

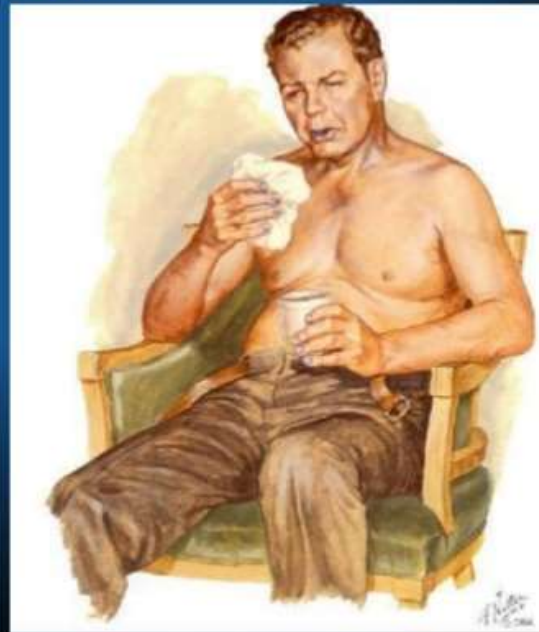
Újdonságok a COPD ellátásában



COPD Phenotypes



Pink Puffer



Blue Bloater

Dornhorst AC, *Lancet* 1955

Balikó Zoltán
2019.október 12.
Pécs

Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD

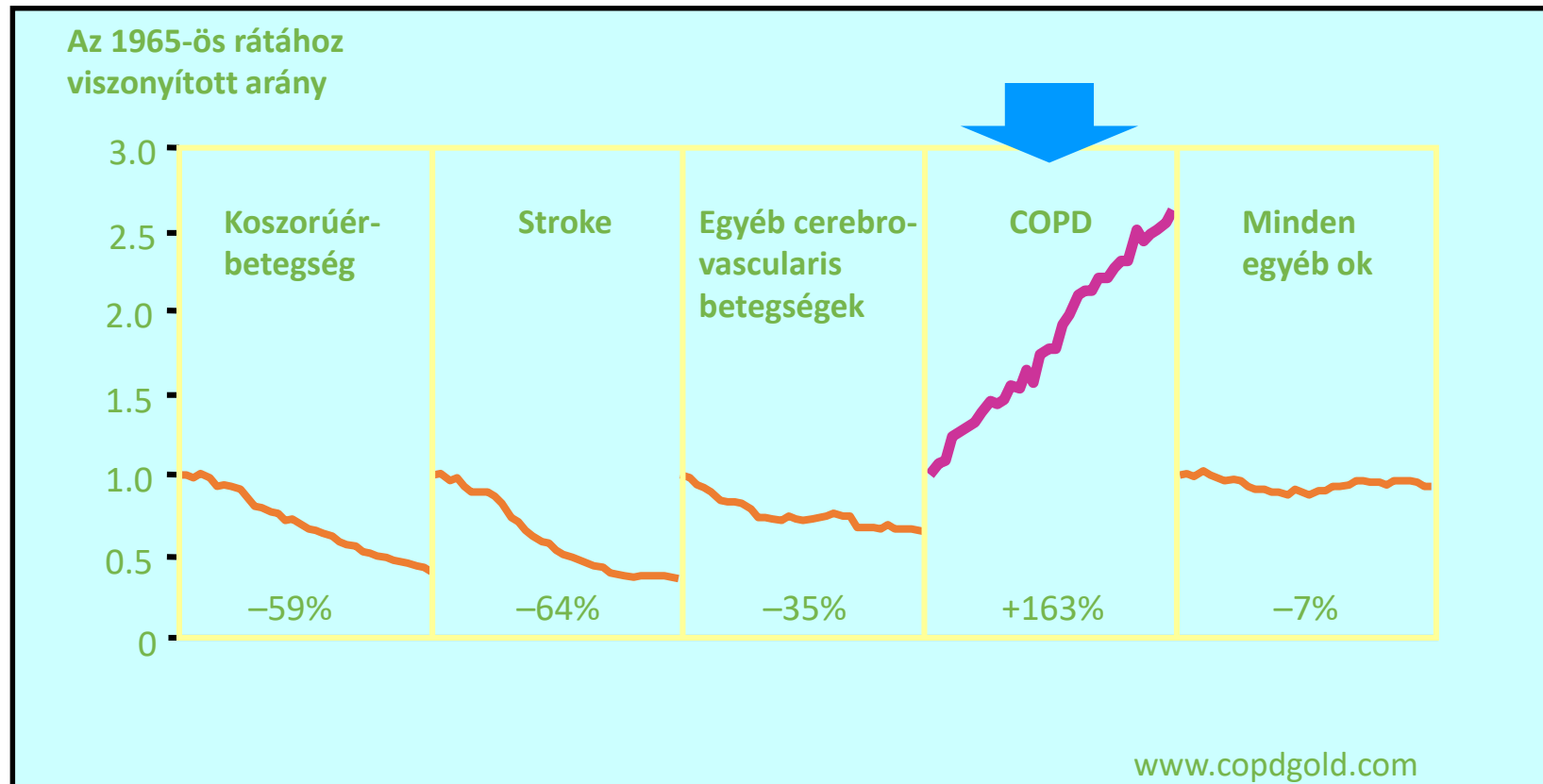
A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egy megelőzhető és kezelhető népbetegség, melyet perzisztáló és általában progresszív bronchialis obstrukció jellemez.

A légúti áramlási ellenállás-fokozódás a tüdő – szövetkárosító gázok és részecskék inhalációjának hatására kialakuló – kórosan emelkedett gyulladásos reakciójának következménye.

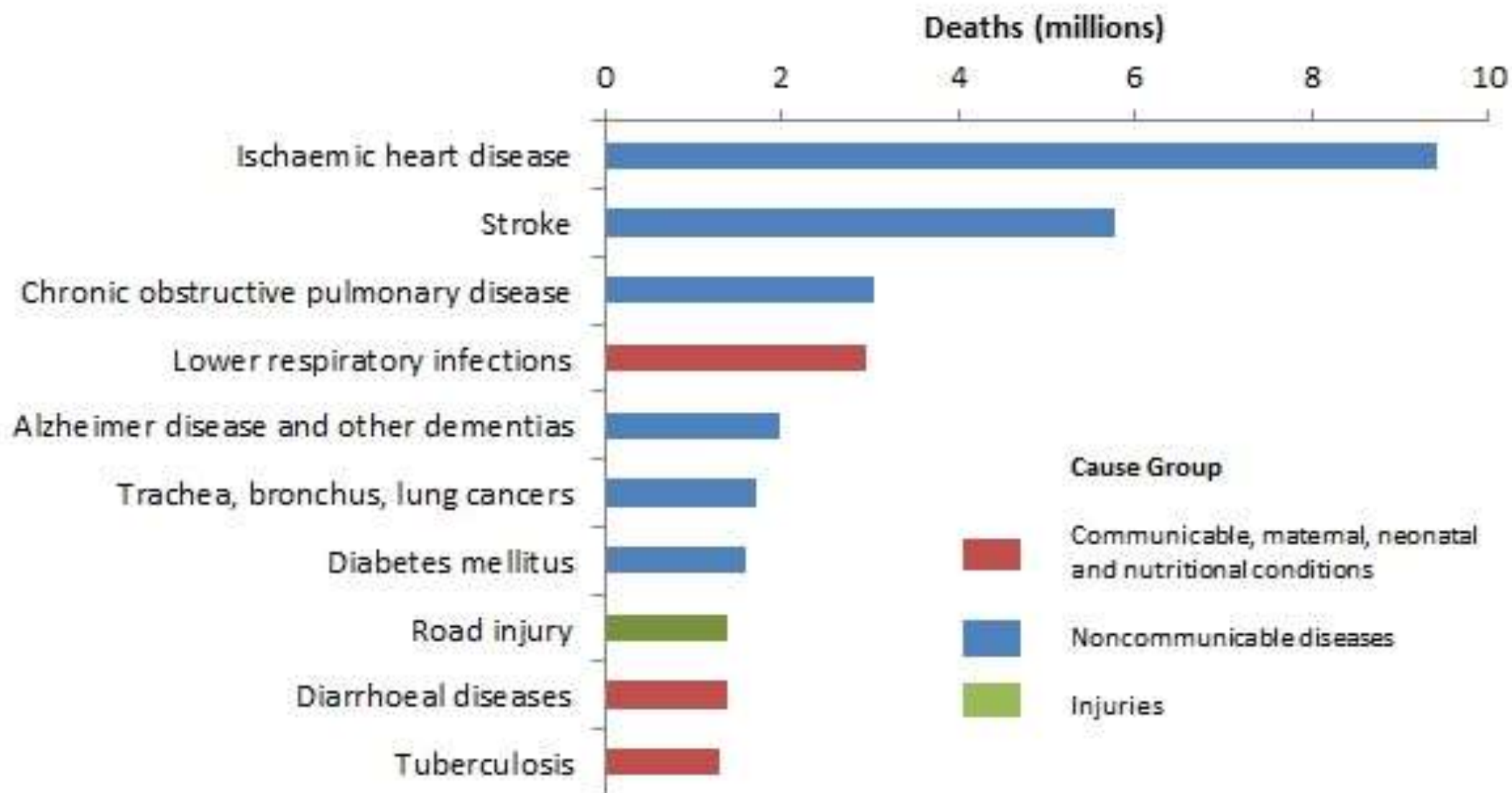
Akut exacerbációk és társbetegségek növelik a betegség morbiditását és mortalitását.

A COPD GLOBÁLIS JELENTŐSÉGE

- Világszerte nagy morbiditású és mortalitású betegség.
- Hazánkban ~ 500.000 beteg
- A COPD halálozása növekszik (2020-ra várhatóan a 3. leggyakoribb halálok a világon)



Top 10 global causes of deaths, 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.



The top 10 causes of death

24 May 2018

Of the 56.9 million deaths worldwide in 2016, more than half (54%) were due to the top 10 causes. Ischaemic heart disease and stroke are the world's biggest killers, accounting for a combined 15.2 million deaths in 2016. These diseases have remained the leading causes of death globally in the last 15 years.

Chronic obstructive pulmonary disease claimed 3.0 million lives in 2016, while lung cancer (along with trachea and bronchus cancers) caused 1.7 million deaths. Diabetes killed 1.6 million people in 2016, up from less than 1 million in 2000. Deaths due to dementias more than doubled between 2000 and 2016, making it the 5th leading cause of global deaths in 2016 compared to 14th in 2000.

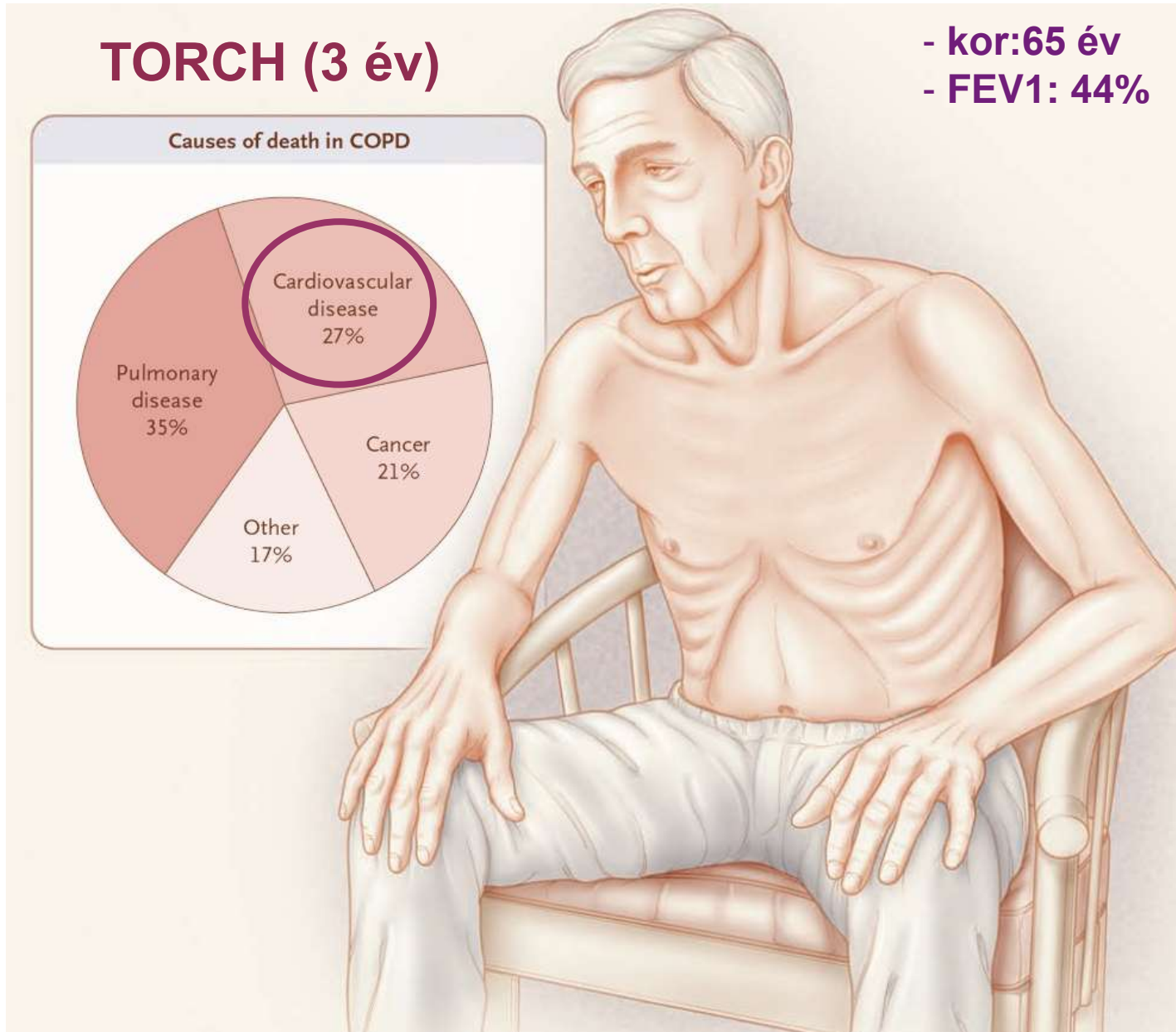
Lower respiratory infections remained the most deadly communicable disease, causing 3.0 million deaths worldwide in 2016. The death rate from diarrhoeal diseases decreased by almost 1 million between 2000 and 2016, but still caused 1.4 million deaths in 2016. Similarly, the number of tuberculosis deaths decreased during the same period, but is still among the top 10 causes with a death toll of 1.3 million. HIV/AIDS is no longer among the world's top 10 causes of death, having killed 1.0 million people in 2016 compared with 1.5 million in 2000.

[العربية](#)[中文](#)[Français](#)[Русский](#)[Español](#)

Related

- [Causes of death](#)
- [Mortality and global health estimates](#)

COPD – meghatározó halálokok



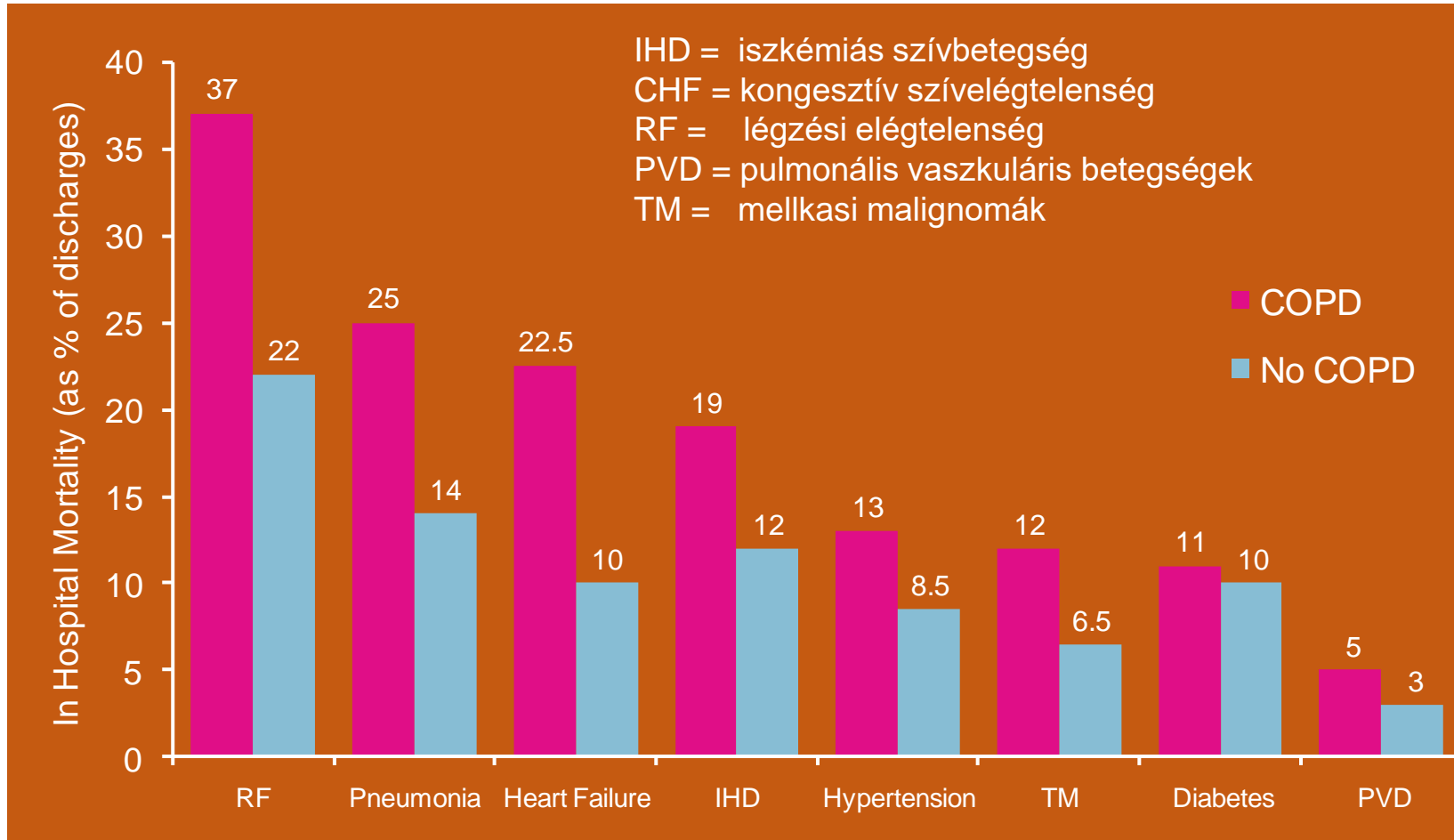
Calverley, NEJM 2007

Lung Health Study

- kor: 50 év
- FEV1: 79%
- CV mort: 25%

Anthonisen,
AJRCCM 2002

COPD esetén magasabb a komorbiditások halálózása



A komorbiditások osztályozása COPD-ben

- 1. Légúti:** asthma, pneumonia, pulmonaris embolia, pulmonaris hypertónia, idiopathiás pulmonaris fibrózis, obstructiv alvási apnoea
- 2. Kardiovaszkuláris:** ischaemiás szívbetegség, AMI, arrhythmia, congestiv szívelégtelenség, stroke, hypertónia.
- 3. Metabolikus:** metabolikus szindróma, diabetes, hypertónia, dyslipidaemia, osteoporosis, és vázizom dysfunkció.
- 4. Malignitás:** tüdőrák, nyelőcsőrák és emlőrák.
- 5. Pszichiátria:** depresszió, anxietás és álmatlanság.
- 6. Különböző:** vese elégtelenség , GERD/pepticus fekély betegség és erectilis dysfunkció stb.

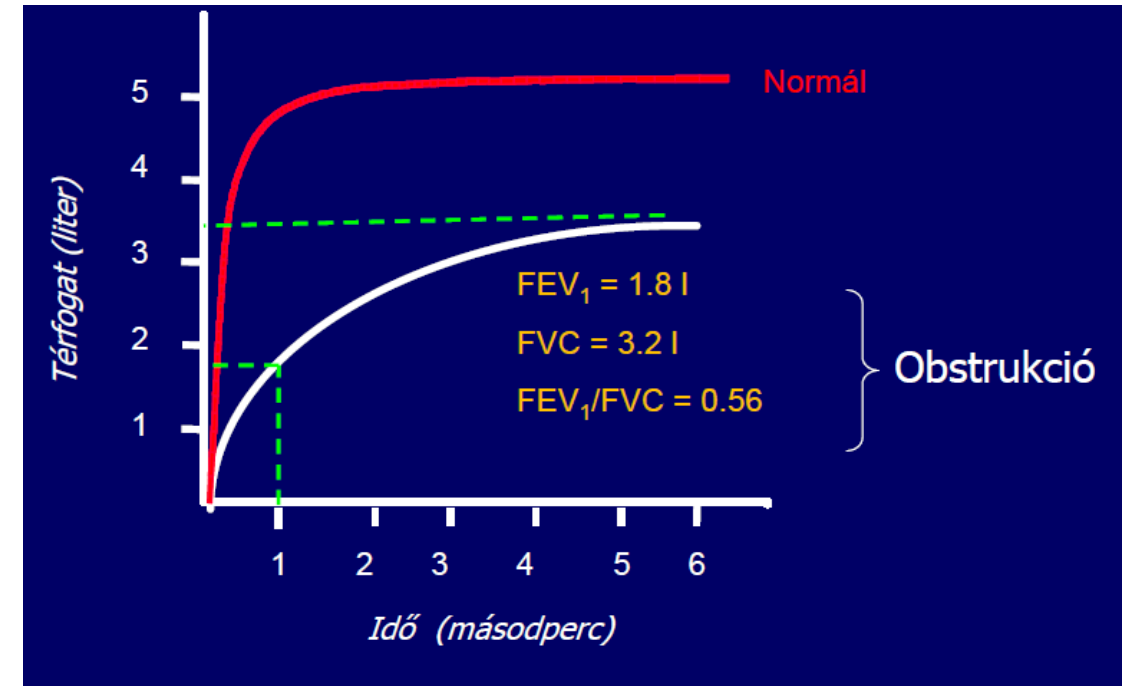
COPD gyulladás kardiovaszkuláris megbetegedéshez vezethet

Minden 10%-os FEV1 csökkenés

4%-al emeli az összmortalitást

28%-al a CV mortalitást

20%-al a nem fatális AMI előfordulását



**COPD FÜGGETLEN RIZIKÓFAKTORA A
CV MORBIDITÁSNAK ÉS
MORTALITÁSNAK**

A csökkent FEV₁ független rizikója a pitvafibrillációnak.

FEV₁ 60-80% között esetén 1.8x nagyobb gyakorisággal fordult elő a pitvarfibrilláció.

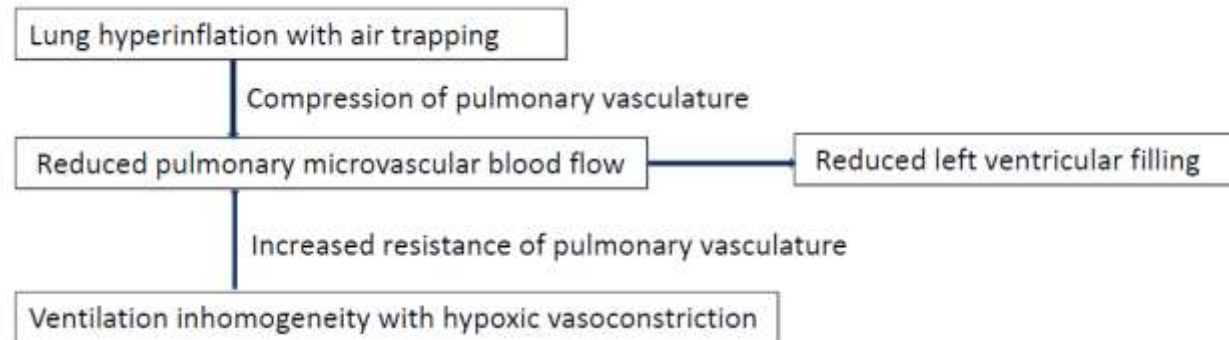
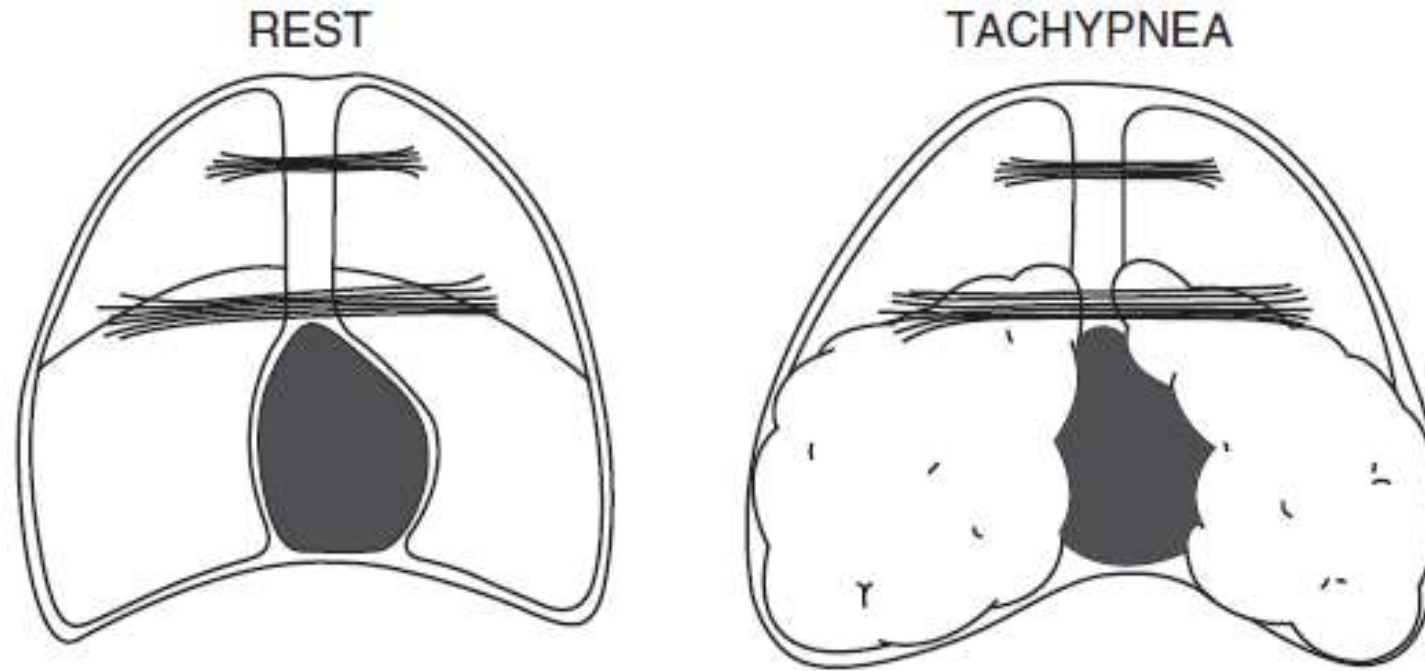
Hyperinfláció COPD-ben

- A COPD-s betegeknek a hiperinfláció a légzésfunkció fő jellemzője' .
- A hiperinfláció COPD esetén fokozott mortalitással jár², és a szívműködés kóros megváltozásával hozták összefüggésbe.^{3,4}
- Bár a hörgőtágító kezelés ismerten jótékony hatást gyakorol a hiperinflációra⁵, nem világos, hogy a hiperinfláció csökkenése pozitívan befolyásolja-e a szívműködést.

¹Casanova C et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:591–597. ²Martinez F J et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173:1326–1334. ³Barr RG et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. New Engl J Med. 2010;362:217–227. ⁴Watz H et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. Chest. 2010;138:32–38. ⁵Beeh K-M et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. Respir Med. 2014;108:584–592

A hiperinfláció anatómiai és funkcionális következménye COPD-ben

Butler, Am Rev Respir Dis 1988
Watz, AJRCCM 2019



A hiperinfláció a mortalitás független kockázati tényezője

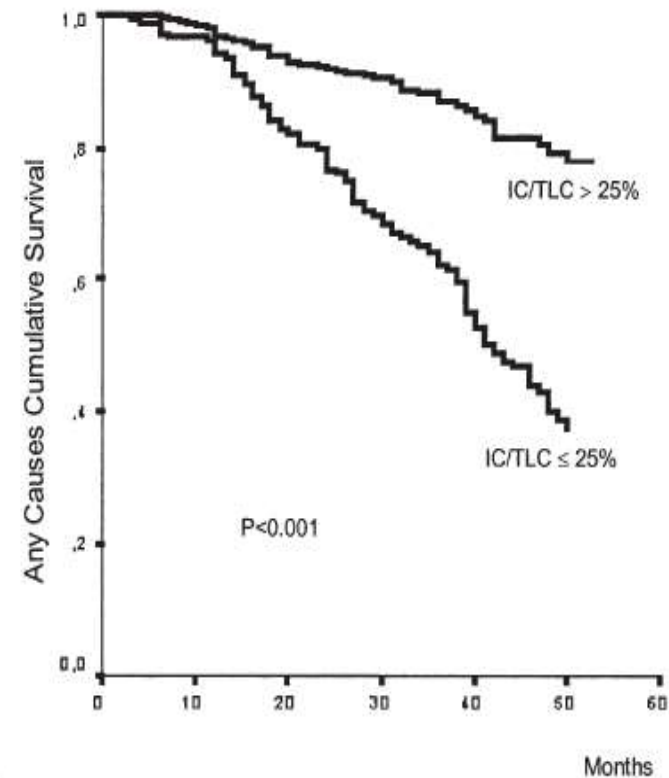
Casanova AJRCCM 2005

689 COPD-s beteg

GOLD szerinti megoszlása:

I	2%
II	28%
III	45%
IV	25%

42% IC/TLC \leq 25%

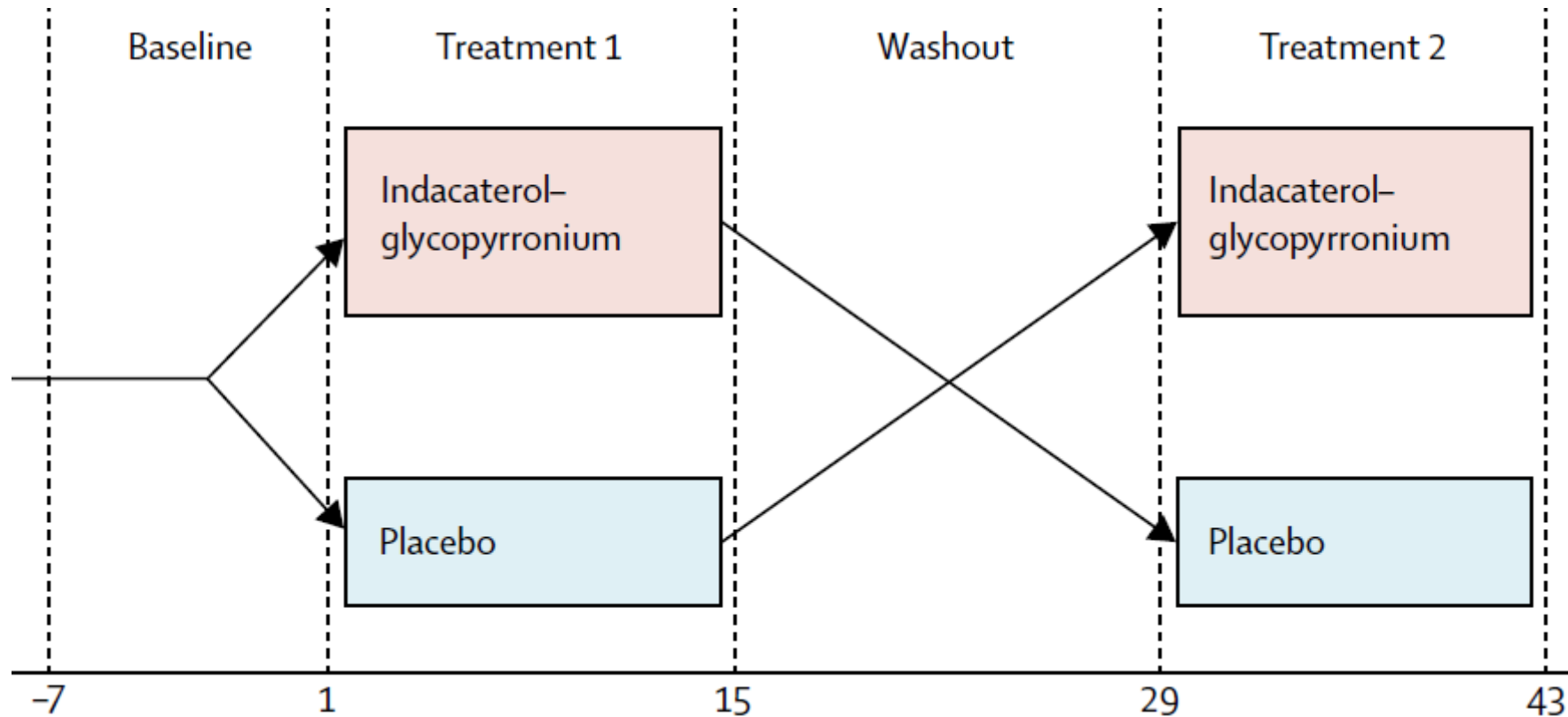


A hatékony COPD kezelés hatása a kardiovaszkuláris komorbiditásra - a CLAIM study tanulságai

A hiperinfláció csökkentésének hatása a CV funkcióra – a CLAIM vizsgálat

Hohlfeld, Lancet Respir Med 2018

62 COPD, FEV1<80%, RV > 135%



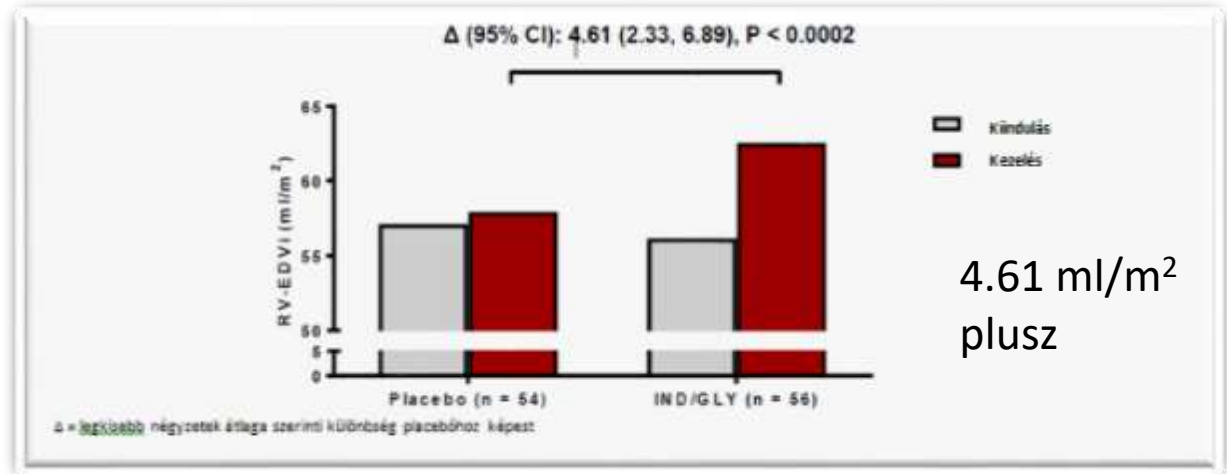
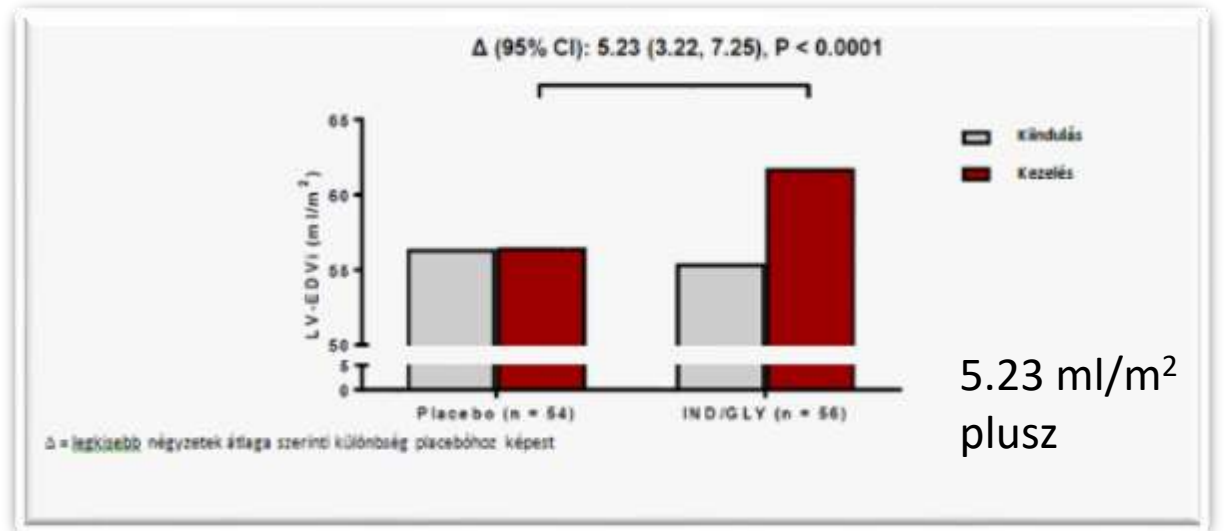
Társbetegségek a CLAIM vizsgálatban

Hohlfeld, Lancet Respir Med 2018

Relevant medical history

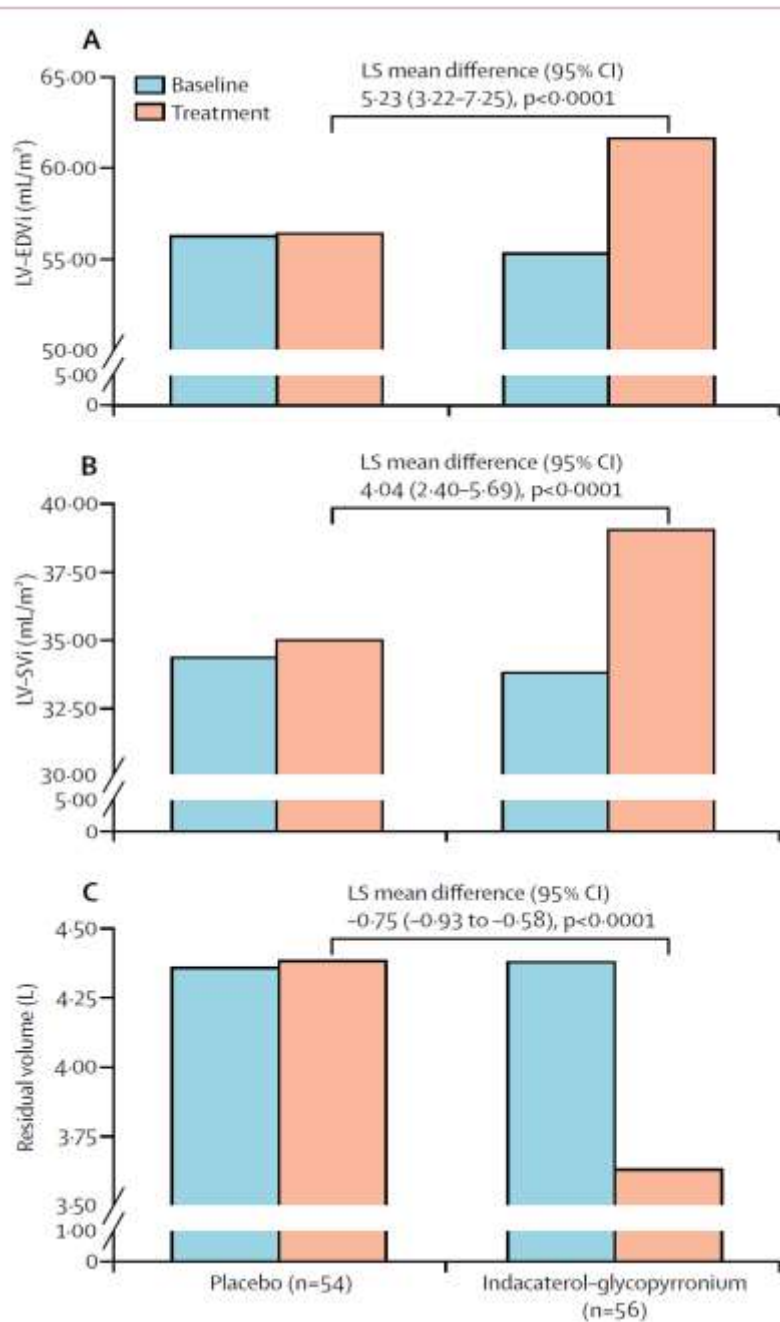
Coronary artery disease	5/60 (8%)
History of myocardial infarction	4/60 (7%)
History of coronary revascularisation	4/60 (7%)
Hypertension	29/60 (48%)
Hyperlipidaemia	17/60 (28%)
Diabetes mellitus	2/60 (3%)

**IND/GLY hatására
javul a
kardiális funkció
és
csökkent a
hiperinfláció (a)**



IND/GLY hatására javul a kardiális funkció és csökkent a hiperinfláció (No different in heart rate)

SVI: systolés volumen
index



LVEDV 5.23 ml/m²
plusz

LVSVi 4.04 ml/m²
plusz

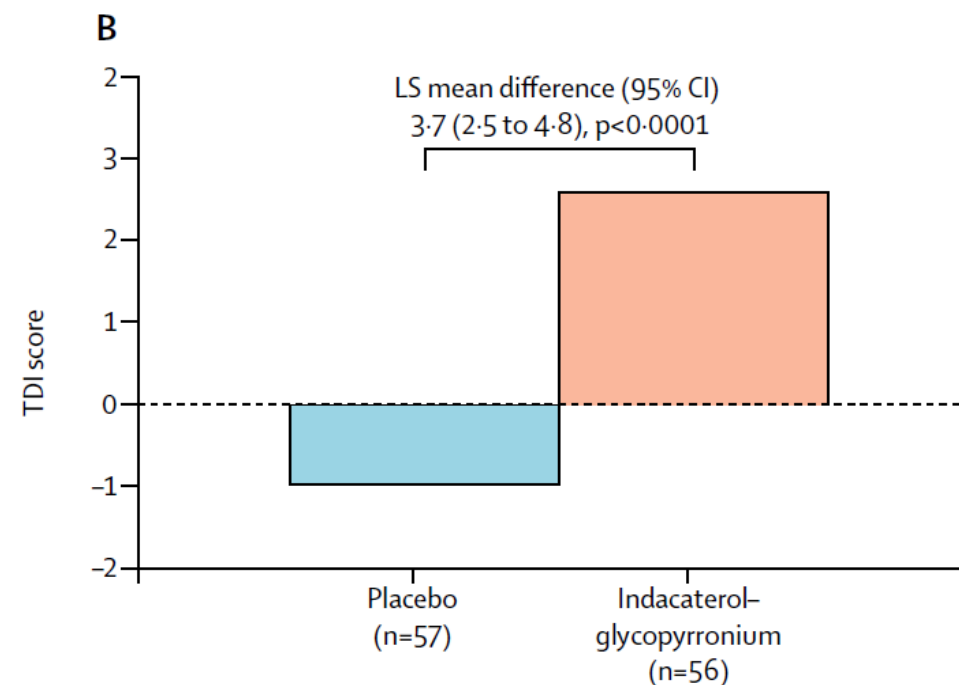
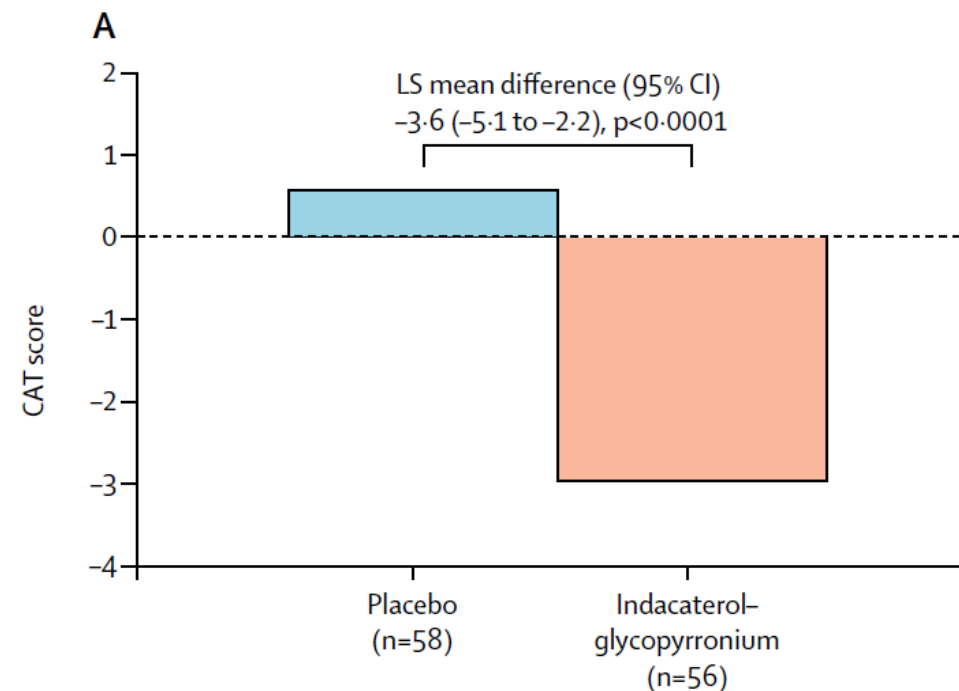
RV 0.75 l minusz

Az RV-EDVI és a dyspnoe közötti kapcsolat

Az RV-EDVI (jobb kamrai végdiasztolés térfogat index) egy SD csökkenése (11 ml/m^2) a dyspnoe kockázatának 12%-os növekedésével járt.

**Az IND/GLY
terápia mellett
észlelt
funkcióváltozást
az életminőség
és a tünetek
jelentős javulása
kísérte**

Hohlfeld, Lancet Respir Med 2018

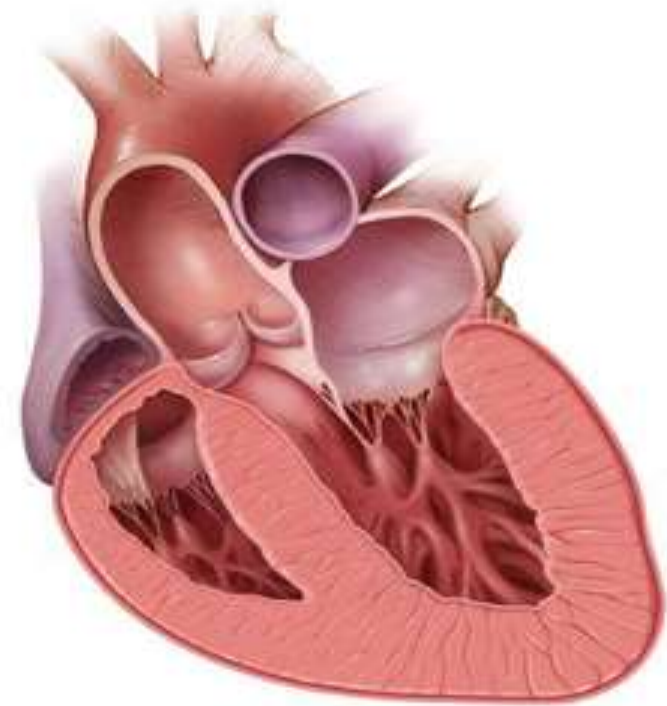


CLAIM vizsgálat megállapításai

IND/GLY növeli:

- **LV-EDVI**
- **RV-EDVI**
- **LV-SVI**
- **RV-SVI**

= ↑ Kardiális kimenetel



A CLAIM vizsgálat megállapításainak potenciális klinikai relevanciája

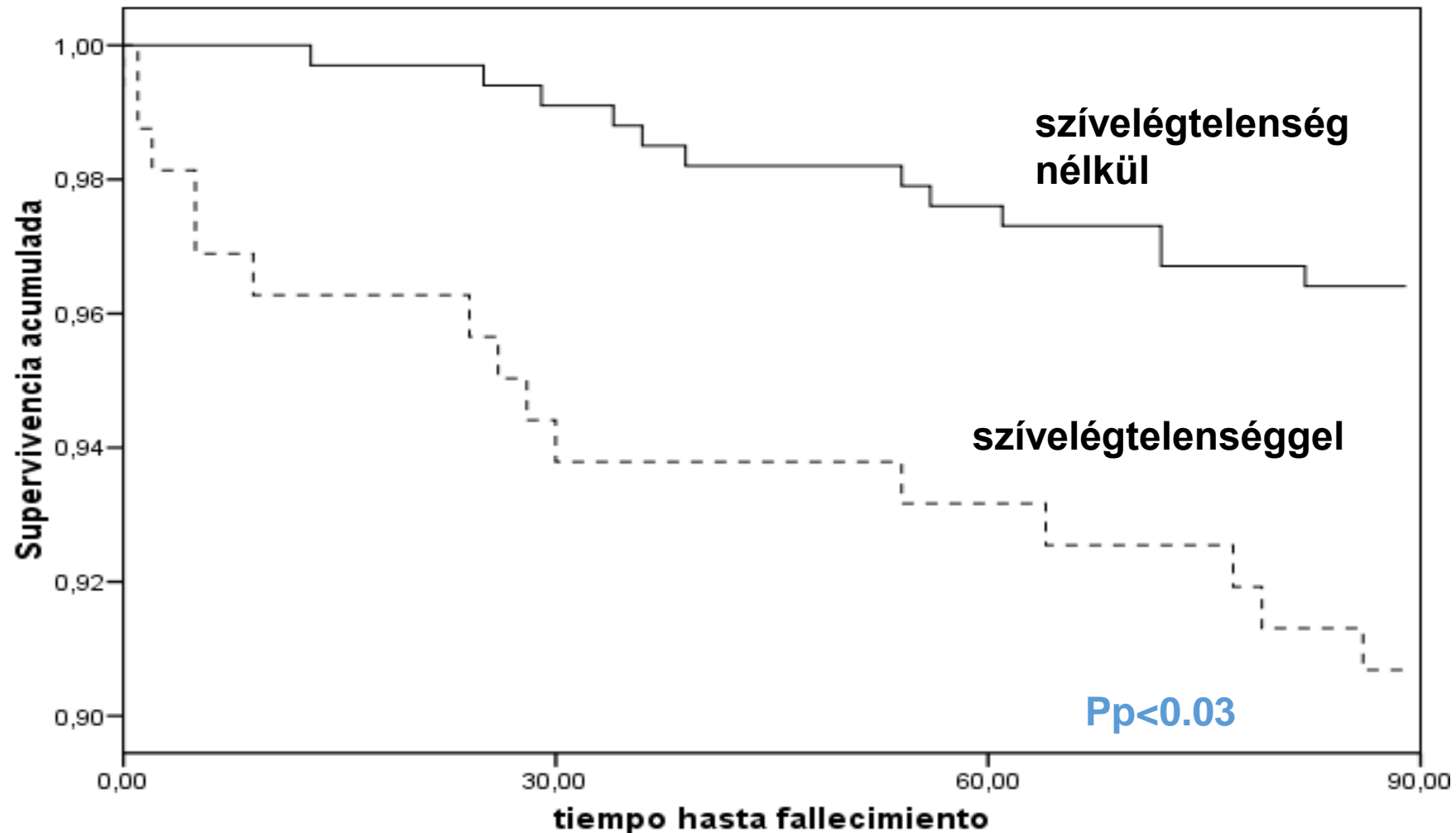
Ha a kardiális funkció javulása tartós, az teoretikusan a következő változásokhoz vezethet:

- **csökken a nehézlégzés**
- **növekszik a terhelhetőség**
- **csökken a fáradás**
- **csökken a hospitalizáció rizikója**
- **csökken a mortalitás rizikója**

CLAIM study: összefoglaló

- Már enyhe COPD-ben is a hiperinfláció károsítja a szív telődését (preload).
- A hörgőtágítók a légúti csapda csökkentésével a bal szívfél végdiasztolés volumenét növelve pozitívan befolyásolják a szív működését.
- A maximális hörgőtágítás elérése (lehetőség szerint kettős hörgőtágítók alkalmazásával) a funkcionális javulás mellett a dyspnoéra (TDI) és az életminőségre (CAT) is kedvezően hat.
- A kardiopulmonális interakciók figyelembe vétele hatásosabb kezelést eredményezhet COPD-ben.

A COPD akut exacerbáció prognózisa szívelégtelenség esetén



Östergötland megyei adatbázis

(Svédország)

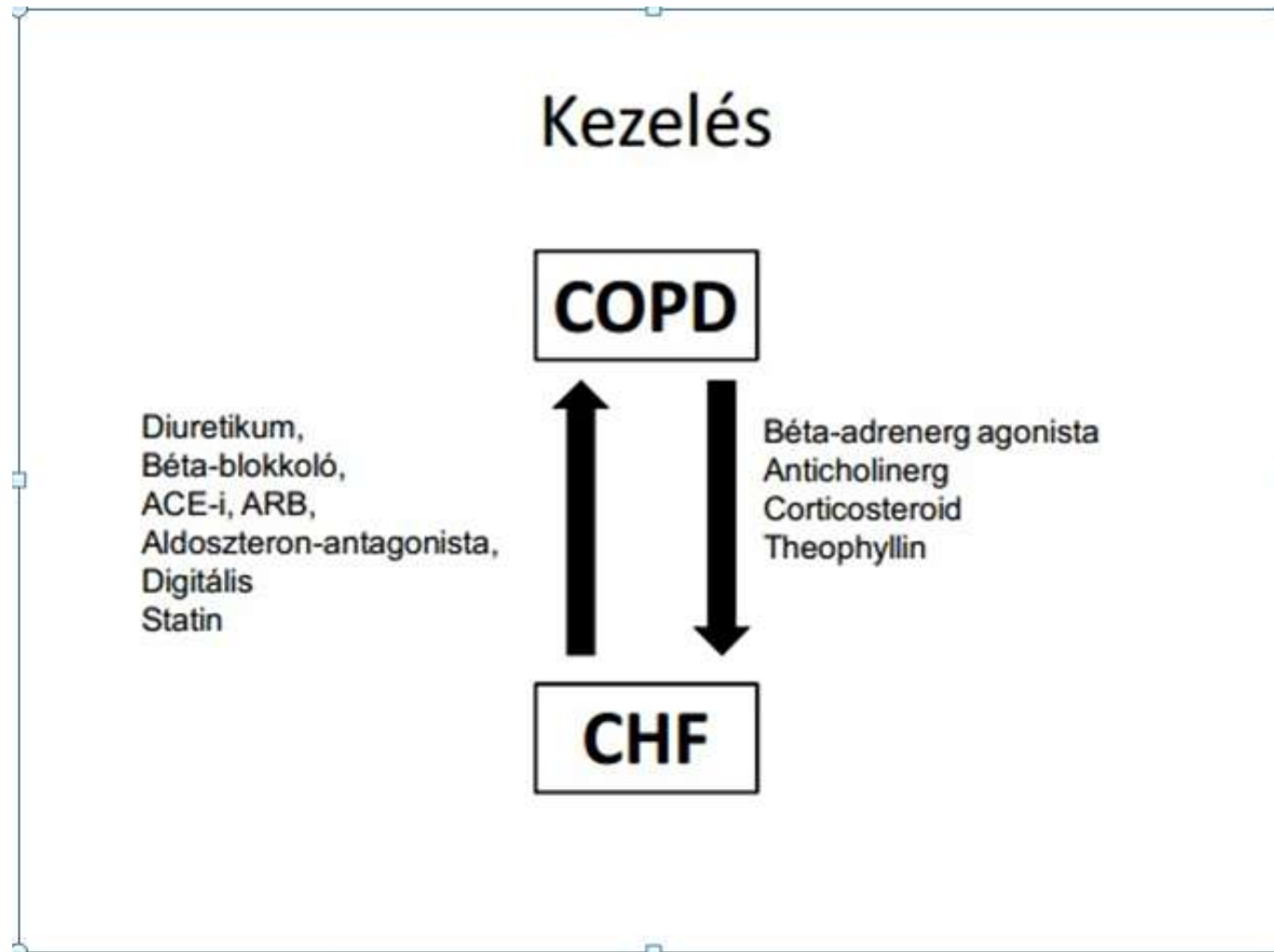
- COPD a lakosság 7.6 %-ban
- HF COPD-ben 4.5x gyakoribb
- > 65 éves COPD-ben fel nem ismert HF 20%
- Östergötland megye
- $\Sigma = 462$ efő
- adatbázis – BNO kód keresés



HF COPD-ben

- HF előfordulása COPD-ben 5,3% - 24,4%
 - HF definíció heterogén a cikkekben
 - echo, RNV, klinikum, kód
- Gyakoribb hospitalizációk
- Pontos HF diagnózis nehéz
 - echo: 10-35%-ban limitált
 - rtg: hyperinfláció miatt szívnagyság és pulm. vasc. felismerése limitált
 - spirometria: HF-ben „ál”-obstrukció
 - FEV1 nem jó a COPD súlyosságára HF mellett
 - BNP COPD-ben is magas

Szívelégtelenség és COPD kezelése

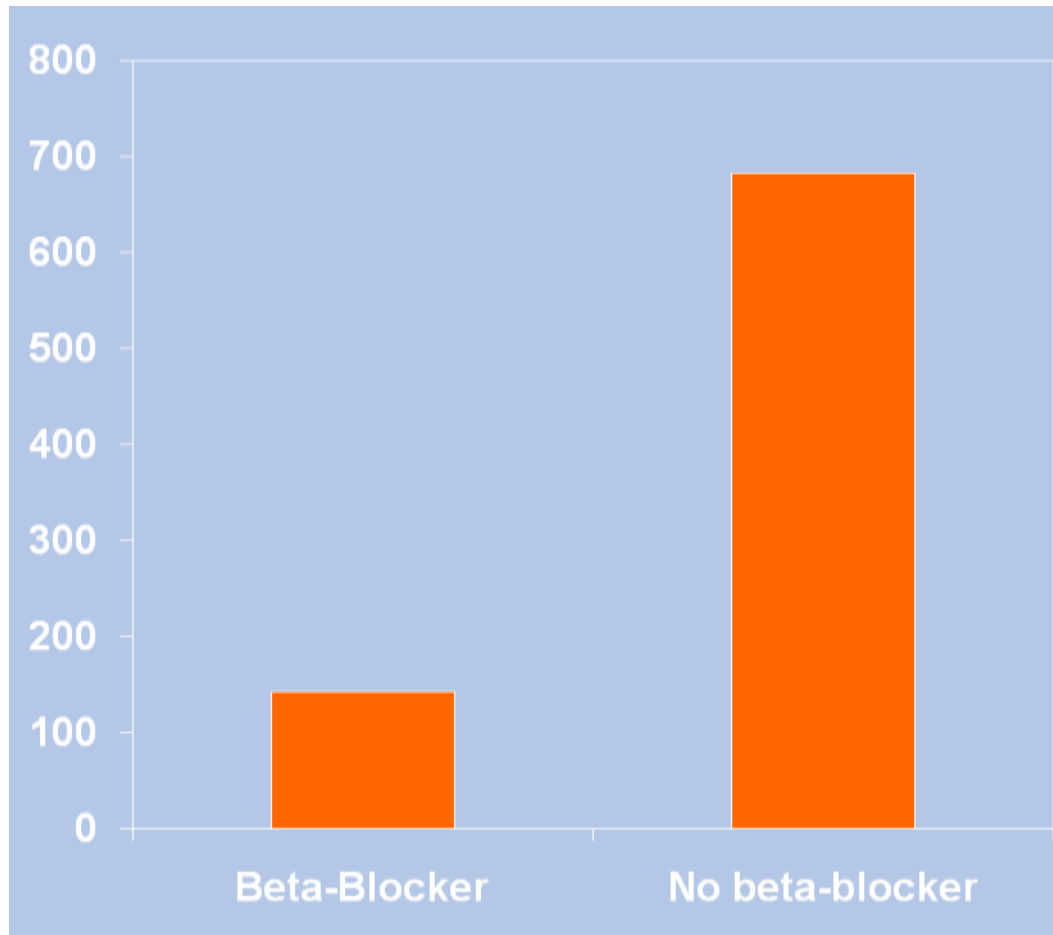


Az inhalációs béta2 agonisták biztonságossága CVD-ben

COPD II-IV stádiumban az inhalációs hosszú hatású béta2 agonista kezelés hatékony és biztonságos kezelés önmagában, vagy antikolinerg szerrel vagy ICS-sel kombinációban.

Koronária betegség, szívelégtelenség vagy ritmuszavar társulása esetén alkalmazása fokozott ellenőrzés mellett történjen.

Béta blokkolók mellett a COPD hospitalizáció utáni mortalitása csökken



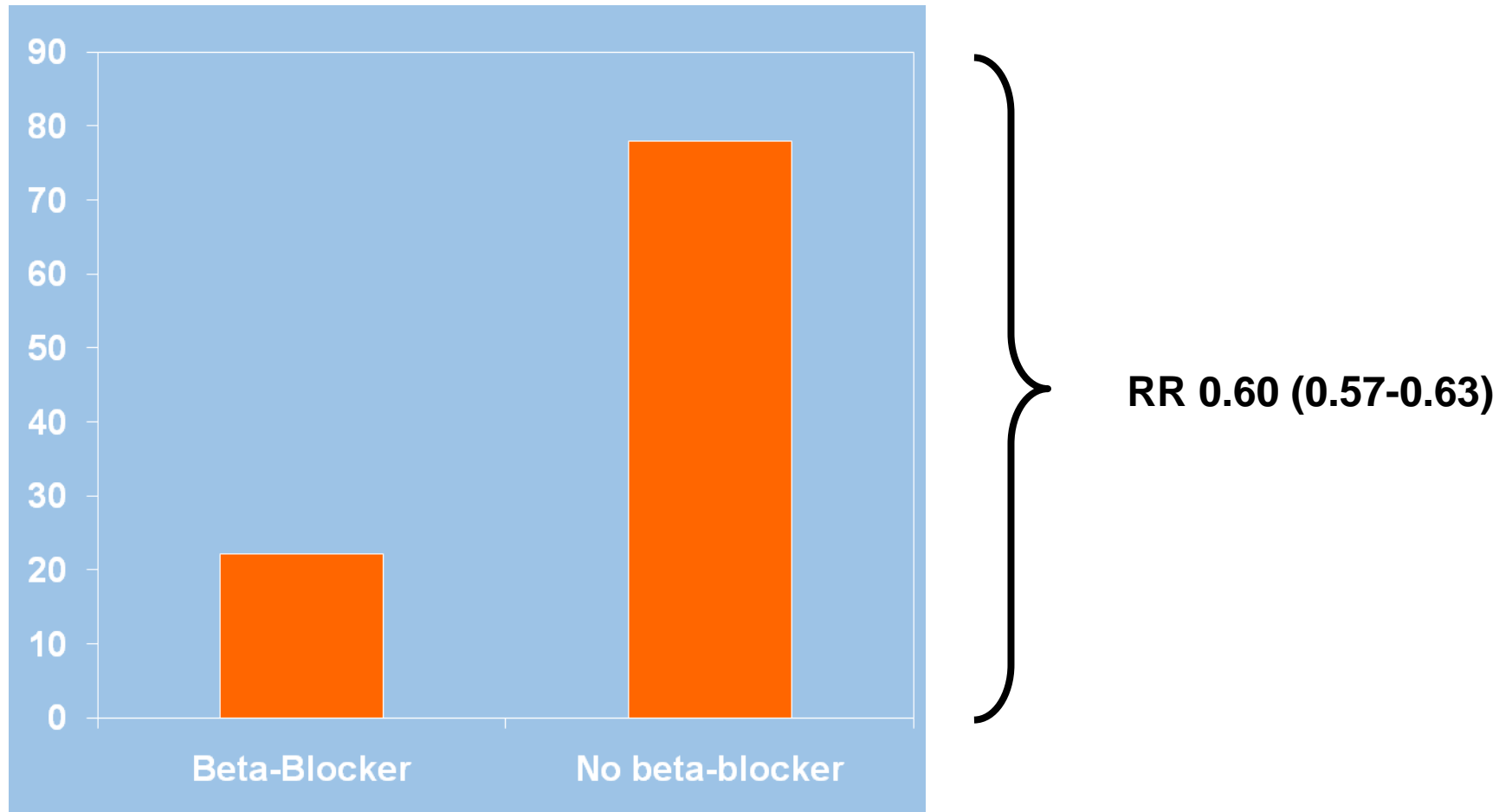
Dransfield MT et al: *Thorax* 2008; 63: 301-5



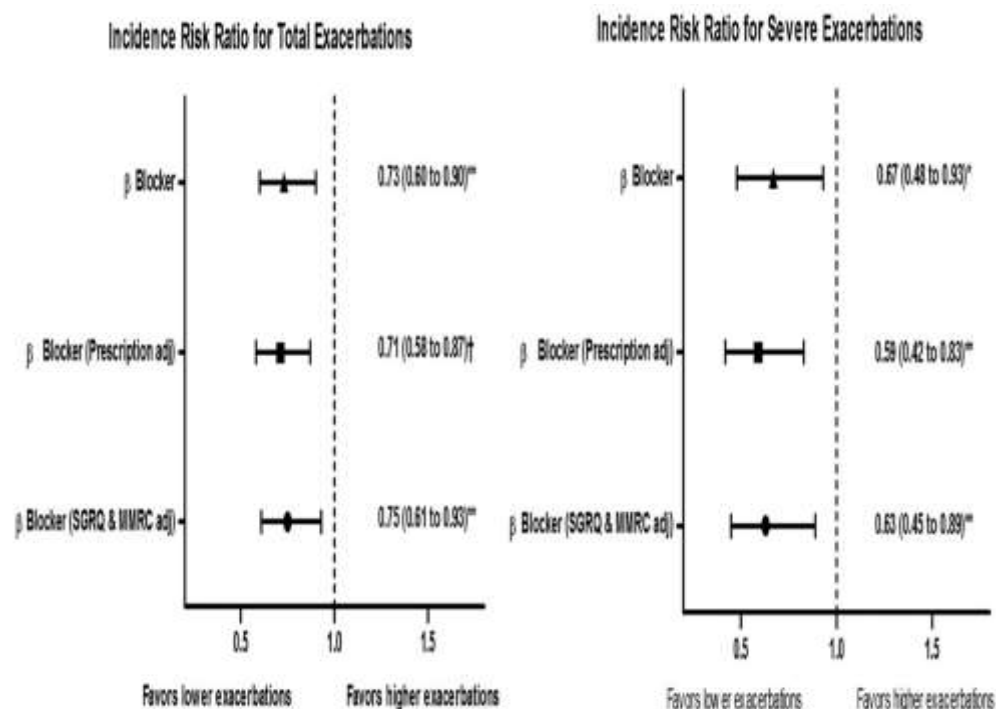
OR 0.39 (0.14-0.99)

Nem csak a CV komorbiditásokra hat, hanem a COPD kórlefolysára is (csökken az exacerbáció). Rutten Fh et al. *Arch Intern Med* 2010;170:880-887

Béta blokkolók mellett COPD-ben MI után csökken a mortalitás



Eredmények: exacerbációk

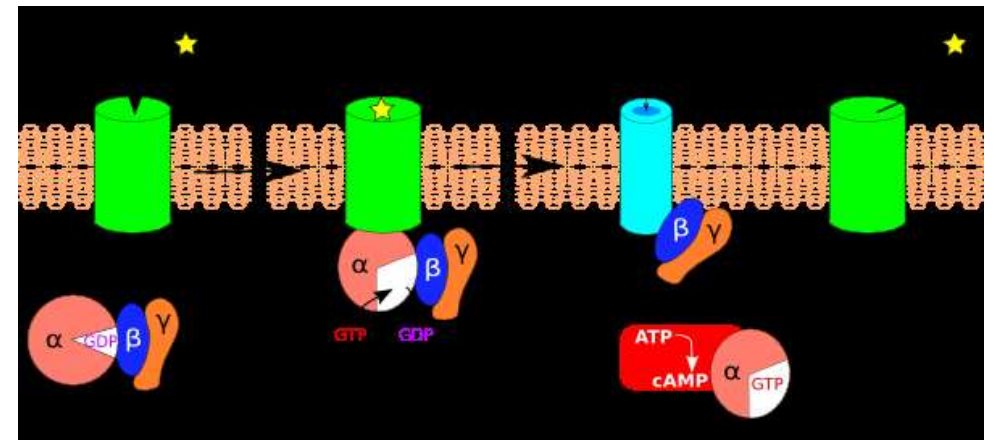


Prescription adj, adjusted for propensity to prescribe β -blockers based on demographics, coronary artery disease, congestive heart failure and severity of airflow obstruction; SGRQ and MMRC adj, adjusted for propensity to prescribe β -blockers based on demographics, coronary artery disease, congestive heart failure and severity of airflow obstruction, as well as respiratory quality of life using SGRQ and dyspnoea per MMRC score.

**p<0.01; †p<0.001.

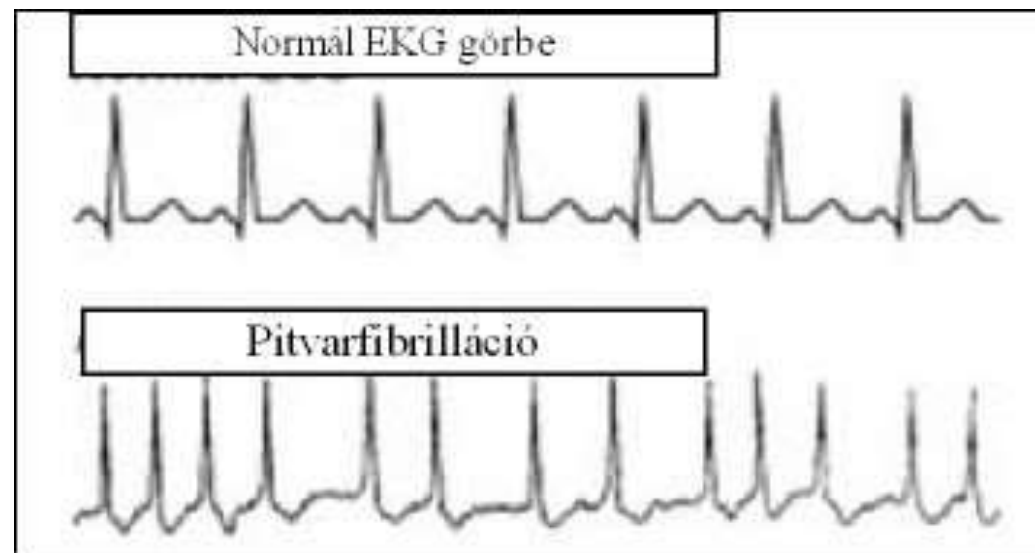
2919 beteg hosszú távú után követése során (medián 2,1 év, 0,2 – 4,2 év). IRR a β -blokkoló használat mellett szignifikánsan alacsonyabb volt az összes exacerbáció tekintetében (IRR 0.73, 95% CI 0.60 - 0.90; p=0.003) és a súlyos exacerbációk esetén (IRR 0.67, 95% CI 0.48 - 0.93; p=0.016). (IRR=incident risk ratio)

Hosszú távú β -blokkoló alkalmazás kísérletekben a pulmonaris β -adrenoreceptor denzitás 7-8-szoros növekedését mutatta, s ez a β receptor-szám növekedés a hörgőszűkület következményes csökkenésével járt együtt.



Béta2 receptor

A szelektív béta blokkolók, így a nebivolol adása nem csak szívinfarktus után és bal szív fél elégtelenségben elengedhetetlen, hanem a ritmuszavarok, a COPD-ben gyakoribb pitvarfibrilláció esetében is.



Következtetések

COPD-ben keressük a CV társbetegségeket
(az exacerbáció tünetei elfedik a ritmuszavart, szívelégtelenséget)

AMI rizikó

Kardiovaszkuláris betegség észlelése esetén gondoljunk COPD – re
(aluldiagnosztizált)

Kezeljük az alapbetegséget (COPD)



Mérsékelt vagy súlyos
exacerbáció előzmény

GOLD 2019: Kezdő terápia A csoport

≥ 2 akut exacerbáció
≥ 1 hospitalizáció AE miatt

C csoport

LAMA

D csoport kb. 30%

LAMA+LABA* vagy LABA+ICS**

* ha nagyon tünetes, CAT > 20

** ha eo > 300/μl

0 vagy 1 kórházi fel-
vételt nem igénylő AE

A csoport

egy hörgőtágító

B csoport kb. 70%

egy hosszú hatású hörgőtágító
LAMA vagy LABA

mMRC 0-1, CAT < 10

TÜNETEK

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

„A” csoport

- ▶ Kezdő terápiaként egy rövid-vagy hosszú-hatású hörgőtágító javasolt a panaszok csökkentésére.
- ▶ Gyógyszercsoport változtatható, ha szükséges.

GOLD 2019: Kezdő terápia B csoport

Mérsékelt vagy súlyos
exacerbáció előzmény

≥ 2 akut exacerbáció
≥ 1 hospitalizáció AE
miatt

C csoport

LAMA

D csoport kb. 30%

LAMA+LABA* vagy LABA+ICS

* ha nagyon tünetes, CAT > 20

** ha eo > 300/μl

0 vagy 1 kórházi fel-
vételt nem igénylő AE

A csoport

egy hörgőtágító

B csoport kb. 70%

egy hosszú hatású hörgőtágító

LAMA vagy LABA

„B” csoport

► Kezdő terápia: mono LAMA vagy LABA (SAMA vagy SABA nem javasolt).

► Gyógyszercsoport változtatható, ha szükséges.

► Súlyos panaszok/dyspnoe esetében a kezdő terápiaként LAMA/LABA is szóba jön

mMRC 0-1, CAT < 10

TÜNETEK

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

Mérsékelt vagy súlyos
exacerbáció előzmény

GOLD 2019: Kezdő terápia C csoport

C csoport

LAMA

≥ 2 akut exacerbáció
≥ 1 hospitalizáció AE
miatt

D csoport kb. 30%

LAMA+LABA* vagy LABA+ICS

* ha nagyon tünetes, CAT > 20

** ha eo > 300/μl

A csoport

egy hörgőtágító

0 vagy 1 kórházi fel-
vételt nem igénylő AE

B csoport kb. 70%

egy hosszú hatású hörgőtágító
LAMA vagy LABA

mMRC 0-1, CAT < 10

TÜNETEK

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

„C” csoport

► Kezelés hosszú-hatású hörgőtágító indításával ajánlott. LAMA hatékonyabb az exacerbációs gyakoriság csökkentésében, mint a LABA, ezért a kezdő terápiában LAMA javasolt.

GOLD 2019: Kezdő terápia D csoport

Mérsékelt vagy súlyos
exacerbáció előzmény

≥ 2 akut exacerbáció
≥ 1 hospitalizáció AE
miatt

C csoport

LAMA

0 vagy 1 kórházi fel-
vételt nem igénylő AE

A csoport

egy hörgőtágító

D csoport , kb. 30%

LAMA+LABA* vagy LABA+ICS

* ha nagyon tünetes, CAT > 20

** ha eo > 300/μl

B csoport kb. 70%

egy hosszú hatású hörgőtágító
LAMA vagy LABA

mMRC 0-1, CAT < 10

TÜNETEK

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

„D” csoport

► Általában a kezelés mono LAMA indításával ajánlott.

➤ Sok panasszal rendelkező betegekben (CAT>20) a LABA/LAMA kedvezőbb lehet a mono LAMA-hoz képest.

➤ Az exacerbációs gyakoriság csökkentése szempontjából a LABA/LAMA-nak az előnye a mono LAMA-hoz képest nem egyértelmű (így a kezdő terápia megválasztásában a panaszoknak van meghatározó szerepe).

Mérsékelt vagy súlyos
exacerbáció előzmény

GOLD 2019: Kezdő terápia D csoport

≥ 2 akut exacerbáció
≥ 1 hospitalizáció AE
miatt

C csoport

LAMA

D csoport , kb. 30%

LAMA+LABA* vagy LABA+ICS

* ha nagyon tünetes, CAT > 20

** ha eo > 300/μl

0 vagy 1 kórházi fel
vételt nem igénylő AE

A csoport

egy hörgőtágító

B csoport kb. 70%

egy hosszú hatású hörgőtágító
LAMA vagy LABA

„D”csoport (folytatás)

mMRC 0-1, CAT < 10

TÜNETEK

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

► ICS/LABA kezdő terápia ajánlott, ha

- kórelőzményben asztma is szerepel vagy
- vér eosinophil granulocyta >300 /μL.

► Mivel az ICS a pneumónia kialakulásának kockázatát kismértékben emeli, ICS/LABA kezdő terápia csak megfelelő kockázat/haszon mérlegelés után ajánlott.

DYSPNOE

- ▶ LAMA vagy LABA monoterápián lévő betegeknel perzisztáló nehézlégzés/terhelési intolerancia mellett váltás javasolt LABA/LAMA-ra. Ha a terápiás válasz nem megfelelő, visszalépés a monoterápiára vagy új komponens választása javasolt.
- ▶ ICS/LABA terápián lévő betegnel perzisztáló nehézlégzés/terhelési intolerancia mellett
 - ▶ váltás ICS/LABA/LAMA-ra *vagy*
 - ▶ váltás LABA/LAMA-ra.
- ▶ LABA/LAMA-ra való váltás javasolt akkor is, ha az (i) ICS adása nem volt megalapozott; (ii) az ICS-ra kapott terápiás válasz nem volt megfelelő, vagy (iii) ICS mellékhatásokra van gyanú.

EXACERBÁCIÓ

- ▶ LAMA vagy LABA monoterápián lévő betegeknel perzisztáló exacerbációk mellett váltás javasolt
 - ▶ LABA/LAMA-ra *vagy*
 - ▶ ICS/LABA-ra.
Megjegyzés: ICS/LABA-ra való váltás akkor javasolt, ha
 - ▶ anamnézisben asthma is szerepel *vagy*
 - ▶ vér Eos >300 sejt/ μ L *vagy*
 - ▶ vér Eos >100 sejt/ μ L, de az exacerbációk gyakorisága ≥ 2 /év vagy legalább egy súlyos (hospitációt igénylő) exacerbáció volt a megelőző évben.
- ▶ LABA/LAMA terápián lévő betegeknel perzisztáló exacerbációk mellett váltás javasolt a vér Eos függvényében:
 - ▶ vér Eos >100 sejt/ μ L → ICS/LABA/LAMA.
 - ▶ vér Eos <100 sejt/ μ L → roflumilast vagy tartós azithromycin.
- ▶ ICS/LABA terápián lévő betegeknel perzisztáló exacerbációk mellett váltás javasolt ICS/LABA/LAMA-ra (ha ez nem válik be, akkor visszalépés LABA/LAMA-ra).
- ▶ ICS/LABA/LAMA terápián lévő betegeknel perzisztáló exacerbációk mellett roflumilast vagy tartós azithromycin terápia javasolt. Az ICS elvonás is mérlegelendő (ha vér Eos >300 sejt/ μ L, akkor az exacerbációs kockázat emelkedhet, ami szorosabb monitorozást igényel).

