

**AZ ASZTMÁS BETEGEK KLINIKAI
KIMENETELEIVEL KAPCSOLATOS
RIZIKÓFAKTOROROK ÉS KOMORBIDITÁSOK
PREVALENCIÁJA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEINEK
VIZSGÁLATA**

Doktori értekezés

Dr. Tomisa Gábor

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Tamási Lilla PhD, DSc

Hivatalos bírálók:

Dr. Antus Balázs PhD, DSc

Dr. Vajer Péter PhD

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök:

Dr. Masszi Tamás PhD, DSc

Tag:

Dr. Torzsa Péter PhD

Budapest

2024.

1. Bevezetés

Az asztma egy krónikus, heterogén légúti betegség, mely háttérben elsősorban gyulladásos folyamatok, valamint légúti simaizomkonstrikció és remodelling állnak. Az asztma komplexitása nem csak a tünetek időben és intenzitásában látott variabilitásában nyilvánul meg, hanem a háttérben húzódó pathomechanizmusok és a terápiára adott válasz sokszínűségében is.

Az első nemzetközi ajánlás (GINA) 1995-ben került publikálásra, melynek célja az asztma kezelésének javítása volt, válaszul az asztmával kapcsolatos halálozás növekvő gyakoriságára. Az első kiadástól kezdődően a jó asztmakontroll elérése elsődleges célként fogalmazódott meg, mivel a rossz kontroll rengeteg negatív következménnyel jár. A GINA-irányelvekben kitűzött cél ellenére Magyarországon kevés olyan vizsgálat készült, amely nagy betegpopuláción értékelt az asztmás betegek kontrollját. Hazánkban az első asztmakontroll felmérését célzó vizsgálatot Herjavec és munkatársai végezték 2003-ban, amely 711 felnőtt beteget vizsgált, és megállapította, hogy a betegek 50,7%-ának jó, 36,6%-ának közepes, 12,7%-ának pedig rossz volt a kontrollja. Ebben az időszakban több más európai vizsgálat is megállapította, hogy a betegek legalább fele folyamatosan szenved a tünetektől.

2000 és 2010 között új és fejlettebb gyógyszerek váltak elérhetővé, valamint a GINA-irányelv célkitűzéseit, javaslatait és módszereit is egyre szélesebb körben sajátították el és alkalmazták az asztmásokat kezelő szakemberek. Ezek alapján indokoltnak tűnt az elvárás, hogy az asztmakontroll szintje javuljon.

Müller és munkatársai 2011-ben a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján végeztek egy vizsgálatot, melyben 111 közepesen és súlyosan perzisztáló asztmás járóbetegnél értékelték az asztmakontrollt való élet körülményei között. Annak ellenére, hogy a vizsgálati terv csak a három legfejlettebbnek tartott originális ICS/LABA fix kombináció alkalmazását tette lehetővé, mégis a GINA irányelv szerinti kontrollált állapotot mindösszesen a betegek 45,9%-ánál sikerült elérni; míg 38,7%-uk részlegesen kontrollált, 15,3%-uk pedig nem kontrollált volt. Ezekből az adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az erőfeszítések ellenére az asztmakontroll szintje populáció szinten a korábbi eredmények szintjén maradt, mely összhangban volt más országokban mért eredményekkel. Joggal merül fel a kérdés, hogy a betegmenedzsment és terápiás lehetőségek fejlődése ellenére miért nem javult a kontrollált betegek aránya.

A GINA irányelv minden évben tartalmazott kisebb újításokat, míg 2014-ben, az addig összegyűlt vizsgálati és klinikai megfigyelések alapján, a szerkesztőbizottság elérkezettnek látta az időt arra, hogy nagyobb reformot hajtson végre az irányelven. A kontrollált állapot elérésére való törekvés mellett az állapotromlások prevencióját is prioritást élvező célnak fogalmazták meg. Emellett részletesen meghatározták az exacerbáció, perzisztáló áramlási korlátozottság és gyógyszermellékhatások rizikófaktorait. A rizikófaktorokkal párhuzamosan fontos figyelembe

vennünk azt is, hogy az asztmás betegek állapotát és az asztma klinikai megnyilvánulását nagymértékben befolyásolhatják a betegek más akut és krónikus betegségei. Így azon komorbiditásokat is figyelembe kell venni a kezelés során, mely az asztmás tünettant befolyásolhatják tekintettel arra, hogy a gyógyszerválasztás és annak dózisát elsődlegesen a beteg aktuális állapota és tünettana alapján határozza meg kezelőorvosa. A nem adekvát kezelés, illetve terápiás erőfeszítések kudarca esetén a betegek állapotromlást szenvednek el, mely jelentősen befolyásolhatja a betegség kórlefolyását. Hipotézisünk szerint a rizikótényezők és komorbiditások figyelembevétele nélkül, kizárólag a gyógyszeres terápia intenzitásának modulálásával, van egy plafon, melynél tovább nem javítható az asztmakontroll szintje nagyobb populációban. Lehetőségként fogalmazzuk meg a rizikófaktorok mentén történő betegmenedzselést azon betegeknél, akiknél a kontroll elérése az adekvát terápia ellenére sem valósul meg. Viszont olyan publikált vizsgálati anyagot nem találtunk, mely a GINA által beazonosított rizikófaktorok és komorbiditások előfordulási gyakoriságát és a rossz kontrollal való összefüggését egy vizsgálati kohorszon megmérte volna.

2. Célkitűzések:

Tekintettel a fenti előzményekre kutatócsoportunk a következő célokat tűzte ki:

1. Az asztmakontroll felmérését valóban nagy betegpopulációban.
2. Megvizsgálni a GINA által meghatározott rizikófaktorok előfordulási gyakoriságát és együttállását a rossz kontrollal.
3. Meghatározni a legnagyobb kihívást jelentő rizikófaktorokat.
4. A rizikófaktorok mellett a hazai lakosságot érintő legjelentősebb krónikus társbetegségek gyakoriságának felmérését, valamint a kontrollálatlan állapottal való potenciális kapcsolatuk elemzését.
5. Az asztmához társuló társbetegségek életkori és nemi sajátosságainak feltárását.
6. Az életmódi tényezők közül az elhízás szerepét, azok jelentős tényezőként való beazonosítása után, külön vizsgálat alá vetettük.
7. Megmérni a légzésfunkciós vizsgálatok során az aeroszol koncentráció változását és modellezni a potenciális vírusterhelést.

3. Módszerek:

A fenti célok érdekében munkacsoportunk két vizsgálatot valósított meg, melyek eredményeit három nemzetközi publikációban jelentettük meg.

Az első vizsgálat egy beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, való-élet vizsgálat volt. Az adatgyűjtést magyar betegek körében minden régióra kiterjedően nagy számú centrumban kívántuk megvalósítani. A részletesebb információgyűjtés és a szélesebb perspektíva biztosítása érdekében külön orvos- és betegkérdőíveket dolgoztunk ki. A betegbevonás egy teljes éven keresztül történt, hogy mérsékeljük a szezonális eltérések hatását. Az elfogulatlan betegfelvétel biztosítása érdekében minden egészségügyi intézmény havonta 5 előre meghatározott, egymást követő munkanapon legfeljebb 15 beteget vehetett fel.

1. táblázat Beválasztási és kizárási kritériumok

Beválasztási kritériumok	Kizárási kritériumok
- Felnőtt asztmás betegek - Asztma diagnózis >6 hónapja - Az elmúlt hónapban változatlan fenntartó kezelés - Járóbeteg - Nem volt hospitalizáció az elmúlt hónap során - Nincs jelentős, kezeletlen krónikus betegség	- A beteg nem adta beleegyezését - A beteg nem tudta kitölteni a betegeknek szóló kérdőíveket - Fenntartó szisztémás kortikoszteroid kezelés iránti állandó igény - Akut exacerbáció a vizsgálatba való bevonáskor - Aktív tuberkulózis - Rosszindulatú betegség palliatív kezelési fázisban

A bevonást a vizsgálócentrumok véletlenszerűen végezték, a részvételhez hozzájáruló betegekkel. Tekintettel arra, hogy Magyarországon a pulmonológus és allergológus szakorvosok felelőssége az asztmás betegek diagnosztizálása és kezelése, ezért minden vizsgálatot és adatgyűjtést kizárólag tüdőgyógyász szakorvosok végeztek. A vizsgálatok tüdőgyógyászati szakrendelőkből és kórházak járóbeteg-szakrendelőiben történtek. A rizikófaktorok és komorbiditások elemzésének és eredményeinek két nemzetközi publikációja után további vizsgálatokat indítottunk, melyek során a legnagyobb kihívást jelentő rizikófaktorokra fókuszáltunk, és célul tűztük ki mélyebb megértésüket is. Disszertációmban a FEV1 szerepével összefüggésben a légzésfunkciós vizsgálatok elvégzésének jelentőségével foglalkoztam egy speciális megközelítésből tekintettel arra, hogy a COVID

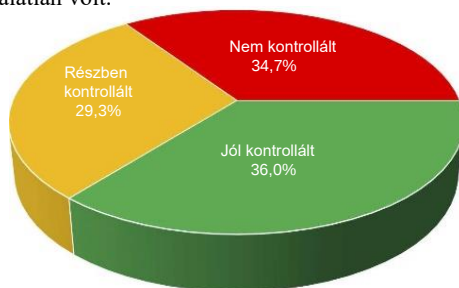
2019-es megjelenése után a spirometriás vizsgálatok száma drasztikusan csökkent, sőt egyes helyeken leállították. E kockázat felmérése érdekében a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának légzésfunkciós laboratóriumában az aeroszolkoncentráció valós körülmények között történő mérését végeztük el, hogy nyomon kövessük a beteg közelében lévő részecskék koncentrációját, és modellezzük a kapcsolódó potenciális vírusterhelést. Vizsgálatunkban két optikai részecskeszámlálót használtunk a háttérkoncentráció és a beteg szája közelében lévő részecskék koncentrációjának mintavételére egy egésztestes pletizmográfias kabinban. A mért részecskekoncentrációs idősorok statisztikai kiértékelését elvégeztük, továbbá a részecske kibocsátási rátát a mért részecskekoncentrációs adatok alapján értékeltük.

4. Eredmények

4.1. Az asztmás betegek állapota és asztmakontroll szintje

Az 1 éves bevonási időszak alatt a 187 vizsgálócentrumban 12 743 beteg került bevonásra. Az életkori megoszlást illetően fontos megjegyezni, hogy a betegek 70%-a 46 év feletti volt. A több, mint 5 éve asztmával diagnosztizált betegek a kohorsz 66,9%-át tették ki. A férfiak és nők aránya összhangban volt az asztmások országos megoszlásával, a résztvevők 68,1%-a nő volt. A női betegek átlagéletkora szignifikánsan különbözött a férfi betegektől (55,2 vs. 51,5 év; $p < 0,0001$). A betegek többsége a GINA nemzetközi irányelv 2., 3. vagy 4. lépcső szerinti fenntartó kezelést kapta. A kohorsz betegeinek 66,6%-a sohasem dohányzott, 20,3% korábban dohányzott, de abbahagyta, és 13,1% a vizsgálat időpontjában is aktív dohányos volt. A FEV₁ átlagos értéke 84,29% (2,34 L), míg az átlagos FVC 94,18% (3,13 L) volt. A betegek 38,2%-ának 80%-nál, 11,5%-nak pedig 60%-nál alacsonyabb FEV₁ értéke volt.

Vizsgálatunk megerősítette, hogy a jól kontrollált betegek magas arányának elérése nagy betegpopulációban továbbra is kihívást jelent, mivel a betegek 36%-a jól kontrollált, 29,29%-a részben kontrollált, 34,71%-a pedig kontrollálatlan volt.



1. ábra A GINA irányelv szerinti különböző asztmakontroll-szintekkel rendelkező betegek százalékos aránya.

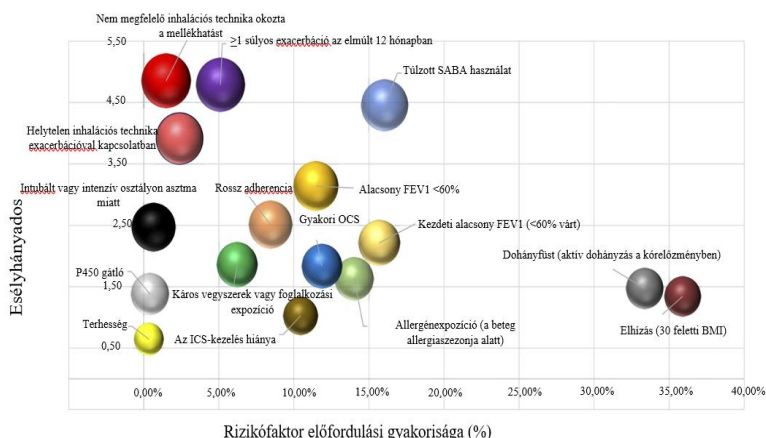
Annak ellenére, hogy a mindennapi gyakorlatban a szakemberek nagy figyelmet fordítanak a megfelelő gyógyszer és adagolás kiválasztására, valamint szükség esetén fokozzák a terápiát, ennek ellenére a magasabb GINA lépcsőkön a kontroll szintje tovább romlik: az első három lépcsőn a kontrollált betegek aránya 42,2% és 50% között mozgott, a negyedik lépcsőn 30,7%, míg az ötödik lépcsőn 10,1% volt.

A betegek 48%-a számolt be arról, hogy az elmúlt 4 hétben az asztma korlátozta a fizikai aktivitását, és a betegek 38%-a tapasztalt napi tüneteket, és emiatt kénytelen volt rohamoldó terápiát alkalmazni. Éjszakai tüneteket a

betegek 22%-a tapasztalt az elmúlt 4 hétben. Saját bevallásuk szerint a betegeknek mindösszesen 44%-a érezte úgy, hogy tökéletesen képes kontrollálni az asztmáját.

4.2. A rizikófaktorok előfordulási gyakorisága és együttállása a rossz kontrollal.

Vizsgálatunk megerősítette hipotézisünket, miszerint a GINA által meghatározott rizikófaktorok gyakorisága és a rossz kontrollal való együttállása jelentős variabilitást mutat.



2. ábra szemlélteti az egyes kockázati tényezők gyakoriságát és a kontrollvesztéssel való kapcsolatuk esélyhányadosát.

A rizikófaktorok közül a mellékhatásokat okozó helytelen inhalációs technika mutatta a legszorosabb összefüggést a nem kontrollált állapottal (OR 4,86, CI 3,51–6,8). Az érintett betegek 71,58%-a nem kontrollált állapotban volt. A második legmagasabb esélyhányados értéket (4,79) azoknál a betegeknél láttuk, akiknél a megelőző 12 hónap folyamán legalább 1 súlyos exacerbáció jelentkezett; közülük 70,05% volt nem kontrollált. A rövid hatástartamú béta-agonista (SABA) terápiát gyakorta használó betegek jelentős hányada volt rosszul kontrollált (64,55% volt nem kontrollált; OR 4,46, CI 4,03–4,93). A negyedik legmagasabb esélyhányados értéket (3,91, CI 3,06–5,03) azon betegeknél tapasztaltuk, akinél a helytelen inhalációs technika exacerbációval társult.

A diagnózis idején mért alacsony FEV₁ és az asztmakontroll elvesztése 2,1-es OR-értéket mutatott (CI 2,01–2,44), míg a fenntartó terápia mellett mért alacsony FEV₁ érték még magasabb arányban társult a rossz kontrollal (OR 3,14, CI 2,8–3,52).

Belélegzett káros vegyszerek vagy foglalkozási expozícióval (kivétel: dohányzás) érintettek esetében 48,68%-uk volt kontrollálatlan (OR 1,86, 1,6–2,15). A 4253 dohányzó beteg 40,58%-nál volt rosszul kontrollált az asztma (OR 1,47, 1,36–1,59).

Gyakoriság tekintetében a leggyakoribb kockázati tényező a krónikus rhinosinusitis volt. Külön vizsgáltuk azokat, akik a vizsgálat időpontjában voltak tünetesek, közülük 44,62%-nak volt nem kontrollált az asztmája (OR 1,63; 1,47–1,81).

1513 betegnél szisztémás kortikoszteroid kezelésre volt szükség, közülük 47,46%-nál rossz kontroll volt megfigyelhető. A szisztémás mellékhatásokhoz kapcsolódó gyakori OCS szintén emelkedett nem kontrollált aránnyal párosult (OR 1,83, 1,64–2,05).

4575 esetben a beteg BMI értéke >30 kg/m² volt, és közülük 39,04% rosszul kontrollált volt (OR 1,34, CI 1,24–1,45).

4.3. A legnagyobb kihívást jelentő rizikófaktorok

1. Helytelen inhalációs technika
2. Súlyos exacerbáció a kórtörténetben
3. Túlzott SABA használat
4. Tartósan alacsony FEV1
5. Rossz adherencia

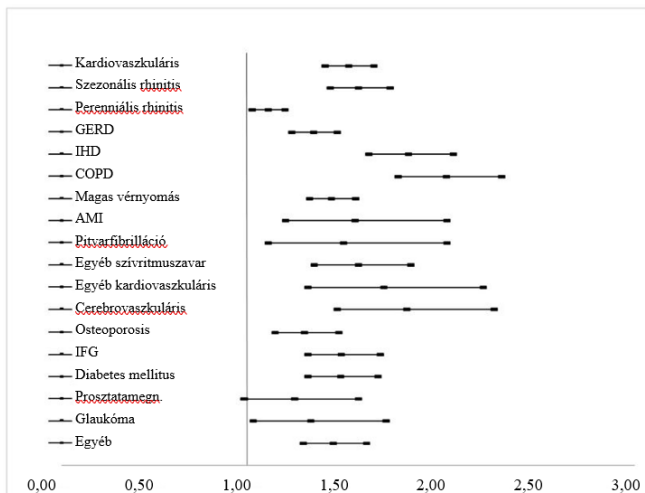
Gyakoriság tekintetében kiemelkedő a rhinosinusitis, dohányzás és elhízás.

A túlzott SABA használat következményei

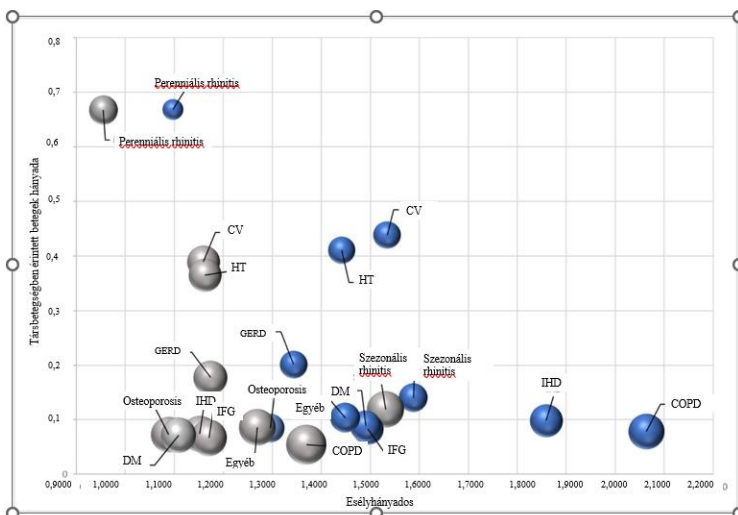
Vizsgálatunk bizonyította, hogy a rövidhatású béta agonisták túlzott használata esetén a betegek nagyságrendileg kétharmada nem kontrollált. Kutatócsoportunk időközben egy másik vizsgálatban azt tapasztalta, hogy a meghalt betegek között a SABA-túlhasználók (>3 doboz/év) prevalenciája szignifikánsan magasabb volt, mint az általános vizsgálati populációban. Ezek az eredmények megerősítik, hogy a túlzott rohamoldó igény és az egészségügyi szakemberek által a rövidhatású béta agonisták kockázatainak alulbecslése komoly problémát okoz egy bizonyos betegpopuláció számára, mely alapján véleményünk szerint proaktív lépéseket kellene tenni a kizárólag rövidhatású béta-agonista hatóanyagtartalmú terápiák kizárására.

4.4. Komorbiditások prevalenciája és rossz kontroll való összefüggései

Binomiális regresszió és propensity score-on alapuló párosítás alapján az egyidejűleg fennálló krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) (OR 2,06; CI 1,80–2,36), ischaemiás szívbetegség (OR 1,86; CI 1,64–2,10) és cerebrovaszkuláris események (OR = 1,85; CI 1,47–2,32) gyakorolták a legerősebb negatív hatást az asztmakontrollra, és mindhárom állapot jelenléte magas arányban társult a nem kontrollált asztmával.



3. ábra Nem kontrollált asztma esélyhányadosa a különféle társbetegségek jelenlétében



4. ábra Specifikus társbetegségek gyakorisága (legalább 10%-os prevalencia), és e társbetegségek és a nem kontrollált (kék) és részben kontrollált (szürke) asztma közötti kapcsolat esélyhányadosai. A buborékok mérete a nem kontrollált asztma arányát képviseli (az adott társbetegségben)

szenvedő összes beteg közül). COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; CV = kardiovaszkuláris; DM = diabetes mellitus; GERD = gastro-oesophagealis reflux betegség; HT = hipertónia; IFG = emelkedett éhgyomri vércukorszint; IHD = ischaemiás szívbetegség.

4.5. Az asztmához társuló társbetegségek életkori és nemi sajátosságai

Nem

A vizsgálatban részt vevő betegek többsége (68,1%-a) nő volt, ez az érték hasonló az általános magyar felnőtt asztmás betegpopuláció nemek szerinti eloszlásához. Statisztikailag szignifikáns különbség volt a nőbetegek és férfibetegek átlagos életkora között (55,2 év vs 51,5 év; $p < 0,0001$). A következő társbetegségek szignifikánsan elterjedtebbek voltak a nőbetegek körében (női populáció százaléka vs férfi populáció százaléka; p -érték): kardiovaszkuláris betegségek (46,7% vs 37,7%; $p < 0,0001$), GERD (22,2% vs 15,6%; $p < 0,0001$), hipertónia (43,9% vs 34,9%; $p < 0,0001$), egyéb arhythmiai (6,1% vs 5%; $p = 0,0034$), osteoporosis (11,5% vs 2,1%; $p < 0,0001$), IFG (8,7% vs 7,5%; $p = 0,0210$), glaukóma (2,1% vs 1,2%; $p = 0,0004$) és „egyéb társbetegségek” (11,9% vs 7,1%; $p < 0,0001$). A következő társbetegségek szignifikánsan elterjedtebbek voltak a férfibetegek körében: COPD (9,3 vs 7,2%; $p = 0,0001$), AMI (2,3 vs 1,4%; $p = 0,002$) és pitvarfibrilláció (1,6 vs 1,1%; $p = 0,0208$). Érdekes adat, hogy a nem kontrollált asztma aránya szignifikánsan magasabb volt a nők körében (37,1% vs 29,6%; $p < 0,0001$).

Életkor

A korcsoport szerinti eloszlás a következő volt: 18–30 éves (9,9%; 1. korcsoport), 31–45 éves (19,4%; 2. korcsoport), 46–65 éves (44,6%; 3. korcsoport) és > 65 éves (26,1%; 4. korcsoport). Az idősebb betegeknel általában több társbetegség volt jelen, mint a fiatalabbaknál, bizonyos betegségek azonban eltérő eloszlást mutattak az életkortól függően. A nem kontrollált asztmájú betegek aránya a 3. korcsoportban volt a legmagasabb (39,6%). A jobb átlátás érdekében három kategóriába osztottuk a társbetegségeket: életkorral növekvő prevalencia (1. trend), életkorral csökkenő prevalencia (2. trend) és eltérő kor szerinti eloszlás (3. trend).

1. trend

Kardiovaszkuláris betegségek az 1. korcsoport összes betege közül 3,5%-nál, míg a 4. csoportban a betegek 70,4%-nál voltak jelen, és a prevalencia meredek növekedésbe kezdett az 50 éves kortól kezdve. Hasonló trend volt megfigyelhető az IHD (prevalencia: 0,2% az 1. csoportban, 20,4% a 4. csoportban), AMI (0,2%-ról 3,0%-ra nőtt), pitvarfibrilláció (0,24%-ról 3,18%-ra nőtt), egyéb arhythmiai (0,6%-ról 8,4%-ra nőtt), egyéb kardiovaszkuláris események (0,4%-ról 3,2%-ra nőtt), cerebrovaszkuláris események (0,1%-ról 4,7%-ra nőtt) és a hipertónia (2,4%-ról 66,4%-ra nőtt) esetében. A COPD aránya 12,6%-ra nőtt a 4. csoportban (vs 0,4% az 1. csoportban). Az osteoporosis többnyire 40 éves kor körül jelentkezett és nőtt

a prevalenciája, a 4. csoportban elérte a 17,9%-ot. A prosztataamegnagyobbodás (1. csoport: 0,0%, 4. csoport: 6,8%), IFG (0,6%-ról 13,2%-ra nőtt), DM (0,8%-ról 13,9%-ra nőtt) és glaukóma (0,2%-ról 3,2%-ra nőtt) ugyancsak idővel növekvő prevalenciát mutatott az asztmás betegeknél.

2. trend

A fent említett betegségekkel szemben a perenniális rhinitis prevalenciája az életkor előrehaladtával csökkent.

3. trend

A GERD előfordulása 55 éves korig növekedett, ekkor elérte a 25%-ot, majd az életkortól függetlenül változatlan maradt. Az „egyéb társbetegségek” hasonló platózó trendet mutattak az 50. életév után.

4.6. Az elhízás összefüggése az asztmakontrollal és komorbiditásokkal

A betegeket öt csoportba osztottuk a BMI értékek szerint: sovány ($BMI \leq 18,5$ kg/m²; 1,8%), normál ($BMI 18,5-25$ kg/m²; 27,3%), túlsúlyos ($25-30$ kg/m²; 35,0%), elhízott ($30-35$ kg/m²; 23,6%) és súlyosan elhízott (> 35 kg/m²; 12,3%).

Statistikailag szignifikáns ($p < 0,0001$) különbség volt a kontrollált asztmájú betegek (28,1 kg/m², 95%-os CI 28,0–28,2) és a nem kontrollált asztmájú betegek (29,1 kg/m², 95%-os CI 29,0–29,3) átlagos BMI értéke között. A súlyosan elhízott betegeknél volt a legmagasabb a nem kontrollált asztma aránya (43,2%).

Az átlagos BMI szignifikánsan magasabb volt a következő társbetegségekkel rendelkező betegeknél: kardiovaszkuláris betegség, hipertónia, IHD, AMI, pitvarfibrilláció, egyéb arrhythmiai, DM, IFG, GERD és egyéb társbetegségek (minden eset, $p < 0,0001$); glaukóma ($p = 0,001$); egyéb kardiovaszkuláris események ($p = 0,001$); cerebrovaszkuláris betegség ($p = 0,004$); prosztataamegnagyobbodás ($p = 0,049$). Másrészt az átlagos BMI szignifikánsan alacsonyabb volt a perenniális ($p < 0,0001$) és szezonális ($p = 0,019$) rhinitisben szenvedő betegek körében. Az értékelt társbetegségek többségének prevalenciája növekedett a BMI növekedésével, a legnagyobb növekedést a hipertónia mutatta (a sovány betegek 8,3%-ánál és a súlyosan elhízott betegek 62,1%-ánál volt jelen). Hasonló, BMI-hez kapcsolódó növekedést mutattunk ki az IHD, AMI, pitvarfibrilláció, egyéb arrhythmiai, egyéb kardiovaszkuláris események, DM, IFG és „egyéb társbetegségek” prevalenciájában. Ugyanígy növekedett a GERD prevalenciája is, amely 30 kg/m² BMI értéknél platózott. A perenniális és szezonális rhinitis esetében fordított volt a trend, vagyis a prevalencia csökkent a BMI növekedésével. A cerebrovaszkuláris események, a prosztataamegnagyobbodás és a glaukóma növekvő, majd csökkenő trendet mutatott. Az egyidejűleg fennálló COPD és osteoporosis prevalenciája független volt a BMI értékektől.

4.7. Az aeroszol koncentráció változása és potenciális vírusterhelés a légzésfunkciós vizsgálatok során

Bár a mindennapi gyakorlatban nagy hangsúlyt fektetünk a tünetekre, mindemellett fontos hangsúlyozni a légzésfunkciós paraméterek fontosságát. Tanulmányunk kimutatta, hogy a diagnózis felállításakor fennálló alacsony FEV₁ a rossz klinikai kimenetel egyik kiemelt kockázati tényezője, és ha az alacsony FEV₁ a helyesen megválasztott fenntartó terápia ellenére is fennáll, akkor megnő a nem kontrollált állapot valószínűsége.

A légzésfunkciós laborban történő méréseink során nyolc esetben (a mérések összes számának 31%-a) az aeroszolkoncentrációs értékek nem voltak szignifikánsan magasabbak, mint az egyidejűleg mért háttérkoncentráció. Tízennyolc esetben (a mérések összes számának 69%-a) a teljes koncentráció növekedése szignifikáns volt ($p=0,05$). Az átlagos teljes koncentráció növekedése 1910 (SD 1018) részecske/L volt. Statisztikailag releváns korrelációt nem sikerült kimutatni a betegség típusa és a mérés következtében megemelkedett részecske koncentráció között. Az FEV₁ és az FVC, valamint a részecske koncentráció növekedése közötti korreláció is gyenge volt.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a spirometriás vizsgálatok valóban aeroszolterhelést fokozó diagnosztikus eljárások. A légzésfunkció során kibocsátott vírusok száma körülbelül egy nagyságrenddel nagyobb, mint a normál, nem felszírozott légzés során, és ugyanolyan nagyságrendű, mint a normál beszéd esetén. Véleményünk szerint a légzésfunkció okozta vírusterhelés csak kismértékben magasabb, mint egy rutin orvosi vizsgálaté, amikor a beteg maszk nélkül beszél.

Bár a tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a légzésfunkciós vizsgálatokhoz kapcsolódó többletkockázat nem elhanyagolható, viszont tekintettel arra, hogy a légzésfunkciós mérések lényeges információkat szolgáltatnak a beteg állapotáról, ezért véleményünk szerint ezen vizsgálatok megszüntetése vagy számának csökkentése nem javasolt pandémiás helyzetben sem. Természetesen alapvető fontosságú, hogy a vizsgálatokkal kapcsolatos minden tevékenységet prevenció intézkedések mellett végezzünk, biztosítva az összes lehetséges biztonsági protokoll betartását.

A telemedicina térhódításával a távoli tüdőfunkció-vizsgálat új lehetőségeket nyithat meg annak tekintetében, hogy több vizsgálatot végezzünk el alacsonyabb költséggel és biztonságosabb módon.

5. Következtetések

Vizsgálatunk, amely a legnagyobb, tüdőgyógyászok által végzett asztmás való-élet vizsgálat Közép-Kelet-Európában, demonstrálta, hogy a kontrollált betegek magas arányának elérése nagyobb populáció szintjén továbbra is kihívást jelent, ami számos negatív hatást fejt ki a betegekre, valamint jelentős gazdasági és társadalmi következményekkel jár. A betegek 36%-a érte el a kontrollált állapotot, míg 29.3%-a részleges, 34.7%-a pedig rosszul kontrollált volt. Az asztmakontroll szintje lényegesen nem javul annak bevezetés óta, a folyamatosan fejlődő protokollok és innovatív terápiás lehetőségek ellenére sem. Ráadásul eredményeink azt mutatják, hogy a magasabb kezelési lépcsőkhöz kevert betegeknek kisebb az esélyük a jó kontroll elérésére. Ezért amikor a klinikusok eskálálják az ICS dózist vagy további gyógyszereket adnak hozzá, érdemes más módon is fokozni az erőfeszítéseiket és gyakrabban ellenőrizni ezen betegeket. Vizsgálataink egyértelműen kimutatták, hogy a GINA által azonosított kockázati tényezők szorosan összefüggenek a rossz asztmakontrollal. Ezért rendkívül fontos, hogy a szakorvosi vizitek során az asztmakontroll értékelése mellett a teljes rizikófaktor-spektrumot is felmérjük. Amennyiben minden egyes beteg személyes kockázati spektruma rendelkezésre állna, akkor adekvátan meghatározhatók lennének a szükséges intervenciók és terápiák.

Vizsgálatunk új adattal segíti a klinikusokat annak tekintetében, hogy egy adott rizikófaktor jelenléte esetén várhatóan milyen mértékben lesz a betegnek nem kielégítő kontrollja. A rizikófaktorok közül 5 kockázati tényezőt nagyon komolyan kell venni, mert ezek jelenléte esetén kiemelkedően magas a rossz kontroll aránya:

1. Helytelen inhalációs technika
2. Súlyos exacerbáció a kórtörténetben
3. Túlzott SABA használat
4. Tartósan alacsony FEV1
5. Rossz adherencia

A betegség kontrolljának további javítása érdekében jelentős figyelmet kell fordítani ezen kockázati tényezők feltárására és ezek alapján személyre szabottan menedzselni. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a kockázati tényezőkhöz hasonlóan a társbetegségek is fontos szerepet játszhatnak a rossz kimenetelben. A COPD, IHD, DM, CVD, elhízott és dohányzó betegeknél holisztikus megközelítésre és az érintett szakemberekkel való szoros együttműködésre van szükség.

Az elmúlt három évtizedben sokat tanultunk és jelentős sikereket értünk el az asztmás betegek kezelésében. Ha azonban tovább akarjuk javítani a klinikai kimeneteket, az eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a betegmenedzsmentben stratégiai változásokat kell megfontolni, továbbá jelentős lehetőségeket látunk a digitalizáció és a telemedicinális eszközök proaktív bevezetésében.

Az eredmények alapján az alábbi következtetéseket fogalmaztuk meg az asztmás betegek kezelésének optimalizálására:

1. **Munkaerő optimalizálás:** Hazánkban az érintett szakorvosok a kihívást jelentő és egyszerűen kezelhető eseteket egyaránt kezelik, ami az idő és az erőforrások szuboptimális allokálását jelenti. Érdemes megfontolni, hogy a háziorvosok nagyobb mértékben vegyenek részt a nem problémás (kontrollált és rizikófaktorok nélküli) betegek kezelésében. Ez lehetővé tenné, hogy a háziorvosok jobban megismerjék az asztma kezelését, valamint a terápiás lehetőségeket és a betegek oktatását. A háziorvosok bevonásával a könnyen kontrollálható betegek kezelésébe, a szakorvosoknak több idejük maradna a bonyolultabb, nem kontrollált betegekre, akik gyakoribb, hosszabb és részletesebb viziteket igényelnek.

2. **A kontrollálatlan betegek esetében a kockázati tényezők és a társbetegségek** adatgyűjtésére és strukturált elemzésére van szükség. Ehhez a mindennapi rutinban alkalmazható eszközt szükséges kidolgozni, melyet analóg és digitális formában is elérhetővé kellene tenni.

3. A halálozási kockázat miatt a **SABA felírásokat monitorozni** kell. Ha például a betegnek második SABA-felírás szükséges fontos lenne szakorvoshoz irányítani a beteget. Azt gondoljuk szükséges lenne, hogy további SABA-hoz csak szakorvosi javaslatlathoz juthasson a beteg.

4. A probléma megoldásaként felmerül az ICS/LABA-k mintájára, hogy **SABA terápia kizárólag ICS-el kombinált** formában legyen elérhető.

5. Az **alacsony FEV1-értékű vagy nagy variabilitású betegek** esetében érdemes megfontolni hordozható spirométerrel végzett távoli tüdőfunkciós vizsgálatokat. Ennek bevezetése nagyobb mennyiségű, és gyakrabban felvehető adatot szolgáltatna, ráadásul a betegbiztonság is növekedne.

6. **Az adherencia további javítása a digitalizáció segítségével:** az adherencia részben nyomon követhető EESZT-n keresztül, mivel a gyógyszerfelírásra és kiváltásra vonatkozó információk minden egyes beteg esetében rendelkezésre állnak. Az időbeli eloszlásra, használat gyakoriságára és bevitt dózisra vonatkozó információk viszont nem érhetőek el. A jövőben a digitalizált inhalátorok (telemedicinális platformokba integrálva) pontos adatokat szolgáltathatnak a felhasznált gyógyszer mennyiségéről és annak időbeli eloszlásáról. Érdemes megvizsgálni az ebben rejlő lehetőségeket.

7. **A helyes inhalációs technika arányának növelése** innovatív megoldásokkal. Mára kontraproduktívvá vált az, hogy az inhalációs eszközök rendkívül széles választékban elérhetőek, mert minden eszköz más-más légzési manővert igényel a megfelelő tüdődepozíció eléréséhez. Ennek a problémának a megoldása érdekében kutatócsoportunk egy olyan diagnosztikai és oktatási eszközön dolgozik, amely személyre szabott ajánlásokat ad a tüdődepozíció maximalizálására.

6. Saját publikációk jegyzéke:

A téziseket megalapozó eredeti publikációk összesített IF értéke: **16,047**

A jelölt publikációinak összesített IF értéke: **84,699**

A disszertáció alapjául szolgáló publikációk:

1. **Tomisa Gábor**, Horváth Alpár, Szalai, Zsuzsanna, Müller, Veronika, Tamási Lilla. Prevalence and impact of risk factors for poor asthma outcomes in a large, specialist-managed patient cohort: a real-life study
JOURNAL OF ASTHMA AND ALLERGY 12 pp. 297-307., 11 p. (2019)
Scopus - Pulmonary and Respiratory Medicine SJR indicator: Q1
IF: 3.73
2. **Tomisa Gábor**, Horváth Alpár, Santa, Balázs, Keglevich, András, Tamási, Lilla. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control
ALLERGY, ASTHMA AND CLINICAL IMMUNOLOGY 17:1 Paper: 95, 14 p. (2021)
Scopus - Pulmonary and Respiratory Medicine SJR indicator: Q2
IF: 3.373
3. **Tomisa G**, Horváth A, Farkas Á, Nagy A, Kis E, Tamási L
Real-life measurement of size-fractionated aerosol concentration in a plethysmography box during the COVID-19 pandemic and estimation of the associated viral load
JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION 118 pp. 7-14. (2021)
Scopus - Pulmonary and Respiratory Medicine SJR indicator: Q1
IF: 8.944

A doktori értekezés témájával összefüggő publikációk:

1. **Tomisa Gábor**, Santa Balázs, Horváth Alpár, Németh László, Tamás Balázs, Gálffy Gabriella, Tamási Lilla, Eszes Noémi
Risk of exacerbation and mortality in asthma: a 10-year retrospective financial database analysis of the Hungarian Health Insurance Fund
BMJ OPEN RESPIRATORY RESEARCH 11 : 1 Paper: e002006 , 9 p. (2024)
IF: 4.1
2. **Tomisa G**, Horvath A, Dombai B, Tamasi L
Characteristics of an optimized patient information material for elderly patients with obstructive pulmonary diseases based on patients' and experts' assessment.
MULTIDISCIPLINARY RESPIRATORY MEDICINE 12 : 1 Paper: 6 , 8 p. (2017)

A doktori értekezéstől független publikációk:

1. Sánta B, **Tomisa G**, Horváth A, Balázs T, Németh L, Gálffy G
Severe exacerbations and mortality in COPD patients: A retrospective analysis of the database of the Hungarian National Health Insurance Fund
PULMONOLOGY 29 : 4 pp. 284-291. (2023)

IF: 11.7

2. Farkas Á, Horváth A, Kerekes A, Nagy A, Kugler S, Tamási L, **Tomisa G**
Effect of delayed pMDI actuation on the lung deposition of a fixed-dose combination aerosol drug
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 547 : 1-2 pp. 480-488. (2018)

IF: 4.213

3. Farkas Á, Horváth A, Réti I, Ilyés N, Havadtői B, Kovács T, Sánta B, **Tomisa G**, Czaun P, Gálffy G
Comparative study of the inhalation parameters of COPD patients through NEXThaler® and Ellipta® dry powder inhalers
RESPIRATORY MEDICINE 224 Paper: 107576 , 7 p. (2024)

IF: 4.3

4. Farkas Á, **Tomisa G**, Kugler Sz, Nagy A, Vaskó A, Kis E, Szénási G, Gálffy G, Horváth A
The effect of exhalation before the inhalation of dry powder aerosol drugs on the breathing parameters, emitted doses and aerosol size distributions
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS : X 5 Paper: 100167 , 10 p. (2023)

IF: 4.7

5. Farkas Á, **Tomisa G**, Szénási G, Fűri P, Kugler S, Nagy A, Varga J, Horváth A
The effect of lung emptying before the inhalation of aerosol drugs on drug deposition in the respiratory system
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS : X 6 Paper: 100192 , 7 p. (2023)

IF: 4.7

6. Fekete M, Horvath AP, Santa B, **Tomisa Gábor**, Szollosi G, Varga JT
First booster dose uptake of COVID-19 vaccine and disease-related factors in chronic obstructive pulmonary disease - a cross-sectional survey in Hungary
ANNALS OF PALLIATIVE MEDICINE 12 : 3 pp. 516-528. (2023)

IF: 1.925 (2021)

7. Fekete M, Horvath AZ, Santa B, **Tomisa G**, Szöllősi G, Ungvari Z, Fazekas-Pongor V, Major D, Tarantini S, Varga JT
COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross-sectional study in Hungary
VACCINE 41 : 1 pp. 193-200. (2023)

IF: 5.5

8. Farkas Á, Horváth A, **Tomisa G**, Kovács T, Böcskei RM, Kis E, Varga J

Do we really target the receptors? Deposition and co-deposition of ICS-LABA fixed combination drugs
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 174 Paper: 106186 , 7 p. (2022)

IF: 4.6

9. Keglevich András, Sánta Balázs, Horváth Alpár, Kovács Tamás, **Tomisa Gábor**

Az extrafinom fix hármás inhalációs terápia rövid távú hatása középsúlyos COPD-s betegek kezelésében (RATIONALE vizsgálat interim analízis)
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 75 : 4 pp. 261-268. (2022)

10. Farkas A, **Tomisa Gábor**, Kis Erika, Horvath A

A cigaretta, az elektromos cigaretta és a vízipipa egészségre gyakorolt hatása
= Health effects of cigarettes, electronic cigarettes and waterpipes
ORVOSI HETILAP 162 : 3 pp. 83-90. (2021)

IF: 0.707

11. Jókay Ágnes, Horváth Alpár, Farkas Árpád, **Tomisa Gábor**, Kerekes Attila, Gálffy Gabriella

Okosinhalátorok és légúti számítógépes szimulációk a beteg és az orvos szolgálatában

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 74 : 2 pp. 117-125. (2021)

12. Molnár Dávid, Gálffy Gabriella, Horváth Alpár, **Tomisa Gábor**, Katona Gábor, Hirschberg Andor, Mezei Györgyi, Sultész Monika

Prevalence of Asthma and Its Associating Environmental Factors among 6–12-Year-Old Schoolchildren in a Metropolitan Environment - A Cross-Sectional, Questionnaire-Based Study
INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 18 : 24 Paper: 13403 , 16 p. (2021)

IF: 4.614

13. Farkas Árpád, Horváth Alpár, **Tomisa Gábor**, Gálffy Gabriella

Extrafinom részecskés kettős és hármás kombinációjú fix dózisú inhalációs gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedése

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 73 : 2 pp. 168-174. (2020)

14. Horváth A, Farkas Á, Szipőcs A, **Tomisa G**, Szalai Zs, Gálffy G

Numerical simulation of the effect of inhalation parameters, gender, age and disease severity on the lung deposition of dry powder aerosol drugs emitted by Turbuhaler®, Breezhaler® and Genuair® in COPD patients

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 154 Paper: 105508 , 14 p. (2020)

IF: 4.384

15. Lázár Zsófia, Horváth Alpár, **Tomisa Gábor**, Tamási Lilla, Müller Veronika

Impact of Clinical Factors on Generic and Disease-Specific Quality of Life in COPD and Asthma-COPD Overlap with Exacerbations

PULMONARY MEDICINE 2020 Paper: 6164343 , 9 p. (2020)

16. Bikov A, Horvath A, **Tomisa G**, Bartfai L, Bartfai Z

Changes in the Burden of Comorbidities in Patients with COPD and Asthma-

COPD Overlap According to the GOLD 2017 Recommendations
LUNG 196 : 5 pp. 591-599. (2018)

IF: 2.231

17. Horváth, A ; Balásházy, I ; **Tomisa, Gábor** ; Farkas, Árpád
Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 104 pp. 145-149.

(2017)

IF: 3.466

18. Farkas Á, Jókay Á, Balásházy I, Füri P, Müller V, **Tomisa G**, Horváth A
Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 93 pp. 371-379. (2016)

IF: 3.756

19. Horvath A, Balásházy I, Sárkány Z, **Tomisa G**, Bártfai Z, Farkas Á
Célpontban az optimalizált és egyénre szabott inhalációs terápia
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 69 : 2 pp. 76-86. (2016)

20. Horváth A, Jókay Á, Farkas Á, **Tomisa G**
The characteristics of diagnosis, patient care and education of asthma and COPD patients from the perspective of the actors in the Hungarian healthcare system

JOURNAL OF PUBLIC HEALTH (GERMANY) 24 : 1 pp. 21-29. (2016)

21. Jókay Á, Farkas Á, Füri P, Horváth A, **Tomisa G**, Balásházy I
Computer modeling of airway deposition distribution of Foster® NEXThaler® and Seretide® Diskus® dry powder combination drugs
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 88 pp. 210-218. (2016)

IF: 3.756

22. Juhász Erzsébet, Kovács Tamás, Horváth Alpár, **Tomisa Gábor**, Brugós László, Szilasi Mária

A COPD kezelési stratégiájának célkitűzései

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 69 : 6 pp. 366-376. (2016)

23. Kontz K, **Tomisa G**, Szénási G, Farkas Á, Jókay Á, Horváth A
Asztmás és COPD-s betegek ellátásának jellemzői a magyar egészségügyben.
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 69 : 4 pp. 243-251. (2016)

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Tamási Lilla professzor asszonynak értékes útmutatásaiért, folyamatos támogatásáért és éleslátó visszajelzéseiért. Szakértelmének, bátorításának és mentorálásának nagy szerepe volt a kutatás irányának kialakításában és az elért eredményekben.

Köszönetemet szeretném kifejezni azon nagyszerű embereknek, akik inspiráltak az út során: Müller Veronika, Kontz Katalin, Szalai Zsuzsanna, Böcskei Csaba, Losonczy György, Mucsi János és Varga János.

Külön köszönet illeti Farkas Árpádot, Horváth Alpárt, Hosszu Zoltánt, Keglevich Andrást, Kovács Tamást, Sánta Balázst és Szeredi Ákost, akikkel évek óta együtt kutatunk és publikálunk, valamint igen hálás vagyok mindazoknak, akik a kutatások háttérmunkáiban részt vettek és segítettek.

A tudományos együttműködés mellett kialakuló kiváló emberi kapcsolatok még élvezetesebbé és értékesebbé tették ezt az időszakot.

Mérhetetlenül hálás vagyok azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik részt vettek ezekben a vizsgálatokban, és a betegeknek, akiknek a részvételi hajlandósága alapvető fontosságú volt a kutatás megvalósításában.

Természetesen a családom türelme, bátorítása, és ami a legfontosabb, hogy időt biztosított a kutatás folytatására, elengedhetetlen volt a célom eléréséhez.

Ezt a disszertációt mindazoknak ajánlom, akik inspiráltak és támogattak ezen a nemes úton. Köszönöm.