, ételek, ételfestékek, nehézfémsók)
Irritáló gázok (például kén-dioxid [SO_2], ózon [O_3], dohányfüst, nitrózus gázok)
Fizikai terhelés, száraz, hideg levegő belégzése
Sűrű köd
Légúti vírusfertőzések
Gastro-oesophagealis refluxbetegség (GERD), hormonális hatások
Nem kardioszelektív béta-blokkolók
Nem szteroid gyulladásgátlók (például acetil-szalicilsav, indomethacin)
Szulfitképző anyagok
Pszichés hatások

2. AZ ASZTMA PATOMECHANIZMUSA

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos betegsége, amelyet bronchialis hiperreaktivitás (BHR) kísér. A klinikai tünetek e két kórélettani jellemző, a gyulladás és hiperreaktivitás következményei. A légúti áramlási korlátozottság a hörgő simaizom-kontrakció, a nyálkahártya-oedema, illetve a nyáktúltermelődés következménye, amelyekhez 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 kis méretű hörgők szintjén.
Az asztmás gyulladást aktivált hízósejtek, nagyszámú aktivált eozinofil sejt és T helper (Th)-2-lymphocyta jelenléte jellemzi – ezt nevezi a szakirodalom *2-es típusú gyulladásnak*. Emellett az immuntolerancia fő sejtes elemeként ismert regulatórikus T-lymphocyták csökkent száma, és – főleg súlyos, kevéssé szteroidérzékeny, nem allergiás eredetű asztma esetén – a Th17-sejtek emelkedett száma mutatható ki asztmás betegekben. A dentrikus sejtek antigén-prezentáló sejtekként 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 gyulladásos folyamat kialakulását és lezajlását. Ennek folytán alakul ki a B-sejtek immunglobulin E (IgE)-termelése és a szöveti eozinofilia. 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 gyulladásos reakció szabályozásában. Számos gyulladásos mediátort termelnek (citokineket, lipid mediátorokat, kemokineket). A légúti simaizomsejtek az epithelsejtekhez hasonlóan részt vesznek a gyulladásos 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 proteoglikán felszaporodással), a légúti simaizomtömeg növekedése, következményes hörgőfal-megvastagodás, az epithelialis kehelysejtek túltengése és fokozott nyáktermelése, a légúti erek proliferációja.

3. AZ ASZTMA DIAGNOSZTIKÁJA ÉS OSZTÁLYOZÁSA

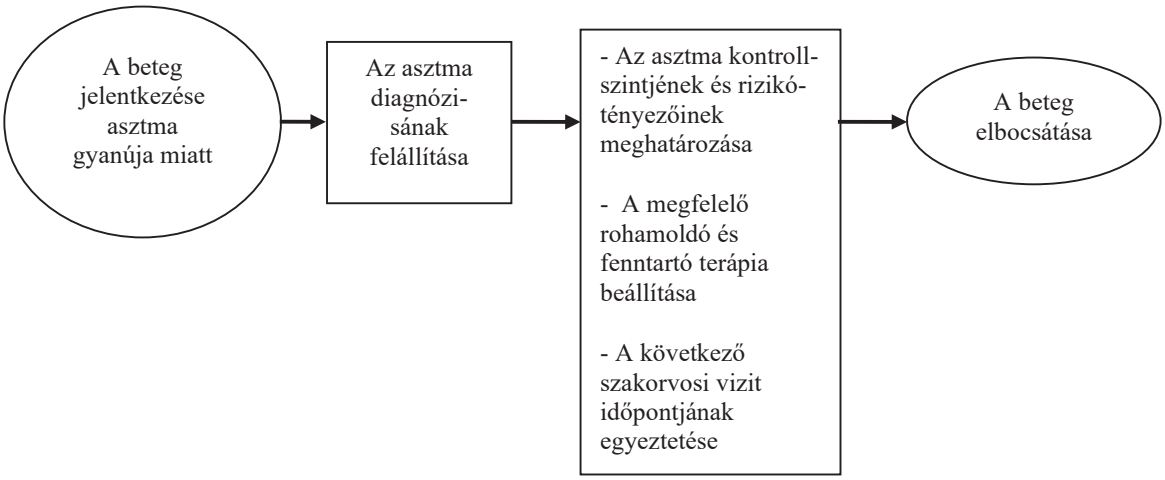
3.1. Az asztma diagnózisának felállítása

A jelen egészségügyi szakmai irányelv a GINA 2025 [1] nemzetközi irányelv alapján készült, és a 2022-ben közzétett 000819 számú EMMI irányelv [4] megújítása. A 2021-ben közölt 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. (Ajánlás erőssége: kell)

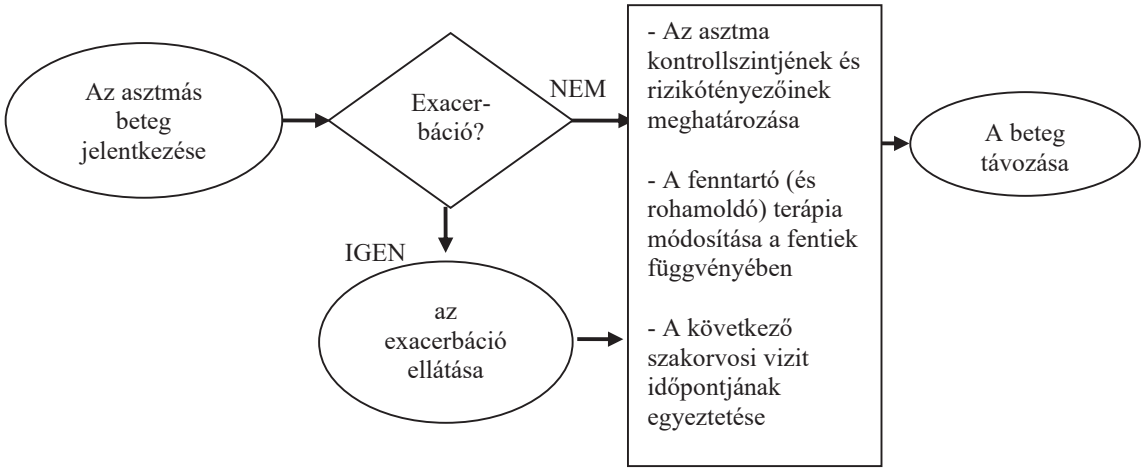
1. ábra: Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmusa. [saját szerkesztés]



Ajánlás2

Az asztma rendszeres gondozása a 2. ábra szerint kell, hogy történjen. (Ajánlás erőssége: kell)

2. ábra: Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmusa. [saját szerkesztés]



Az asztma diagnózis felállításának szakmai lépései

Ajánlás3

Az asztma diagnózisának gyanúja a jellemző tünetek alapján merül fel. Tünetes periódusban alátámasztásához a reverzibilis légúti obstrukció légzésfunkciós vizsgálattal/vizsgálatokkal történő igazolása (akut vagy krónikus, 1–3 hónapig tartó reverzibilitási teszt is elfogadható), tünetmentes periódusban a légutak kaliberingadozásának dokumentált detektálása vagy a légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges. (Ajánlás erőssége: kell)

Az asztma diagnózisának két nélkülözhetetlen eleme tehát:

– a kórelőzményben jellemző légúti tünetek: például zihálás, légszomj, mellkasi szorító érzés és köhögés, amelyek időszakonként és intenzitásukban változnak, sípoló légzés;
– változó kilégzési légáramlás-korlátozottság jelenléte.

Alapvetően igazolni javasolt a légúti obstrukció okozta nehézlégzéses epizódokat, az obstruktív funkciózavar legalább részleges reverzibilitását és az elkülönítő kórisme szempontjából felmerülő egyéb kórképek kizárhatóságát. Az asztma diagnózisát támogató tüneti és légzésfunkciós elemeket a 3. ábra foglalja össze.

Ajánlás4

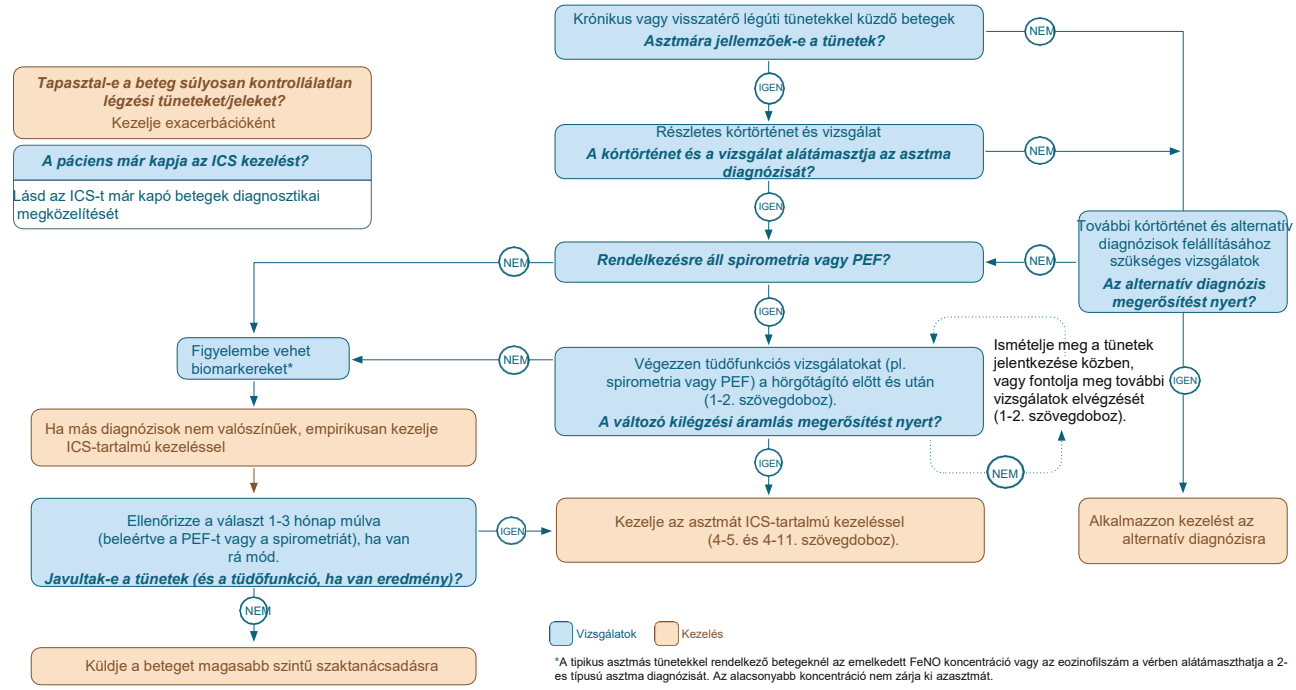
A légzésfunkciós vizsgálatok történhetnek spirometria vagy teljestest-pletizmográfia segítségével, a légutak kaliberingadozásának igazolásához a kilégzési csúcsáramlás (PEF) értékeinek otthoni monitorozása is elgséges lehet (hordozható csúcsáramlásmérővel). A légúti hiperreaktivitás (BHR) igazolását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

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

Ajánlás5

Az asztma diagnózisát a fenti légzésfunkciós vizsgálatok valamelyikével meg kell erősíteni, és a bizonyítékot rögzíteni kell a beteg orvosi dokumentációjában, lehetőleg a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Az asztma diagnózisának felállítása a 3. ábra szerint történik. (Ajánlás erőssége: kell)

3. ábra: Az asztma diagnózisának felállítása (amennyiben empirikus iniciális kezelésre kerül sor ICS-tartalmú készítménnyel, ezt a 6. ábra szerint kell indítani) [1].
ICS-inhalációs kortikosztertoid



FeNO: frakcionált kilélegzett nitrogén-monoxid; ICS: inhalációs kortikoszteroidok; PEF: kilégzési csúcsáramlás.

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,
– kísérőbetegségként ekcéma, allergiás 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, vírusinfekció, fizikai terhelés, allergén expozíció, időjárás-változás, nevetés, irritánsok (például kipufogógáz, 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.

Tekintettel arra, hogy nemzetközi adatok alapján az alapellátásban felállított asztma diagnózis 25–35%-ban nem helyes, a diagnózist valamilyen objektív légzésfunkciós vizsgálati módszerrel meg kell erősíteni.

3.1.2. Fizikális vizsgálat

A tüdő hallgatózási lelete a beteg aktuális állapotától függ. Tünetmentes periódusban a fizikális status lehet negatív. Tünetes periódusban, légúti obstrukció esetén kilégzési sípolás, búgás (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

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

A légzésfunkciós vizsgálatok elvégzése két módon történhet: spirometria vagy teljestest-pletizmográfia elvégzésével. A két módszer egyenértékű, de egyikük elvégzése nélkülözhetetlen az asztma diagnózisának felállításához. A légzésfunkciós vizsgálat elvégzése előtt az alábbi gyógyszerkimosási idők figyelembevétele szükséges: SABA-kezelés 4 óra, a napi kétszer adott LABA-ICS-kezelés 24 óra, míg a napi egyszer adandó LABA-ICS-kezelés 36 óra.

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, ezt erre speciálisan képzett, gyakorlott személyzet végezze, rendszeresen karbantartott készülékkel [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-pletizmográffal történő mérés során lehetőség van a légúti áramlási ellenállás (Raw) 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 légzésfunkció esetén a bronchialis provokálhatóság (BHR) igazolása vagy a csúcsáramlás (PEF) 10%-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 reverzíbilis. Normális légzésfunkció 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<75–80% vagy < normálérték alsó határértéke GLI referencia esetén) 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 hörgőtágító után – FEV_1 hörgőtágító előtt)/FEV_1 hörgőtágító előtt] × 100.

Csúcsáramlás-monitorozás

A csúcsáramlásmérő egyszerű, olcsó eszköz a légzésfunkció 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, légcsapdák

kialakulásakor a PEF-mérés alábecsülheti a légúti obstrukció valós mértékét. A PEF monitorozása hasznos lehet az asztma diagnózisának felállításához, illetve az asztmakontroll, a légzésfunkció 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 10%-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. Emellett ilyen esetben elfogadható a PEF monitorozása is a diagnózis megerősítéséhez.

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 kálium-klorid (KCl), adenozin, mannitol stb.], amelyek egészséges személyekben nem, vagy csak sokkal magasabb dózisban okoznak hörgőgörcsöt.

A BHR vizsgálata során a beteg a hörgőrendszert aspecifikusan provokáló ágenst 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 metakolin dózisaként ajánlott megadni (PD_{20}). Ez lehetővé teszi a különböző eszközökkel, illetve protokollokkal mért légúti túlérzékenység mértékének összehasonlítását. Az inhalációt nyugalmi légzéssel javasolt végezni belégzésaktivált 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. KCl-os aspecifikus bronchialis provokáció esetén a 10%-os KCl-oldat 140 inhalációját követően kialakuló, 20%-os FEV_1-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 betegeknél – fizikai terheléssel is történhet. A klinikai rutindiagnosztika céljára nem szükséges standardizált módszer, 8 perc szabad levegőn futás után kialakuló légúti spazmus (a terhelés után 10–15 perccel 15%-nál nagyobb FEV_1-csökkenés) igazolhatja az asztma fennállását.

Az inhalációs vagy terheléses provokációs vizsgálatra kizárólag az aktuálisan tünetmentes betegben, normális légzésfunkció esetén kerülhet sor. A légzésfunkciót az életkortól, nemtől és testmagasságtól függő „kívánt" érték legalább 80%-os teljesülése esetében normálisnak véleményezzük, jóllehet fiatal enyhe asztmások esetében a 80–85%-os FEV_1-érték nem zárja ki az enyhe obstrukciót. Ez fizikális vizsgálattal jól felismerhető, gyors, erőltetett kilégzés végén a tüdő felett sípolás hallható. Ez esetben, a „normális" légzésfunkció ellenére nem provokációs vizsgálat, hanem reverzibilitási próba történhet.

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

3. táblázat: Az asztma diagnosztikus kritériumai felnőttkorban [1]
FEV_1 – erőltetett kilégzési volumen az 1. másodpercben, FVC – forszírozott vitálkapacitás, LABA – hosszú hatású béta-2-agonista, PEF – kilégzési csúcsáramlás, SABA – rövid hatású béta-2-agonista.

Variabilis légúti tünetek az anamnézisben	
Jellemző tünetek	**Tüneti sajátosságok, amelyek az asztma diagnózisát támogatják**
– Sípolás – Nehézlégzés – Mellkasi feszülés – Köhögés	– Általában egynél több légúti tünet – Idő- és intenzitásbeli variabilitás – Éjszaka vagy ébredéskor súlyosabb tünetek – Tünetet okozhat fizikai terhelés, allergének, hideg levegő, nevetés – Virális légúti infekciók a tünetek megjelenését vagy rosszabbodását okozhatják
Variabilis kilégzési áramlási korlátozottság igazolása	
Jellemző	**Definíció, kritérium**
2.1. Dokumentált kilégzési áramlási korlátozottság	Amikor a FEV_1 csökkent, igazoljuk az egyidejű FEV_1/FVC-csökkenést (általában <0,75–0,80 vagy <normál alsó határérték GLI szerint)
ÉS	
2.2. A légzésfunkció nagyfokú variabilitása (egy vagy több az alábbiak közül)	Minél nagyobb fokú a variabilitás, illetve minél gyakrabban látunk nagyfokú variabilitást, annál biztosabb a diagnózis. Kezdeti negativitás esetén érdemes megismételni a méréseket tünetes időszakban vagy kora reggel.
Pozitív bronchodilatátor reverzibilitási teszt	>200 ml és >12% FEV_1-növekedés a kiindulási értékhez képest (biztosabb diagnózis >400 ml és >15% növekedés esetén).
Nagyfokú variabilitás legalább napi kétszeri PEF-méréssel, lehetőség szerint 2 hét adatai alapján	Átlagos napi diurnális PEF variabilitás >10%.
Szignifikáns javulás a légzésfunkcióban 4 hét gyulladásgátló kezelés után	>12% és >200 ml FEV_1-(vagy ugyanazzal az eszközzel mérve >20% PEF) növekedés a kezelés előtti (infekció kizárandó) értékekhez képest.
Pozitív fizikai terhelési teszt	>10% és >200 ml FEV_1-csökkenés a kiindulási értékhez képest.
Aspecifikus bronchialis provokációs teszt	≥20% FEV_1 csökkenés standard metakolin dózis inhalációja után vagy ≥15% FEV_1-csökkenés standardizált hiperventilláció, hipertoniás sóoldat- vagy mannitol inhaláció hatására.
A légzésfunkció nagyfokú variabilitása két vizitet összehasonlítva (jó specificitás, alacsony szenzitivitás)	>12% és >200 ml FEV_1-variabilitás a vizitek között (infekció kizárandó).

A diagnózis légzésfunkciós megerősítése a már asztma miatt kezelésben részesülő beteg esetében

Variábilis tünetek és variábilis obstrukció jelenléte esetén az asztma diagnózis felállítható, a beteg kontrollszintjének és rizikótényezőinek meghatározása a következő lépés.

Variábilis tünetek és obstruktív légzésfunkció hiánya esetén a hörgtágító terápia kihagyása javasolt az alábbi időtartamra: SABA-kezelés 4 óra, a napi kétszer adott LABA-ICS-kezelés 24 óra, míg a napi egyszer adandó LABA-ICS-kezelés 36 óra.

– Ezt követően 70% feletti FEV_1-érték esetén a BHR bizonyítja az asztmát. Amennyiben BHR nem detektálható, a fenntartó kezelés egy lépcsővel való csökkentése után 3 hónappal meg lehet ismételni a vizsgálatot.
– 70% alatti FEV_1-érték esetén a fenntartó kezelés 1 lépcsővel való megemelése után 3 hónappal észlelt reverzibilitás bizonyítja a diagnózist.

Variabilitást nem mutató tünetek és obstruktív légzésfunkciós hiánya esetén a hörgtágító terápia kihagyása javasolt az alábbi időtartamra: SABA-kezelés 4 óra, a napi kétszer adott LABA-ICS-kezelés 24 óra, míg a napi egyszer adandó LABA-ICS-kezelés 36 óra. Ezt követően reverzibilitás teszt elvégzése javasolt. Amennyiben ez pozitív, asztma igazolható, ha viszont negatív, a fenntartó kezelés 3 hónapos egy lépcsővel való csökkentése után ismétlés javasolt. Ha továbbra sem igazolható reverzibilis obstrukció, a fenntartó kezelés 12 hónapos, szoros betegkövetés melletti elhagyása

megkísérelhető, alternatív diagnózis keresése mellett. Ez esetekben panaszok esetében SABA+ICS vagy formoterol+ICS adandó.
Variabilitást nem mutató tünetek és fixált légúti obstrukció esetében asztma-COPD átfedés (ACO) lehetősége merül fel.

3.1.4. Frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid- (FENO) koncentráció mérése (lásd részletesen XI. Melléklet fejezet 1.5. Egyéb dokumentumok 2. A beteg és a populáció szintű kezelési döntések alapja asztmában pontot)

A FENO-koncentráció viszonylag gyenge összefüggést mutat a vér és a köpet eozinofilsejt számával. A FENO-szint önmagában nem alkalmas az asztma diagnózisának felállítására vagy annak kizárására [7]. A magas FENO-érték asztmában a 2-es típusú légúti gyulladásra utal. Az asztmán kívül magas FENO-érték mérhető más megbetegedésekben (például allergiás rhinitis), és van olyan asztmás is, akinél a FENO nem emelkedett (például neutrofilsejtes asztma). Dohányos asztmásokban alacsonyabb a FENO, mint nem-dohányos asztmásokban, de a nem-asztmás dohányosokéhoz képest magasabb. Csökken a FENO-érték akut bronchokonstrikcióban és az allergiás reakció első szakaszában.
Szteroid naiv (főként nem-dohányzó), jellegzetes légúti tünetekkel nem jelentkező betegekben a magas (>50 ppm) FENO-érték általában jó és gyors kortikoszteroidra adott válasszal járt együtt. Ezzel szemben azonban nincsenek megfelelő adatok arra, 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], [9], [10].
A tipikus asztmás tünetekkel rendelkező betegeknél, ha a spirometria vagy a PEF nem áll rendelkezésre, vagy a vizsgálat negatív eredményt ad, a 2-es típusú asztma diagnózisát alátámasztják a következők:

– FENO: >50 ppb (felnőttek);
– A vérben található eozinofilek száma: a nemzeti/regionális referenciatartomány feletti érték.

Az eozinofilszám és a FENO-érték azonban más, nem asztmás betegségek (például allergiák és parazitafertőzések) miatt is emelkedhet. Számos tényező befolyásolja a FENO-t és az eozinofilszámot, beleértve a napszakot is. Az alacsony eozinofilszám és az alacsony FENO-érték nem zárja ki az asztmát.

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 bőrpróbáét, ezért csak akkor javasolt, ha a prick-teszt nem végezhető el (ellenjavallt – kisgyermekkor, kiterjedt atopiás dermatitis, terhesség –, vagy a bőrpróba értékelhetőségét korlátozó, felfüggeszthetetlen gyógyszerszükséglete 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. A bőrpróba előtt az orális antihisztamin-kezelést 2 napra fel kell függeszteni.

3.1.6. Az asztmadiagnosztika speciális kérdései

Foglalkozási asztma

Felnőttkori asztma kialakulás esetén a beteget meg kell kérdezni a foglalkozási expozícióról, és arról, hogy az asztmája jobb-e, ha távol van a munkától. Foglalkozási asztmában is fontos a diagnózis objektív megerősítése, és a lehető leggyorsabban meg kell szüntetni az expozíciót.

Terhesség

Az asztma terhesség alatti kezelése legfontosabb célja a kontrollált állapot fenntartása és az exacerbációk elkerülése. Az inhalációs kezelés csökkentése a terhesség alatt nem javasolt.

Időskor

Az asztmát időskorban aluldiagnosztizálhatják azt feltételezve, hogy a légszomj ebben a korban normális. Az asztma időskorban túldiagnosztizált is lehet, ha a szívelégtelenség vagy az iszkémiás szívbetegség miatti légszomjat tévesen asztmának tulajdonítják. Ha a kórelőzményben dohányzás vagy biomassza-eredetű tüzelőanyag-expozíció előfordult, akkor figyelembe kell venni a COPD vagy az asztma-COPD átfedést is (lásd alább).

Dohányosok és ex-dohányosok

Az asztma és a COPD együtt vagy átfedésben is fennállhat, különösen dohányosoknál és időseknél. Kevés randomizált, kontrollált vizsgálatból származó bizonyíték áll rendelkezésre ezeknek a betegeknek a kezeléséről, mivel gyakran kizárják

őket a klinikai vizsgálatokból. Mindazonáltal, azokat a COPD diagnózissal rendelkező betegeket, akiknek kórtörténetében asztma szerepel vagy akinél asztmát diagnosztizáltak, ICS-tartalmú kezelésben kell részesíteni.

Krónikus köhögés, mint egyetlen légúti tünet, miatt jelentkező betegek

Itt ok lehet krónikus felső légúti köhögési szindróma (váladékcsorgás a garatba, úgynevezezett post-nasalis váladékcsorgás), krónikus arcüreggyulladás, GERD, indukálható gégeelzáródás (gyakran hangszalag-diszfunkciónak nevezik), eozinofil bronchitis vagy köhögés-variáns asztma. A köhögés-variáns asztmát köhögés és légúti hiperreaktivitás jellemzi, és a diagnózis felállításához elengedhetetlen a légzésfunkció változékonyságának dokumentálása. A diagnózist alátámasztja az ICS-terápiára adott jó válasz. A légzéskaliber variabilitásának hiánya a vizsgálat idején nem zárja ki az asztmát.

Sportolók asztmája. Kiemelt figyelmet kell fordítani élsportolók asztmájának diagnosztizálására.

3.2. Az asztma elkülönítő kórisméje

A leggyakoribb elkülönítendő kórképek felnőttkori asztmában:
- hiperventilációs szindróma, pánikroham;
- felső légúti obstrukció (jó- és rosszindulatú daganatok, idegen test);
- post-nasalis váladékcsorgás;
- hangszalag-diszfunkció;
- egyéb obstruktív tüdőbetegség, elsősorban COPD;
- kongesztív szívbetegség;
- pulmonalis embolisatio;
- pulmonalis infiltratum eozinofiliával;
- interstitialis tüdőbetegségek (kötőszöveti megbetegedésekhez társuló formák is), tüdőfibrózis;
- gyógyszerek (béta-receptor-blokkolók, ACE-inhibitorok) indukálta köhögés;
- bronchiectasia;
- cisztás fibrózis;
- gastrooesophagealis reflux;
- tuberculosis.

Az elkülönítő diagnosztikát segítő kiegészítő vizsgálatok: mellkasröntgen és mellkas computer tomográfia (CT), orrmelléküreg-felvétel, rinoszkópia, oesophagus-pH-mérés, bronchoszkópia, echokardiográfia, tüdőszcintigráfia.

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 FEV_1-reverzibilitás mértéke nem éri el a 12%-ot és 200 ml-t. Mindemellett ismert, hogy az asztmások kb. 15%-a egyidejű COPD-ben is szenved (asztma-COPD átfedés), erre asztmában az alábbiak hajlamosítanak: dohányzás, évek óta fennálló, nem kontrollált asztma, 45 évnél idősebb kor.

3.3. Az asztma osztályozása és kezelésének alapjai

3.3.1. Az asztma gondozásának alapjai

Az asztma diagnózisának felállítása és a kezelés indikálása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos feladata.

Ajánlás6

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 (4. ábra). (Ajánlás erőssége: kell)**

3.3.2. Az asztma osztályozása és gyógyszeres kezelésének menete

Asztmában a rendelkezésre álló farmakoterápiás lehetőségek hatékonyak, a klinikai kontroll elérése és fenntartása, ezzel az életminőség javítása és a betegség okozta rossz kimenetelek 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.

Általánosságban elmondható, hogy a tartósan kontrollált tüneti állapot az exacerbációk számának és az asztma jövőbeli rizikójának a csökkenését eredményezi. A magas SABA tünet/rohamoldó igény viszont 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. Emiatt nem javasolt SABA monoterápia az asztma semelyik típusában vagy kezelési lépcsőjén.

Az asztma osztályozása és a beteg komplex felmérése kéttényezős (3. táblázat):

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

Ajánlás7

A rendszeresen alkalmazott fenntartó/megelőző kezelés céljának asztmában a kontrollált állapot elérését és hosszú távú fenntartását, illetve a betegség jövőbeli rizikójának csökkentését kell tekinteni (3. táblázat; A evidencia). (Ajánlás erőssége: kell)

Az asztmás beteg komplex felmérése tehát kéttényezős:

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

Ajánlás8

Az asztmás beteg állapotfelmérése a 3. táblázat által részletezett módon történjen. A gondozás menetét a 4. ábra, az egyes terápiás lépcsőkön választható lehetőségeket az 5. ábra, a szakorvosi kontrollok időpontját az Ajánlás10 tartalmazza. (Ajánlás erőssége: javasolt)

4. táblázat: Az asztmás beteg állapotfelmérése a tüneti kontroll meghatározása és a rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése alapján [1]

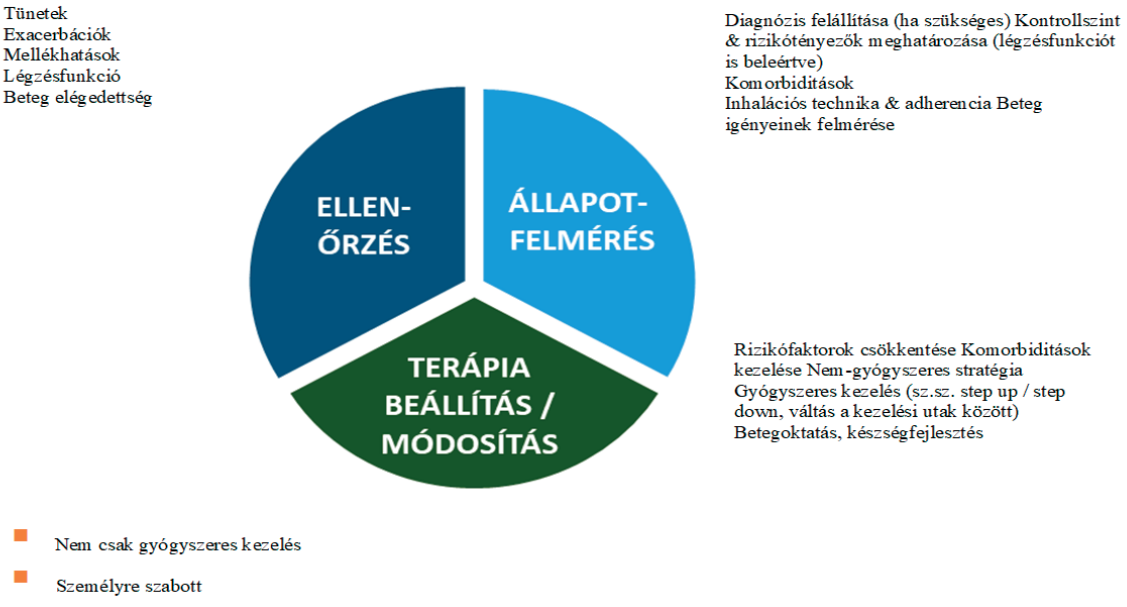
A. Asztma tüneti kontroll			**Asztma tüneti kontrollszint**		
Az utóbbi 4 hétben volt/kellett a betegnek	**Igen**	**Nem**	Kontrollált	Részlegesen kontrollált	Nem kontrollált
– napközbeni tünete több, mint 2 alkalommal hetente?			A 4 kérdés közül mindegyikre **nem** a válasz.	1–2 kérdésre **igen**nel válaszol a beteg.	3–4 kérdésre a válasz **igen**.
– éjszakai ébredése asztma miatt?					
– SABA-t használnia a tünetek enyhítésére több mint két alkalommal hetente?*					
– korlátozott aktivitása az asztma miatt?					

B. Az asztma rossz kimenetelének rizikófaktorai	
Rizikóértékelést kell készíteni a diagnóziskor, majd a gondozás során is rendszeresen, különösen exacerbációk esetén. A FEV_1-értéket meg kell mérni a diagnóziskor, majd 3–6 hónap fenntartó kezelés után az egyéni legjobb eredmény rögzítéséhez, ezután pedig évente újra meg kell határozni a rizikóbecsléshez.	
Nem kontrollált asztmás tünetek jelenléte fontos exacerbációs rizikófaktornak számít. További, potenciálisan módosítható exacerbációs rizikófaktorok még kevés tünet esetén is: – **Gyógyszerek:** SABA-túlhasználat (emelkedett exacerbációs rizikó és mortalitás, különösen ≥1×200 adagos doboz/hónap használat esetén); inadekvát vagy elégtelen ICS-használat; rossz adherencia; nem megfelelő inhalációs technika – **Társuló egészségügyi állapotok:** obezitás, krónikus rhinosinusitis, gastrooesophagealis refluxbetegség, igazolt élelmiszer-allergia, terhesség – **Expozíciók:** dohányzás, szenzitizáció esetén allergén, légszennyezés – **Pszichoszociális tényezők:** major pszichológiai vagy szocioökonómiai problémák – **Légzésfunkció:** alacsony FEV_1, különösen a referenciaérték 60%-ánál alacsonyabb, jelentős bronchodilatátor reverzibilitás – **Egyéb tesztek:** 2-es típusú gyulladás okozta asztmában eozinofilia a vérben, emelkedett FENO (ICS-t használó felnőtt, allergiás asztmás betegeknél) **Egyéb független, major rizikófaktorok exacerbációra:** – Az anamnézisben intubációt vagy intenzív osztályos ellátást igénylő akut exacerbáció – ≥1 súlyos exacerbáció az elmúlt 12 hónapban	**Az alábbiak közül bármelyik megléte növeli az exacerbációk kockázatát még akkor is, ha egyébként kontrollált a betegség**
Perzisztáló áramlási korlátozottság rizikófaktorai: – **Anamnézis:** koraszülöttség, alacsony születési súly és gyors csecsemőkori súlygyarapodás, krónikus légúti nyáktúltermelés, első két életévben gyakori kórházi ellátást igénylő alsó légúti infekciók – **Gyógyszerek:** ICS-terápia hiánya olyan betegnél, akinek súlyos exacerbációja volt – **Expozíció:** dohányfüst, ártalmas kemikáliák, foglalkozási expozíciók – **Kivizsgálás során:** alacsony kiindulási FEV_1, eozinofilia a vérben vagy a köpetben	
Gyógyszermellékhatások rizikófaktorai: – **Szisztémás:** gyakori OCS-használat, hosszú távú, magas dózisú és/vagy potens ICS használata, citokróm P450 inhibitor szedése – **Lokális:** magas dózisú vagy potens ICS, rossz inhalációs technika	

* 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.

4. ábra: Az asztmakontrollszinten alapuló gondozása felnőttek esetében [1]



Ajánlás9

Tekintettel arra, hogy a légzésfunkció a leghasznosabb indikátora a jövőbeli kockázatnak, ezt a diagnózis felállításakor, a kezelés megkezdése után 3 vagy 6 hónappal, majd ezt követően évente rendszeresen el kell végezni. (Ajánlás erőssége: kell)

Az asztmakontrollalapú kezelésének irányítására jelenleg sem a köpet eozinofilsejtszám-vizsgalata, sem a FENO-mérése nem alkalmas az általános asztmás populációban.

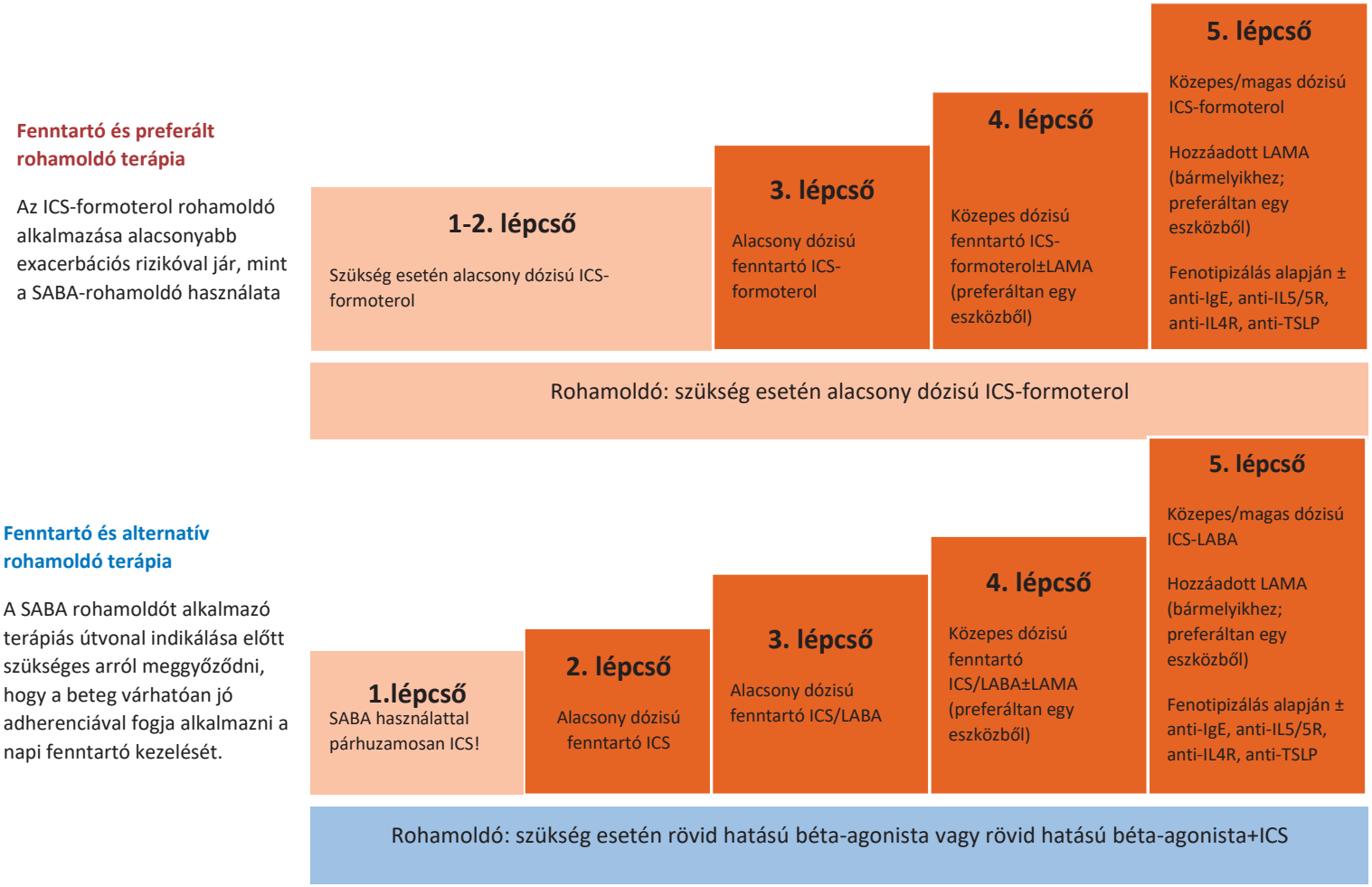
Ajánlás10

A tüdőgyógyász szakorvosi vizitek javasolt időpontja: a diagnózis felállítása után 1, 3 vagy 6 hónappal, majd 6–12 havonta (mindkettő függ az asztmakontrollszintjétől, a betegség súlyosságától és a rizikótényezők jelenlététől). (Ajánlás erőssége: javasolt)

5. ábra: Az asztma rendszeres fenntartó / megelőző és rohamoldó / tünetenyhítő kezelésének gyógyszerei felnőttkorban [1]

ICS – inhalációs kortikoszteroid, HDM – house dust mite (házi poratka), IL-4R – interleukin-4 receptor, IL-5R – interleukin-5 receptor, LABA – hosszú hatású beta-2-agonista, LTRA – leukotrién receptor antagonista, OCS – orális kortikoszteroid, SABA – rövid hatású beta-2-agonista, TSLP – thymic stromal lipopoietin.

Megjegyzés: A leukotrién-receptor antagonista (LTRA) kezelés kevésbé hatékony alternatíva, mint a preferált és alternatív útvonalak (ld. szöveges rész). A tartós OCS fenntartó terápia csak az 5. lépcsőn egyéb lehetőségek kimerülése esetén javasolt.



Ajánlás11

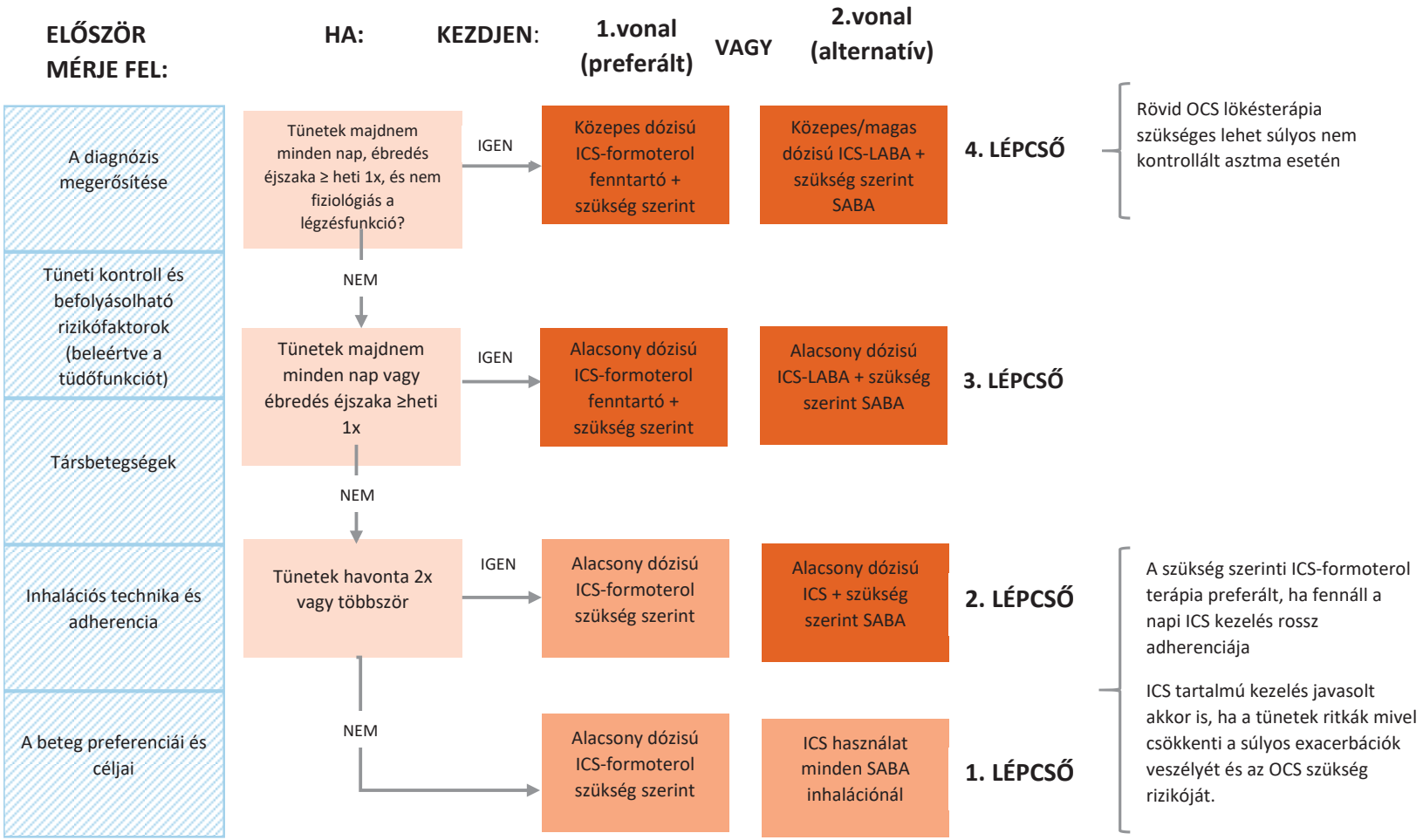
Amennyiben a beteg ICS/formoterol fix dózisú kombinációs készítményt használ tünetenyhítőként (rohamoldóként), olyan inhalációs eszközzel kell ellátni, amely alkalmazási előírásában a javallatok között szerepel a roham-/tünetoldóként történő szükség szerinti alkalmazás is. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás12

Frissen diagnosztizált betegnél a kezdő kezelés kiválasztásának módja a 6. ábra szerint történjék. (Ajánlás erőssége: kell)

6. ábra: Kezdő és folytatólagos terápia asztmában [1].

ICS – inhalációs kortikoszteroid, LABA – hosszú hatású beta-2-agonista, MART – fenntartó és roham-/tünetoldó terápia ugyanazzal a gyógyszerrel/kombinációval, OCS – orális kortikoszteroid, SABA – rövid hatású beta-2-agonista



Ajánlás13

A diagnózis felállítása és kezdőterápia beállítása után az asztma aktuális kontrollszintje, exacerbációs rizikók és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról (Ajánlás erőssége: javasolt):

- **kontrollált esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, 3 hónap kontrollált állapot után a visszalépés a terápiás lépcsőkön mérlegelhető, 6 hónap után javasolt, de nem kötelező (Ajánlás erőssége: javasolt);**
- **nem kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt (Ajánlás erőssége: javasolt);**
- **részlegesen kontrollált betegség esetében a felfelé lépés megfontolandó a kontrollált állapot elérése érdekében (Ajánlás erőssége: lehet).**

Ajánlás14

Az asztma rendszeres fenntartó/megelőző kezelése során az egyes terápiás lépcsők tartalmát az 5. ábra, a frissen diagnosztizált betegség kezdő kezelését a 6. ábra írja le. (Ajánlás erőssége: kell)

3.3.2. Az asztma súlyossága

A korábbi nemzetközi és hazai asztma ajánlások a tünetek és a légzésfunkciós 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 és legalább 4 hetes, kontrollált állapotot biztosító kezelés után határozható meg.

Enyhe asztmáról beszélünk, amennyiben a beteg 1. vagy 2. lépcsőn adott kezelés mellett kontrollálható és nem áll fenn rizikótényező, tehát a beteg szükség esetén (sz.e.) adott ICS-formoterol, SABA és ICS együttes alkalmazása, vagy alacsony dózisú ICS monoterápia mellett kontrollált. Az intermittáló és perzisztáló enyhe betegség megkülönböztetése nem javasolt, ugyanis nincs olyan asztmás betegcsoport, aki esetében a hörgtágító biztonságosan alkalmazható lenne ICS nélkül, továbbá a korábbiakban enyhe intermittálónak tartott betegcsoport esetében is kialakulhat súlyos exacerbáció.

A mérsékelten súlyos betegség a 3. vagy 4. kezelési szint mellett kontrollálható.

Súlyos az asztma, amennyiben nagy dózisú ICS-LABA kezeléssel érhető el a tartós kontrollált szint, vagy amennyiben a kontrollált szint még így sem érhető el. Az asztmás betegek 3–10%-a szenved súlyos asztmában.

A súlyos betegséget fontos elkülöníteni a jóval gyakoribb nehezen kezelhető asztmától. Súlyos asztma diagnózisának felállítása előtt az alábbi tényezőket kell kizárni:

- Rossz inhalációs technika.
- Rossz adherencia.
- Nem megfelelő diagnózis.
- Komorbiditások és komplikáló tényezők hatása.
- Aktuális expozíció szenzitizáló vagy irritáns ágensnek.

A klinikai és obszervációs vizsgálatokban javasolt a pontos terápiás kombináció feltüntetése a terápiás lépcső, vagy súlyossági fok helyett.

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

A leggyakrabban elkülönített asztma fenotípusok az alábbiak:

- Allergiás asztma: leggyakoribb forma, gyakran gyermek- vagy fiatal korban kezdődik, anamnesztikus egyéb atópiás kórképpel kísért (szénanátha, ekcéma, ételallergia), inhalációs kortikoszteroidra jól reagál. Az indukált köpet – ICS kezelés hiányában – eozinofiliát mutat.
- Nem-allergiás asztma: általában felnőttkorban kezdődő, atópiás érintettséghez nem társuló, az indukált köpetben eozinofil vagy neutrofil gyulladással, illetve sejtszegény (paucigranulocitás) képpel.
- Késői kialakulású asztma: felnőttkorban kialakuló nem allergiás eredetű, magasabb kortikoszteroid adagra reagáló forma (foglalkozási eredetű asztma kizárása javasolt).

– Fixált légúti obstrukcióval járó forma: a betegek egy részében a hosszan fennálló asztma fixált áramlási korlátozottságot okoz, amely hátterében feltehetően a légutak kötőszövetes átépülése (ún. remodeling) áll.
– Obesitás-asszociált asztma: a túlsúlyos betegek egy részét érintő erőteljes tünetekkel és kisebb szteroid-érzékenységgel járó forma.

4. AZ ASZTMA FELNŐTTKORI KEZELÉSÉNEK RÉSZLETEI

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) Kontrolláló/megelőző szerek, amelyek folyamatosan napi rendszerességgel alkalmazandók:
– inhalációs kortikoszteroidok (ICS),
– antileukotriének/leukotriénreceptor-antagonisák (LTRA),
– hosszú hatású β_2-agonisták (LABA),
– hosszú hatású muszkarin antagonisták (LAMA)
– anti-IgE,
– IL-5 és IL-5-receptor-ellenes készítmények,
– IL-4/13 receptor-ellenes készítmények,
– anti-TSLP készítmények,
– orális kortikoszteroidok (OCS).
b) Tünetoldó/rohamoldó szerek:
– gyors hatású β_2-agonisták (RABA),
– szisztémás szteroidok,
– antikolinerg szerek.

Ajánlás15
Az asztma kezelésében használt legtöbb készítmény inhalációs gyógyszerbevitelt tesz lehetővé, ami kis gyógyszeradagokkal 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 betegspecifikus tényező befolyásolja az inhalációs eszköz szakszerű kiválasztását. A megfelelő hatóanyag/hatóanyagok és a megfelelő inhalációs eszköz/eszközök kiválasztása, valamint az inhalációs eszköz használatának oktatása tüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász-allergológus szakorvos kompetenciája az asztmás betegek ellátása során. (Ajánlás erőssége: javasolt)

4.1.1. A gyógyszerbevitel eszközei asztmában
Az asztma kezelésének gyógyszerbevitele lehet inhalációs, orális vagy parenterális 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 belégzőeszközök állnak rendelkezésre: hajtógázzal, túlnyomással működő adagoló aeroszolok, amelyeket az angol név alapján adagolószelepes aeroszolnak nevezünk (MDI: metered dose inhaler), szárazpor-belégzők (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 pulmonális 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. A kis, úgynevezett 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 gyógyszerködön belül a finom részecskék aránya és a gyógyszer tüdőben mérhető depozíciója egyenesen arányos egymással.

Ajánlás16

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 [12]. (Ajánlás erőssége: tilos)

Ajánlás17

Az optimális inhalált gyógyszerrészecske-nagyság, amely megfelelő mértékű pulmonális depozíciót eredményez, az 5 µm-es vagy annál kisebb átlagos részecskenagyság. Ez alkalmas a tüdőgyógyászati gyógyszerbevitel céljára asztmában. (Ajánlás erőssége: javasolt)

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 hidrofluoroalkan (HFA) valamely vegyületét, általában a norflurant alkalmazzák. A HFA hajtógázzal működő adagolószelepes aeroszolok 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 azon betegek esetében, ahol inhalátorváltás történik, a dozírozásnál figyelembe kell venni (egyes inhalációs készítmények esetében ugyanis azonos hatóanyag eltérő eszközben eltérő dózisban alkalmazandó). A HFA-alapú hajtógázt tartalmazó, oldatos, új generációs adagolószelepes pumpák esetében a beteg belégzés-mozgás koordinációjára továbbra is szükség van, azonban az eszközt elhagyó gyógyszerköd lassabb mozgásának köszönhetően alkalmazásuk helyes kivitelezése könnyebb.

Az új, ún. Aerosphere™ típusú belégző egy koszuszpenziós technológia, amely a gyógyszerkristályokat porózus foszfolipid-gömbökkel kombinálva, a csak kristályt tartalmazó MDI inhalátorokhoz képest stabilabb és egyenletesebb eloszlású szuszpenziót hoz létre. A foszfolipidgyöngyökhöz kötődő molekulák között kevésbé érvényesül interakció, ez teszi lehetővé több hatóanyag biztonságos egyidejű bevitelét. A foszfolipidek a surfactans alkotórészei, így jól tolerálhatók és a szuszpenzió létrehozásához és fenntartásához sem igényelnek további kísérőanyagokat. Az koszuszpenziós formulációt egyenletes finomrészecske-frakció és részecskeméret jellemzi és magas tüdődepozíciót biztosít a hatóanyagok számától függetlenül, továbbá egyenletes gyógyszeradagolást biztosítanak a betegek szokásos eszközhasználati hibái mellett is (felrázás utáni várakozás, beszívás után rövidebb levegő-visszatartás) [13], [14].

A *szárazpor-inhalátorok (DPI)* 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 használata 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.

Ajánlás18

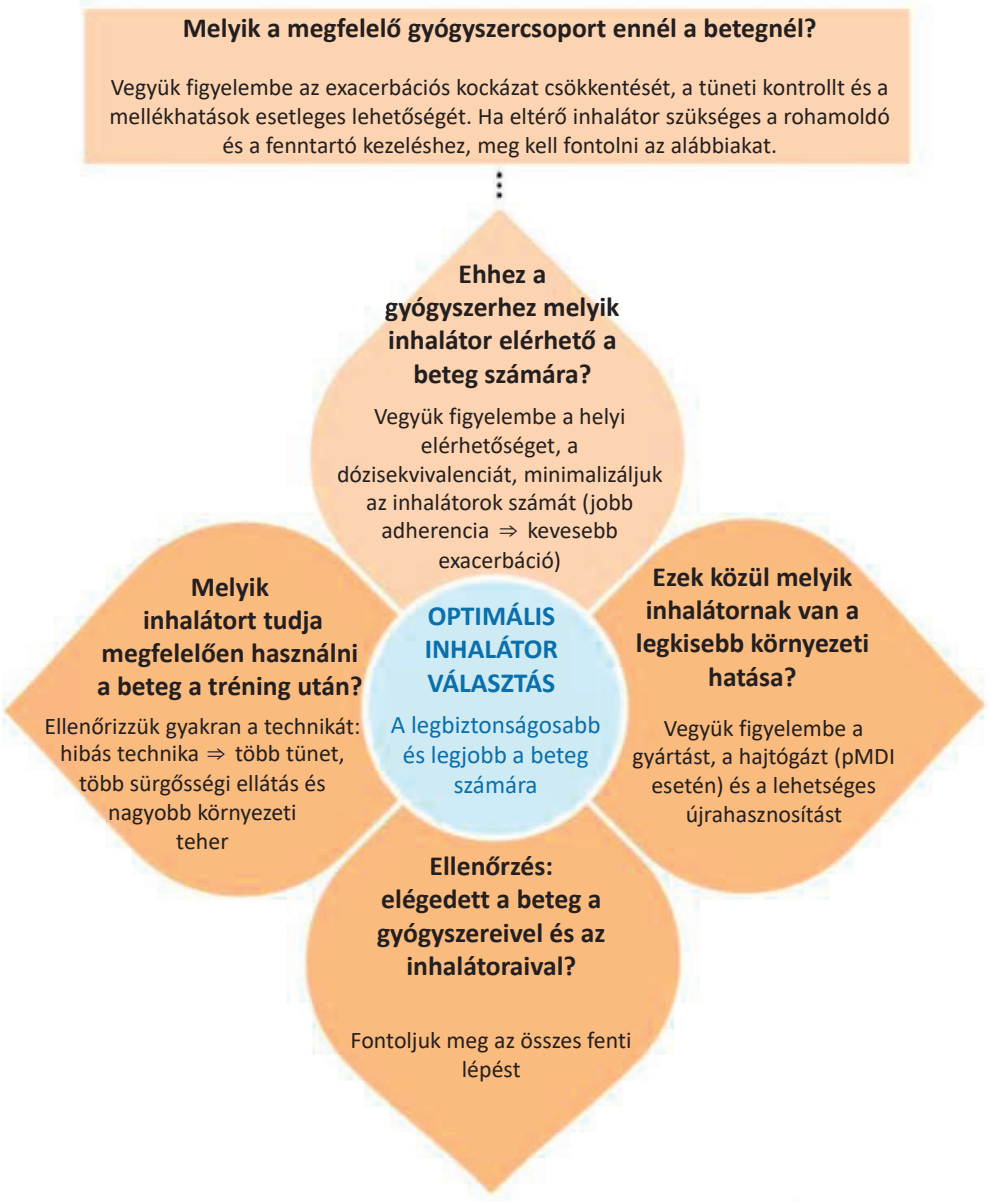
Az inhalációs technika gyakorlati oktatása minden asztma miatti szakorvosi vizit része kell, hogy legyen. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás19

Az inhalációs technika oktatásának lépései:

- **Választás: a beteg és betegsége szempontjából legmegfelelőbb inhalációs eszköz kiválasztása.**
- **Ellenőrzés: az eszközhasználati technika ellenőrzése minden adandó alkalommal.**
- **Javítás: az inhalációs technika javítása; a hibák általában 4–6 héten belül jelentkeznek.**
- **Visszaigazolás: az inhalációs technikáról tartott oktatás növeli az asztmakontroll valószínűségét. (Ajánlás erőssége: kell)**

7. ábra: A tüdőgyógyász-szakorvos inhalációs eszközválasztásának legfontosabb paraméterei [1]



4.2. A fenntartó terápia gyógyszerei

4.2.1. Inhalációs kortikoszteroidok (ICS: inhaled corticosteroid)

Ajánlás20

A leghatékonyabb gyulladáscsökkentők asztmában az inhalációs kortikoszteroidok; az asztma kezelésének alapját jelentik. (Ajánlás erőssége: kell)

Nagyszámú vizsgálattal igazolt, hogy az ICS-kezelések csökkentik a tüneteket, javítják a légzésfunkciót, az életminőséget, mérséklik a BHR-t, csökkentik az exacerbációk gyakoriságát és súlyosságát, valamint az asztma mortalitását. A jelenleg hazánkban elérhető inhalációs kortikoszteroidok a következők: beclometason, budesonid, fluticason-propionát, fluticason-furoát, ciclesonid, mometason-furoát. 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.

Az 5. táblázat a klinikai gyakorlatban használt ICS-ek megközelítő equivalens napi adagjait mutatja. A hatékonyság függ a belégzőeszköztől (az eszköz által biztosított pulmonális depozíciótól), erre tekintettel kell lenni a terápia megválasztása vagy változtatása során (például beclometason esetében a régi, CFC-hajtógázos aeroszolból adott 250 µg beclometason hatékonysága a mindennapi klinikai gyakorlatban 100 µg HFA-hajtógázos, oldattechnológiával készült aeroszolból adott beclometason hatékonyságának felel meg). Egy másik gyakorlati példa az Axahalerből adagolt fluticason-propionát, amely ekvivalens dózisa az egyéb eszközből adott adag 50%-a [17], 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) [18]. 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 szteroiddózissal 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 dózisfüggő, 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 válaszkészség, ezért a dohányos asztmásoknak is nagyobb ICS-adagokra lehet szükségük.

Ajánlás21

A klinikai gyakorlatban az 5. táblázatban leírt ICS ekvivalens napi adagokat kell haszálni. (Ajánlás erőssége: kell)

5. táblázat: Az inhalációs szteroidok becsült, klinikai adatokon alapuló napi adagjai felnőttek számára [1], [12], [15], [16]

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	200–400	≥400
Fluticason-furoát***	100	200	

Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik.

* Enyhe asztmában szenvedő betegeknél napi egyszeri adagolása is engedélyezett.

** A DPI inhalációs eszközök közül Axahaler esetében az ekvivales dózis fluticason esetében a Diskusból vagy HFA-aeroszolból 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 mellékhatásaik az alábbiak lehetnek: oralis candidiasis, rekedtség, a hangképzés zavarai, esetleg irritáció okozta köhögés. Ezek előfordulási gyakorisága jelentősen 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 (például ciclesonid, beclometason). 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 800–1600µg 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.

4.2.2. Leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA)/antileukotriének

A montelukast és zafirlukast gyulladáscsökkentő hatása asztmában jelentősen elmarad az alacsony dózisú ICS-terápia gyulladásgátló hatásától. Enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kis adagú fenntartó ICS-terápia alternatívái lehetnek, ha szteroidintolerancia, -kontraindikáció áll fenn. Szalicilsav indukálta asztmában a betegek egy része jól reagál antileukotriénekre. A klinikai vizsgálatok azonban azt igazolják, hogy az asztmaexacerbációk prevenciójában az ICS + LABA kombináció hatékonyabb, mint az ICS + LTRA kombináció.

Ajánlás22

Az LTRA monoterápia enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kis adagú fenntartó ICS-terápia alternatívája lehet, de csak ha szteroidintolerancia, -kontraindikáció áll fenn. (Ajánlás erőssége: lehet)

4.2.3. Hosszú hatású inhalációs béta-2-agonisták (LABA)

Ajánlás23

A LABA formoterol, salmeterol, vilanterol és indakaterol monoterápiaként asztmában nem alkalmazhatók, mivel nincs érdemi gyulladáscsökkentő hatásuk és biztonságosságuk kétséges. Rendszeres használatuk, 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. (Ajánlás erőssége: tilos)

Ajánlás24

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 roham-/tünetoldó gyógyszerek iránti szükségletet és az akut exacerbációk gyakoriságát, valamint a betegek nagyobb arányában eredményez kontrollált állapotot, mint a magasabb dózisú ICS-monoterápia. (Ajánlás erőssége: kell)

LABA+ICS kombinációt egy eszközben tartalmazó, ún. fix kombinációk rendelkezésre állnak, például formoterol+beclometason, salmeterol+fluticason-propionat, formoterol+budesonid, salmeterol+budesonid, vilanterol+fluticason-furoat, indakaterol+mometason. 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 és indakaterolé 24 óra. A formoterol hatása gyorsan kialakul, ami alkalmassá tesz egyes formoteroltartalmú ICS+LABA fix kombinációkat mind roham- és tünetoldásra, mind pedig a tünetek prevenciójára. Rohamoldóként történő alkalmazás során az ICS+formoterol készítmény hatékonysága és biztonságossága függ az inhalációs eszköztől. Ilyen adagolás melletti

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 hatáskezdete miatt a fenntartó kezelés mellett roham-/tünetoldóként is használhatók.
A fentiek mellett újabb adatok a Turbuhaler eszközből alkalmazott budesonid-formoterol enyhe asztmában történő szükség szerinti alkalmazása esetén ugyanolyan hatékony exacerbációkontrollt igazolnak, mint a közel 100%-os adherenciával adott fenntartó ICS monoterápia. Az azonos exacerbációgátlást a szükség esetén adott budesonid-formoterol Turbuhaler lényegesen alacsonyabb ICS-terhelés mellett biztosítja. A két terápiás stratégia közötti eltérést tovább növeli, hogy a mindennapi gyakorlatban a tökéletes adherencia a fenntartó ICS-kezelés esetében ritkán valósul meg. Csak azok a budesonid-formoterol- vagy beclometason-formoterol-tartalmú inhalációs eszközök alkalmazhatók roham-/tünetoldóként is, amelyek esetében ezt az adott készítmény alkalmazási előirata engedélyezi. Az alkalmazható maximális napi adagokat az egyes készítmények alkalmazási előirata tartalmazza.

4.2.4. Hosszú hatású inhalációs anticholinerg kezelés – LAMA

Ajánlás25

A közepes/nagy dózisú ICS+LABA kezelés ellenére nem megfelelően kontrollált és exacerbációt okozó asztma esetén a legalább közepes dózisú ICS-t tartalmazó terápia kiegészítése LAMA hatóanyaggal javítja a légzésfunkciót, asztmakontrollt és csökkenti az exacerbációs rizikót. (Ajánlás erőssége: javasolt)

Erre ún. tripla ICS+LABA+LAMA kezelés alkalmazásával van mód (vagy a külön eszközből tiotropium Respimat ICS+LABA melletti alkalmazásával, azonban az egy eszköz alkalmazása előnyben részesítendő). Fontos kiemelni, hogy először az ICS adagját kell legalább közepesre emelni, majd ezt követően hozzáadni a LAMA hatóanyagot, preferáltan egy eszközből adott, ún. „tripla" ICS+LABA+LAMA készítmény alkalmazásával.

4.2.5. Anti-IgE

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

Ajánlás26

Az omalizumab 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 tüneteik vagy éjszakai ébredéseik vannak; és akiknél dokumentáltan a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és tartós hatású inhalációs béta-2-agonisták alkalmazása ellenére többszörös súlyos asztmaexacerbációk lépnek fel. Adagja a szérum össz-IgE-szintjétől és a beteg testsúlyától függ. (Ajánlás erőssége: javasolt)

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

Az anti-IL-5 hatású szubkután adható mepolizumab és intravénásan (i.v.) adható reszlizumab specifikus, humanizált monoklonális antitestek, amelyek a keringő IL-5 molekulákhoz kötődve az IL-5 eozinofil sejteken lévő receptorokhoz való kötődését gátolják.
Az IL-5 receptor-ellenes benralizumab az eozinofil sejtek felszíni IL-5 receptorához kötődve ezek antitestfüggő sejtmediált citotoxicitás útján történő pusztulását okozza [19]. Valamennyi készítmény csökkenti az eozinofil sejtek proliferációját és aktivitását, ezzel jelentősen mérsékelve az exacerbáció gyakoriságot, valamint a vér- és köpet-eozinofiliát súlyos eozinofilsejtes asztmában.

Ajánlás27

Az IL-5/IL-5 receptor-gátló kezelések indikációja a nagy dózisú ICS+LABA kezelés mellett nem kontrollált és exacerbációkat okozó súlyos asztma, amelyet a referenciaérték 80%-ánál alacsonyabb FEV_1 kísér. További feltétel a laboratóriumi vérképvizsgálat által kimutatott magas perifériás eozinofil sejtszám (mepolizumab ≥150 sejt/µl a kezelés beállításakor, vagy az elmúlt 12 hónapban bármikor igazolható volt 300 sejt/µl; reszlizumab ≥400 sejt/µl; benralizumab ≥300 sejt/µl). (Ajánlás erőssége: javasolt)

4.2.7. Anti IL-4/13 - dupilumab

A dupilumab IL-4(IL-4)-alfa receptor-ellenes humán monoklonális antitest, amely az IL-4/IL-13 jelátvitelt gátolja. A dupilumab az I. típusú receptoron (IL-4Rα/γc) keresztül gátolja az IL-4, a II. típusú receptoron (IL-4Rα/IL-13Rα) keresztül pedig mind az IL-4, mind az IL-13 jelátvitelt. Az IL-4 és az IL-13 az ún. Thelper(h)2-es, ma már T2-esnek nevezett gyulladásos betegségek, mint az asztma fő irányítói.

A dupilumabot a T2-es típusú súlyos asztma kezelésében három fázis 3, nagy betegszámú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos felépítésű, 24–52 hetes kezelési időtartamú, nemzetközi multicentrikus vizsgálat törzskönyvezte, amelyek során a dupilumabkezelés csökkentette az exacerbációs rátát, az orális kortikoszteroid-igényt és javította a légzésfunkciót, az asztmakontroll-szintet. A készítmény a FENO-értéktől függetlenül hatékony volt, viszont nem bizonyult hatékonynak 150/µL alatti kiindulási keringő eozinofilszám esetén (még magas FENO mellett sem).

Ajánlás28

A dupilumab szakmai indikációja az asztma fenntartó kezelésének 5. lépcsőjén, tehát nagy dózisú ICS+LABA mellett:

- **tartós szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő súlyos asztma VAGY**
- **gyakori szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő exacerbációkkal járó súlyos asztma ÉS T2-es típusú asztma bizonyított jelenléte, amely igazolható az alábbi módokon:**
- **keringő eozinofilszám ≥300 sejt/ µL vagy FENO (kilélegzett levegő nitrogén-monoxid-szint) ≥25 ppb.**

(Ajánlás erőssége: javasolt)

Mellékhatásként az eozinofilszám emelkedésével lehet számolni, amelynek klinikai jelentősége általában nincs (nagyon ritka esetekben eozinofil granulomatosis alakulhat ki). A dupilumab hatékony nazális polyposisban is.

4.2.8. Anti-TSLP (anti thymus stromális lymphopoietin) – tezepelumab

A tezepelumab egy monoklonális ellenanyag, amely a TSLP nevű fehérje működését gátolja. Kiegészítő fenntartó kezelésként javallott olyan felnőtt súlyos asztmás betegeknél, akiknek az állapota a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és egy másik fenntartó kezelésre szolgáló gyógyszer együttes alkalmazása ellenére sem megfelelően kontrollált. Hatékonysága a súlyos asztma fentotípusától függetlenül igazolt. Több randomizált kontrollált klinikai vizsgálat igazolja, hogy a tezepelumab jelentősen csökkenti az éves exacerbációs arányt, a légúti hiperszenzitivitást, javítja a légzésfunkciót (FEV_1 érték), javítja az asztmakontrollt és az életminőséget is. Hatásos különböző fentípusokban (hatékony mind a T2-függő, mind a T2-független gyulladás kezelésére asztmában).

Ajánlás29

A tezepelumab szakmai indikációja az asztma fenntartó kezelésének 5. lépcsőjén, tehát nagy dózisú ICS+LABA mellett:

- **tartós szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő súlyos asztma VAGY**
- **gyakori szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő exacerbációkkal járó súlyos asztma igazolható.**

(Ajánlás erőssége: javasolt)

4.2.9. 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 (i.v., i.m.) alkalmazás folyamatos fenntartó kezeléshez ellenjavallt. Orális terápiához metil-prednizolon 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 légzésfunkció nem normalizálható, a kontroll felmérésében esetükben a legjobb stabil állapotukban mért légzésfunkció 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 harántcsíkolt izmok atrófiája, gyengülése. A folyamatosan szisztémás szteroidra szoruló asztmások osteoporosis profilaxisa ajánlott. Hosszas szisztémás szteroidkezelés után, a hormon elhagyása vagy adagjának csökkentése után mellékvesekéreg-elégtelenség manifesztálódhat, továbbá a szteroidkezeléssel tünetmentesen tartott egyéb betegség [rhinitis, eozinofil granulomatozis poliangiitessel (EGPA), korábbi nevén Churg–Strauss-szindróma] exacerbálódhat.

Ajánlás30

A tartós kortikoszteroid-expozíció osteoporosist okozó mellékhatása miatt az alábbi esetekben javasolt osteodenzitometria:

- **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.**

(Ajánlás erőssége: javasolt)

Ajánlás31

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

Az osteodenzitometriát fel lehet ajánlani az alábbiak esetében ICS-terápia mellett is:

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

(Ajánlás erőssége: lehet)

4.3. Tüneti szerek, tünet/rohamoldók (tünetoldó=rohamoldó)

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

Ajánlás32

A gyors hatású β_2-agonisták (RABA) használata szükség esetén javasolt. E célra az asztma minden lépcsőjén preferáltan a hosszú és gyors hatású formoterol alkalmazása javasolt, ICS mellett egy eszközben adva (elsősorban formoterol-budesonid, amely enyhe asztmában, 1. és 2. lépcsőn roham és tünetoldóként igazoltan hatékony, továbbá 3., 4. és 5. lépcsőn is (amennyiben a fenntartó kezelés is ez), de formoterol-beclometason is alkalmazható roham-/tünetoldóként, a 3. lépcsőtől felfelé, amennyiben a fenntartó kezelés is ez. A fentiek mellett alkalmazható rövid hatású béta-agonista (SABA: short acting beta-agonist), például salbutamol és terbutalin is (fenoterol hazánkban ipratropiummal kombinálva áll rendelkezésre) is rohamoldásra, azonban ez esetben a béta-agonista alkalmazása mellé alacsony dózisú ICS adására minden alkalomkor szükség van (külön eszközből vagy egy eszközből). (Ajánlás erőssége: javasolt)

Amennyiben a tünet-/rohamoldásra növekvő igény van, az az asztmakontroll romlását jelzi, és a rendszeres fenntartó terápia módosítását teszi szükségessé. Akut asztma okozta exacerbáció esetén ennek kezelése szükséges.

Ajánlás33

Asztmában SABA monoterápia tilos, amit az indokol, hogy bár a SABA gyorsan enyhíti a tüneteket, kizárólag SABA-kezelés esetén nő az exacerbációk, a fatális exacerbációk és az alacsonyabb légzésfunkció kockázata. (Ajánlás erőssége: tilos)

A fentiek mellett súlyos, akár fatális exacerbáció enyhe asztmában is előfordulhat. A rendszeres SABA-használat növeli az allergiás válasz és a légúti gyulladás kockázatát, és csökkenti a bronchodilatátor-kezelésre adott választ. A SABA túlzott használata (≥3 tartály évente) fokozza a súlyos exacerbációk kockázatát. Évi ≥12 SABA tartály elhasználása (de valószínűleg már ennél kevesebb is) növeli az asztmával kapcsolatos halálozás kockázatát.

A β_2-agonista hörgőtágítók lehetséges mellékhatásai a következők: tremor, tachycardia, a hörgőtágító hatás tekintetében kialakuló tolerancia. A tremor a harántcsíkolt izomsejtek β-receptorainak stimulálásával kapcsolatos, krónikus kezelés során fokozatosan mérséklődik, a hozzászokás e tekintetben gyorsan kialakul. A cardiovascularis mellékhatások dózisfüggőek, a javasolt terápiás adagok mellett nem jelentősek.

Ajánlás34

Törzskönyvezett tünet- és rohamoldó hazánkban a SABA-ICS-tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol, amely szükség szerint adott rohamoldóként javasolt enyhe asztmás betegek esetében; ebben a betegcsoportban kisebb szteroidterhelés mellett biztosít azonos kontrollszintet, mint a rendszeres fenntartó alacsony dózisú ICS [20]**. (Ajánlás erőssége: javasolt)**

4.3.2. Szisztémás szteroidok

A szisztémás hatású szteroidokat rendszerint nem sorolják a tünetoldó 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 i.v. és orális terápia egyformán hatékonyak akut asztmaexacerbációban, az átlagos napi szteroiddózis 50 mg predniszlon vagy 40 mg metil-prednizolon az exacerbáció súlyosságától függően 5–7 napig adva. A tünetek enyhülése, a légzésfunkció javulása után (a beteghez tartozó legjobb értékig) inhalációs szteroidvédelemben a per os szteroid leépíthető, elhagyható.

4.3.3. Antikolinerg szerek

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

4.4. Az asztma rendszeres kezelése és gondozása

Az asztma ellátásának alappillérei:

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

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 tünet-/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 PEF otthoni mérése/monitorozása útján; az állapotromlás korai jeleinek felismerése és a szükséges terápiás módosítások végrehajtása; a megfelelő orvosi segítség kérésének módja szükség esetén.

Ajánlás35

A kontrollált asztma eléréséhez alkalmazható gyógyszerek közötti választás individuális, személyre szabott döntés, a sikeres tartós fenntartó kezelés kiválasztásához az alábbi szempontok figyelembevétele javasolt:

– a tüdőgyógyász szakorvos által leghatékonyabbnak tartott hatóanyag és inhalációs eszköz kiválasztása a tüneti kontroll elérése és a kockázat csökkentése érdekében;
– a betegjellemzők és betegség-fenotípus figyelembevétele súlyos asztma esetén;
– van-e kockázati tényező (például dohányzás, exacerbációs kórtörténet, eozinofilia, jelentős obstrukció, terhesség stb.);
– a beteg preferenciája az inhalációs eszközzel kapcsolatosan;
– a beteg célja a kezeléssel;
– inhalációs technika (helyesen használja-e a beteg inhalációs eszközét a betanítás után);
– adherencia (például milyen gyakran szeretné a beteg gyógyszerét használni, eszköz megválasztása).

(Ajánlás erőssége: javasolt)

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 egészségügyi szakmai irányelv egy preferált, elsőként választandó tünetoldó és fenntartó kezelést, továbbá egy alternatív utat is javasol, azzal, hogy a két útvonal közötti váltás a beteg igényei szerint bármikor elvégezhető.

A preferált, előnyben részesített asztmaterápia populációs szintű bizonyítékok alapján a jelenleg leghatékonyabb kezelés a legtöbb beteg számára egy adott populációban. Az 1–5. lépcsőn populációs szintű ajánlások találhatók a különböző korcsoportok számára. Az 5. lépcsőn különböző populációs szintű ajánlások vannak a gyulladás fenotípusától függően (T2-es és nem T2-es gyulladás esetére).

A betegszintű kezelési döntéseknek figyelembe kell venniük minden olyan egyedi jellemzőt, kockázati tényezőt, társbetegséget vagy fenotípust, amelyek megjósolják, hogy a beteg tünetei és az exacerbációk kockázata milyen

valószínűséggel csökken egy adott kezeléssel, a beteg személyes céljaival együtt, valamint olyan gyakorlati kérdésekkel, mint az inhalátor használatának technikája, adherencia és megfizethetőség.
Az asztma kezelése három fő lépés ismétlődéséből áll (4. ábra):
– a tüneti kontrollszint és a rizikótényezők (exacerbáció, fixált obstrukció, mellékhatások) felmérése;
– nem gyógyszeres kezelés és farmakológiai kezelés beállítása a kontrollszint és rizikótényezők jelenléte alapján;
– ellenőrzés, ismételt kontrollszint- és rizikótényező-felmérés, valamint szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása a tartósan kontrollált állapot biztosítása és a rizikótényezők minimalizálása érdekében.

4.4.1. Az asztmás beteg állapotfelmérése: a kontroll és asztma okozta rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése
Az asztmás beteg állapotfelmérését a 4. táblázat részletezi. Az orvosi viziten tisztázni kell az asztma aktuális kontrollszintjét, illetve a betegség okozta rossz kimenetelek (jövőbeli exacerbáció, fixált áramláskorlátozottság, gyógyszermellékhatás kialakulása) rizikótényezőinek fennálltát. Fel kell mérni a megelőző időszakban alkalmazott terápiát, a beteg erre vonatkozó terápiás fegyelmét (adherenciát). A gondozás menetét a 4. ábra, az egyes terápiás lépcsőkön választható lehetőségeket az 5. ábra tartalmazza.

4.4.2. Terápiás lépcsők az asztmakontrollált állapotának eléréséhez és fenntartásához
Az asztma kezelési algoritmusa egy preferált, elsőként választandó tünet-/rohamoldó és -fenntartó kezelést, továbbá egy alternatív, egyéb választást is tartalmaz, azzal, hogy a két útvonal közötti váltás a beteg igényei szerint bármikor elvégezhető (5. ábra). A legfontosabb különbség a kezelési útvonalak között a tünet-/rohamoldásra használt gyógyszer: szükség szerinti alacsony dózisú ICS-formoterol a preferált első választású útvonal esetén, míg szükség szerint adott SABA (1. lépcsőn inhalációs szteroiddal kiegészítve) az alternatív, második útvonal esetén.

Ajánlás36
Preferált/első választású kezelési útvonal: a tünetoldó szer szükség szerint alkalmazott alacsony dózisú ICS-formoterol. (Ajánlás erőssége: javasolt)
Az alacsony dózisú ICS-formoterol rohamoldóként történő alkalmazása a SABA rohamoldóhoz képest csökkenti a súlyos exacerbációk kockázatát, a tüneti kontroll a két kezelési mód esetén hasonló. A preferált útvonalon a beteg asztmás tünetek jelentkezése esetén alacsony dózisú ICS-formoterolt használ egyetlen inhalátorban rohamoldásra, a fenntartó kezelése mellett. Ez minden lépcsőben így van, 1. és 2. lépcsőn a hatékonyság és biztonságosság budesonid-formoterol Turbuhaler esetén bizonyított. A 3–5. lépcsőn a betegek rendszeres fenntartó kezelése ICS-formoterol (ez lehet beclometason vagy budesonid és formoterol), amely mellé ugyanaz a készítmény – megfelelő inhalációs eszköz és törzskönyv esetén rohamoldásra is alkalmazható. Ez az ún. fenntartó és rohamoldó/tünetenyhítő kezelés (MART). ICS-formoterolt nem szabad rohamoldó szerként használni fenntartó kezelésként más ICS-LABA-t kapó betegek esetében.

Ajánlás37
Alternatív, második választású kezelési útvonal: a tünetoldó készítmény szükség szerint alkalmazott SABA, 1. lépcsőn ICS inhalációval kiegészítve. (Ajánlás erőssége: javasolt)
Ezen tünet-/rohamoldás tekintetében kevesebb biztonságosságot és hatékonyságot alátámasztó adat áll rendelkezésre, mint ICS-formoterol esetében. A SABA túlhasználat az exacerbációk és az asztma halálozás bizonyított független rizikófaktora. Az alternatív útvonal akkor javasolt, ha a preferált kezelési útvonal nem lehetséges, nem hozzáférhető, vagy olyan ismert asztmás beteg esetében, akinek az adott fenntartó kezelés mellett nincs exacerbációja. Az 1. lépcsőn a beteg SABA-t és alacsony dózisú ICS-t alkalmaz együtt, amikor tünetek jelentkeznek, akár kombinált inhalátorban, akár közvetlenül a SABA után alkalmazott ICS-sel. Erre alkalmas a SABA-ICS-tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol, amely szükség szerint tünetoldó/rohamoldóként javasolt enyhe asztmás betegek esetében; ebben a betegcsoportban kisebb szteroidterhelés mellett biztosít azonos kontrollszintet, mint a rendszeres fenntartó kis dózisú ICS [12]. A 2–5. lépcsőn SABA-t használ a beteg a tünetek enyhítésére, és naponta rendszeresen alkalmaz fenntartó ICS-tartalmú gyógyszert. Az alternatív útvonal indítása előtt mérlegelni kell, hogy a beteg biztosan adherensen alkalmazza-e az ICS-t tartalmazó fenntartó kezelést, az exacerbációk elkerülése érdekében.

Ajánlás38
Folyamatban lévő kezelés során a gyógyszerelést lehet növelni vagy csökkenteni az adott kezelési útvonalon belül, ugyanazt a tünetoldó/rohamoldó szert használva minden lépcsőn, vagy lehet váltani a kezelési útvonalak között, a beteg egyéni igényeinek megfelelően (5. ábra). (Ajánlás erőssége: lehet)

Felfelé lépés előtt ellenőrizni kell az inhalációs technikát, az adherenciát, esetleges környezeti expozíciót, továbbá meggyőződni a tünetek asztmás eredetéről. 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 (együttműködés, dohányzás, obstrukció jelenléte és foka, tünetek jellege, rhinitisszel való szövődés, nehezen kezelhető betegség, társbetegségek stb.).

Ajánlás39

Újonnan felállított asztma diagnózis esetén az első választandó terápiát a 6. ábra alapján kell megválasztani a tünetek gyakorisága, napszaki jellege és a légzésfunkciós értékek alapján. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás40

Diagnózis asztmaexacerbáció alkalmával: rövid orális szteroidkúra javasolt, illetve rendszeres fenntartó kezelés bevezetése a 3. vagy 4. lépcsőn, majd visszalépés lehetőség szerint. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás41

A diagnózis felállítása és kezdőterápia beállítása után az asztma aktuális kontrollszintje, exacerbációs rizikók és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról (Ajánlás erőssége: javasolt):

- **kontrollált esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, 3 hónap kontrollált állapot után a visszalépés a terápiás lépcsőkön mérlegelhető, 6 hónap után javasolt, de nem kötelező (Ajánlás erőssége: javasolt);**
- **nem kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt (Ajánlás erőssége: javasolt);**
- **részlegesen kontrollált betegség esetében a felfelé lépés megfontolandó a kontrollált állapot elérése érdekében. (Ajánlás erőssége: lehet)**

A felfelé lépés (ún. „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 adagjának az emelése 1–2 hétre (például vírusinfekció vagy allergénexpozíció miatt).
- Napról napra történő változtatás azoknál a betegeknél, akiknek alacsony dózisú ICS/formoterol kombinációt rendeltek fenntartó és rohamoldó adagolásban.

A visszalépés (úgynevezett: „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 [1]

Aktuális lépcső	Aktuális gyógyszerelés	A fenntartó terápia visszaléptetésének lehetőségei	Evidenciaszint
5. lépcső	Nagy dózisú ICS/LABA + OCS	– Folytassa a nagy dózisú ICS/LABA kombinációt az OCS csökkentésével	D
		– A köpet sejtarányok alapján csökkentse az OCS-t	B
		– OCS-kezelés másnaponta	D
	Nagy dózisú ICS/LABA + más további hatóanyag	– Cserélje az OCS-t nagy dózisú ICS-re	D
		– Referálja a beteget súlyos asztma szakértőnek	D

Aktuális lépcső	Aktuális gyógyszerelés	A fenntartó terápia visszaléptetésének lehetőségei	Evidenciaszint
4. lépcső	Közepes-nagy dózisú ICS/LABA fenntartó kezelés	– Folytassa az ICS/LABA kombinációt az ICS-dózisának 50%-os csökkentésével, a rendelkezésre álló készítmények alkalmazásával	B
		– A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz	A
	Közepes dózisú ICS/formoterol MART* fenntartó és rohamoldó kezelés	– Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt alacsony dózisra, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint	D
	Nagy dózisú ICS + második kontrolláló szer	– Az ICS-dózist csökkentse 50%-kal, a második kontrolláló szert folytassa	B
3. lépcső	Alacsony dózisú ICS/LABA fenntartó kezelés	– Csökkentse az ICS/LABA-t napi egyszerire	D
		– A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz	A
	Alacsony dózisú ICS/formoterol* MART	– Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt* napi egyre, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint	C
	Közepes-nagy dózisú ICS	– Az ICS-dózist csökkentse 50%-kal	B
2. lépcső	Alacsony dózisú ICS	– Napi egyszeri adagolás (budesonid, ciclesonid, mometason)	A
	vagy LTRA	– Szükség esetén adott ICS/formoterolra váltás	A
		– Szükség esetén adott SABA + ICS-re váltás (külön vagy egy eszközből)	B
		– Felnőttekben az ICS teljes elhagyása a fokozott exacerbáció rizikó miatt nem javasolt	A

SABA, rövid hatású β2-agonista; ICS, inhalációs kortikoszteroid; OCS, orális kortikoszteroid; LTRA, leukotrién receptor antagonista.* Csak az erre törzskönyvezett készítmények.

1. terápiás lépcső – tünet esetén használt rohamoldó

Az 1. lépcső alkalmazható:

– a diagnózis felállítása után kezdőkezelésként azon betegeknél, akiknél a tünetek havonta kevesebb mint kétszer jelentkeznek, és nincs excaerbációs rizikótényezőjük;
– a kezelés lefelé léptetése során azon betegeknél, akiknél az asztma legalább 6 hónapig jól kontrollált a 2. lépcsőn.

Ajánlás42

A preferált kezelés 1. lépcsőn (enyhe asztma) a szükség szerint adott alacsony dózisú ICS-formoterol, amely a SABA alkalmazásnál hatékonyabb a súlyos exacerbációk megelőzésében (B evidencia; budesonid-formoterol Turbuhaler adásával gyűjtött adatok). (Ajánlás erőssége: javasolt)

A korábbi osztályozás szerinti úgynevezett „intermittáló" és „perzisztáló" asztma megkülönböztetése nem indokolt, hiszen mindkét csoportban előfordulhat súlyos asztmaexacerbáció. A szükség szerint adott ICS-formoterol alkalmazásával a súlyos exacerbációk kockázata jelentősen csökkenthető a szükség szerinti SABA-val összehasonlítva, még azoknál a betegeknél is, akik rohamoldót hetente kétszer vagy kevesebbszer használtak.

További, a szükség szerinti ICS-formoterol SABA helyett való alkalmazása mellett szóló érvek az 1. lépcsőn:

– A fenntartó ICS monoterápia tekintetében az asztmás betegek adherenciája gyakran gyenge, főleg ritka tünetek esetén, ami emeli a kizárólag SABA-kezeléssel járó kockázatot.
– Nincs bizonyíték a SABA monoterápia biztonságosságára vagy hatásosságára. SABA 1–2 hétig tartó rendszeres használata a légutak hyperreaktivitásához, csökkent bronchodilatátor válaszhoz és fokozott légúti gyulladáshoz vezet asztmában. Túlzott SABA-használat (például évente >3×200-adagos tartály használata) esetén fokozott az exacerbációk és a halálozás kockázata (A evidencia).
– Fontos elkerülni a betegek azon érzetét, hogy a SABA monoterápia biztonságos. A kizárólagos SABA-kezelés nem javasolt semmilyen asztma súlyossági lépcsőn, arra tanítja a beteget, hogy a SABA-t tekintse elsődleges asztmakezelésnek.

A szükség szerint alkalmazott ICS-formoterol rohamoldóként történő alkalmazásának bizonyítása alacsony dózisú budezonid-formoterollal történt, de a beclometason-formoterol is alkalmas lehet rohamoldásra. Mindkét gyógyszer jól bevált, biztonságos fenntartó és rohamoldó szer a 3–5. lépcsőn. A szükség szerint alkalmazott budezonid-formoterol szokásos adagja enyhe asztma esetén egy belégzés, 200/6 µg (160/4,5 leadott dózis), a maximális ajánlott adag napi összesen 72 µg formoterol lehet (54 µg adagolt dózis). Az enyhe asztmás betegekkel végzett vizsgálatokban az átlagos használat heti 3–4 inhaláció volt. Szájöblítésre ebben a terápiás formában nincs szükség, a klinikai vizsgálatok sem írták elő.

Ajánlás43

Alternatív, nem elsőként választandó kezelési lehetőség az 1. lépcsőn az alacsony dózisú ICS beszívása minden SABA használatakor. (Ajánlás erőssége: javasolt)

Ez a kezelés javasolt, ha szükség szerinti alkalmazásra törzskönyvezett ICS-formoterol nem áll rendelkezésre, bár sokkal kevesebb bizonyíték van a biztonságosságára és hatásosságára.

A SABA-ICS-tartalmú salbutamol-beclometason aeroszol szükség szerint, rohamoldóként enyhe asztmás betegek esetében adható [20].

Ajánlás44

Nem javasolt 1. lépcsőn: SABA szükség esetén ICS nélkül. (Ajánlás erőssége: tilos)

2. terápiás lépcső

Ajánlás45

A preferált kezelés: szükség szerint adott kis dózisú ICS-formoterol a tünetek enyhítésére: enyhe asztma esetén bizonyítékok ez idáig csak az alacsony dózisú budezonid-formoterol Turbuhaler alkalmazásával kapcsolatosan állnak rendelkezésre. (Ajánlás erőssége: javasolt)

– A szükség szerint alkalmazott ICS-formoterol Turbuhaler monoterápia enyhe asztmában SABA-hoz képest 64%-kal csökkenti a súlyos exacerbációk gyakoriságát (A szintű evidencia).
– A szükség szerint alkalmazott ICS-formoterol Turbuhaler monoterápia enyhe asztmában non-inferior a kis dózisú rendszeres ICS fenntartó kezeléssel a súlyos exacerbációk megelőzésében, azonos tüneti kontroll és jelentősen alacsonyabb teljes szteroidterhelés mellett (A szintű evidencia).
– A szükség szerint egy alkalommal alkalmazott ICS-formoterol 2 inhalációja – SABA-inhalációhoz képest – csökkentette a súlyos exacerbációk rövid távú kockázatát, utalva az ICS minél korábbi időzítésének fontosságára.
– A fenti eredmények függetlenek voltak a vér eozinofil sejtszámától vagy FENO-értékétől.

A szükség szerint alkalmazott budezonid-formoterol szokásos adagja egy belégzés, 200/6 µg (160/4,5 leadott dózis). A maximális ajánlott adag naponta összesen 72 µg formoterol (54 µg leadott dózis). A klinikai vizsgálatok során enyhe asztmában az átlagos használat 3–4 inhaláció volt hetente.

Az ICS-formoterol szükség szerint és testmozgás előtt alkalmazva hasonló előnyökkel járt, mint a naponta alkalmazott ICS, így a szükség szerinti ICS-formoterolt alkalmazó betegeknek nem kell SABA-kezelést felírni testmozgás előtti használatra.

Tekintve, hogy a preferált kezelés az 1. és 2. lépcsőn azonos, a két lépcső összevonásra került az 5. ábrán.

Ajánlás46

Alternatív, nem elsőként választandó kezelési lehetőségek a 2. lépcsőn:

– **Rendszeres fenntartó alacsony dózisú ICS és szükség szerint SABA.**

Nagyszámú randomizált kontrollált és obszervációs vizsgálat bizonyítja, hogy a súlyos exacerbációk kialakulásának, a kórházi kezelések gyakoriságának és a mortalitásnak a kockázata jelentősen csökken a rendszeres, alacsony dózisú ICS alkalmazásával asztmában. Fontos azonban, hogy a mindennapi gyakorlatban a ritka tünetekkel rendelkező asztmások esetében az ICS adherencia nem megfelelő, így nagy a SABA monoterápia veszélye, annak ismert kockázataival.

– **Alacsony dózisú ICS beszívása minden SABA használatakor (egy vagy külön eszközből).**

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján nincs különbség az exacerbációk gyakoriságában a rendszeres fenntartó kezelésként alkalmazott kis dózisú ICS és SABA rohamoldó, valamint az alacsony dózisú ICS beszívása minden SABA használatakor megközelítések között. Ez utóbbi történhet két inhalátorból, vagy egy eszközben salbutamolt és beklometazont tartalmazó eszközből [20].

– **A leukotriénreceptor-antagonista (LTRA).**

Kevésbé hatékony terápia, mint az alacsony dózisú fenntartó ICS, továbbá neuropszichiátriai mellékhatásokra figyelmeztetni kell a beteget montelukaszt felírásakor. Nem javasolt terápiás alternatíva.

– **Naponta rendszeresen alkalmazott alacsony dózisú ICS-LABA.**

Kezdeti terápiaként gyorsabban javítja a tüneteket és légzésfunkciót, mint az önmagában alkalmazott ICS, de drágább.

– **Tisztán szezonális allergiás asztma esetében az alacsony dózisú fenntartó ICS vagy szükség szerint adott ICS-formoterol-kezelést az allergénszezon elején el kell kezdeni, és az expozíció vége után 4 héttel kell abbahagyni.**

(Ajánlás erőssége: javasolt)

Ajánlás47

Teofillinek, chromonok alkalmazása tilos (Ajánlás erőssége: tilos)

3. terápiás lépcső

Ajánlás48

A preferált, elsőként választandó kezelés a 3. lépcsőn: alacsony dózisú ICS-formoterol fenntartó és rohamoldó (MART; 1. útvonal). (Ajánlás erőssége: javasolt)

A kezelési lépcső emelése előtt ellenőrizendő az adherencia, az inhalációs technika és a társbetegségek megléte, kontrollja. A 3. lépcsőn első választásként javasolt terápia az alacsony dózisú inhalációs szteroid rohamoldásra alkalmas hosszú hatású b_2-agonistával kombinálva. A kétszer 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 hosszú hatású béta-2-agonista formoterol hatáskezdete gyors. Roham-/tünetoldóként 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 kiszerelés (inhalációs eszközfüggő) erre törzskönyvvel rendelkezik, úgy ún. ***rohamoldó és fenntartó terápiához*** is alkalmazható (MART). Ez esetben a beteg alacsony dózisú ICS/LABA-t alkalmaz fenntartó kezelésként, és tünetoldóként is ugyanezt az eszközt alkalmazza (Magyarországon ilyen adagolásra törzskönyvezett készítmények például budesonid-formoterol Turbuhaler és Easyhaler 4,5/160 µg, beklometazon-formoterol extrafinom aerosol és Nexthaler 6/100 µg pMDI – ugyanakkor egyes ugyanezen hatóanyagokat tartalmazó egyéb inhalációs eszközök rohamoldásra nem alkalmazhatók). Így használva viszonylag kis ICS-dózisok csökkentették az exacerbációk számát és javították az asztmakontrollt. Exacerbációs rizikótényezővel rendelkező betegek esetében az ICS/formoterol fenntartó és rohamoldó adagolás jobb exacerbáció preventív hatással rendelkezik (azonos tüneti szint és alacsonyabb kumulatív szteroiddózis mellett), mint az állandó dózisban adagolt ICS/LABA vagy akár a nagyobb adagban adott ICS monoterápia alkalmazása – mindkettő rövid hatású béta-agonista rohamoldó mellett.

Az előnyben részesített kezelés a 3. lépcsőn tehát az alacsony dózisú ICS-formoterol alkalmazása fenntartó és rohamoldó kezelésként (MART). Súlyos exacerbációk esetén és azok hiányában is, ez a kezelési séma nagyobb mértékben csökkenti a súlyos exacerbációk kockázatát, mint a fenntartó fix dózisban adott ICS-LABA vagy nagyobb dózisú ICS, amelyek a hagyományos szükség szerinti SABA-val alkalmazhatók, hasonló mértékű tüneti kontroll mellett.

Az ICS-formoterol maximális ajánlott adagja egy nap alatt összesen 48 µg formoterol a beklometazon-formoterol esetében (36 µg leadott dózis), és 72 µg formoterol a budezonid-formoterol esetében (54 µg leadott dózis).

Ajánlás49

Alternatív, nem elsőként választandó kezelési lehetőségek a 3. lépcsőn (2. útvonal):

- **Fenntartó alacsony dózisú ICS-LABA terápia és szükség szerinti SABA**
  Azoknál a betegeknél, akiknél az asztma alacsony dózisú ICS-kezelés mellett nem kontrollált, az alacsony dózisú ICS-LABA kombináció körülbelül 20%-kal csökkenti a súlyos exacerbációk gyakoriságát, és javítja a légzésfunkciót, de nem befolyásolja a roham-/tünetoldó szükségletet (A evidencia). **(Ajánlás erőssége: javasolt**)
- **Közepes dózisú ICS-monoterápia**. **(Ajánlás erőssége: javasolt)**
- **Kis dózisú ICS + LTRA kevésbé hatékony alternatíva**. **(Ajánlás erőssége: javasolt**), és a montelukaszt esetében a mentális mellékhatások lehetőségére fel kell hívni a figyelmet.
- **Alacsony dózisú ICS nyújtott hatású teofillinnel**, kevésbé hatékony alternatíva **(Ajánlás erőssége: lehet**), és a teofillinek mellékhatásaira fel kell hívni a figyelmet.
- Válogatott, ritka esetekben, allergiás rhinitis és háziporatka-szenzitizáció fennállta, illetve ICS/LABA mellett fellépő gyakori szisztémás szteroidkezelést igénylő exacerbációk esetén, a 3. lépcső kombinálható **sublingualis immunterápiával (Ajánlás erőssége: lehet)**, amennyiben a FEV_1>70%.

4. terápiás lépcső

Ajánlás50

A preferált, elsőként választandó kezelés a 4. lépcsőn: közepes dózisú ICS-formoterol fenntartó és roham-/tünetoldó kezelésként (1. útvonal; [25]**). (Ajánlás erőssége: javasolt)**

Az elmúlt 12 hónapban legalább 1 akut asztmaexacerbációt átélt betegek esetében az ICS/formoterol fenntartó és roham-/tünetoldó adagolás hatékonyabb az exacerbáció prevencióban, mint az állandó dózisban adagolt ICS/LABA vagy akár a nagyobb adagban adott ICS monoterápia. MART esetében a fenntartó dózis közepes dózisú ICS-formoterol (ez a belégzések számának növelésével érhető el), de a rohamoldó kezelés továbbra is az alacsony dózisú ICS-formoterol. A maximális ajánlott adag egyetlen nap alatt megegyezik a 3. lépcsőn megadott adaggal. Amennyiben emellett asztmaexacerbációk alakulnak ki, hozzáadott LAMA választható, preferáltan egy eszközből adott ún. tripla közepes dózisú ICS-LABA-LAMA kezeléssel.

Ajánlás51

Alternatív, nem elsőként választandó kezelési lehetőségek a 4. lépcsőn (2. útvonal):

- Közepes vagy nagy dózisú ICS-LABA és szükség szerinti SABA. **(Ajánlás erőssége: javasolt)**

Azon betegek, akiknek az asztmája nem kontrollált vagy akiknek gyakori exacerbációi vannak az alacsony dózisú ICS-LABA mellett a jó adherencia és a helyes technika ellenére, közepes dózisú ICS-LABA kezelést kaphatnak, SABA rohamoldóval.

- **A 4. lépcsőn rendelkezésre álló egyéb fenntartó kezelési lehetőségek közé tartozik a hozzáadott LAMA külön vagy kombinált („hármas", „tripla") inhalátorokban. Preferált az egy eszközből való alkalmazás. (Ajánlás erőssége: javasolt)**
- **A közepes dózisú ICS-LABA kiegészíthető LTRA-val vagy teofillinnel, ezek kevésbé hatékonyak, és a mellékhatások lehetőségére fel kell hívni a figyelmet. (Ajánlás erőssége: lehet)**

5. terápiás lépcső – fenotipizálás alapú kiegészítő kezelések [21], [22], [23], [24], [25].

Ajánlás52

A 4. lépcsőn adott terápia mellett nem megfelelően kontrollálható asztmás beteget javasolt olyan asztma-centrumba irányítani, ahol elegendő tapasztalattal rendelkeznek a súlyos asztmások kezelésében (hazánkban a kijelölt Súlyos Asztma Centrumok egyikébe). Az inhalációs eszköz megfelelő használatának ellenőrzése és az adherencia feltérképezése minden esetben szükséges, továbbá a súlyos asztma fenotipizálása. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás53

Az 5. lépcső mindig a korábbi kezelés mellett (és nem helyett) alkalmazandó. A közepes vagy nagy dózisú ICS-LABA alapvető kezelés (ICS-formoterol MART megfontolandó, a betegek egy részénél elkerülhetetlen a nagy dózisú ICS-LABA, itt a mellékhatásokra figyelni kell), amely kiegészítendő az alábbiak valamelyikével vagy kombinációival:

- Az exacerbáción átesett betegek esetében, nem kontrollált asztma esetében **a közepes/nagy dózisú ICS+LABA fenntartó terápia LAMA-val történő kiegészítése** hatékony és biztonságos, preferáltan fix „tripla" kombinációban adva (egy inhalátorban közepes/nagy dózisú ICS-LABA-LAMA hatóanyagok), de esetenként két eszközből (ICS-LABA és tiotropium Respimat formájában) is adható. A rendelkezésre álló fix kombinációk (tripla inhalátorok): beklometazon-formoterol-glikopironium, fluticason-vilanterol-umeclidinium és mometazon-indacaterol-glikopironium.
- **Az IL-5-gátló kezelés** (antil L-5 hatású, humanizált monoklonális antitest mepolizumab és reszlizumab) és az IL-5 receptor-gátló, anti-eozinofil benralizumab indikációja a nagy dózisú ICS/LABA kezelés mellett nem kontrollált, exacerbációkat mutató súlyos asztma, ahol perifériás eozinofilia és a referenciaérték 80%-ánál alacsonyabb FEV_1 detektálható. Ebben a csoportban az IL-5-gátló vagy anti-eozinofil terápia jelentősen csökkenti az exacerbációk számát és az orális kortikoszteroid-szükségletet, javítja a légzésfunkciót és tüneti kontrollt.
- 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.
- **Dupilumab. IL-4-alfa receptor ellenes humán monoklonális antitest**, amely az IL-4/IL-13 jelátvitelt gátolja. Csökkenti az exacerbációs rátát, az orális kortikoszteroid-igényt és javítja a légzésfunkciót, az asztmakontroll-szintet. Indikációja az asztma fenntartó kezelésének 5. lépcsőjén, tehát nagy dózisú ICS+LABA mellett tartós szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő súlyos asztma vagy gyakori szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő exacerbációkkal járó súlyos asztma és T2-es típusú asztma bizonyított jelenléte [ez igazolható az alábbi módokon: keringő eozinofilszám ≥ 300 sejt/ µL vagy FENO (kilélegzett levegő nitrogén-monoxid-szint) ≥25 ppb].
- **TSLP-gátlás, tezepelumab. TSLP- (thymic stromal lymphopoietin) ellenes humán monoklonális antitest.** Eozinofil és nem-eozinofil fenotípusú, nagy dózisú ICS/LABA kezelés mellett nem kontrollált, exacerbációkat mutató súlyos asztmában csökkenti az exacerbáció gyakoriságot, javította a légzésfunkciót és a tüneteket. [21]
- A **per os szteroidok** adása más preventív szerek mellé hatékony lehet, de a folyamatos alkalmazás súlyos mellékhatásokkal jár. Ezért csak olyan súlyos esetekben indokolt, ahol a 4. lépcsőn javasolt terápia ellenére folyamatosan korlátozott a betegek aktivitása, és gyakoriak az asztmaexacerbációk (napi ≤7,5 mg prednizolonnak megfelelő dózis), továbbá kimerültek az egyéb terápiás lehetőségek is.

(Ajánlás erőssége: javasolt)

A tartós kortikoszteroid-expozíció osteoporosist okozó mellékhatása miatt az alábbi esetekben szükséges osteodenzitometria:

Ajánlás54

Minden olyan asztmás esetében, aki legalább 6 hónapon keresztül kapott átlagosan legalább napi 7,5 mg prednizolonnak megfelelő adagban orális szteroidkezelést, javasolt osteoporosis irányú kivizsgálás. (Ajánlás erőssége: javasolt)

Nincs bizonyíték az 5. lépcsőn a MART megkezdésére kiegészítő kezelésben részesülő betegeknél, de a MART-ban részesülő betegeknél a roham-/tünetoldó kezelés visszaállítása SABA-ra növelheti az exacerbációk kockázatát.

4.4.3. Ellenőrzés, ismételt állapotfelmérés és szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása a tartósan kontrollált állapot biztosítása érdekében

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

4.4.4. A súlyos asztma definíciója és prevalenciája *[23], [24]*

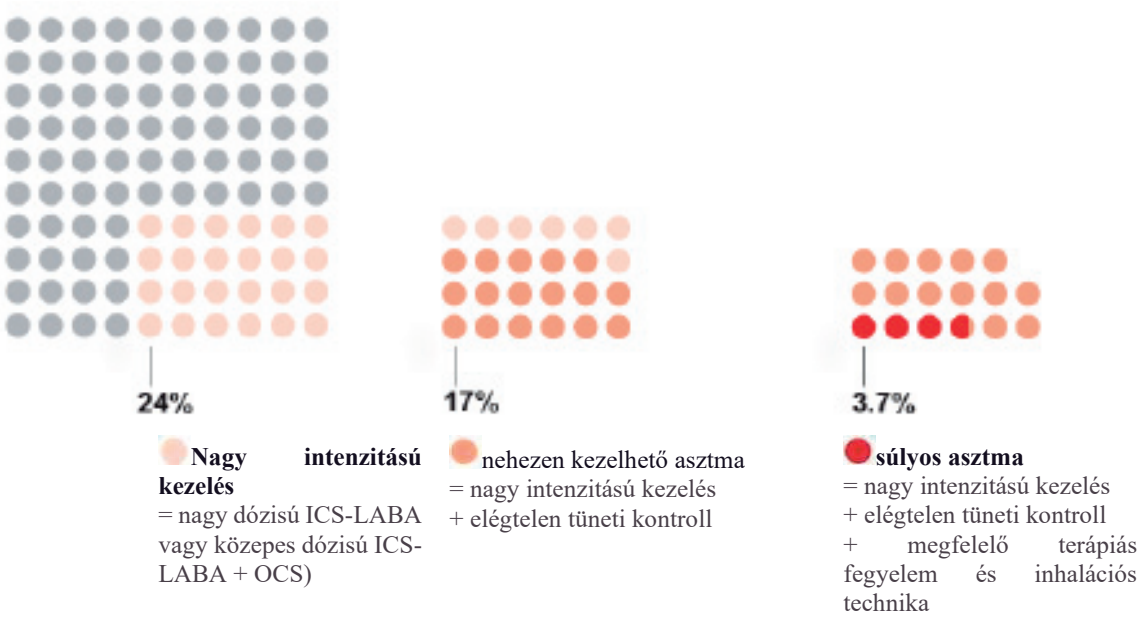
A nehezen kezelhető és a súlyos asztma fogalmának megértése a nem kontrollált asztma fogalmának tisztázásával kezdődik. Nem kontrollált asztma esetén az alábbi két tényező közül legalább egy fennáll:

– Elégtelen tüneti kontroll (gyakori tünetek vagy rohamoldó-használat, vagy az asztma korlátozza az aktivitást, vagy éjszakai ébredés az asztma miatt).
– OCS-t igénylő exacerbációk (≥2/év) vagy kórházi kezelést igénylő, súlyos exacerbációk (≥1/év) jelentkezése.

A nehezen kezelhető asztma olyan asztma, amelyben közpes vagy nagy dózisú ICS és egy második kontrolláló szer (általában LABA), esetleg fenntartó per os szteroidkezelés mellett, a beteg perzisztáló tüneteket mutat és/vagy exacerbál; vagy a jó klinikai kontroll és az exacerbációk megelőzése nagy adag ICS+LABA kezeléssel érhető el. Itt a betegség gyakran befolyásolható tényezők miatt nehezen kezelhető, mint például a rossz inhalációs technika, elégtelen terápiás fegyelem, dohányzás vagy nem megfelelően ellátott kísérő betegségek, vagy helytelen diagnózis.

A súlyos asztma a nehezen kezelhető asztma egyik alcsoportja (8. ábra), olyan asztmát jelent, amely a maximális optimalizált, nagy dózisú ICS-LABA-terápia előírásos alkalmazása és a hozzájáruló tényezők kezelése ellenére nem kontrollálható, vagy a nagy dózisú kezelés csökkentése esetén súlyosbodik. A súlyos asztma tehát retrospektív minősítés. Az asztmás betegek körülbelül 3,7%-ának van súlyos asztmája, annak alapján, hogy azon betegek közül, akiknek nagy dózisú ICS-LABA-kezelést, illetve közepes vagy nagy dózisú ICS-LABA + hosszú távú OCS-kezelést írtak fel, milyen aránynál volt elégtelen a tüneti kontroll megfelelő terápiás fegyelem és inhalációs technika mellett (8. ábra).

8. ábra: A súlyos asztma előfordulási gyakorisága [22]



4.4.5. A súlyos asztma kivizsgálása

A súlyos asztma ellátásában indokolt az adherenciaproblémák megoldása, a társbetegségek megfelelő kezelése és a dohányzásleszokás támogatás; az ezen túlmenően is a 4. és 5. terápiás lépcsőn kezelt betegek megfelelő kivizsgálása szükséges annak érdekében, hogy fenotípusalapú kezelések biztosíthatók legyenek. Kivizsgálása és kezelése súlyos asztma ellátásában gyakorlott centrum feladata, javasolt a beteg hazánkban kijelölt Súlyos Asztma Centrumba irányítása. Ez különösen indokolt, amennyiben:

– az asztma diagnózis megerősítése nehézségekbe ütközik,
– a beteg gyakran igényel sürgősségi ellátást,
– gyakori vagy folyamatos per os szteroidkezelésre van szükség,
– foglalkozási asztma lehetősége felmerül,
– ételallergia vagy anafilaxia társulása, amelyek a fatális esemény rizikófaktorai,

– a tünetek alapján infekciós vagy kardiális kóreredet nem zárható ki,
– a tünetek alapján szövődő állapot, például bronchiectasia lehetősége merül fel,
– több társbetegség jelenléte áll fenn.

Ajánlás55

A súlyos asztma heterogén csoportot jelöl, magában foglalva a különböző megjelenésű asztma fenotípusokat. Kivizsgálása hazánkban kijelölt Súlyos Asztma Centrumban történjék, amely során az alábbiak elvégzése javasolt (8. ábra [23], [24]**):**

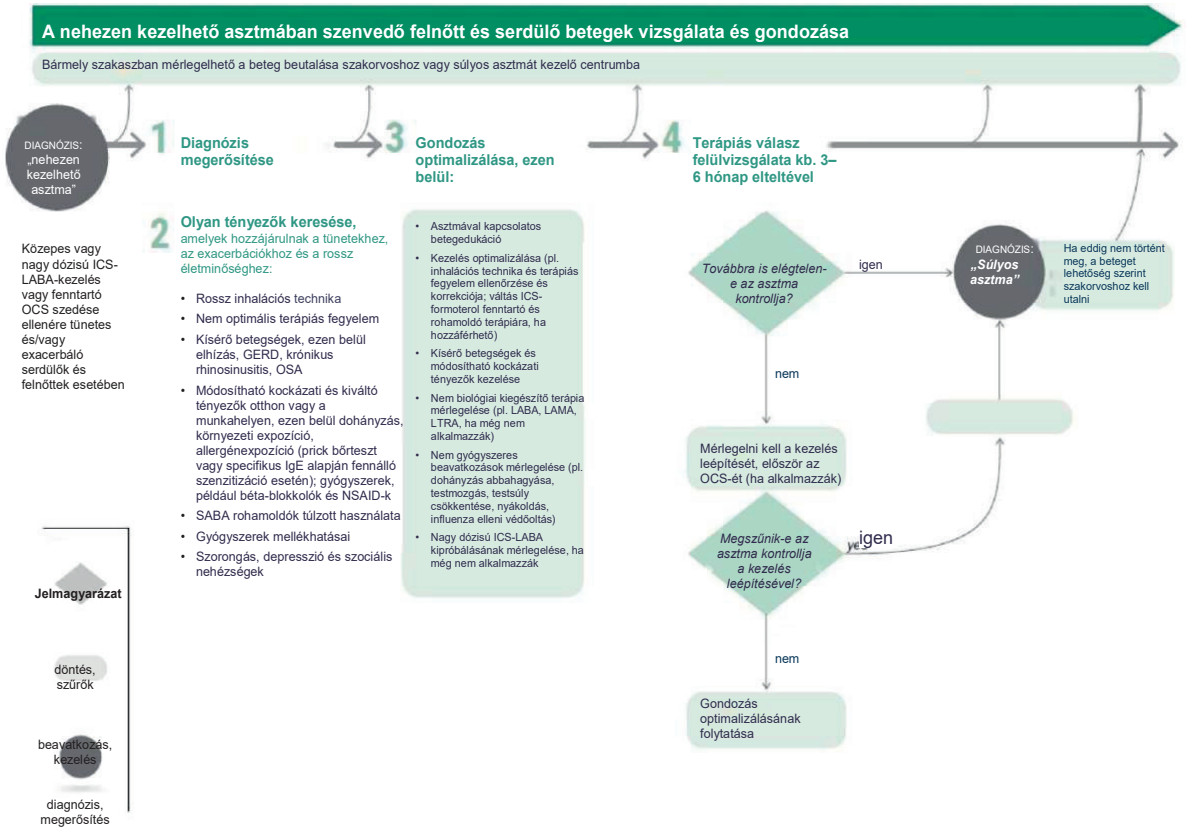
– **Légzésfunkció a diagnózis megerősítésére (teljes testpletizmográfia és diffúziós kapacitás mérése; FEV_1, FVC, PEF, maximális középkilégzési áramlás (MMEF), FVC 25%-ánál elérhető maximális kilégzési áramlás (MEF 25%).**
– **Farmakospirometria COPD kizárása vagy társbetegségként való igazolása.**
– **Allergiás bőrpróba inhalatív allergének tekintetében vagy specifikus IgE.**
– **Vérkép (több alkalommal, amennyiben első alkalommal eozinofilia nem igazolható), eozinofil sejtszám, össz-IgE, klinikai gyanú esetén alfa1-antitripszin-szint mérése, esetleg szükség esetén C-reaktív protein (CRP), IgG, IgA, IgM, IgE, szükség esetén gomba precipitinek, ezen belül Aspergillus, antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA).**
– **Általános betegadatok felmérése:**
  1. **asztma diagnózis felállításának időpontja,**
  2. **asztmakontroll mértéke,**
  3. **testtömegindex- (BMI) érték,**
  4. **dohányzási anamnézis, egyéb környezeti provokáló tényezők (allergének, toxikus gázok) feltérképezése.**
– **Mellkasröntgen**
– **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 (GERD, ASA, depresszió, szívelégtelenség).**
– **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, FEV_1<80%, exacerbációk alakultak ki vagy a beteg tartós szisztémás szteroidra szorul.**
– **Az elmúlt 12 hónapban asztmaexacerbáció miatt szükségessé váló szisztémás szteroidkúrák részletes adatainak begyűjtése, rögzítése (szteroidkúrák időpontja, időtartama, dózisok).**

(Ajánlás erőssége: javasolt)

Részletes kórelőzmény és fizikális vizsgálat szükséges annak megítélésre, hogy tünetek asztmára típusosak vagy inkább alternatív diagnózis, társbetegség mellett szólnak. Differenciáldiagnosztikai megfontolások:

– Nehézlégzés: COPD, elhízás, szívbetegség, edzetlenség.
– Köhögés: indukálható laryngeális obstrukció (másképp: hangszalag-diszfunkció [VCD]), felső légúti „köhögés szindróma" (másképp: poszt-nazális drip), GERD, bronchiectasia, angitenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók.
– Sípoló légzés: obezitás, COPD, tracheobronchomalacia, VCD.

9. ábra: Döntési fa a nehezen kezelhető asztmában szenvedő felnőttek kivizsgálásának menetéről [1]



Nehezen kezelhető asztma esetén a diagnózis megerősítése fontos, mivel a súlyos asztmásnak feltételezett személyek 12–50%-ánál nem asztmát igazolnak helyes diagnózisként. Hörgőtágító adása előtt és után spirometria végzendő a kiindulási légzésfunkció vizsgálata és a variábilis kilégzési áramláskorlátozottság objektív igazolása céljából. Ha a kezdeti reverzibilitásvizsgálat negatív (<200 ml vagy a FEV_1 növekedése <12%), mérlegelendő az ismételt vizsgálat tünetes állapotban. A teljes áramlás-térfogat görbét ellenőrizni kell a felső légúti obstrukció vizsgálatához. Ha a spirometria lelete normális, vagy nem áll rendelkezésre, a variabilitás felméréséhez csúcsáramlás-monitorozás végezhető.

Fontos, hogy hosszan fennálló asztmában perzisztáló légúti áramláskorlátozottság állhat fenn a légúti remodelling vagy a gyermekkori tüdőfejlődés károsodása miatt.

Az asztma diagnózis felállításakor fontos a légzésfunkciós értékek rögzítése a fentiek szerint. A továbbiakban azon tényezők mérlegelése javasolt, amelyek hozzájárulhatnak a kontrollálatlan tünetekhez vagy exacerbációkhoz:

– Nem megfelelő inhalációs technika (akár a betegek 80%-át is érintheti): inhalációs technika ellenőrzése.
– Nem megfelelő terápiás adherencia (akár 75% körül is lehet): néhány egyszerű kérdés segítheti a tájékozódást, így: „Az elmúlt 4 hétben hetente hány napon használta a bázis inhalációs gyógyszerét? Reggel vagy este jutott eszébe inkább, hogy a gyógyszerét használnia kellene? Milyen tényezők korlátozták a gyógyszerhasználatban, például ár, mellékhatásoktól való félelem?" A beteg gyógyszerkiváltásának ellenőrzése is egy lehetséges eljárás. Amennyiben a nem megfelelő adherencia bizonyított, a beteg bevonásával, az egyéni szempontok mérlegelése mellett érdemes újraértékelni a kezelési lehetőségeket. A terápia költségvonzata már önmagában is fontos tényező lehet. Emellett pszichoszociális tényezők és a bonyolult kezelési sémák alkalmazása is rontja ezt.
– Társbetegségek: minden olyan társbetegség számbavétele, amely hozzájárulhat a légúti tünetekhez, exacerbációk előforduláshoz és rontja a beteg életminőségét: rhinosinusitis, VCD, GERD, obezitás, obstruktív alvási apnoe (OSA), szorongás és depresszió, edzetlenség, COPD, bronchiectasia, szívelégtelenség, osteoporosis okozta kyphosis.
– Befolyásolható rizikófaktorok, triggerek: dohányzás, hevített dohánytermékek alkalmazása, egyéb otthoni vagy munkahelyi környezeti expozíció, mint pl. allergének, kül- és beltéri környezetszennyező ágensek, penészgombák, kemikáliák, bizonyos gyógyszerek, így béta-blokkolók és NSAID-k. – Allergének kóroki szerepe abban az esetben fogadható el, ha a szenzitizáltság bőrpróbával, szérumspecifikus IgE-meghatározással igazolt.
– Rövid hatású β2-agonisták rendszeres vagy túlzott használata receptor down-regulációhoz vezet, ami a hatás csökkenését és a gyógyszerhasználat további növelését eredményezi. A rövid hatású/tünetoldó hörgőtágító

túlzott használata habituális is lehet. Évi legalább 3 doboz kiváltása a sürgősségi ellátás és a hospitalizáció fokozott kockázatával jár, a súlyosságtól függetlenül. Amennyiben a kiváltás havonta történik, magasabb asztmamortalitási adatokkal kell számolni. Porlasztott SABA esetén a rizikó nagyobb.

– Szorongás, depresszió, szociális és gazdasági nehézségek.
– Gyógyszer-mellékhatás: a szisztémás mellékhatások – többnyire a gyakori, illetve folyamatosan alkalmazott szisztémás (esetleg különösen nagy adag inhalált) szteroid következményeként – hozzájárulhatnak az életminőség romlásához és fokozhatják a rossz adherencia rizikóját. A dysphonia és szájüregi candidiasis lokális mellékhatásként nagy adagoknál és potens ICS esetén fordulhat elő, különösen, ha nem megfelelő az inhalációs technika. A gyógyszer-interakciók, ezen belül a mellékvese-elégtelenség kockázatának számbavétele javasolt P450 gátlók, mint például az itraconazole alkalmazása esetén.

A további vizsgálatok, amelyek egy-egy beteg esetén szükségesek lehetnek a klinikai kép alapján (egyéni mérlegelés szükséges), elérhetőek a kijelölt Súlyos Asztma Centrumokban:

– Radiológiai vizsgálatok: nagy felbontású CT (HRCT).
– Egyéb légúti és tüdőbetegségek vizsgálata: például nazális polipózissal kísért rhinosinusitis, VCD, OSA, allergiás bronchopulmonális aspergillosis (ABPA), bronchiectasia, tracheobronchomalácia, infekciók, például atípusos mycobacteriosis.
– Csont denzitometria: tartós vagy gyakori OCS vagy hosszú távon alkalmazott nagy adag ICS-kezelés mellett fennálló csontritkulás-rizikó miatt.
– OCS vagy tartós nagy adag ICS-kezelés egyéb szövődményei: például reggeli cortizol a mellékvese-elégtelenség igazolására.
– Ha a vér eozinofil sejtszáma ≥ 300 sejt/µL: asztmától független kórképek, például parazitainfekció kizárása szóba jöhet megfelelő klinikum esetén.
– Hipereozinofília esetén, például vér eozinofil sejtszáma ≥ 1500 sejt/µL; egyéb kórképek, például EGPA-irányú vizsgálatok.

A következő lépés a súlyos asztma fenotípusának értékelése, amely lehet 2-es típusú vagy nem 2-es típusú gyulladás. A 2-es típusú gyulladás a súlyos asztmás betegek többségénél kimutatható. Jellemző rá az interleukin (IL)-4, IL-5 és IL-13 domináló jelenléte, amelyeket gyakran állít elő az adaptív immunrendszer allergének felismerésekor. A veleszületett immunrendszert stimuláló vírusok, baktériumok és irritánsok is aktiválhatják a hámsejtek által termelt IL-33, IL-25 és a thymus sztromális limfopoietin (TSLP) révén. A 2-es típusú gyulladást gyakran eozinofília vagy emelkedett FENO jellemezheti, és atópiával járhat, míg a nem 2-es típusú gyulladásra sokszor a neutrofil granulociták magasabb száma jellemző. Sok asztmás betegnél a rendszeres és helyes ICS-használattal gyorsan javul a 2-es típusú gyulladás; ez enyhe vagy középsúlyos asztmaként osztályozható.

Súlyos asztma esetén a 2-es típusú gyulladás nagy dózisú ICS-kezelés mellett sem mindig kontrollálható, gyakran OCS-kezelésre szorul, ami súlyos nemkívánatos mellékhatásokkal jár. 2-es típusú gyulladás valószínű, amennyiben a betegnél nagy dózisú ICS-tartalmú vagy napi OCS-kezelés mellett az alábbiak bármelyike fennáll:

– Vér eozinofil sejtszáma ≥150/µl, VAGY
– FENO ≥20 ppb, VAGY
– Eozinofil sejtek a köpetben ≥2%, VAGY
– az asztma klinikailag allergén által indukált.

A folyamatos OCS azonban gyakran elnyomja a 2-es típusú gyulladás biomarkereit (vér eozinofil sejtszáma, köpet eozinofilsejt-arány, FENO), ezért a teszteket lehetőség szerint az OCS indítása (rövid távú vagy fenntartó kezelés) előtt vagy a lehető legkisebb OCS-dózis mellett kell elvégezni.

Mielőtt azt feltételeznénk, hogy az asztma nem 2-es típusú, a vér eozinofil sejtszáma legfeljebb háromszori ismétlése javasolt (például amikor az asztma súlyosbodik, vagy OCS adása előtt, vagy ennek kihagyása mellett). A gyulladásos fenotípust nagy dózisú ICS mellett kell értékelni, ugyanis a 2-es típusú, célzott biológiai szerekkel foglalkozó randomizált, kontrollált vizsgálatokból származó adatok többsége ilyen betegektől származik.

4.4.6. A súlyos asztma kezelése

Ajánlás56

A súlyos asztma kezelésének alapelve a nagy dózisú ICS+LABA adagolás optimalizációja, emellett kiegészítő kezelések alkalmazása. A kiegészítő terápiára adott választ 4 hónap után, folyamatos ellátás mellett pedig legalább 6 havonta kell felülvizsgálni, az alábbiakra nézve: asztmatünetek, OCS-szükséglet, mellékhatások, inhalációs technika, betegelégedettség, társbetegségek alakulása (például orrpolip, atópiás dermatitis). A kiegészítő kezelésre adott terápiás választ értékelni kell, a hatástalan kezeléseket le kell állítani, és más lehetőségek mérlegelendők. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás57

A súlyos asztma kiegészítő kezelésére javasolt készítmények (Ajánlás erőssége: javasolt)

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

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:

- **A fenntartó nagy dózisú ICS-LABA kezelés kiegészíthető LAMA hatóanyaggal, preferáltan asztmában törzskönyvezett, ún. „tripla" (LABA-ICS-LAMA tartalmú) inhalátor alkalmazásával (de külön eszközből adott tiotropium + ICS/LABA adása is engedélyezett).**
- **Anti-TSLP kezelés (tezepelumab) kezelés.**

Indikáció: nagy dózisú ICS-LABA melletti kiegészítő fenntartó kezelésként javallott olyan felnőtt és 12. életévüket betöltött serdülőkorú, súlyos asztmás betegeknél, akiknek az állapota a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és egy másik fenntartó kezelésre szolgáló gyógyszer együttes alkalmazása ellenére sem megfelelően kontrollált.

Mechanizmus: a tezepelumab egy thymus stromális lymphopoietin (TSLP) elleni monoklonális antitest (IgG2λ), amely a heterodimer TSLP-receptorral való kölcsönhatását akadályozza meg. Asztmában mind az allergiás, mind a nem allergiás triggerek indukálnak TSLP-termelést. A TSLP tezepelumab általi blokkolása a légúti gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek és citokinek széles spektrumát (például vér eozinofil sejtszám, légúti submucosalis eozinofil sejtszám, IgE, FENO, IL-5 és IL-13) gátolja. Mind eozinofil, mind nem eozinofil súlyos asztmában hatékony.

Az ajánlott adag 4 hetente egyszer 210 mg tezepelumab subcutan injekcióban beadva.

A kedvező terápiás válasz lehetséges prediktorai:

– Magas vér eozinofil sejtszám (erős prediktív érték).
– Magas FENO eozinofil sejtszám (erős prediktív érték).

Javasolt kezdeti kipróbálás: legalább 4 hónap.

– **Mérlegelhető a kiegészítő, kis dózisú OCS-kezelés**, de a mellékhatások minimalizálására stratégia, például váltakozó napokon végzett kezelés alkalmazandó. A hatástalan kiegészítő terápiákat le kell állítani. OCS-kezelés csak az 5. lépcső egyéb kezelési lehetőségeinek kimerülése esetén választandó, kiegészítő kezelésként.
– Nagyon ritkán szóba jöhet kis dózisú makrolid adása (elsőként azonban javasolt köpetvizsgálat atípusos mycobacteriosis kizárására, EKG hosszú QT szindróma kizárására (1 hónappal később ismétlendő). Jelentős antibiotikum-rezisztencia rizikókockázatával számolni kell. A bronchiális thermoplastica hatékonyságára és a hosszú távú biztonságosságára vonatkozó eredmények korlátozottan állnak csak rendelkezésre.

3. Fenotípusfüggő terápiás lehetőségek 2-es típusú gyulladás igazolása esetén:

Mérlegelni kell a kiegészítő, 2-es típusú gyulladást célzó biológiai terápiákat azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú ICS-LABA kombináció ellenére exacerbálnak vagy elégtelen tüneti kontrollt mutatnak, vagy fenntartó OCS-t igényelnek, és allergiás vagy eozinofil biomarkerek mutathatók ki náluk.

– Kiegészítő anti-IgE (omalizumab) kezelés

Indikáció: 6 éves kortól, 2–4 hetente subcutan (s.c.) injekcióban adva, testsúly és szérum IgE alapján számított dózisban. Exacerbáló betegeknél javallott, akik belélegzett allergén(ek)re Prick-bőrteszt vagy specifikus IgE alapján szenzitizáltak és szérum össz-IgE-szintjük az adagolási tartományon belül van, nagy dózisú ICS-LABA mellett.

Mechanizmus: a szabad IgE Fc-részéhez kötődik, ezáltal megakadályozza az IgE kötődését a szabad FcεR1 receptorokhoz, csökkenti a szabad IgE mennyiségét, és a receptorok expressziójának csökkenéséhez vezet.

Az asztma omalizumabra adott megfelelő terápiás válaszának lehetséges prediktív tényezői:

– A kiindulási IgE-szint nem jelzi előre a válasz valószínűségét.

– Az exacerbációk nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg, amikor a vér eozinofil sejtszámaa ≥260/µl vagy a FENO ≥20 ppb volt (ezek a kritériumok az adott vizsgálat mediánértékeit jelölik), de két nagy esetszámú megfigyeléses vizsgálatban mind alacsony, mind magas eozinofilsejt-szám, illetve mind alacsony, mind magas FENO-érték mellett kevesebb exacerbáció fordult elő.
– Gyermekkorban kezdődő asztma és allergén által indukált tünetekre utaló kórtörténet.

Nemkívánatos hatások: az injekció helyén fellépő reakciók; anafilaxia a betegek ~0,2%-ánál.
Javasolt kezdeti kipróbálás: legalább 4 hónap.

– Kiegészítő anti-IL5- vagy anti-IL5R-kezelés súlyos eozinofil asztmában

Indikáció: 12 éves kortól: mepolizumab (anti-IL5), 100 mg s.c. injekcióval 4 hetente vagy benralizumab (anti-IL5 receptor α), 30 mg s.c. injekcióval 3 dózisig 4 hetente, ezután 8 hetente. 18 éves kortól: reszlizumab (anti-IL5), 3 mg/kg i.v. infúzió 4 hetente. Nagy dózisú ICS-LABA mellett exacerbációt okozó súlyos asztmában javalltak, ha a vér eozinofil sejtszáma az alkalmazási előiratban előírt szint feletti.
Mechanizmus: a mepolizumab és a reszlizumab a keringő IL-5-höz kötődik; a benralizumab az IL-5 receptor alfa-alegységéhez kötődik, ami az eozinofil sejtek apoptózisához (sejthalálához) vezet.
Az asztma anti-IL5- vagy anti-IL5R-kezelésre adott megfelelő terápiás válaszának lehetséges prediktív tényezői:
– A vér magasabb eozinofilsejt-száma (erősen prediktív).
– Az előző évi súlyos exacerbációk magasabb száma (erősen prediktív).
– Felnőttkorban kezdődő asztma.
– Orrpolip társbetegség.
– Fenntartó OCS a kiinduláskor.
– Beszűkült légzésfunkció (FEV_1 a várható érték 65%-a alatt).

Nemkívánatos hatások: az injekció helyén fellépő reakciók; az anafilaxia ritka; az aktív és a placebocsoportban általában hasonlóak voltak a nemkívánatos események.
Javasolt kezdeti kipróbálás: legalább 4 hónap.

– Kiegészítő anti-IL4R-kezelés súlyos eozinofil/2-es típusú asztma esetén vagy fenntartó OCS-t igénylő betegeknél

Indikáció: 12 éves kortól javallt a dupilumab (anti-IL4 receptor α), 200 mg vagy 300 mg s.c. injekcióval 2 hetente súlyos eozinofil/2-es típusú asztmára; 300mg s.c. injekcióval 2 hetente OCS-függő súlyos asztmára vagy egyidejű középsúlyos/súlyos atópiás dermatitisz esetén. Olyan T2 típusú (lásdd XI. Melléklet fejezet 1.5. Egyéb dokumentumok 2. A beteg és a populáció szintű kezelési döntések alapja asztmában pontot) betegeknél javasolt, akik nagy dózisú ICS-LABA mellett gyakran exacerbálnak vagy tartós OCS-kezelésre szorulnak.
Mechanizmus: az interleukin-4 (IL-4) alfa-receptorhoz kötődik, ezzel gátolja mind az IL-4, mind az IL-13 jelátvitelt. Indikáció: exacerbációt okozó súlyos asztma, ha 2-es típusú biomarkerek mutathatók ki (a vér eozinofil sejtszámaa ≥300/µl vagy FENO ≥25 ppb) vagy fenntartó OCS-kezelést igénylő súlyos asztma. (XI. Melléklet fejezet 1. A 2-es típusú biomarkerek szerepe az asztma diagnosztikájában és kezelésében.)
Az asztma dupilumabra adott megfelelő terápiás válaszának lehetséges prediktív tényezői:
– A vér magasabb eozinofilsejt-száma (erősen prediktív).
– Magasabb FENO.

Nemkívánatos hatások: az injekció helyén fellépő reakciók; múló eozinofília a vérben; ritka esetekben EGPA.
Javasolt kezdeti kipróbálás: legalább 4 hónap.
A kiegészítő, 2-es típusú célzott terápia kezdeti kipróbálására adott terápiás válasz felülvizsgálata tartalmazza az exacerbációszám változását, a tüneti kontrollt, a légzésfunkciót, a mellékhatásokat, a kezelés intenzitását (ezen belül az OCS dózisát) és a beteg elégedettségét. Ha a terápiás válasz nem egyértelmű, mérlegelhető a kipróbálást 6–12 hónapra meghosszabbítani, ha nincs terápiás válasz, a biológiai terápiát le kell állítani, és mérlegelendő a váltás egy másik, 2-es típusú célzott terápia kipróbálására, amennyiben hozzáférhető, és alkalmas rá a beteg.
A mepolizumab és a benralizumab EGPA-ban is adható, a mepolizumab ezen túl hipereozinofil szindromában, és nazális polyposissal kísért krónikus rhinosinusitisben, a tezepelumab nazális polyposissal kísért krónikus rhinosinusitisben is alkalmazható. A dupilumab nazális polyposissal kísért krónikus rhinosinusitis, atópiás dermatitis és COPD indikációkkal is rendelkezik.

A súlyos asztma biológiai terápiája hatásosságának értékelése

Jelenleg még hiányzik a jó terápiás válasz pontos definíciója, azonban az alábbi paraméterek számbavétele javasolható: tüneti kontroll, exacerbáció előfordulása, szisztémás szteorid kezelés szükségessége/intenzitása, légzésfunkció, mellékhatások, betegelégedettség.

Általánosságban elmondható, hogy amennyiben a beállított biológiai kezelés hatástalan, annak felfüggesztése javasolt. Amennyiben a hatásosság nem egyértelmű, a kezelési periódus 6–12 hónap időtartamra való meghosszabbítása megfontolható. Ha a biológiai terápia ezt követően sem bizonyul igazoltan hatásosnak, a folytatás nem javasolt, megfontolható másik, a 2-es típusú gyulladásos folyamatokat célzó biológiai terápia bevezetése, ha a beteg kritériumai alapján arra kedvező válasz várható (biomarkerek és társbetegségek figyelembevétele). A mellékhatások, ezen belül az infekciók követése javasolt.

4.4.7. Influenzavakcináció

A mérsékelten 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 asztmaexacerbációk kialakulásától, és nem is javítja az asztmakontrollt.

4.4.8. Alternatív és kiegészítő terápia asztmában

Felnőttkori asztmában a kiegészítő és alternatív terápiás módszerek – mint az akupunktúra, homeopátia, a különböző diétás megszorítások, ionizátorok, sóbarlangok hatása validált módszerekkel nem vizsgált. A D-vitamin szupplementáció D-vitamin-hiányos (25 nmol/L alatti szérumszint) asztmásokban mérsékli a szisztémás szteroidigényű exacerbációk gyakoriságát.

4.4.9. A nem farmakológiai kezelések összefoglalása asztmában

7. táblázat: Nem farmakológiai intervenciók asztmában és az állítások evidenciaszintje [1]
(NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő; SABA: rövid hatású béta-2-agonista)

Beavatkozás	Tanács/ajánlás	Evidencia
A dohányzás és a környezeti dohányfüstnek való kitettség mellőzése	– Szolgáltasson hozzáférést leszokást segítő programokra és tanácsadásra (amennyiben elérhető)	A
	– Biztassa a betegeket a környezeti dohányfüstnek való kitettség kerülésére	B
	– Vizsgálja a dohányos/exdohányos betegeket COPD irányában	D
Fizikai aktivitás	– Bátorítsa a betegeket rendszeres fizikai aktivitásra	A
	– Adjon tanácsot a terhelés okozta bronchoconstrictio megelőzésére és kezelésére (terhelés előtt SABA, ICS-RABA vagy rendszeres ICS-kezelés)	A
	– A rendszeres fizikai aktivitás javítja a kardiopulmonális fittséget, de a légzésfunkcióra vagy asztmás tünetekre való egyéb specifikus előnnyel nem jár, kivéve az úszás fiatal betegekben	B
	– Kevés az evidencia a fizikai aktivitás egyes formáinak preferálására más formákkal szemben	D
A környezeti ártalmak kerülése	– Kérdezzen ki minden felnőttkorban diagnosztizált asztmás beteget a foglalkozási anamnézisről	A
	– A környezeti ártalmak által kiváltott asztma kezelése során, amilyen hamar csak lehet, azonosítson és eliminálljon minden környezeti szenzitizáló ágenst	A
Az asztma romlását okozó gyógyszerek kerülése	– NSAID gyógyszer felírása előtt kérdezzen rá az asztmára, és az asztma romlása esetén javasolja a gyógyszer elhagyását	A
	– Az aspirin és NSAID szerek általánosságban nem kontraindikáltak, amennyiben nincs ezekkel szembeni korábbi reakció az anamnézisben	A
	– Az orális vagy intraocularis béta-blokkoló felírásáról egyedi megítélés szerint döntsön	D
	– Amennyiben akut koronária szindrómában kardioszelektív béta-blokkoló javallott, az asztma nem jelent abszolút kontraindikációt	D

Beavatkozás	Tanács/ajánlás	Evidencia
Beltéri allergének kerülése	– Az allergének kerülése nem tartozik az asztma ellátásának nélkülözhetetlen elemei közé	A
	– Szenzitizált betegek esetén nincs evidencia egyes beltéri allergének kerülésének klinikai előnyéről	A
	– Az allergén elkerülési stratégiák gyakran bonyolultak és drágák, és nincs validált módszer azok kiszűrésére, akik esetében haszonnal járnak	D
Légzésgyakorlatok	– A légzési gyakorlatok összességében (nem egy adott gyakorlattípus) az asztma farmakoterápiájának hasznos kiegészítői lehetnek	B
Egészséges táplálkozás	– Biztassa a betegeket zöldségben és gyümölcsben gazdag táplálkozás folytatására az általános egészségügyi előnyei miatt	A
Fogyás	– A túlsúlyos vagy elhízott asztmás betegek kezelési tervébe foglalja bele a testtömeg csökkentését	B
Oltások	– Az asztmás betegek (különösen a gyermekek és az idősek), fokozottan fogékonyak Pneumococcus-fertőzésre, de elégtelen a bizonyíték a Pneumococcus elleni oltás rutinszerű javaslatára	B
	– A mérsékelten súlyos / súlyos asztmás betegeknek tanácsolt minden évben influenza elleni oltást kapni	D
Az érzelmi stresszel való megküzdés	– Biztassa a betegeket a stresszel való megküzdés stratégiáinak meghatározására, amennyiben a stressz rossz hatással van betegségükre	D
	– Kevés a bizonyíték egyes stresszcsökkentő módszerek preferálására másokkal szemben, de a relaxációs technikák és légzőgyakorlatok hasznosak lehetnek	B
Szabadtéri allergének kerülése	– Szenzitizált betegek számára a legmagasabb pollen- és penészkoncentráció idején az ajtók és ablakok bezárása, beltérben tartózkodás és légkondicionáló használata csökkentheti az érintkezést a szabadtéri allergénekkel	D
Szabadtéri légszennyező anyagok kerülése	– A kedvezőtlen környezeti feltételek kerülése jól kontrollált asztmás betegeknek általában nem szükséges	D
	– 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
Ételek és étkezési vegyszerek kerülése	– Ételek kerülése csak ételallergia vagy ételérzékenység kimutatása esetén javasolt, amelyet általában jól felügyelt orális provokációval végeznek	D
	– Bizonyított táplálékallergia esetén az ételallergén kerülése csökkentheti az asztmaexacerbációk előfordulását	D
	– Bizonyított élelmiszer-összetevő vegyi anyag érzékenység esetén általában nem szükséges az étel teljes kerülése, az érzékenység csökken, ha az asztmakontroll javul.	D

4.4.10. A kezeléshez való adherencia asztmában

Nemzetközi adatok alapján a hosszú távú 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 dóziselfelejtés elkerülése érdekében figyelmeztetés a gyógyszer bevételére,
– részletes írásos betegtájékoztató anyag, írásos asztma cselekvési terv / akcióterv betegek részére.

5. AZ ASZTMA AKUT ÁLLAPOTROMLÁSA, AKUT SÚLYOS ASZTMA

Az asztmaexacerbációi a tünetek és a légzésfunkció akut vagy szubakut romlását jelentik a beteg szokásos állapotához képest, olyan epizódok, amelyeket a légszomj, köhögés, zihálás vagy mellkasi szorító érzés tüneteinek fokozatos erősödése és a légzésfunkció fokozatos csökkenése jellemez, amely szükségessé teszi a kezelés megváltoztatását. Exacerbációk előfordulhatnak olyan betegeknél is, akiknél már korábban diagnosztizálták az asztmát, vagy alkalmanként az asztma első megjelenéseként is.
A leggyakoribb okok: légúti vírusinfekció, bakteriális fertőzések (köhögés dominanciánál a pertussis is felmerül), 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 kortikoszteroid-terápiát igénylő asztma; ICS-terápia hiánya, szteroidkezelés aktuális ki- vagy elhagyása; nagy mennyiségű rohamoldó gyógyszer felhasználása; pszichés labilitás; rossz adherencia.

5.1. Az asztma akut állapotromlásának tünetei és osztályozása

Az asztmaexacerbációjának (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 (8. táblázat). A súlyosság megítéléséhez a beteg fizikális vizsgálata (légzésszám, belégzési segédizmok használata, pulzusszám), a pulzusoximetria, a ventiláció objektív mérése (csúcsáramlás-meghatározás) és a vérgázanalízissel meghatározott PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$ értékek adnak támpontot.
A kilégzési légáramlás csökkenését légzésfunkciós mérésekkel (például PEF vagy FEV_1) lehet számszerűsíteni, összehasonlítva a beteg korábbi értékeivel. Akut helyzetben ezek a mérések a tüneteknél is megbízhatóbb mutatói az exacerbáció súlyosságának. A tünetek gyakorisága azonban érzékenyebb mérőszáma lehet az exacerbáció kezdetének, mint a PEF.

5.2. Az asztma akut állapotromlásának ellátása

Az asztma akut exacerbációjának/állapotromlásának ellátása

Ajánlás58
Az exacerbáció kezelésének célja a légúti obstrukció oldása, a hypoxaemia gyors megszüntetése és az ismételt exacerbációk prevenciója. 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. (Ajánlás erőssége: javasolt)

Ajánlás59
Az akut asztma az egyénre és a rohamot kiváltó ok jellegére jellemző tünetegyüttes. Ennek megfelelően sürgősségi ellátása rizikóorientáltan, személyre szabott értékelés-kezelés-felülvizsgálat ciklusain, folyamatán keresztül történik. Minden egyes javasolt beavatkozás menedzsmentjében, indítás-fenntartás-leépítés szintje és ideje monitorizáláshoz kötött.
Cél, hogy minden egyes beavatkozást szükséges mértékben és csak a szükséges ideig tartsunk fenn. (Ajánlás erőssége: javasolt)

Ajánlás60
A súlyos exacerbáció minden esetben azonnali kórházi ellátást tesz szükségessé. Az akut, súlyos asztma (súlyos és fenyegető légzésleállással járó, életveszélyes exacerbáció) olyan elhúzódó légúti obstrukciót jelent, amely nem befolyásolható a szokásos kezeléssel (7. táblázat). Az akut súlyos asztma definitív ellátása az esetek többségében légzési intenzív vagy pulmonológiai osztály kompetenciája. Az elsődleges (sürgősségi) ellátás

a háziorvos/ügyeleti orvos – mentőszolgálat – sürgősségi osztály ellátó lánc kompetenciája. Az intenzív osztályos felvételről a felvételt kérő, ellátó orvos és az intenzív terápiás szakorvos konzíliuma hoz döntést. Akut súlyos asztma lezajlása után tüdőgyógyászati szakvizsgálat szükséges a fenntartó terápia módosítása céljából. (Ajánlás erőssége: kell)

8. táblázat: Az asztmaexacerbációjának súlyossági fokozatai [4]

Az exacerbáció súlyossága	Enyhe	Közép-súlyos	Súlyos	Fenyegető légzésleállás
Nehézlégzés	járáskor	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 (>25/perc)	>30/perc (nem jellemző)	
Légzési segédizmok	nem	igen	igen	paradox
Sípolás	mérsékelt	hangos	hangos	„néma tüdő"
Pulzusszám	<110/perc	>110/perc	>120/perc (nem jellemző)	bradycardia/tachycia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10–25 Hgmm	>25 Hgmm	hiányzik, ami a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás (a referenciaérték százalékában)	>80%	55–80%	<55%	nem mérhető
SpO_2	>92%	<92%	nem jellemző	
PaO_2	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
$PaCO_2$	<45 Hgmm	<45 Hgmm	>45 Hgmm	
SaO_2	>95%	91–95%	<90%	

Ajánlás61

Az enyhe exacerbáció rövid hatású β_2-receptor-agonista (SABA) ismételt használata mellett javulni kezd [például 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). (Ajánlás erőssége: kell)

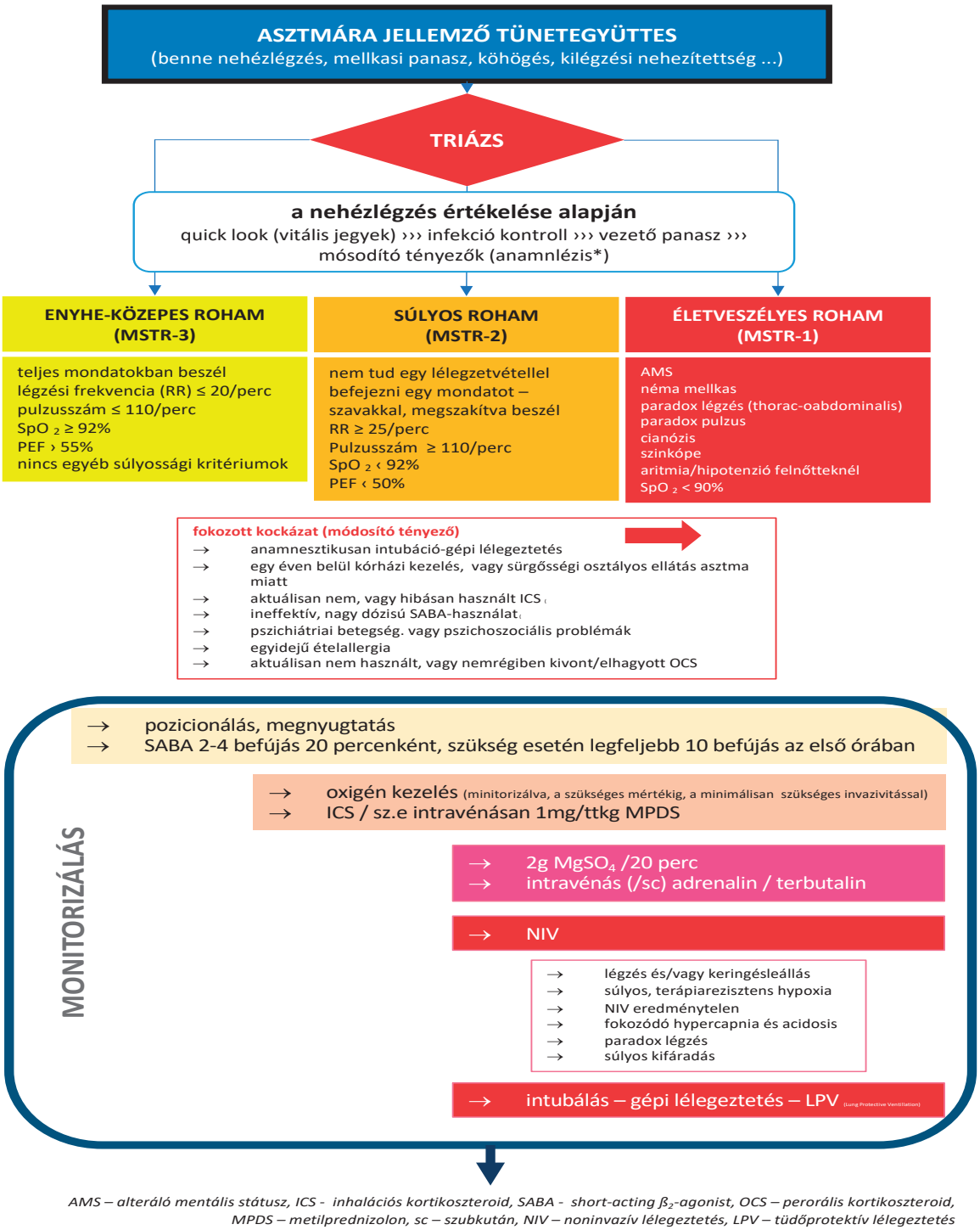
Ajánlás62

A közepesen súlyos exacerbációban rövid hatású β_2-agonista (SABA) ismételt használata mellett (4–10 adag 20 percenként az első órában) OCS (OCS – orális kortikoszteroid) vagy i.v. kortikoszteroid-kúra indítása javasolt (metil-prednizolon; 1 mg/ttkg napi adag 5–7 napig; a betegek többségében napi 32–40 mg metil-prednizolon 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. (Ajánlás erőssége: kell)

Ajánlás63

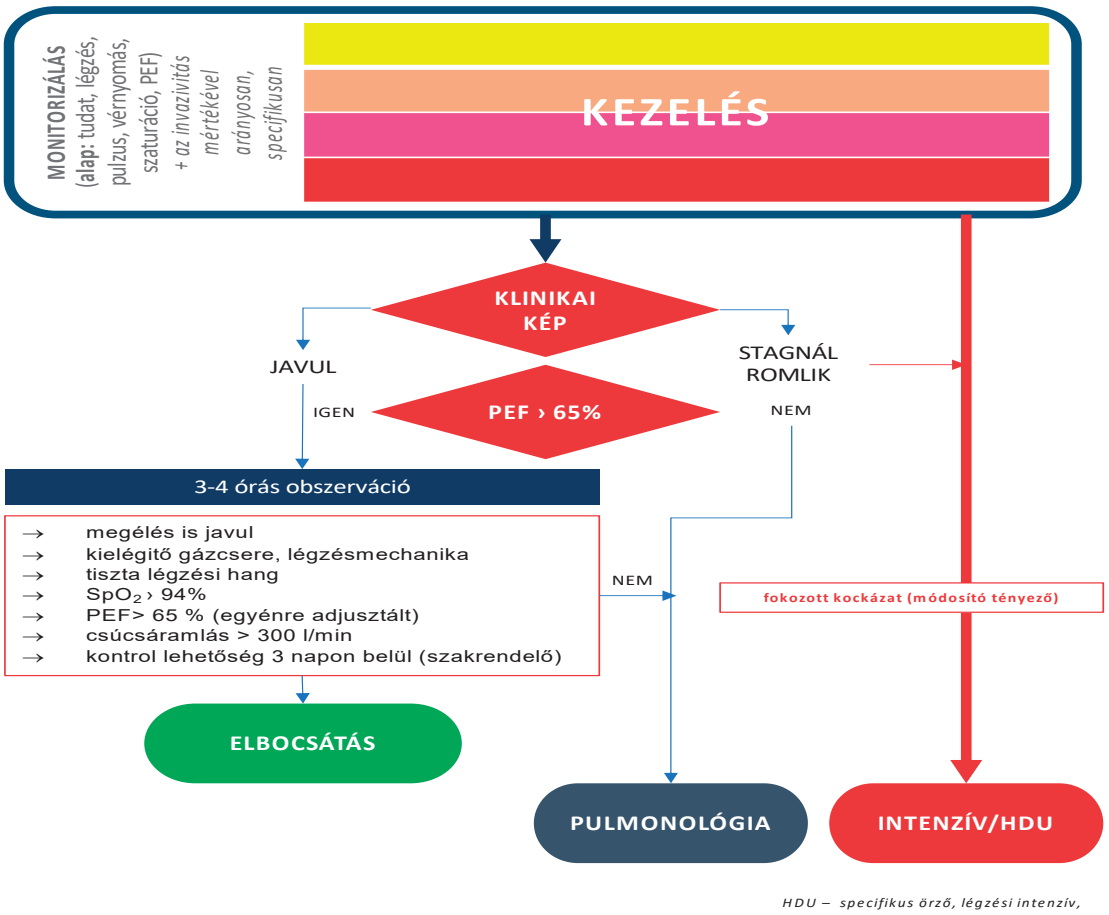
A súlyos és fenyegető légzésleállással járó asztma akut állapotromlás kórházi kezelése a 9. ábra alapján történjen (a szisztémás szteroid metil-prednizolont jelent). (Ajánlás erőssége: kell)

10–1. ábra: Az asztma akut állapotromlásának sürgősségi ellátása [3], [4]



AMS – alteráló mentális státusz, ICS - inhalációs kortikoszteroid, SABA - short-acting ß2-agonist, OCS – perorális kortikoszteroid, MPDS – metilprednizolon, sc – szubkután, NIV – noninvazív lélegeztetés, LPV – tüdőprotektív lélegeztetés

10–2. ábra: Az asztma akut állapotromlásának kórházi ellátása [3], [4].



HDU – specifikus őrző, légzési intenzív,

5.2.1. Az asztmaexacerbációjának ellátása területen, prehospitális ellátás, mentőszolgálati ellátás

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, minden ilyen esetben a kórházi megfigyelés, ellátás indokolt:

– a beteg anamnézisében intubálást és lélegeztetést igénylő akut súlyos asztma szerepel;
– egy éven belül kórházi/sürgősségi ellátásra szorult;
– jelenleg orális kortikoszteroid-kezelésben 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.

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./i.v. 1mg/kg; a betegek többségében napi 40 mg metil-prednizolon 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 metil-prednizolon naponta, esetleg ismételve, majd a betegek többségében 5–7 napig napi 40 mg metil-prednizolon elegendő), $MgSO_4$ i.v. (2g 20 perces i.v. infúzióban), volumenpótlás szükség szerint i.v.

Kórházi kezelés szükséges.

Életveszélyes állapotromlás, fenyegető légzésleállás

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

Intenzív osztályos ellátás szükséges!

Oxigénkezelés

Csak igazolt hipoxia esetén és csak a szükséges kínálati szint eléréséig, fenntartásáig. Mindez monitorizálási igényt jelez – helyszíni ellátásban, a limitációk figyelembevételével pulzusoximetriát. SpO_2 ‹ 92% alatt 2–3 l/min áramlással szondás oxigénkezelés megindítása szükséges, amely igény szerint eszkalálandó.

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 (methylprednisolon; 0,5–1 mg/kg kezdő napi adag; teljes időtartam kb. 7 nap a klinikai kép függvényében).

Amennyiben a hörgtágító és szisztémás kortikoszteronid bevezetése után két órával a beteg állapota nem javul, illetve a szükséges obszerváció nem biztosítható, kórházi beutalása, beszállítása szükséges.

5.2.2. Az asztmaexacerbációjának kórházi kezelése

A területen kezelésre nem reagáló középsúlyos 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 felvételről a felvételt kérő és az intenzív terápiás orvos konzíliuma hoz döntést.

A 9. ábra az akut súlyos asztma, az akut asztma okozta exacerbációnak kórházban történő ellátása során alkalmazandó ellátás algoritmusát tartalmazza.

Az akut súlyos asztma és a kezelésre nem reagáló asztmaexacerbáció ellátási algoritmusa (9. ábra):

- adagolószelepes aeroszolból (szükség esetén toldalékkal) vagy gépi porlasztóból inhalált béta$_2$-agonista, amely 4–10 puffja 20 percenként ismételhető;
- orr- vagy garatszondán, esetleg arcmaszk segítségével adagolt oxigénnel az artériás oxigénszaturációt 90–92% fölé kell emelni (gyakran 4–6 L/perc oxigénre van szükség, hypercapnia nem fenyeget együtt fennálló COPD vagy súlyos remodeling hiányában); további eszkaláció (például HFNOT) kiterjesztett monitorizálási igényű;
- kortikoszteroid (1mg/kg metil-prednizolon i.v., vagy per os szükség esetén ismételve; későbbiekben általában 5–7 napig adott napi 40 mg metil-prednizolon elegendő; fokozatos leépítésre nincs szükség;

Ha nincs javulás, mérlegelendők a továbbiak:

- ipratropium-bromid béta-agonistával együtt inhalációs oldatból gépi porlasztóval porlasztva jelentősebb légzésfunkciós javulást eredményez, mint a béta-agonista önmagában;
- subcutan terbutalin vagy intramuscularis (i.m.)/i.v adrenalin 0,2–0,3 mg; ha a roham anafilaxia részjelensége 0,5 mg; az i.v. adagolás kiterjesztett monitorizálási és kontrollált perfúziós adagolási igényű,
- 2 g i.v. magnézium 20 perces infúzióban;
- intenzív osztályra helyezés, szükség esetén gépi lélegeztetés megkezdése (pO_2 <60 Hgmm, pCO_2 >45 Hgmm, pH <7,3).

Antihisztaminok, antidepresszánsok, szedatívumok, altatók alkalmazása akut asztmában ellenjavallt (csak gépi légzéstámogatás 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 – egyéni mérlegelést igényel.

A kórházi elbocsátás menedzsmentje

Minden beteg esetében ICS-tartalmú kezelés javasolt, továbbá a rohamoldó gyógyszerek adagjának csökkentése szükség szerinti használatra. Azoknál a betegeknél, akik a súlyosbodás előtt rohamoldásra SABA-t használtak, megfontolandó a kezelési rend átállítása ICS-formoterolra (MART), mint fenntartó és rohamoldó terápiára a jövőbeni súlyosbodások kockázatának csökkentése érdekében. Ha MART stratégia nem felel meg a betegnek, fix dózisú, minimum közepes adagú ICS-LABA terápia javasolt. Nincs szükség SABA felírására vagy biztosítására azoknak a betegeknek, akiknek ICS-formoterol rohamoldót írtak fel. Minden exacerbáció után függetlenül attól, hogy hol kezelték, korai kontroll javasolt. Fontos az írásos asztma-akcióterv a betegek önmonitorozására.

6. ASZTMA BETEGSÉGINFORMÁCIÓ ÉS ÉRINTETTEK KÉPZÉSE

6.1. Az asztma oktatás alapelvei

Az oktatás személyre szabott kell, hogy legyen, több alkalom során történik. Minden korcsoportnál eltérnek a szükséges információk és készségek, valamint a felelősségvállalási készség.

Asztma oktatási program kulcsfontosságú komponensei:

– Információ önmagában javítja a tudást, de nem javítja az asztma kimenetelét.
– Szociális és pszichológiai támogatás szükséges lehet, egyéni felmérés szerint.
– Verbális információt írott vagy képi anyaggal kell kiegészíteni.
– Manuális készségek is szükségesek a hatékony gyógyszeradagoláshoz.

Kezdeti konzultáció:

– Betegek és családok jegyezzenek fel kérdéseket.
– Legyen idő ezek megbeszélésére.

Hatékony képzést nyújthatnak:

– Gyógyszerészek és ápolók.
– Képzett laikusok.
– Jól definiált asztma-önmenedzsment oktatást adhatnak.
– Javítják a beteg-kimeneteleket és az egészségügyi ellátás használatot.
– Hasonló hatékonyságúak, mint az ápoló-vezette oktatás alapellátásában.

A betegképzés főbb témakörei az asztma diagnózis lényege, a kezelés szükségessége és tünetenyhítő és megelőző (fenntartó) kezelések közötti különbség (amennyiben inhalációs gyógyszer kerül felírásra), a gyógyszerek potenciális mellékhatásai, a tünetek és fellángolások (rohamok) megelőzésében a gyulladáscsökkentő kezelés fontossága, az asztma romlásának felismerése és cselekvési tervek, esetleges társbetegségek kezelése.

ASZTMA ÖNMENEDZSELÉSE

Az irányított önmenedzsment csökkenti az asztmamorbiditást (A evidencia). Önmenedzsment-oktatás részei:

– tünetek és/vagy PEF önmonitorozása,
– írott asztma cselekvési terv, amely tartalmazza az asztmaromlás felismerését és az arra adandó válaszlépéseket,
– rendszeres asztmakontroll és -terápia, valamint képességek áttekintést a következő orvosi kontroll során.

Az írásos cselekvési tervre egy példát tartalmaz a 11. ábra.

11. ábra: Írásos asztma akciótervek MART adagolás (első rész) és fix dózisú fenntartó terápia (második rész) esetére [1].

Ezt kell tennem, hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	**Súlyosbodik az asztmám, ha ezek közül akár egyet tapasztalok:**	**Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:**
Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem: ..... A megelőző inhalálóm neve: .....µg/µg (/µg) **A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)** Reggel ..... puffot fújok be és/vagy Este ..... puffot fújok be. **Tünetenyhítőként is használom az inhalációs gyógyszeremet: *további 1-2 puffot* fújok be 4-6 óránként, ha a tüneteim ezt szükségessé teszik** például: ***Zihálok*** ***Fulladok*** ***Szorít/nyom a mellkasom*** ***Nehezemre esik a légzés*** ***Köhögök*** ***MAXIMUM dózis naponta: .....x.....puff*** ***Inhaláló gyógyszeremet mindig magamnál tartom!*** Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra: ..... *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 tünetenyhítőként az inhalálómat használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, beleértve, hogy lehet-e csökkenteni az adagjukat.*	• A tüneteim visszatérnek, súlyosbodnak (pl.: zihálás, mellkasi szorítás/nyomás, fulladás, köhögés) • Felébredek éjszaka • A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás) • Ha a megelőző inhalációs gyógyszeremet **tünetenyhítőként** - [ ] / nap használom • A PEF fújás értékem 20%-al alacsonyabb értékre esett vissza **Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:** 1. Ha nem használtam a megelőző inhalálómat, kezdjem ismét rendszeresen használni, vagy emeljem a megelőző inhalálómat akár a napi maximum dózisra, amíg a tüneteim elmúlnak és/vagy a PEF fújásom ismét a szokásos lesz. 2. Az 1 pont mellett alkalmazva: Ha szteroid (pl. Medrol) tablettákat kaptam otthonra: Azonnal beveszek ***40 mg Medrol*** tablettát (pl 16 mg-os tabletták esetén 2 és fél tabletta) és ezt ismétlem minden reggel ***3-5 napig***. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használom továbbra is folyamatosan a megelőző gyógyszereimet. Minden egyéb esetben jelzem tüdőgyógyász szakorvosomnak az exacerbációt a következő kontrollnál. Ha tüneteim romlanak, vagy nem javulnak a fenti kezelések mellett 48 órán belül háziorvosommal egyeztetek és/vagy vészhelyzeti ellátóhoz (sürgősségi osztály) fordulok.	• A megelőzésre és tünetoldásra is használt inhalálom nem segít. • Nehezemre esik sétálni vagy beszélni • Nehezen lélegzem, fulladok, zihálok • Nagyon szorít a mellkasom • Nagyon sokat köhögök • A PEF fújásom 50%-al leesett **Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!** 1 Üljön egyenesen — ne feküdjön le. Próbáljon nyugodt maradni. 2 Fújjon be tünetenyhítőként plusz 1-2 puffot a megelőzésre is használt inhalációs gyógyszeréből! Amennyiben nincs javulás, ismételje ezt meg 1-3 perc múlva, a maximum dózist figyelembe véve **3A** Ha bármikor rosszabbul érzi magát az inhalálót használva. vagy a befújások után sem érzi magát jobban **hívja azonnal a mentőket (112)** **Ha a mentő 15 percen belül nem érkezik meg, ismételje a 2. lépést** **3B** Ha jobban érzi magát, de továbbra is fennállnak a tünetek keresse fel a vészhelyzeti ellátót (sürgősségi osztály), vagy háziorvosát. Ha összességében jobban érzi magát, ellenőrizze, hogy van-e **vészhelyzeti szteroid (pl. Medrol)** tablettája és alkalmazza az asztma súlyosbodására javasolt protokollt.

Ezt kell tennem, hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	**Súlyosbodik az asztmám, ha ezeket tapasztalom:**	**Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:**
Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem: ..... A megelőző inhalálóm .....µg/µg (/µg) **A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)** Reggel vagy este ..... puffot fújok be A tünetenyhítő inhalálóm ..... **melyet csak akkor használok, ha a tüneteim ezt szükségessé teszik** például: ***Zihálok*** ***Fulladok*** ***Szorít/nyom a mellkasom*** ***Nehezemre esik a légzés*** ***Köhögök*** Ezen esetekben a tünetenyhítő inhalálómból 2 puffot fújok be, ***MAXIMUM dózis naponta: .....x...2..puff*** Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra: ..... *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 tünetenyhítőként az inhalálómat használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, beleértve, hogy lehet-e csökkenteni az adagjukat.*	• A tüneteim visszatérnek, súlyosbodnak (pl.: zihálás, mellkasi szorítás/nyomás, fulladás, köhögés) • Felébredek éjszaka • A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás) • Ha a tünetenyhítő inhalációs gyógyszeremet **napi 8 puffnál többször** használom • A PEF fújás értékem 20%-al alacsonyabb értékre esett vissza **Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:** 1. Ha nem használtam a megelőző inhalálómat, kezdjem ismét rendszeresen használni, amíg a tüneteim elmúlnak és a PEF fújásom ismét a megszokott lesz. Használjam a tünetenyhitő inhalálóm, amikor szükséges (maximum 2 puff 4 óránként) Ha nem javulnak a tüneteim, 48 órán belül sürgősen igénybe veszek orvosi (háziorvos vagy tüdőgyógyász vagy sürgősségi orvos) segítséget. 2. Az 1 pont mellett alkalmazva: Ha szteroid (pl. Medrol) tablettákat kaptam otthonra: Azonnal beveszek ***40 mg Medrol*** tablettát (pl 16 mg-os tabletták esetén 2 és fél tabletta) és ezt ismétlem minden reggel ***3-5 napig***. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használom továbbra is folyamatosan a megelőző gyógyszereimet. Minden egyéb esetben jelzem tüdőgyógyász szakorvosomnak az exacerbációt a következő kontrollnál. Ha tüneteim romlanak, vagy nem javulnak a fenti kezelések mellett 48 órán belül háziorvosommal egyeztetek és/vagy vészhelyzeti ellátóhoz (sürgősségi osztály) fordulok.	• A tünetenyhítő inhalálóm nem segít., vagy gyakrabban kell használnom, mint 4 óránként. • Nehezemre esik sétálni vagy beszélni • Nehezen lélegzem, fulladok, zihálok • Nagyon szorít a mellkasom • Nagyon sokat köhögök • A PEF fújásom 50%-al leesett **Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!** 1 Üljön egyenesen — ne feküdjön le. Próbáljon nyugodt maradni. 2 Fújjon be tünetenyhítőként plusz 1-2 puffot a megelőzésre is használt inhalációs gyógyszeréből! Amennyiben nincs javulás, ismételje ezt meg 1-3 perc múlva, a maximum dózist figyelembe véve **3A** Ha bármikor rosszabbul érzi magát az inhalálót használva. vagy a befújások után sem érzi magát jobban **hívja azonnal a mentőket (112)** **Ha a mentő 15 percen belül nem érkezik meg, ismételje a 2. lépést** **3B** Ha jobban érzi magát, de továbbra is fennállnak a tünetek keresse fel a vészhelyzeti ellátót (sürgősségi osztály), vagy háziorvosát. Ha összességében jobban érzi magát, ellenőrizze, hogy van-e **vészhelyzeti szteroid (pl. Medrol)** tablettája és alkalmazza az asztma súlyosbodására javasolt protokollt.

7. AZ ASZTMA KEZELÉSE KÜLÖNLEGES HELYZETEKBEN

7.1. Az asztma kezelése terhességben

Az asztma a terhesség alatt előforduló egyik leggyakoribb krónikus betegség, amely számos anyai és magzati szövődmény 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 dózisának 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 dózisú 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.

Az asztma gyógyszeres kezelése a terhesség során is a betegség kontrollszintjétől függ, alapelvei lépcsős terápiás sémával írhatók le. A FENO alapján történő kezelés mellett alacsonyabb az asztmaexacerbáció gyakorisága a terhesség alatt. Minden gravid beteg esetében cél a kontrollált állapot elérése és fenntartása. A 9. 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 is előnyben kell részesíteni az inhalációs készítményeket.

A légúti infekciókat a terhesség alatt is megfelelően kezelni kell és fontos az ez irányú fokozott figyelem. Akut asztmaexacerbáció alatt korai SABA, oxigén, szisztémás szteroid adása javasolt a magzati hypoxia elkerülése érdekében.

Amennyiben tünetesség terhes asztmásban a vajúdás/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.

9. táblázat: Az asztma terhesség alatti fenntartó/megelőző kezelésének algoritmusa [24]

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

7.2. Az asztmás beteg műtéte

Az altatás és műtéti 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 asztmakontrollt 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 műtéti 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 szteroidszubsztitucióban 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).

7.3. Acetil-szalicilsav indukálta asztma (AIA)

Felnőtt asztmás betegek körében 5–28%-ra tehető az AIA előfordulási gyakorisága, ezekben a betegekben az acetil-szalicilsav, 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 acetil-szalicilsav iránti túlérzékenység. Az acetil-szalicilsav, illetve más ciklooxigenáz-1 (COX-1) -inhibitor bevételét követően néhány perctől 1–2 órán belül conjunctivalis belövelltség, orrdugulás, orrfolyás, súlyos asztmás roham, ritkán légzésleállás, eszméletvesztés, sokk alakul ki.
A szindróma laboratóriumi jellemzői: perzisztáló eozinofilia a vérben, a légutakban és az orrpolipokban, továbbá emelkedett a vizelet leukotrién E4 (LTE4) -tartalma. Ismert túlérzékenység esetén a betegnek kerülnie kell az acetil-szalicilsavat és a COX-1-gátlókat. A COX-2-inhibitorok óvatosan próbálhatók, a bevételt követő 1 órában orvosi felügyelet szükséges. Felnőttkorban kezdődő asztmában, olyan betegek esetében, akiknek nasalis polyposissal kísért, krónikus rhinitises panaszaik is vannak, leghelyesebb elkerülni az acetil-szalicilsav és a COX-1-gátlók adását, helyettük paracetamol adható. Az AIA-ban, annak mechanizmusából adódóan, az inhalációs szteroidok mellett az antileukotriének hasznos kiegészítő gyulladáscsökkentők.

7.4. Gastrooesphagealis reflux

Asztmában az átlagpopulációhoz hasonlítva háromszor gyakrabban fordul elő gastrooesophagealis refluxbetegség, amely – főleg éjszaka – ronthatja a tüneteket. Tovább ronthatja a refluxot, hogy a béta-agonisták és a teofillinek ellazítják a nyelőcsősphinctert, amit H_2-blokkolóval vagy protonpumpagátlóval szükséges kezelni, de ez nem javítja az asztmakontrollt.

7.5. 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.

8. ASZTMA-COPD ÁTFEDÉS (ACO)

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 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 magában 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.

Ajánlás64
A specialista centrumokat leszámítva az ACO-jellemzők felállításának lépcsőzetes megközelítése javasolt, amelynek 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. (Ajánlás erőssége: javasolt)
Az ACO evidenciaalapú kezelésére vonatkozó ismeret csekély ezen betegcsoporton végzett farmakológiai vizsgálatok hiánya miatt.

Ajánlás65

ACO-betegek kezdő kezelésére vonatkozó ajánlások a klinikai hatásosság és biztonságosság figyelembevételével a következők:

- **Asztmajellemzőkkel bíró betegeknél megfelelő fenntartó kontrolláló kezelés (ICS, esetleg egyéb) bevezetése javasolt, de hosszú hatású hörgőtágító monoterápia nem javasolt.**
- **COPD jellemzőkkel rendelkező betegeknél megfelelő tünetenyhítő kezelés javasolt hörgőtágítókkal, amelyek kombinálhatók ICS-sel, de ICS monoterápia nem javasolt.**
- **ACO-betegeknél tüneteknek megfelelő kis-közepes dózisú ICS javasolt, amelyhez 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. (Ajánlás erőssége: javasolt)**

Az ACO fenti megállapításai konszenzuson alapulnak és a klinikusoknak nyújtanak ajánlást, illetve célja, hogy stimulálják a további vizsgálatokat a betegek jellemzői, háttérben álló patophysiológiai eltérések és kezelés tekintetében e gyakori klinikai probléma esetén.

A 10. táblázat összegzi a javasolt klinikai és légzésfunkciós vizsgálatokat, továbbá kezdőkezelést ACO esetén.

10. táblázat: Az asztma-COPD átfedés diagnosztikája és kezdőterápiája [1]

GOLD: Global Initiative for Obstructuve Lung Disease, ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting β2-agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

KLINIKAI FENOTÍPUS – FELNŐTT BETEG KRÓNIKUS LÉGÚTI TÜNETEKKEL (dyspnoe, köhögés, mellkasfeszülés, sípolás)		
AZ ASZTMA DIAGNÓZIS NAGYON VALÓSZÍNŰ, ha az alábbiak közül több is jellemző. **KEZELJÜK ASZTMAKÉNT**	ASZTMA ÉS COPD SAJÁTOSSÁGOK IS JELLEMZŐEK A BETEGSÉGRE **KEZELJÜK ASZTMAKÉNT**	A COPD DIAGNÓZIS VALÓSZÍNŰ, ha az alábbiak között több is jellemző. **KEZELJÜK COPD-ként**
ANAMNÉZIS • Tüneti variabilitás időben és intenzitásban o Kiváltók lehetnek: nevetés, fizikai terhelés, allergének, légszennyezés o 40 évnél fiatalabb kori kezdet o Spontán, bronchodilatátorokra (percek), vagy ICS-re (napok, hetek) javuló tünetek • Aktuális vagy gyermekkori asztma diagnózis LÉGZÉSFUNKCIÓ • Variabilis kilégzési áramlási korlátozottság • Perzisztens áramlási korlátozottság is előfordulhat	ANAMNÉZIS • Intermittáló vagy epizodikus tünetek o 40 éves kor előtt vagy után is kezdődhet • Az anamnézisben dohányzás és/vagy egyéb toxikus ágens expozíció, vagy alacsony születési súly, vagy légzőszervi betegség (pl. tuberculosis) szerepelhet • Bármely egyéb asztma sajátosság (triggerek, spontán vagy bronchodilatátor vagy ICS hatására tüneti javulás, aktuális vagy gyermekkori asztma diagnózis) LÉGZÉSFUNKCIÓ • Perzisztens kilégzési áramlási korlátozottság • Bronchodilatátor reverzibilitással vagy anélkül	ANAMNÉZIS • Perzisztens dyspnoe (a legtöbb napon jellemző) o 40 éves kor utáni kezdet o Limitált fizikai aktivitás o Köhögés, köpetürítés előzheti meg o Bronchodilatátor hatására nem teljes a tünetek enyhülése • Az anamnézisben dohányzás és/vagy egyéb toxikus ágens expozíció, vagy alacsony születési súly, vagy légzőszervi betegség (pl. tuberculosis) szerepelhet • Az anamnézisben nem szerepel asztma diagnózis LÉGZÉSFUNKCIÓ • Perzisztens kilégzési áramlási korlátozottság • Bronchodilatátor reverzibilitással vagy anélkül
INICIÁLIS GYÓGYSZERES KEZELÉS (komorbiditások és rizikófaktorok kezelése mellett)		
• ICS-TARTALMÚ KEZELÉS ESSZENCIÁLIS a súlyos exacerbációk és a mortalitás rizikójának csökkentésére o szükség esetén alacsony dózisú ICS-formoterol használható rohamoldóként • LABA és/vagy LAMA ICS nélkül nem adható • Fenntartó OCS kerülendő	• ICS-TARTALMÚ KEZELÉS ESSZENCIÁLIS a súlyos exacerbációk és a mortalitás rizikójának csökkentésére • Hozzáadott LABA vagy LAMA általában szintén szükséges • Addícionális COPD terápia irányelv szerint • LABA és/vagy LAMA ICS nélkül nem adható • Fenntartó OCS kerülendő	• KEZELÉS COPD-ként (lásd a GOLD ajánlást) o Kezdő terápiaként LAMA és/vagy LABA o Adjunk a fenti terápiához ICS-t GOLD szerint, ha a beteg hospitalizációt igényel, vagy évente ≥2 exacerbáció, OCS igény vagy ≥300/µl vér eozinofilia jellemzi • Magas dózisú ICS és fenntartó OCS kerülendő • Az ICS-tartalmú rohamoldó terápia nem ajánlott
Vizsgáljuk meg újra a beteget 2-3 hónap múlva.		

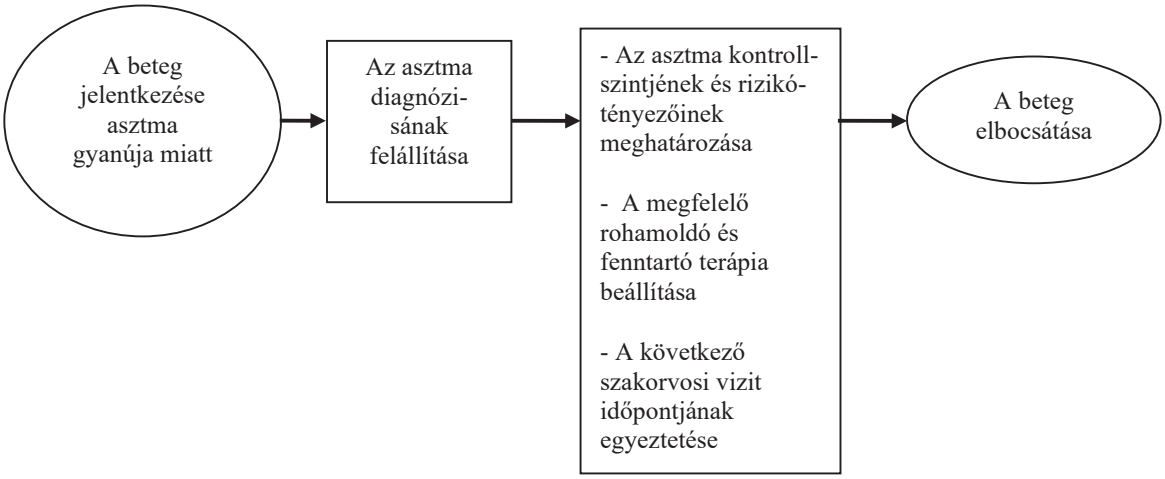
Spirometriai változók	Asztma	COPD	Asztma+COPD
Pre- vagy post-BD normál FEV_1/FVC	Kompatibilis az asztma diagnózissal	Nem kompatibilis a COPD diagnózissal	Nem kompatibilis az asztma+COPD diagnózissal
Csökkent post-BD FEV_1/FVC [a normál alsó határértékénél kisebb vagy <0,7 (GOLD)]	Áramlási korlátozottságot jelez, de spontán vagy kezelés hatására javulhat	Szükséges feltétele a COPD diagnózisnak	Szükséges feltétele az asztma+COPD diagnózisnak
A post-BD FEV_1 ≥80%-a a várt értéknek	Kompatibilis az asztma diagnózissal (jó asztmakontroll, vagy tünetmentes időszak)	Kompatibilis az enyhe perzisztens áramlási korlátozottsággal, ha a post-BD FEV_1/FVC csökkent	Kompatibilis az enyhe perzisztens áramlási korlátozottsággal, ha a post-BD FEV_1/FVC csökkent
A post-BD FEV_1 <80%-a a várt értéknek	Kompatibilis az asztma diagnózissal. Exacerbációs rizikófaktort jelent	Az áramlási korlátozottság súlyosságának indikátora és rizikófaktort jelent a jövőbeli eseményekre (például mortalitás, COPD exacerbációk)	Lásd az asztmánál, COPD-nél leírtakat
A post-BD FEV_1-növekedés a kiindulási értékhez képest ≥12% és 200 ml (reverzibilis áramlási korlátozottság)	A betegség lefolyása során általában előfordul, de hiányozhat jól kontrollált esetben vagy fenntartó kezelés mellett	Gyakori és valószínűbb, ha a FEV_1 alacsony	Gyakori és valószínűbb, ha a FEV_1 alacsony
A post-BD FEV_1-növekedés a kiindulási értékhez képest >12% és 400 ml (jelentősen reverzibilis áramlási korlátozottság)	Az asztma valószínűségét növeli	Szokatlan COPD-ben	Kompatibilis az asztma+COPD diagnózissal

9. A SZÉLSŐSÉGES IDŐJÁRÁS HATÁSA AZ ASZTMA BRONCHIALE LEFOLYÁSÁRA

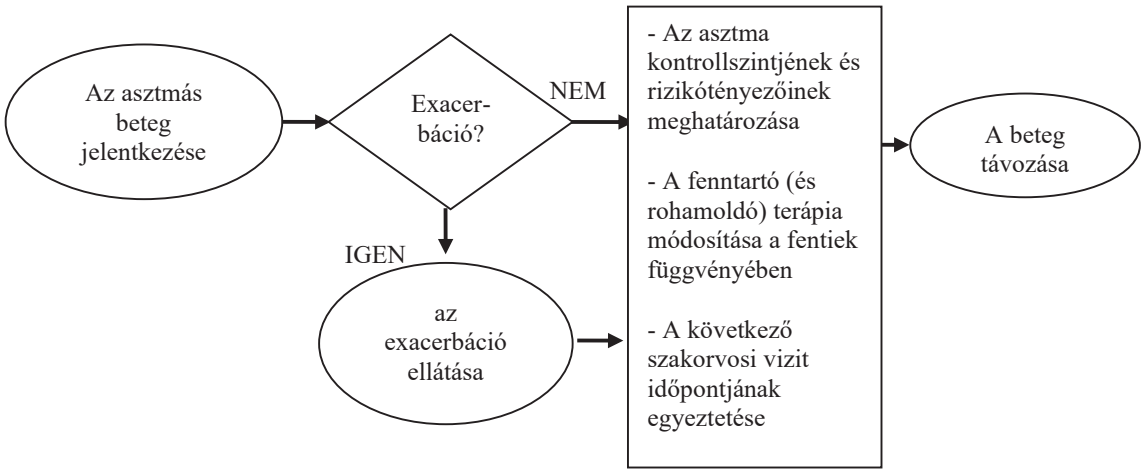
A hőség, hideg, nagy esőzések és aszály egyre gyakoribbak és erősebbek, ami egyre nagyobb veszélyt jelent az érzékenyebb csoportokra, például az asztmás betegekre. A klímaváltozás egészségügyi hatásai összetettek, de az asztmára gyakorolt hatás két fő csoportba sorolható. Először is, a heves időjárási jelenségek – mint a viharok vagy a hőhullámok – megrongálhatják az épületeket és utakat, ami megnehezíti az orvosi ellátást azoknak, akik krónikus betegséggel, például asztmával élnek. Másodszor, az erdőtüzek miatt szennyezettebbé válik a levegő, a vírusok tovább életben maradhatnak, és több allergén – például penész vagy pollen – kerülhet a levegőbe. Ezek az extrém hőmérséklettel együtt súlyosbíthatják az asztma tüneteit, és növelhetik az egészségügyi költségeket, a zivatarok pedig hirtelen asztmás rohamokat is kiválthatnak. A szélsőséges időjárási események növelhetik a kórházi kezelések, sürgősségi osztályos ellátások és az asztma miatti halálozások számát. Jelenleg kevés megbízható adat áll rendelkezésre arról, hogy milyen módszerekkel lehet megelőzni az asztmás rohamokat szélsőséges időjárás esetén. Hasznos tanács például, hogy erdőtüzek idején viseljünk arcmaszkot, mert ez segít kevesebb szennyezett levegőt belélegezni. Emellett érdemes hűvös, légkondicionált helyeken tartózkodni. Az automatikus, egészségügyi célú időjárási riasztások segíthetnek abban, hogy az egészségügyi rendszer jobban fel tudjon készülni az ilyen helyzetekre.

FOLYAMATÁBRÁK

1. ábra: Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmusa [saját szerkesztés]



2. ábra: Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmusa [saját szerkesztés]



VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl.: licenc, 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, illetve 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 teljestest-pletizmográfiával. A két módszer egyenértékű, de egyikük elvégzése nélkülözhetetlen az asztma diagnózisának felállításához. A légutak kaliberingadozásának igazolásához a kilégzési csúcsáramlásértékek 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 FEV_1-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 prevenciós módszerek 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 asztmaexacerbációját specifikus (allergének) és nemspecifikus ágensek (vírusinfekciók, légszennyezők, gyógyszerek stb.) okozhatják, amelyeknek kerülése, megelőzése, illetve eliminálása a beteg környezetéből javíthatja az asztmakontrollt és csökkentheti a gyógyszerszükségletet. Tekintve azonban, hogy a legtöbb beteg esetében a tünetekért olyan tényezők felelősek, amelyek jelenléte a környezetben ubiquitaer, 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 előírtnak 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

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Az asztma öngondozásának alaplépései. [1]

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat Az asztma kialakulását befolyásoló és az asztma tüneteit súlyosbító, illetve provokáló tényezők [4]

2. táblázat A szenzitív betegek esetében az asztma állapotromlásához vezető rizikótényezők [4]

3. táblázat Az asztma diagnosztikus kritériumai felnőttkorban [1]

4. táblázat Az asztmás beteg állapotfelmérése a tüneti kontroll meghatározása és a rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése alapján [1]

5. táblázat Az inhalációs szteroidok becsült, klinikai adatokon alapuló napi adagjai felnőttek számára. Ajánlás21 [1], [12], [15], [16]

6. táblázat A fenntartó terápia visszaléptetésének („step down") lehetőségei asztmában, evidenciaszintekkel [1]

7. táblázat Nem farmakológiai intervenciók asztmában és az állítások evidenciaszintje [1]

8. táblázat Az asztmaexacerbációjának súlyossági fokozatai [4]

9. táblázat Az asztma terhesség alatti fenntartó/megelőző kezelésének algoritmusa [24]

10. táblázat Az asztma-COPD átfedés diagnosztikája és kezdőterápiája [1]

11. táblázat Magas vér EOS- és FENO-szint definíciója, és ennek lehetséges okai [ ]

12. táblázat 2-es típusú biomarkerek klinikai alkalmazása

13. táblázat A potenciálisan módosítható kockázati tényezők kezelése az exacerbációk csökkentése és az orális kortikoszteroid-terápia minimalizálása érdekében

2.4. Algoritmusok/ábrák

1. ábra Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmusa. [saját szerkesztés]

2. ábra Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmusa. [saját szerkesztés]

3. ábra Az asztma diagnózisának felállítása (amennyiben empirikus iniciális kezelésre kerül sor ICS-tartalmú készítménnyel, ezt a 6. ábra szerint kell indítani). [1]

4. ábra Az asztmakontrollszinten alapuló gondozása felnőttek esetében. [1]

5. ábra Az asztma rendszeres fenntartó / megelőző és rohamoldó / tünetenyhítő kezelésének gyógyszerei felnőttkorban. [1]

6. ábra Kezdő és folytatólagos terápia asztmában. [1]

7. ábra A tüdőgyógyász szakorvos inhalációs eszközválasztásának legfontosabb paraméterei [1]

8. ábra A súlyos asztma előfordulási gyakorisága [22]

9. ábra Döntési fa a nehezen kezelhető asztmában szenvedő felnőttek kivizsgálásának menetéről [1]

10–1. ábra Az asztma akut állapotromlásának sürgősségi ellátása [3, 4]

10–2. ábra Az asztma akut állapotromlásának kórházi ellátása [3, 4]

11. ábra Írásos asztma akciótervek MART-adagolás (első rész) és fix dózisú fenntartó terápia (második rész) esetére [1]

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

Mutatók:

Mutató$_1$ (%) = (Szakorvosi kontrollvizsgálaton megjelent először asztmával diagnosztizált betegek száma a diagnózis felállítása után 1–3–6 hónappal/1–3–6 hónappal ezelőtt asztmával diagnosztizált betegek száma egy adott időszak után) x100

Mutató$_2$ (%) = (Asztmakontroll vizsgálatok száma, ahol validált kérdőívet használtak/ asztmakontroll vizsgálatok összes száma, ahol nem használtak validált kérdőívet egy adott időszak alatt) x100

1. Azon betegek arányának alakulása, akiknél a jelen egészségügyi szakmai 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.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességének lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat Tagozatának aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket.

Mivel a jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv a GINA irányelv adaptációja, amelyet évente felülvizsgálnak és frissítenek, 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, 2025. www.ginasthma.org

[2.] Korányi Bulletin, 2024. www.koranyi.hu. Elérés: 2025. 08. 31.

[3.] 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.

[4.] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyért Felelős Államtitkárság. Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban (002188 irányelv; 2021-2025).

[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.] Usmani OS, Roche N, Jenkins M, et al. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jan 18;16:113-124.

[14] Israel S, Kumar A, Usmani OS et al. Pulmonary deposition of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in healthy male subjects. Eur J Pharm Sci. 2020 (1); 153:105472.

[15.] 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.

[16.] Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall 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.

[17.] Reviflut Axahaler Alkalmazási Előirat (www.ogyei.gov.hu)

[18.] ReviX Axahaler Alkalmazási Előirat (www.ogyei.gov.hu)

[19.] Fasenra (benralizumab) Summary of Product Characteristics. European Medicine Agency, 2017.

[20.] Sabacomb adagolószelepes aeroszol Alkalmazási Előirat (www.ogyei.gov.hu)

[21.] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021; 384:1800-1809.
[22.] Hekking PW, Wener R 2, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
[23.] Csoma Zs. Súlyos asztma definíciója, diagnózisa és kezelése Medicina Thoracalis 2017; 70 (1): 2-24.
[24.] Tamási L, Müller V, Somfay A, Losonczy Gy, Szilasi M, Horváth I, Kovács G. A felnőtt súlyos asztmás betegek ellátásának gyakorlatszempontú összefoglalója Magyarországon. Medicina Thoracalis, 2017; 70 (4).
[25.] Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv a GINA 2021 nemzetközi irányelv hazai adaptációja. A GINA irányelvből átvett, magyarra fordított szöveg és állítások mögött külön referenciamegjelölés nem szerepel. A GINA 2021 által nem tartalmazott ajánlások mögött a konkrét forrás megjelölésre került, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalom fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

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 *2022-ben publikált „Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban"* klinikai egészségügyi szakmai irányelv aktualizált verziója.

A társszerzők 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 társszerzőként az adaptációban részt vett vagy véleményezőként szerepelt, elfogadta.

Az egészségügyi szakmai irányelv tartalmának oktatása az alábbiak szerint fog megvalósulni:

– 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.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A részt vevő szakértők megegyeztek abban, hogy a hazánkban már egy évtizede a klinikai gyakorlatot meghatározó, a korábbi egészségügyi szakmai 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 oktatott és számonkért 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.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási 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.

Az 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 (például kell, javasolt, lehet, nem javasolt) tükrözi a fejlesztők véleményét a magyar ellátói környezetben való alkalmazhatóságról, amely megegyezik a forrásirányelv megfogalmazásával.

4. 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, amely a nemzetközi gyakorlatban egyre hangsúlyosabb tendenciát követi.

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

5. Véleményezés módszere

Az ellátásban érintett szakmai kollégiumi tagozatoknak az egészségügyi szakmai irányelv tervezet eljuttatásra került. A visszaérkező javaslatok és vélemények összesítésre kerültek, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételten elküldésre került véleményeztetésre. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával. Az egyeztetés a véleményező tagozatokkal több alkalommal megtörtént, a teljes konszenzus eléréséig.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakmai szakértő nem véleményezte az egészségügyi szakmai irányelvet.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

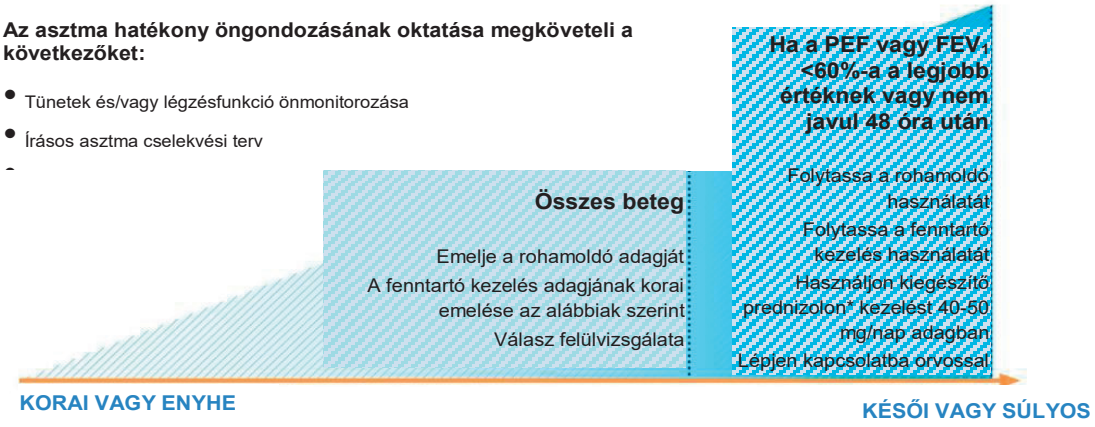
1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Az írásos betegtájékoztató és cselekvési terv asztmában a betegoktatás része és a szakmai ajánlások A evidenciaként ismerik el a betegre szabott írásos cselekvési terv hatékonyságát az exacerbációk megelőzésében. 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 gyógyszerszükséglet 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;
- szteroidtabletta otthoni alkalmazásának megengedett adagja;
- sürgős orvosi ellátás helyszíne, telefonszáma, elérhetősége.

Az asztma öngondozásának írásos cselekvési tervének áttekintése



Az inhalációs rohamoldók használata gyakoriságának növelése (alacsony dózisú ICS-formoterol vagy SABA): pMDI esetén toldalék használata javasolt. Javasolja a betegeknek, hogy kérjenek orvosi ellátást, ha állapotuk gyorsan romlik, 3 órán belül ismét SABA rohamoldó szerre van szükségük, vagy több mint 8 BDP-formoterol inhalációra vagy több mint 12 budezonid-formoterol inhalációra van szükségük egy nap alatt (összesen 48 µg, illetve 72 µg formoterol adagolt dózis).

A fenntartó adag növelése: a fenntartó kezelés adagjának gyors növelése, a szokásos gyógyszeres kezeléstől és kezelési rendtől függően, az alábbiak szerint:

– ICS: felnőtteknél és serdülőknél fontolja meg a négyszeres adag alkalmazását. Jó adherencia esetén gyermekeknél azonban az ötszörösére emelt adag nem hatékony.
– Fenntartó ICS-formoterol: fontolja meg az ICS-formoterol fenntartó adagjának négyszeresére emelését (lásd a formoterol maximális adagját fentebb).
– Fenntartó ICS-egyéb LABA: váltson magasabb dózisú készítményre, vagy fontolja meg külön ICS-inhalátor hozzáadását a négyszeres ICS-dózis eléréséhez.
– Fenntartó és rohamoldó ICS-formoterol: folytassa a fenntartó adag használatát; szükség szerint növelje a rohamoldó adagokat (lásd a maximális adagot fentebb).

Orális kortikoszteroidok (lehetőleg reggeli adagolás; felülvizsgálat a leállítás előtt):

– Metil-prednizolon (40–50 mg prednizolon ekvivalens dózis naponta, általában 5–7 napig).
– Fokozatos csökkentésre nincs szükség, ha kevesebb mint 2 hétig alkalmaztak OCS-t.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Az asztma kialakulását befolyásoló és az asztma tüneteit súlyosbító, illetve provokáló tényezők [4]

A BETEGGEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK
– Genetikai tényezők: atópiás betegségekre hajlamosító gének; légúti hiperreaktivitásra 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
– Allergének
beltéri: háziporatka, szőrös állatok (kutya, macska, egér, ló), csótány, gombák, penészgombák
kültéri: pollenek, gombák, penészgombák
– Infekciók (elsősorban vírusos eredetűek, például RSV, parainfluenza, koronavírus)
– Foglalkozási allergének
– Dohányfüst (passzív dohányzás; aktív dohányzás)
– Kültéri/beltéri légszennyezés
– Táplálkozás

2. táblázat: A szenzitív betegek esetében az asztma állapotromlásához vezető rizikótényezők [4]

Allergének (például atkák, pollenek, állati szőrök, penészgombák, ételek, ételfestékek, nehézfémsók)
Irritáló gázok (például kén-dioxid [SO_2], ózon [O_3], dohányfüst, nitrózus gázok)
Fizikai terhelés, száraz, hideg levegő belégzése
Sűrű köd
Légúti vírusfertőzések
Gastro-oesophagealis refluxbetegség (GERD), hormonális hatások
Nem kardioszelektív béta-blokkolók
Nem szteroid gyulladásgátlók (például acetil-szalicilsav, indomethacin)
Szulfitképző anyagok
Pszichés hatások

3. táblázat: Az asztma diagnosztikus kritériumai felnőttkorban [1]

FEV_1 – erőltetett kilégzési volumen az 1. másodpercben, FVC – forszírozott vitálkapacitás, LABA – hosszú hatású béta-2-agonista, PEF – kilégzési csúcsáramlás, SABA – rövid hatású béta-2-agonista.

Variabilis légúti tünetek az anamnézisben	
Jellemző tünetek	**Tüneti sajátosságok, amelyek az asztma diagnózisát támogatják**
– Sípolás – Nehézlégzés – Mellkasi feszülés – Köhögés	– Általában egynél több légúti tünet – Idő- és intenzitásbeli variabilitás – Éjszaka vagy ébredéskor súlyosabb tünetek – Tünetet okozhat fizikai terhelés, allergének, hideg levegő, nevetés – Virális légúti infekciók a tünetek megjelenését vagy rosszabbodását okozhatják
Variabilis kilégzési áramlási korlátozottság igazolása	
Jellemző	**Definíció, kritérium**
2.1. Dokumentált kilégzési áramlási korlátozottság	Amikor a FEV_1 csökkent, igazoljuk az egyidejű FEV_1/FVC csökkenést (általában <0,75–0,80 vagy <normál alsó határérték GLI szerint)
ÉS	
2.2. A légzésfunkció nagyfokú variabilitása (egy vagy több az alábbiak közül)	Minél nagyobb fokú a variabilitás, illetve minél gyakrabban látunk nagyfokú variabilitást, annál biztosabb a diagnózis. Kezdeti negativitás esetén érdemes megismételni a méréseket tünetes időszakban vagy kora reggel.
Pozitív bronchodilatátor reverzibilitási teszt	>200 ml és >12% FEV_1-növekedés a kiindulási értékhez képest (biztosabb diagnózis >400 ml és >15% növekedés esetén).
Nagyfokú variabilitás legalább napi kétszeri PEF-méréssel, lehetőség szerint 2 hét adatai alapján	Átlagos napi diurnális PEF-variabilitás >10%.
Szignifikáns javulás a légzésfunkcióban 4 hét gyulladásgátló kezelés után	>12% és >200 ml FEV_1- (vagy ugyanazzal az eszközzel mérve >20% PEF) növekedés a kezelés előtti (infekció kizárandó) értékekhez képest.
Pozitív fizikai terhelési teszt	>10% és >200 ml FEV_1-csökkenés a kiindulási értékhez képest.
Aspecifikus bronchialis provokációs teszt	≥20% FEV_1 csökkenés standard metakolin dózis inhalációja után vagy ≥15% FEV_1-csökkenés standardizált hiperventilláció, hipertoniás sóoldat- vagy mannitolinhaláció hatására.
A légzésfunkció nagyfokú variabilitása két vizitet összehasonlítva (jó specificitás, alacsony szenzitivitás)	>12% és >200 ml FEV_1-variabilitás a vizitek között (infekció kizárandó).

4. táblázat: Az asztmás beteg állapotfelmérése a tüneti kontroll meghatározása és a rossz kimenetel rizikótényezőinek felmérése alapján [1]

<table>
<tr><td colspan="3">A. Asztma tüneti kontroll</td><td colspan="3">Asztma tüneti kontrollszint</td></tr>
<tr><td>Az utóbbi 4 hétben volt/kellett a betegnek</td><td>Igen</td><td>Nem</td><td>Kontrollált</td><td>Részlegesen kontrollált</td><td>Nem kontrollált</td></tr>
<tr><td>– napközbeni tünete több, mint 2 alkalommal hetente?</td><td></td><td></td><td rowspan="4">A 4 kérdés közül mindegyikre nem a válasz.</td><td rowspan="4">1–2 kérdésre igennel válaszol a beteg.</td><td rowspan="4">3–4 kérdésre a válasz igen.</td></tr>
<tr><td>– éjszakai ébredése asztma miatt?</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>– SABA-t használnia a tünetek enyhítésére több mint két alkalommal hetente?*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>– korlátozott aktivitása az asztma miatt?</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">B. Az asztma rossz kimenetelének rizikófaktorai</td></tr>
<tr><td colspan="6">Rizikóértékelést kell készíteni a diagnóziskor, majd a gondozás során is rendszeresen, különösen exacerbációk esetén. A FEV_1-értéket meg kell mérni a diagnóziskor, majd 3–6 hónap fenntartó kezelés után az egyéni legjobb eredmény rögzítéséhez, ezután pedig évente újra meg kell határozni a rizikóbecsléshez.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Nem kontrollált asztmás tünetek jelenléte fontos exacerbációs rizikófaktornak számít.
További, potenciálisan módosítható exacerbációs rizikófaktorok még kevés tünet esetén is:
– Gyógyszerek: SABA-túlhasználat (emelkedett exacerbációs rizikó és mortalitás, különösen ≥1×200 adagos doboz/hónap használat esetén); inadekvát vagy elégtelen ICS-használat; rossz adherencia; nem megfelelő inhalációs technika
– Társuló egészségügyi állapotok: obezitás, krónikus rhinosinusitis, gastrooesophagealis refluxbetegség, igazolt élelmiszer-allergia, terhesség
– Expozíciók: dohányzás, szenzitizáció esetén allergén, légszennyezés
– Pszichoszociális tényezők: major pszichológiai vagy szocioökonómiai problémák
– Légzésfunkció: alacsony FEV_1, különösen a referenciaérték 60%-ánál alacsonyabb, jelentős bronchodilatátor reverzibilitás
– Egyéb tesztek: 2-es típusú gyulladás okozta asztmában eozinofilia a vérben, emelkedett FENO (ICS-t használó felnőtt, allergiás asztmás betegeknél)
Egyéb független, major rizikófaktorok exacerbációra:
– Az anamnézisben intubációt vagy intenzív osztályos ellátást igénylő akut exacerbáció
– ≥1 súlyos exacerbáció az elmúlt 12 hónapban</td><td>Az alábbiak közül bármelyik megléte növeli az exacerbációk kockázatát még akkor is, ha egyébként kontrollált a betegség</td></tr>
<tr><td colspan="6">Perzisztáló áramlási korlátozottság rizikófaktorai:
– Anamnézis: koraszülöttség, alacsony születési súly és gyors csecsemőkori súlygyarapodás, krónikus légúti nyáktúltermelés, első két életévben gyakori kórházi ellátást igénylő alsó légúti infekciók
– Gyógyszerek: ICS-terápia hiánya olyan betegnél, akinek súlyos exacerbációja volt
– Expozíció: dohányfüst, ártalmas kemikáliák, foglalkozási expozíciók
– Kivizsgálás során: alacsony kiindulási FEV_1, eozinofilia a vérben vagy a köpetben</td></tr>
<tr><td colspan="6">Gyógyszermellékhatások rizikófaktorai:
– Szisztémás: gyakori OCS-használat, hosszú távú, magas dózisú és/vagy potens ICS használata, citokróm P450 inhibitor szedése
– Lokális: magas dózisú vagy potens ICS, rossz inhalációs technika</td></tr>
</table>

*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.

5. táblázat: Az inhalációs szteroidok becsült, klinikai adatokon alapuló napi adagjai felnőttek számára [1], [12], [15], [16]

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	200–400	≥400
Fluticason-furoát***	100	200	

Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik.

* Enyhe asztmában szenvedő betegeknél napi egyszeri adagolása is engedélyezett.

** A DPI inhalációs eszközök közül Axahaler esetében az ekvivales dózis fluticason esetében a Diskusból vagy HFA-aeroszolból adott dózis fele, budesonid esetében a Turbuhalerből/Easyhalerből adott dózis 2/3-a.

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

6. táblázat: A fenntartó terápia visszaléptetésének („step down") lehetőségei asztmában, evidenciaszintekkel [1]

Aktuális lépcső	Aktuális gyógyszerelés	A fenntartó terápia visszaléptetésének lehetőségei	Evidenciaszint
5. lépcső	Nagy dózisú ICS/LABA + OCS	– Folytassa a nagy dózisú ICS/LABA kombinációt az OCS csökkentésével	D
		– A köpet sejtarányok alapján csökkentse az OCS-t	B
		– OCS-kezelés másnaponta	D
	Nagy dózisú ICS/LABA + más további hatóanyag	– Cserélje az OCS-t nagy dózisú ICS-re	D
		– Referálja a beteget súlyos asztma szakértőnek	D
4. lépcső	Közepes–nagy dózisú ICS/LABA fenntartó kezelés	– Folytassa az ICS/LABA kombinációt az ICS-dózisának 50%-os csökkentésével, a rendelkezésre álló készítmények alkalmazásával	B
		– A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz	A
	Közepes dózisú ICS/formoterol MART* fenntartó és rohamoldó kezelés	– Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt alacsony dózisra, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint	D
	Nagy dózisú ICS + második kontrolláló szer	– Az ICS-dózist csökkentse 50%-kal, a második kontrolláló szert folytassa	B

Aktuális lépcső	Aktuális gyógyszerelés	A fenntartó terápia visszaléptetésének lehetőségei	Evidenciaszint
3. lépcső	Alacsony dózisú ICS/LABA fenntartó kezelés	– Csökkentse az ICS/LABA-t napi egyszerire – A LABA elhagyása nagyobb valószínűséggel vezet romláshoz	D A
	Alacsony dózisú ICS/formoterol* MART	– Csökkentse a fenntartó ICS/formoterolt* napi egyre, a rohamoldó ICS/formoterolt* folytassa szükség szerint	C
	Közepes–nagy dózisú ICS	– Az ICS-dózist csökkentse 50%-kal	B
2. lépcső	Alacsony dózisú ICS	– Napi egyszeri adagolás (budesonid, ciclesonid, mometason)	A
	vagy LTRA	– Szükség esetén adott ICS/formoterolra váltás	A
		– Szükség esetén adott SABA + ICS-re váltás (külön vagy egy eszközből)	B
		– Felnőttekben az ICS teljes elhagyása a fokozott exacerbáció rizikó miatt nem javasolt	A

SABA, rövid hatású β2-agonista; ICS, inhalációs kortikoszteroid; OCS, orális kortikoszteroid; LTRA, leukotrién receptor antagonista.* Csak az erre törzskönyvezett készítmények.

7. táblázat: Nem farmakológiai intervenciók asztmában és az állítások evidenciaszintje [1]
(NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek; SABA: rövid hatású béta2-agonista)

Beavatkozás	Tanács/ajánlás	Evidencia
A dohányzás és a környezeti dohányfüstnek való kitettség mellőzése	– 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	– Bátorítsa a betegeket rendszeres fizikai aktivitásra – Adjon tanácsot a terhelés okozta bronchoconstrictio megelőzésére és kezelésére (terhelés előtt SABA, ICS-RABA vagy rendszeres ICS-kezelés) – A rendszeres fizikai aktivitás javítja a kardiopulmonális fittséget, de a légzésfunkcióra vagy asztmás tünetekre való egyéb specifikus előnnyel nem jár, kivéve az úszás fiatal betegekben – Kevés az evidencia a fizikai aktivitás egyes formáinak preferálására más formákkal szemben	A A B D
A környezeti ártalmak kerülése	– Kérdezzen ki minden felnőttkorban diagnosztizált asztmás beteget a foglalkozási anamnézisről – A környezeti ártalmak által kiváltott asztma kezelése során amilyen hamar csak lehet, azonosítson és eliminálljon minden környezeti szenzitizáló ágenst	A A

Beavatkozás	Tanács/ajánlás	Evidencia
Az asztma romlását okozó gyógyszerek kerülése	– NSAID gyógyszer felírása előtt kérdezzen rá az asztmára, és az asztma romlása esetén javasolja a gyógyszer elhagyását	A
	– Az aspirin és NSAID szerek általánosságban nem kontraindikáltak, amennyiben nincs ezekkel szembeni korábbi reakció az anamnézisben	A
	– Az orális vagy intraocularis béta-blokkoló felírásáról egyedi megítélés szerint döntsön	D
	– Amennyiben akut koronária szindrómában kardioszelektív béta-blokkoló javallott, az asztma nem jelent abszolút kontraindikációt	D
Beltéri allergének kerülése	– Az allergének kerülése nem tartozik az asztma ellátásának nélkülözhetetlen elemei közé	A
	– Szenzitizált betegek esetén nincs evidencia egyes beltéri allergének kerülésének klinikai előnyéről	A
	– Az allergén elkerülési stratégiák gyakran bonyolultak és drágák, és nincs validált módszer azok kiszűrésére, akik esetében haszonnal járnak	D
Légzésgyakorlatok	– A légzési gyakorlatok összességében (nem egy adott gyakorlat típus) az asztma farmakoterápiájának hasznos kiegészítői lehetnek	B
Egészséges táplálkozás	– Biztassa a betegeket zöldségben és gyümölcsben gazdag táplálkozás folytatására az általános egészségügyi előnyei miatt	A
Fogyás	– A túlsúlyos vagy elhízott asztmás betegek kezelési tervébe foglalja bele a testtömeg csökkentését	B
Oltások	– Az asztmás betegek (különösen a gyermekek és az idősek), fokozottan fogékonyak Pneumococcus fertőzésre, de elégtelen a bizonyíték a Pneumococcus elleni oltás rutinszerű javaslatára	B
	– A mérsékelten súlyos / súlyos asztmás betegeknek tanácsolt minden évben influenza-elleni oltást kapni	D
Az érzelmi stresszel való megküzdés	– Biztassa a betegeket a stresszel való megküzdés stratégiáinak meghatározására, amennyiben a stressz rossz hatással van betegségükre	D
	– Kevés a bizonyíték egyes stresszcsökkentő módszerek preferálására másokkal szemben, de a relaxációs technikák és légző gyakorlatok hasznosak lehetnek	B
Szabadtéri allergének kerülése	– Szenzitizált betegek számára a legmagasabb pollen- és penészkoncentráció idején az ajtók és ablakok bezárása, beltérben tartózkodás és légkondicionáló használata csökkentheti az érintkezést a szabadtéri allergénekkel	D
Szabadtéri légszennyező anyagok kerülése	– A kedvezőtlen környezeti feltételek kerülése jól kontrollált asztmás betegeknek általában nem szükséges	D
	– 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
Ételek és étkezési vegyszerek kerülése	– Ételek kerülése csak ételallergia vagy ételérzékenység kimutatása esetén javasolt, amelyet általában jól felügyelt orális provokációval végeznek	D
	– Bizonyított táplálékallergia esetén az étel allergén kerülése csökkentheti az asztmaexacerbációk előfordulását	D
	– Bizonyított élelmiszer-összetevő vegyi anyag érzékenység esetén általában nem szükséges az étel teljes kerülése, az érzékenység csökken, ha az asztmakontroll javul.	D

8. táblázat: Az asztmaexacerbációjának súlyossági fokozatai [4]

Az exacerbáció súlyossága	Enyhe	Közép-súlyos	Súlyos	Fenyegető légzésleállás
Nehézlégzés	járáskor	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 (› 25/perc)	>30/perc (nem jellemző)	
Légzési segédizmok	nem	igen	igen	paradox
Sípolás	mérsékelt	hangos	hangos	„néma tüdő”
Pulzusszám	<110/perc	› 110/perc	>120/perc (nem jellemző)	bradycardia/tachycia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10–25 Hgmm	>25 Hgmm	hiányzik, ami a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás (a referenciaérték százalékában)	>80%	55–80%	<55%	nem mérhető
SpO_2	› 92%	‹ 92%	nem jellemző	
PaO_2	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
$PaCO_2$	<45 Hgmm	<45 Hgmm	>45 Hgmm	
SaO_2	>95%	91–95%	<90%	

9. táblázat: Az asztma terhesség alatti fenntartó/megelőző kezelésének algoritmusa [24]

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

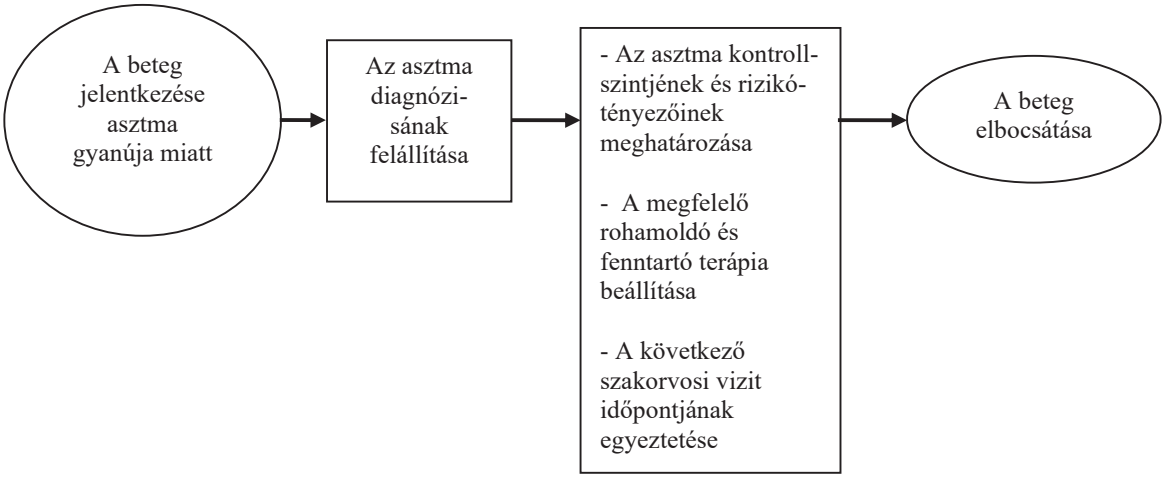
10. táblázat: Az asztma-COPD átfedés diagnosztikája és kezdőterápiája [[1]].

GOLD: Global Initiative for Obstructuve Lung Disease, ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting β2-agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

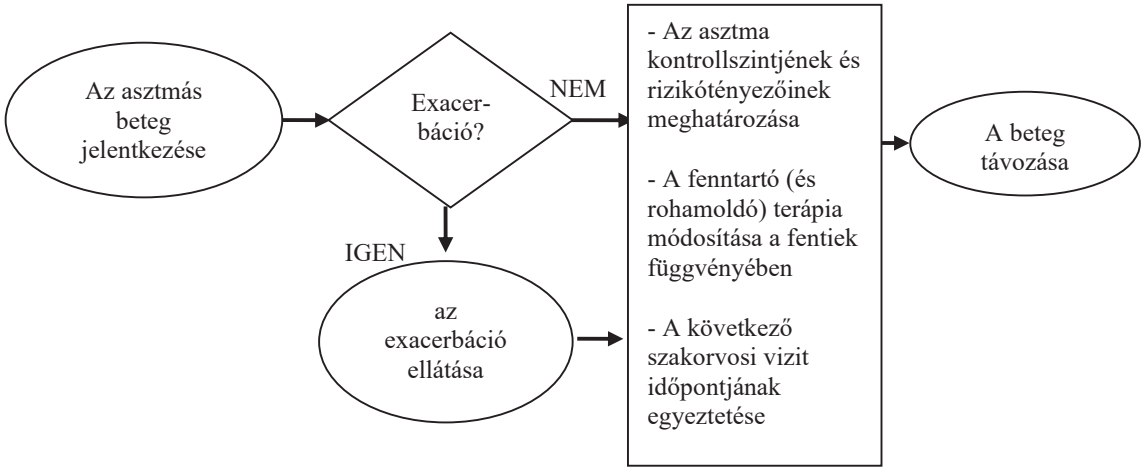
KLINIKAI FENOTÍPUS – FELNŐTT BETEG KRÓNIKUS LÉGÚTI TÜNETEKKEL (dyspnoe, köhögés, mellkasfeszülés, sípolás)		
AZ ASZTMA DIAGNÓZIS NAGYON VALÓSZÍNŰ, ha az alábbiak közül több is jellemző. **KEZELJÜK ASZTMAKÉNT**	ASZTMA ÉS COPD SAJÁTOSSÁGOK IS JELLEMZŐEK A BETEGSÉGRE **KEZELJÜK ASZTMAKÉNT**	A COPD DIAGNÓZIS VALÓSZÍNŰ, ha az alábbiak között több is jellemző. **KEZELJÜK COPD-ként**
ANAMNÉZIS • Tüneti variabilitás időben és intenzitásban o Kiváltók lehetnek: nevetés, fizikai terhelés, allergének, légszennyezés o 40 évnél fiatalabb kori kezdet o Spontán, bronchodilatátorokra (percek), vagy ICS-re (napok, hetek) javuló tünetek • Aktuális vagy gyermekkori asztma diagnózis LÉGZÉSFUNKCIÓ • Variabilis kilégzési áramlási korlátozottság • Perzisztens áramlási korlátozottság is előfordulhat	ANAMNÉZIS • Intermittáló vagy epizodikus tünetek o 40 éves kor előtt vagy után is kezdődhet • Az anamnézisben dohányzás és/vagy egyéb toxikus ágens expozíció, vagy alacsony születési súly, vagy légzőszervi betegség (pl. tuberculosis) szerepelhet • Bármely egyéb asztma sajátosság (triggerek, spontán vagy bronchodilatátor vagy ICS hatására tüneti javulás, aktuális vagy gyermekkori asztma diagnózis) LÉGZÉSFUNKCIÓ • Perzisztens kilégzési áramlási korlátozottság • Bronchodilatátor reverzibilitással vagy anélkül	ANAMNÉZIS • Perzisztens dyspnoe (a legtöbb napon jellemző) o 40 éves kor utáni kezdet o Limitált fizikai aktivitás o Köhögés, köpetürítés előzheti meg o Bronchodilatátor hatására nem teljes a tünetek enyhülése • Az anamnézisben dohányzás és/vagy egyéb toxikus ágens expozíció, vagy alacsony születési súly, vagy légzőszervi betegség (pl. tuberculosis) szerepelhet • Az anamnézisben nem szerepel asztma diagnózis LÉGZÉSFUNKCIÓ • Perzisztens kilégzési áramlási korlátozottság • Bronchodilatátor reverzibilitással vagy anélkül
INICIÁLIS GYÓGYSZERES KEZELÉS (komorbiditások és rizikófaktorok kezelése mellett)		
• ICS-TARTALMÚ KEZELÉS ESSZENCIÁLIS a súlyos exacerbációk és a mortalitás rizikójának csökkentésére o szükség esetén alacsony dózisú ICS-formoterol használható rohamoldóként • LABA és/vagy LAMA ICS nélkül nem adható • Fenntartó OCS kerülendő	• ICS-TARTALMÚ KEZELÉS ESSZENCIÁLIS a súlyos exacerbációk és a mortalitás rizikójának csökkentésére • Hozzáadott LABA vagy LAMA általában szintén szükséges • Addícionális COPD terápia irányelv szerint • LABA és/vagy LAMA ICS nélkül nem adható • Fenntartó OCS kerülendő	• KEZELÉS COPD-ként (lásd a GOLD ajánlást) o Kezdő terápiaként LAMA és/vagy LABA o Adjunk a fenti terápiához ICS-t GOLD szerint, ha a beteg hospitalizációt igényel, vagy évente ≥2 exacerbáció, OCS igény vagy ≥300/µl vér eozinofilia jellemzi • Magas dózisú ICS és fenntartó OCS kerülendő • Az ICS-tartalmú rohamoldó terápia nem ajánlott
Vizsgáljuk meg újra a beteget 2-3 hónap múlva.		

1.4. Algoritmusok/ábrák

1. ábra: Az asztma diagnózisának és az első fenntartó/megelőző kezelés beállításának makroalgoritmusa [saját szerkesztés]

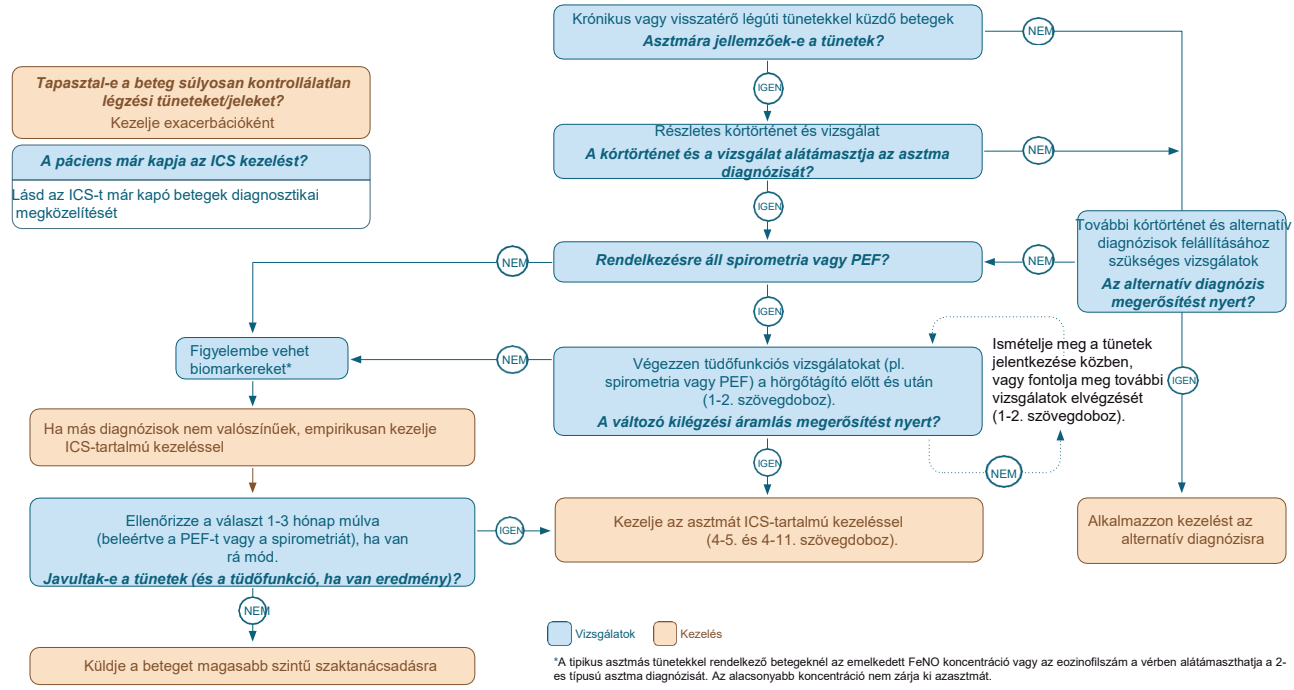


2. ábra: Az asztma rendszeres gondozásának makroalgoritmusa [saját szerkesztés]



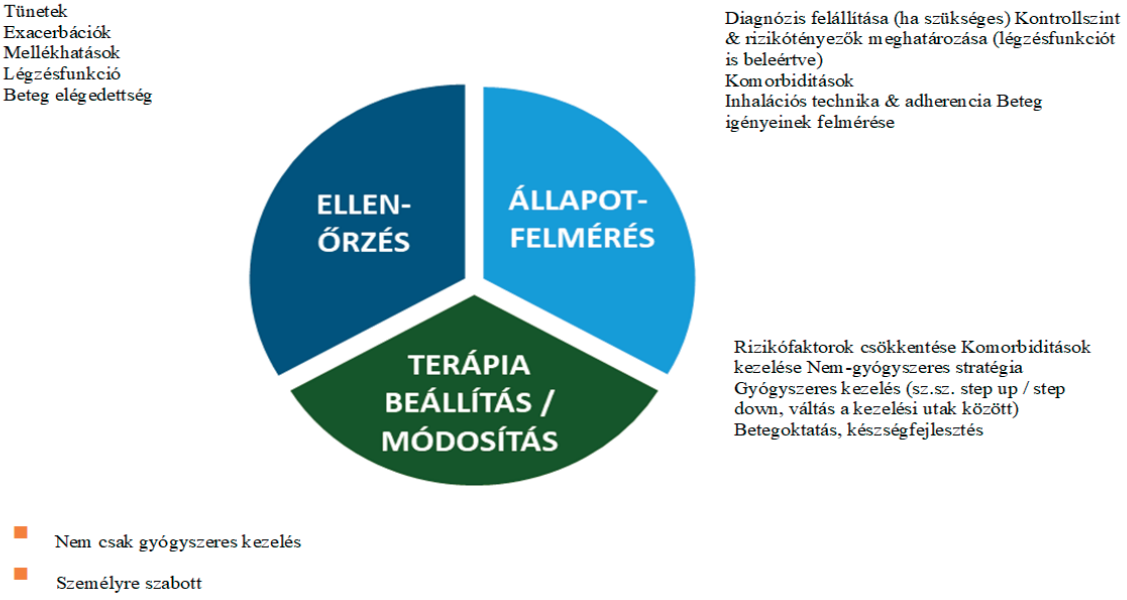
3. ábra: Az asztma diagnózisának felállítása (amennyiben empirikus iniciális kezelésre kerül sor ICS-tartalmú készítménnyel, ezt a 6. ábra szerint kell indítani) [1]

ICS-inhalációs kortikosztertoid



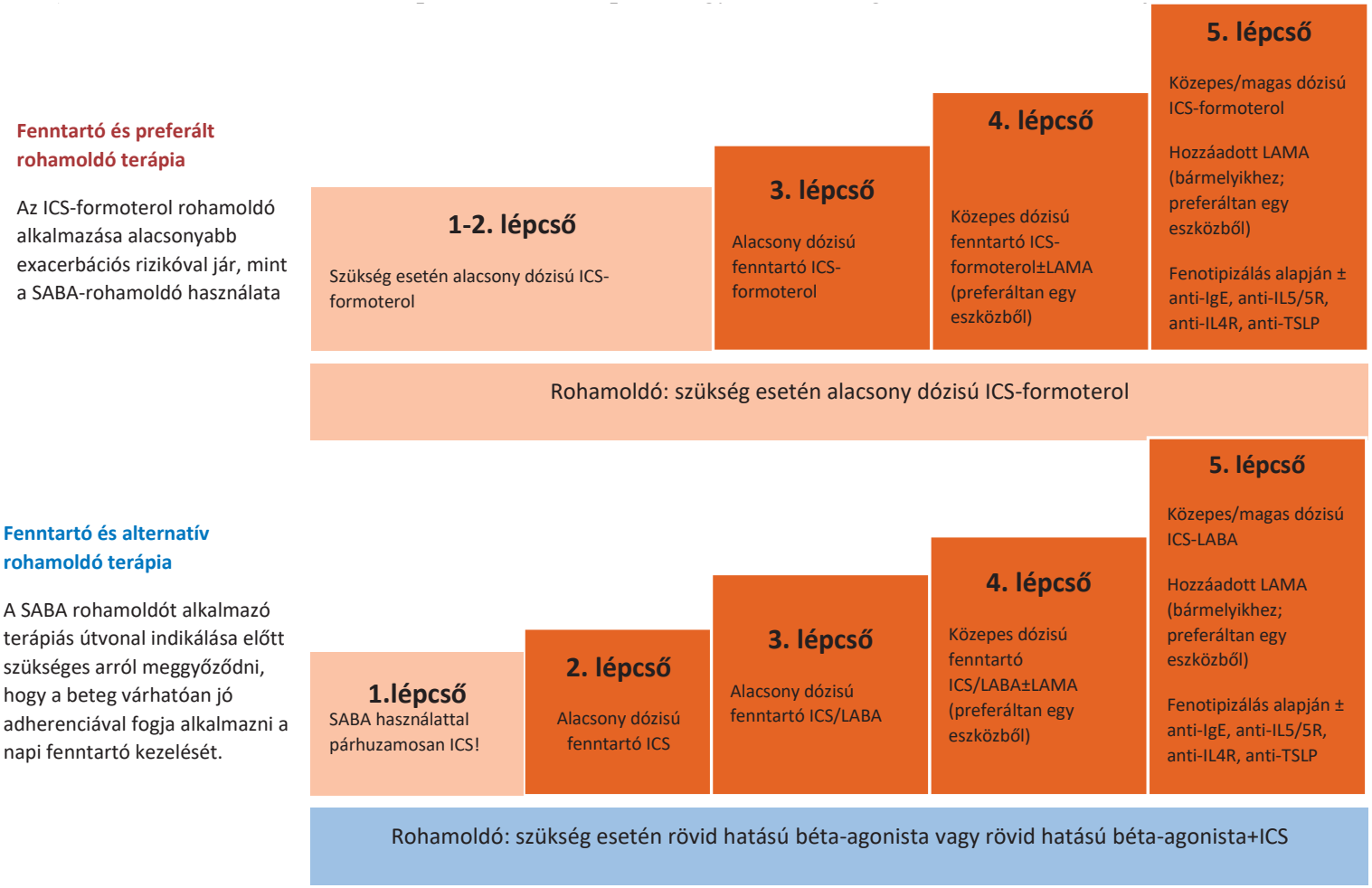
FeNO: frakcionált kilélegzett nitrogén-monoxid; ICS: inhalációs kortikoszteroidok; PEF: kilégzési csúcsáramlás.

4. ábra: Az asztmakontrollszinten alapuló gondozása felnőttek esetében [1]



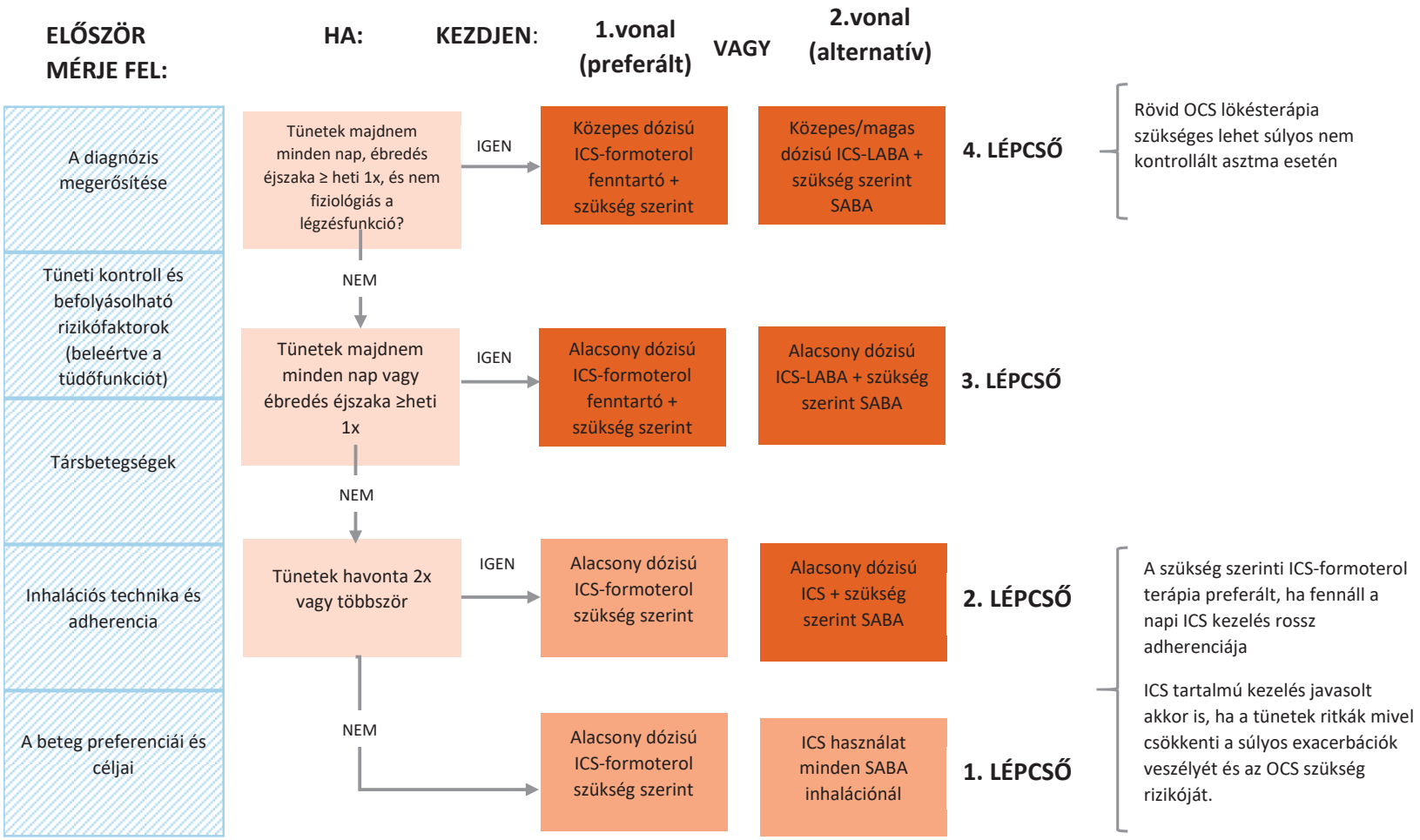
5. ábra: Az asztma rendszeres fenntartó / megelőző és rohamoldó / tünetenyhítő kezelésének gyógyszerei felnőttkorban [1].
ICS – inhalációs kortikoszteroid, HDM – house dust mite (házi poratka), IL-4R – interleukin-4 receptor, IL-5R – interleukin-5 receptor, LABA – hosszú hatású β2-agonista, LTRA – leukotrién receptor antagonista, OCS – orális kortikoszteroid, SABA – rövid hatású β2-agonista, TSLP – thymic stromal lipopoietin.

Megjegyzés: A leukotrién-receptor antagonista (LTRA) kezelés kevésbé hatékony alternatíva, mint a preferált és alternatív útvonalak (ld. szöveges rész). A tartós OCS fenntartó terápia csak az 5. lépcsőn egyéb lehetőségek kimerülése esetén javasolt.

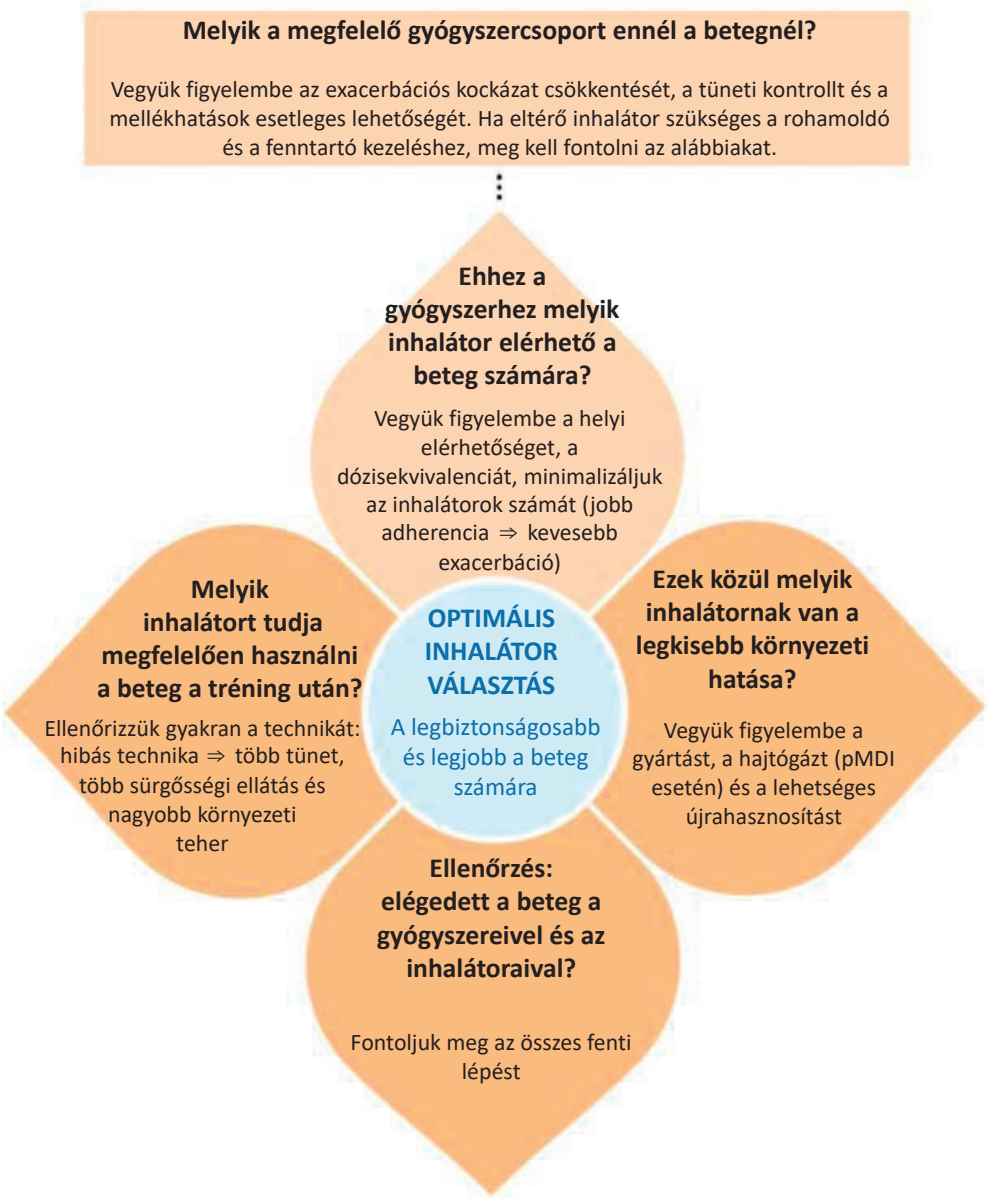


6. ábra: Kezdő és folytatólagos terápia asztmában [1]

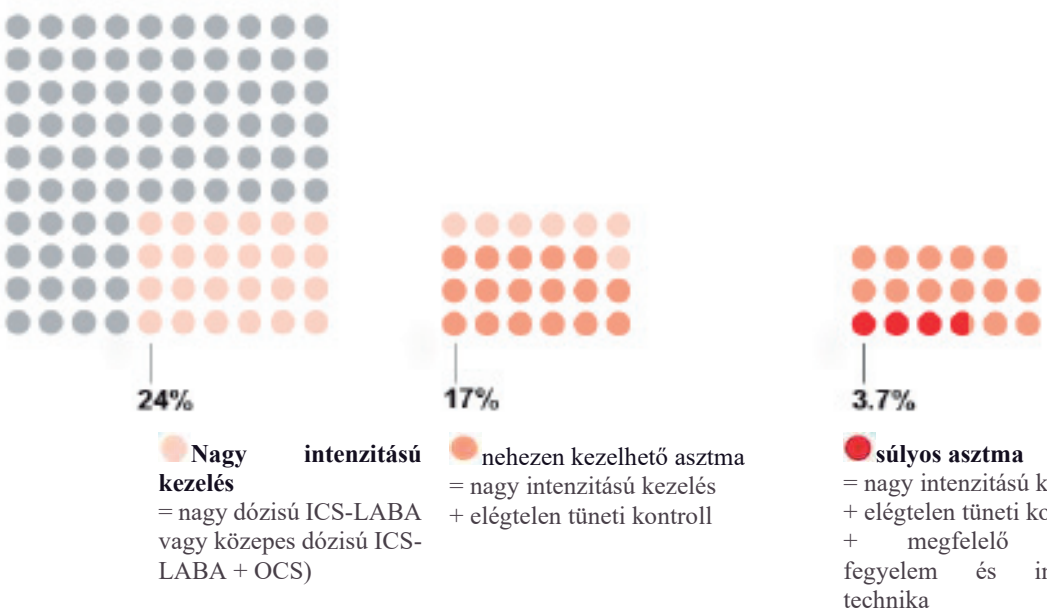
ICS – inhalációs kortikoszteroid, LABA – hosszú hatású beta-2-agonista, MART – fenntartó- és roham-/tünetoldó terápia ugyanazzal a gyógyszerrel/kombinációval, OCS – orális kortikoszteroid, SABA – rövid hatású beta-2-agonista



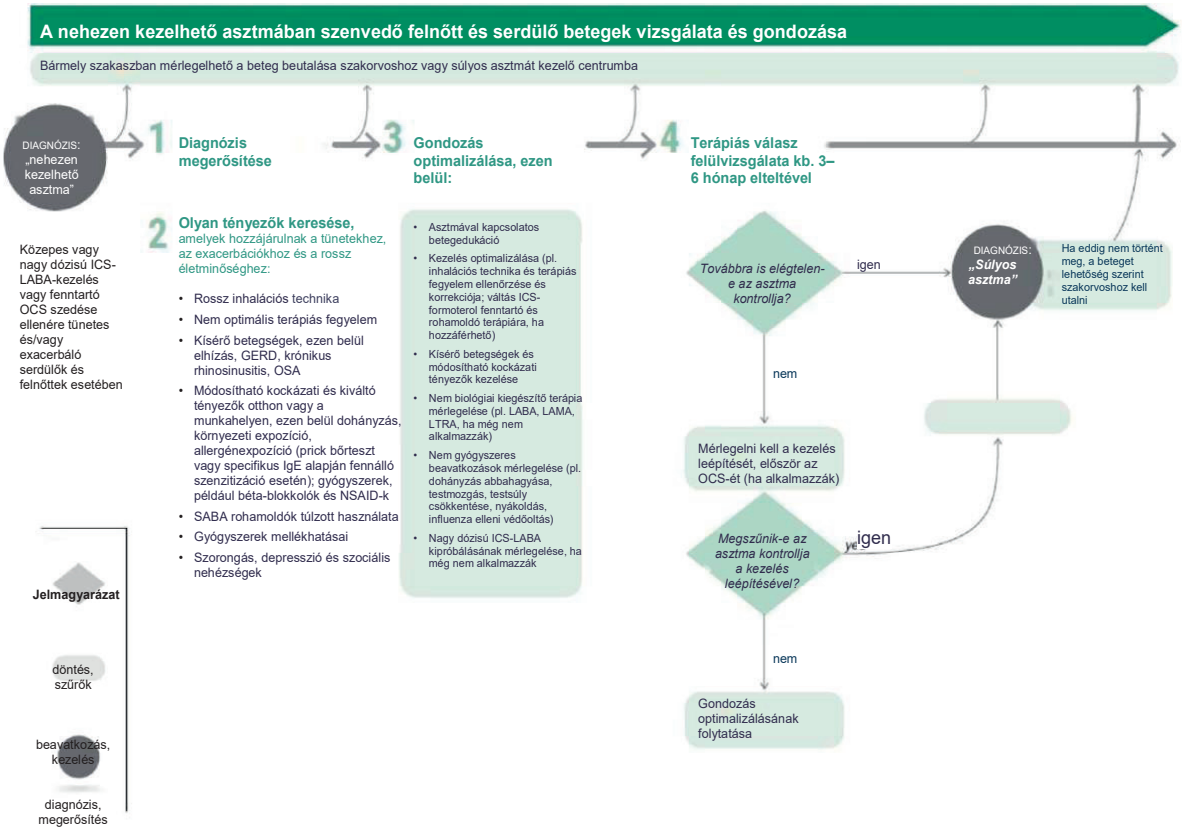
7. ábra: A tüdőgyógyász szakorvos inhalációs eszközválasztásának legfontosabb paraméterei [1]



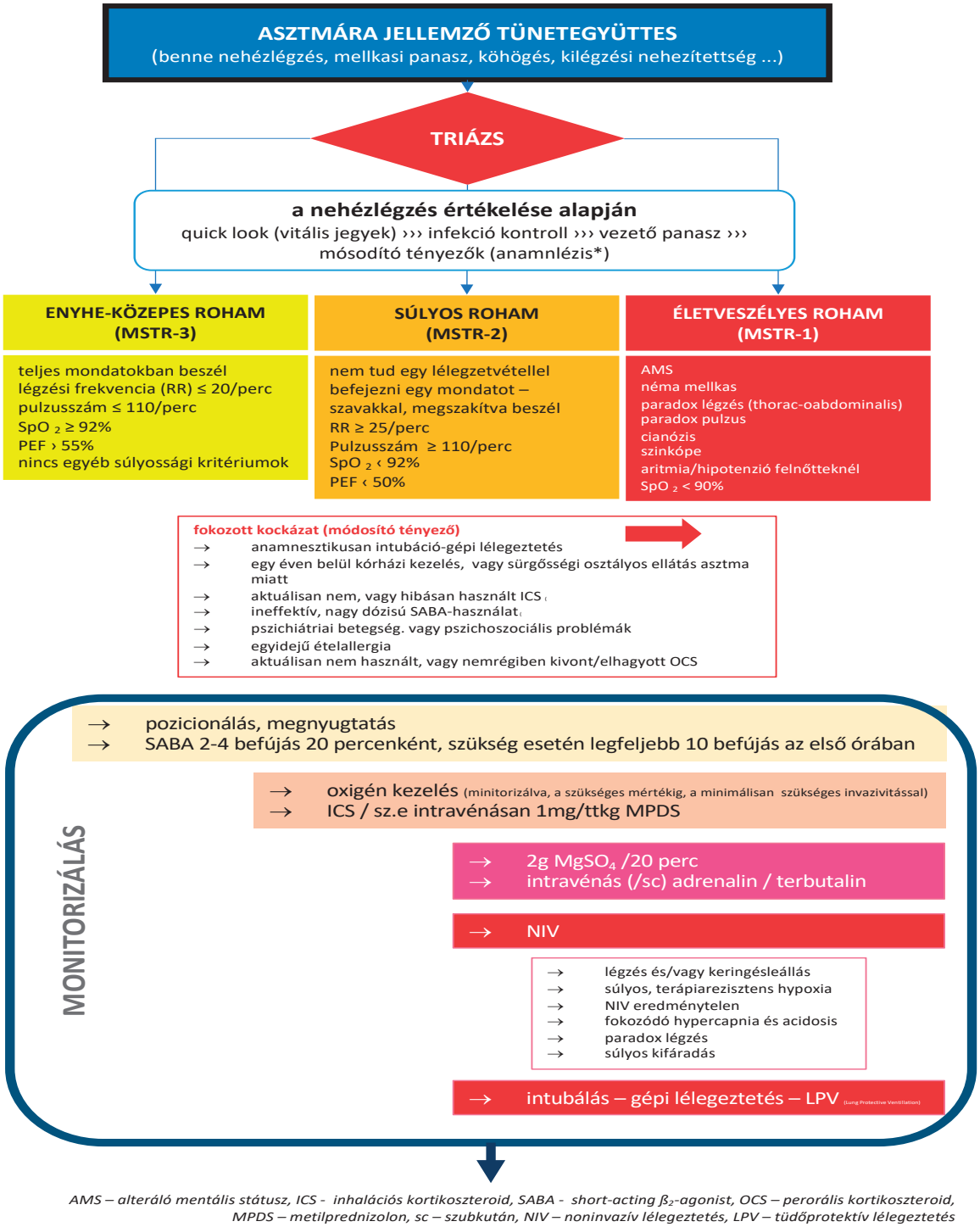
8. ábra: A súlyos asztma előfordulási gyakorisága [[22]].



9. ábra: Döntési fa a nehezen kezelhető asztmában szenvedő felnőttek kivizsgálásának menetéről [1].

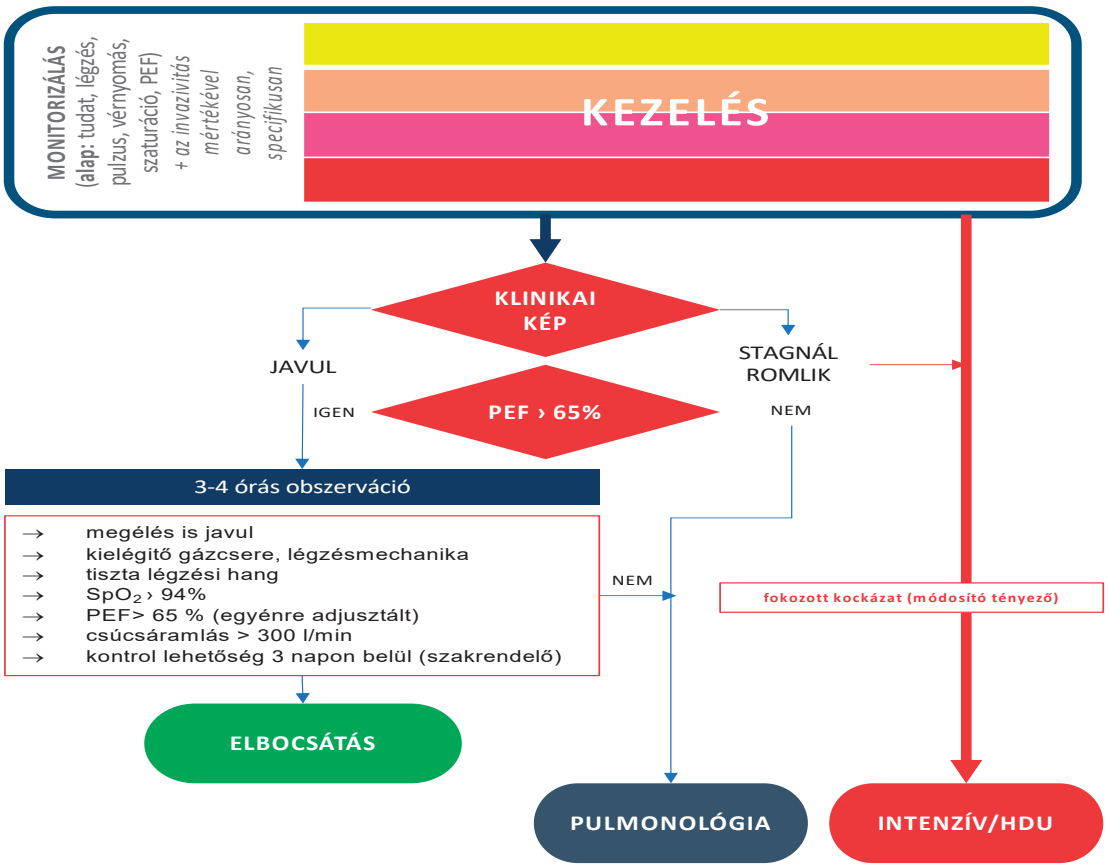


10–1. ábra: Az asztma akut állapotromlásának sürgősségi ellátása [3], [4]



AMS – alteráló mentális státusz, ICS - inhalációs kortikoszteroid, SABA - short-acting ß2-agonist, OCS – perorális kortikoszteroid, MPDS – metilprednizolon, sc – szubkután, NIV – noninvazív lélegeztetés, LPV – tüdőprotektív lélegeztetés

10–2. ábra: Az asztma akut állapotromlásának kórházi ellátása [3], [4]



HDU – specifikus őrző, légzési intenzív,

11. ábra: Írásos asztma akciótervek MART adagolás (első rész) és fix dózisú fenntartó terápia (második rész) esetére [1].

Ezt kell tennem, hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	**Súlyosbodik az asztmám, ha ezek közül akár egyet tapasztalok:**	**Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:**
Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem: ..... A megelőző inhalálóm neve: .....µg/µg (/µg) **A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)** Reggel ..... puffot fújok be és/vagy Este ..... puffot fújok be. **Tünetenyhítőként is használom az inhalációs gyógyszeremet: *további 1-2 puffot* fújok be 4-6 óránként, ha a tüneteim ezt szükségessé teszik** például: ***Zihálok*** ***Fulladok*** ***Szorít/nyom a mellkasom*** ***Nehezemre esik a légzés*** ***Köhögök*** ***MAXIMUM dózis naponta: .....x.....puff*** ***Inhaláló gyógyszeremet mindig magamnál tartom!*** Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra: ..... *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 tünetenyhítőként az inhalálómat használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, beleértve, hogy lehet-e csökkenteni az adagjukat.*	• A tüneteim visszatérnek, súlyosbodnak (pl.: zihálás, mellkasi szorítás/nyomás, fulladás, köhögés) • Felébredek éjszaka • A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás) • Ha a megelőző inhalációs gyógyszeremet **tünetenyhítőként** - [ ] / nap használom • A PEF fújás értékem 20%-al alacsonyabb értékre esett vissza **Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:** 1. Ha nem használtam a megelőző inhalálómat, kezdjem ismét rendszeresen használni, vagy emeljem a megelőző inhalálómat akár a napi maximum dózisra, amíg a tüneteim elmúlnak és/vagy a PEF fújásom ismét a szokásos lesz. 2. Az 1 pont mellett alkalmazva: Ha szteroid (pl. Medrol) tablettákat kaptam otthonra: Azonnal beveszek ***40 mg Medrol*** tablettát (pl 16 mg-os tabletták esetén 2 és fél tabletta) és ezt ismétlem minden reggel **3-*5 napig***. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használom továbbra is folyamatosan a megelőző gyógyszereimet. Minden egyéb esetben jelzem tüdőgyógyász szakorvosomnak az exacerbációt a következő kontrollnál. Ha tüneteim romlanak, vagy nem javulnak a fenti kezelések mellett 48 órán belül háziorvosommal egyeztetek és/vagy vészhelyzeti ellátóhoz (sürgősségi osztály) fordulok.	• A megelőzésre és tünetoldásra is használt inhalálom nem segít. • Nehezemre esik sétálni vagy beszélni • Nehezen lélegzem, fulladok, zihálok • Nagyon szorít a mellkasom • Nagyon sokat köhögök • A PEF fújásom 50%-al leesett **Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!** 1 Üljön egyenesen — ne feküdjön le. Próbáljon nyugodt maradni. 2 Fújjon be tünetenyhítőként plusz 1-2 puffot a megelőzésre is használt inhalációs gyógyszeréből! Amennyiben nincs javulás, ismételje ezt meg 1-3 perc múlva, a maximum dózist figyelembe véve **3A** Ha bármikor rosszabbul érzi magát az inhalálót használva. vagy a befújások után sem érzi magát jobban **hívja azonnal a mentőket (112)** **Ha a mentő 15 percen belül nem érkezik meg, ismételje a 2. lépést** **3B** Ha jobban érzi magát, de továbbra is fennállnak a tünetek keresse fel a vészhelyzeti ellátót (sürgősségi osztály), vagy háziorvosát. Ha összességében jobban érzi magát, ellenőrizze, hogy van-e **vészhelyzeti szteroid (pl. Medrol)** tablettája és alkalmazza az asztma súlyosbodására javasolt protokollt.

Ezt kell tennem, hogy kiváló állapotban tartsam az asztmám:	**Súlyosbodik az asztmám, ha ezeket tapasztalom:**	**Asztmás rohamom van, ha ezeket tapasztalom:**
Az egyéni legjobb csúcs PEF értékem: ..... A megelőző inhalálóm .....µg/µg (/µg) **A megelőző inhalációs gyógyszerem akkor is használnom kell, ha panaszmentes vagyok (jól érzem magam)** Reggel vagy este ..... puffot fújok be A tünetenyhítő inhalálóm ..... **melyet csak akkor használok, ha a tüneteim ezt szükségessé teszik** például: ***Zihálok*** ***Fulladok*** ***Szorít/nyom a mellkasom*** ***Nehezemre esik a légzés*** ***Köhögök*** Ezen esetekben a tünetenyhítő inhalálómból 2 puffot fújok be, ***MAXIMUM dózis naponta: .....x...2..puff*** Más gyógyszer, amit naponta használok az asztmámra: ..... *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 tünetenyhítőként az inhalálómat használnom, ismét a tüdőgyógyász szakorvosomhoz fordulok, hogy átbeszéljük az asztma kezelésemre javasolt gyógyszereimet, beleértve, hogy lehet-e csökkenteni az adagjukat.*	• A tüneteim visszatérnek, súlyosbodnak (pl.: zihálás, mellkasi szorítás/nyomás, fulladás, köhögés) • Felébredek éjszaka • A tüneteim meggátolnak a mindennapi tevékenységeimben (pl. munka, testmozgás) • Ha a tünetenyhítő inhalációs gyógyszeremet **napi 8 puffnál többször** használom • A PEF fújás értékem 20%-al alacsonyabb értékre esett vissza **Ezeket tehetem, hogy azonnal úrrá legyek az asztmámon:** 1. Ha nem használtam a megelőző inhalálómat, kezdjem ismét rendszeresen használni, amíg a tüneteim elmúlnak és a PEF fújásom ismét a megszokott lesz. Használjam a tünetenyhitő inhalálóm, amikor szükséges (maximum 2 puff 4 óránként) Ha nem javulnak a tüneteim, 48 órán belül sürgősen igénybe veszek orvosi (háziorvos vagy tüdőgyógyász vagy sürgősségi orvos) segítséget. 2. Az 1 pont mellett alkalmazva: Ha szteroid (pl. Medrol) tablettákat kaptam otthonra: Azonnal beveszek ***40 mg Medrol*** tablettát (pl 16 mg-os tabletták esetén 2 és fél tabletta) és ezt ismétlem minden reggel **3-*5 napig***. Ha ekkor teljesen jól érzem magam, elhagyom és használom továbbra is folyamatosan a megelőző gyógyszereimet. Minden egyéb esetben jelzem tüdőgyógyász szakorvosomnak az exacerbációt a következő kontrollnál. Ha tüneteim romlanak, vagy nem javulnak a fenti kezelések mellett 48 órán belül háziorvosommal egyeztetek és/vagy vészhelyzeti ellátóhoz (sürgősségi osztály) fordulok.	• A tünetenyhítő inhalálóm nem segít., vagy gyakrabban kell használnom, mint 4 óránként. • Nehezemre esik sétálni vagy beszélni • Nehezen lélegzem, fulladok, zihálok • Nagyon szorít a mellkasom • Nagyon sokat köhögök • A PEF fújásom 50%-al leesett **Ez sürgősségi eset, cselekedjen most!** 1 Üljön egyenesen — ne feküdjön le. Próbáljon nyugodt maradni. 2 Fújjon be tünetenyhítőként plusz 1-2 puffot a megelőzésre is használt inhalációs gyógyszeréből! Amennyiben nincs javulás, ismételje ezt meg 1-3 perc múlva, a maximum dózist figyelembe véve **3A** Ha bármikor rosszabbul érzi magát az inhalálót használva. vagy a befújások után sem érzi magát jobban **hívja azonnal a mentőket (112)** **Ha a mentő 15 percen belül nem érkezik meg, ismételje a 2. lépést** **3B** Ha jobban érzi magát, de továbbra is fennállnak a tünetek keresse fel a vészhelyzeti ellátót (sürgősségi osztály), vagy háziorvosát. Ha összességében jobban érzi magát, ellenőrizze, hogy van-e **vészhelyzeti szteroid (pl. Medrol)** tablettája és alkalmazza az asztma súlyosbodására javasolt protokollt.

1.5. Egyéb dokumentumok

1. A 2-es típusú biomarkerek szerepe az asztma diagnosztikájában és kezelésében

A 2-es típusú biomarkerek szerepe az asztma diagnosztikájában és kezelésében

Az elmúlt évek során számos biomarkert vizsgáltak az asztmások vérében, vizeletében, indukált köpetében, kilégzett levegő és a bronchoalveolaris lavage (BAL) mintájában. A biomarkerek mérése és az eredményeket interpretálása mindig a megfelelő klinikai háttér ismeretében javasolt. Az asztma kezelésében a 2-es típusú légúti gyulladást vagy allergiát jelző biomarkereknek [vér eozinofil sejtszám (EOS), frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FENO), szérum teljes immunglobulin E (IgE) és allergénspecifikus IgE] van klinikai relevanciája. A biomarkereknek szerepe lehet a diagnosztikában, a betegség fenotipizálásában és monitorozásában, a prognózisban, és a terápiára való válaszkészség megjóslásában. A köpet eozinofil számának meghatározása segítheti a kortikoszteroid-terápia beállítását is a középsúlyos–súlyos asztmás betegekben, de a köpetvizsgálat módszere a klinikai gyakorlatban kevés helyen hozzáférhető.

11. táblázat: Magas vér EOS- és FENO-szint definíciója, és ennek lehetséges okai [ ]

Biomarker	„Magas" érték kritériuma/értelmezése	Mérést befolyásoló faktorok/állapotok
EOS	Asztma diagnosztika: EOS >laboratóriumi referencia érték felső határa Magas dózisú ICS terápiás lévő súlyos asztmás betegnél: • EOS ≥150 sejt/µl a 2-es típusú gyulladás jelenléte utal • EOS ≥300 sejt/µl küszöbérték a 2-es típusú gyulladás elleni biológiai terápia indítása szempontjából	Magas EOS: • parazita- és féregfertőzés • allergiás betegség (atópiás dermatitis, allergiás rhinitis, gyógyszer-indukálta hiperszenzitivitás) • allergén expozíció a szenzitizált személyekben • asztmától független kórkép (pl. eosinophil bronchitis, EGPA) Alacsony EOS: • egyes asztma fenoítusok • kortikoszteroid terápia (leginkább orális szteroid, de ICS vagy nazális szteroid is)
FENO	Magas FENO értéknek az alábbi kategóriák számítanak: • ICS-naiv: >50 ppb • Közepes dózisú ICS mellett: ≥25 ppb • Magas dózisú ICS mellett: ≥20 ppb	Magas FENO: • allergiás betegség (atópiás dermatitis, allergiás rhinitis) • Kb. 24 órával az allergén expozíció után a szenzitizált személyekben Alacsony FENO: • aktív dohányzók • ICS terápia mellett (dózis-függő hatás), de orális és nazális szteroid mellett is

Megjegyzés: Az EOS és FENO-értékek interpretálása óvatosságot igényel, különösen, ha a mérés nem klinikai vizsgálat keretei között történik. Ha az EOS- és/vagy a FENO-szint nem éri az elvárt küszöbértéket a súlyos asztmás betegben a 2-es típusú gyulladás elleni biológiai terápia bevezetésének mérlegelésekor, a mérést legalább háromszor kell megismételni.

12. táblázat: 2-es típusú biomarkerek klinikai alkalmazása

1. Asztma diagnózisának felállítása		
Biomarker	**Betegcsoport/fenotípus**	**Klinikai alkalmazás**
EOS	Tipikus asztma tünetek, de normális vagy obstrutív légzésfunkciós lelet pozitív reverzibilitási próba nélkül	• Tipikus asztma tünetek esetén a magas EOS a 2-es típusú asztma diagnózisát támogatja, feltéve, ha nincs egyéb asztmától független ok (lásd A1 Táblázat) • Alacsony EOS nem zárja ki az asztmát • Asztma diagnózisát alátámasztja, ha az asztma kezelésére pozitív klinikai válasz látszik
FENO	Tipikus asztma tünetek, de normális vagy obstrutív légzésfunkciós lelet pozitív reverzibilitási próba nélkül	• Tipikus asztma tünetek esetén a magas FENO a 2-es típusú asztma diagnózisát támogatja, feltéve, ha nincs egyéb asztmától független ok (lásd A1 Táblázat) • Alacsony FENO nem zárja ki az asztmát • Asztma diagnózisát alátámasztja, ha az asztma kezelésére pozitív klinikai válasz látszik
2. Asztma fenotipizálása		
2.1. Enyhe-középsúlyos asztma		
EOS	Asztma fenotípus meghatározása felnőttkorban	Ismert asztmás betegben magas EOS eosinphil asztmára utal
FENO	Asztma fenotípus meghatározása felnőttkorban	Ismert asztmás betegben magas FENO a 2-es típusú asztmára utal
Szérum teljes IgE és allergién-specifikus IgE	Asztma fenotípus meghatározása felnőttkorban és gyerekeknél	Ismert asztmás betegben egy vagy több pozitív teszt (klinikailag releváns allergén-specifikus IgE vagy Prick-teszt) allergiás asztmára utal, feltéve, ha az anamnézisben olyan tünet is szerepel, amelyet inhalatív allergénnal való expozíció váltott ki
2.2. Súlyos asztma		
Magas dózisú ICS terápián lévő betegben a 2-es típusú súlyos asztma igazolásához az EOS és a FENO mérés háromszor való ismétlése is szükséges lehet. Orális kortikoszteroid terápián lévő betegeknél a biomarkerek mérése előtt 1-2 héttel a szteroidot el kell hagyni (ha ez lehetséges), vagy csökkenteni kell a lehető legalacsonyabb fenntartó dózisig. A fenntartó szteroid terápiában a 2 napos kihagyás elegendő lehet az EOS megemelkedéséhez.		

12. táblázat: (folytatás) 2-es típusú biomarkerek klinikai alkalmazása

3. Asztma prognózisa		
Biomarker	**Betegcsoport/fenotípus**	**Klinikai alkalmazás**
EOS	Beteg anamnézisében ≥1 asztma exacerbáció az elmúlt egy évben	Magas EOS nagyobb asztma exacerbációs kockázatot jelent, különösen a közepes/magas dózisú ICS vagy orális kortikoszteroid terápia mellett
FENO	Beteg anamnézisében ≥1 asztma exacerbáció az elmúlt egy évben	Az ICS-sel kezelt betegekben a magas FENO nagyobb asztma exacerbációs kockázatot jelent
EOS és FENO	Beteg anamnézisében ≥1 asztma exacerbáció az elmúlt egy évben	EOS és FENO kiegészítő információt ad a prognózis szempontjából; ha EOS és FENO is magas, akkor az asztma exacerbáció kockázata még nagyobb
4. Asztma kezelésének megválasztása vagy a terápiás válasz megjóslása		
4.1. Enyhe asztma		
EOS	Asztmás beteg alacsony dózisú ICS terápián vagy ICS terápia nélkül	Súlyos exacerbációk csökkenése az adekvát terápia mellett független a kezdeti (baseline) EOS-tól
FENO	Asztmás beteg alacsony dózisú ICS terápián vagy ICS terápia nélkül	Súlyos exacerbációk csökkenése az adekvát terápia mellett független a kezdeti (baseline) FENO-tól
4.2. Középsúlyos asztma		
EOS	Rosszul kontrollált asztmás beteg a GINA 3. és 4. lépcsőjének terápiája mellett	• ICS-formoterollal történő MART terápiával a súlyos exacerbációk csökkenése független a kezdeti (baseline) EOS-tól, de a terápia hatékonysága magasabb EOS mellett nagyobb • Ha EOS magas, először az adherencia és az inhalációs technika kontrollja javasolt; ha az asztma továbbra is rosszul kontrollált, az ICS dózisának emelése javasolt
FENO	Rosszul kontrollált asztmás beteg a GINA 3. és 4. lépcsőjének terápiája mellett	• Nehezen kezelhető asztmás betegekben közepes vagy magas dózisú ICS/LABA terápia mellett a magas FENO az esetek kétharmadában csökken az adherencia kontrollja mellett • Ha FENO magas, először az adherencia és az inhalációs technika kontrollja szükséges; ha az asztma továbbra is rosszul kontrollált, az ICS dózisának emelése javasolt
EOS és FENO	Rosszul kontrollált asztmás beteg a GINA 3. és 4. lépcsőjének terápiája mellett	• Ha EOS és FENO alacsony (stabil állapotban vagy exacerbációban), egyéb terápiás lehetőségek (farmakológiai és nem farmakológiai) mérlegelendők, mielőtt az ICS dózisa emelésre kerül

12. táblázat: (folytatás) 2-es típusú biomarkerek klinikai alkalmazása

4.3. Súlyos asztma		
EOS	Súlyos asztmás beteg exacerbációkkal magas dózisú ICS/LABA terápia ellenére	• Magas EOS jobb terápiás választ prognosztizál minden asztmában engedélyezett biológiai terápiával szemben, mint az alacsony EOS
FENO	Súlyos asztmás beteg exacerbációkkal magas dózisú ICS/LABA terápia ellenére	• Magas FENO esetében először az adherencia kontrollja javasolt • Magas FENO jobb terápiás választ prognosztizál dupilumab, omalizumab és tezepelumab terápia esetében, mint az alacsony FENO • Az IL-5 (mepolizumab és reslizumab) és IL-5R (benralizumab) gátlók hatékonysága független a FENO szinttől
EOS és FENO	Súlyos asztmás beteg exacerbációkkal magas dózisú ICS/LABA terápia ellenére	• Dupilumab és tezepelumab terápia mellett a legjobb a klinikai válasz akkor várható, ha EOS és FENO is magas (biológiai terápia indítása előtt)

2. 2. A beteg és a populáció szintű kezelési döntések alapja asztmában

A beteg és a populáció szintű kezelési döntések alapja asztmában

Az egyes asztma terápiás lépcsőn preferált gyógyszerek jelentik a legkedvezőbb kezelési lehetőségeket a betegek többségében a hatásosság (elsősorban tüneti kontroll és exacerbációs rizikócsökkentés), hatékonyság, biztonságosság és hozzáférhetőség (elérhetőség és költségek) vonatkozásában. A súlyos asztma vonatkozásában az ajánlásokat elsősorban a gyulladásos fenotípus határozza meg.

A fenntartó kezelés kiválasztása során az alábbi tényezőket, kérdéseket kell számba venni a beteg vagy szülő/gondozó döntésbe való bevonásával:

1. A legmegfelelőbb gyógyszer a tüneti kontroll és a kockázatcsökkenés szempontjából.
2. A beteg egyéni sajátosságai vagy fenotípusa, amelyek előre jelezhetik a terápiás választ vagy befolyásolják a kezelés kockázatát (például dohányzás, SABA túlhasználat, exacerbációs előzmény, emelkedett FENO vagy eozinofil sejtszám, környezeti expozíció, társbetegség).
3. A beteg céljai, aggodalmai az asztma betegségével és annak kezelésével kapcsolatban.
4. Gyakorlati szempontok:
   - a preferált gyógyszer milyen inhalációs eszközben érhető el?
   - a betanítást követően a beteg megfelelően tudja-e használni az inhalátort?
   - a készítmény ára ,
   - adherencia,
   - több alkalmas inhalátor típus esetén, amelyiknek a legalacsonyabb a környezeti terhelése.

13. táblázat: A potenciálisan módosítható kockázati tényezők kezelése az exacerbációk csökkentése és az orális kortikoszteroid terápia minimalizálása érdekében

Kockázati tényező	Kezelési stratégia	Evidencia-szint
egy vagy több exacerbációs rizikófaktor áll fenn (beleértve az alacsony tüneti kontrollt is)	ICS-tartalmú terápia ICS-tartalmú rohamoldó használata (ICS formoterol vagy ICS-SABA) a beteg részére írásos akcióterv kiadása gyakoribb kontrollvizsgálat az inhalációs technika és az adherencia rendszeres ellenőrzése a módosítható kockázati tényezők azonosítása és kezelése	A A A A A D
≥1 súlyos exacerbáció az elmúlt évben	ICS-tartalmú rohamoldó használata (ICS formoterol vagy ICS-SABA) Ha nincs módosítható rizikófaktor, az asztma terápiás lépcsőn felfelé lépés javasolt: LAMA terápia hozzáadása közepes dózisú ICS+LABA terápia mellé, ICS-dózis növelése (különösen, ha a Type 2 biomarkerek emelkedettek), és biológiai terápia mérlegelése. Az exacerbációt kiváltó tényezők azonosítása, és amennyiben lehet, elkerülése	A A C
Dohányzás (e-cigaretta is)	Dohányzásleszokás támogatás, tanácsadás és segédanyagok biztosítása Magasabb ICS-dózis megfontolandó, ha az asztma nem kontrollált	A B
Alacsony FEV_1 (különösen, ha a FEV_1<60 %)	Adherencia és inhalációs technika ellenőrzése 3 hónapos magas dózisú ICS-kezelés megfontolandó Egyéb tüdőbetegség kizárása (például COPD) Ha nincs javulás, Súlyos Asztma Centrumba irányítás	A B D D
Elhízás	Testsúlycsökkentés Asztmás tünetek elkülönítése a dekondícionáltságtól, az elhízás okozta restrikciótól és az alvási apnoe-tól	B D
Súlyos pszichés problémák	Pszichiátriai vizsgálat /kezelés javasolt Asztmás tünetek és a szorongás/pánikroham elkülönítése, tanácsok pánikroham kezelésére	D D
Súlyos szociális/gazdasági probléma	A legköltséghatékonyabb ICS-alapú kezelés választása Inhalációs eszközhasználat optimalizálása	D D
Igazolt ételallergia	Diéta; anafilaxia akcióterv, epinephrin öninjekció, szakértői tanácsok	A
Foglalkozási vagy háztartási irritáns expozíció	A beteg eltávolítása az adott környezetből szakértői tanácsok	A D
Allergén expozíció	Egyszerű elkerülési stratégia, ha kivitelezhető Ha az allergén expozíció nem kerülhető ki, az asztma terápiás lépcsőn feljebb lépés	C D
Magas FENO-érték közepes/magas dózisú ICS mellett	Adherencia ellenőrzése és javítása	A
Köpet eozinofilia közepes/magas dózisú ICS ellenére	Megfontolandó az ICS-dózis emelése, függetlenül a tüneti kontrollszintjétől	A