

# Asztma bronchiale

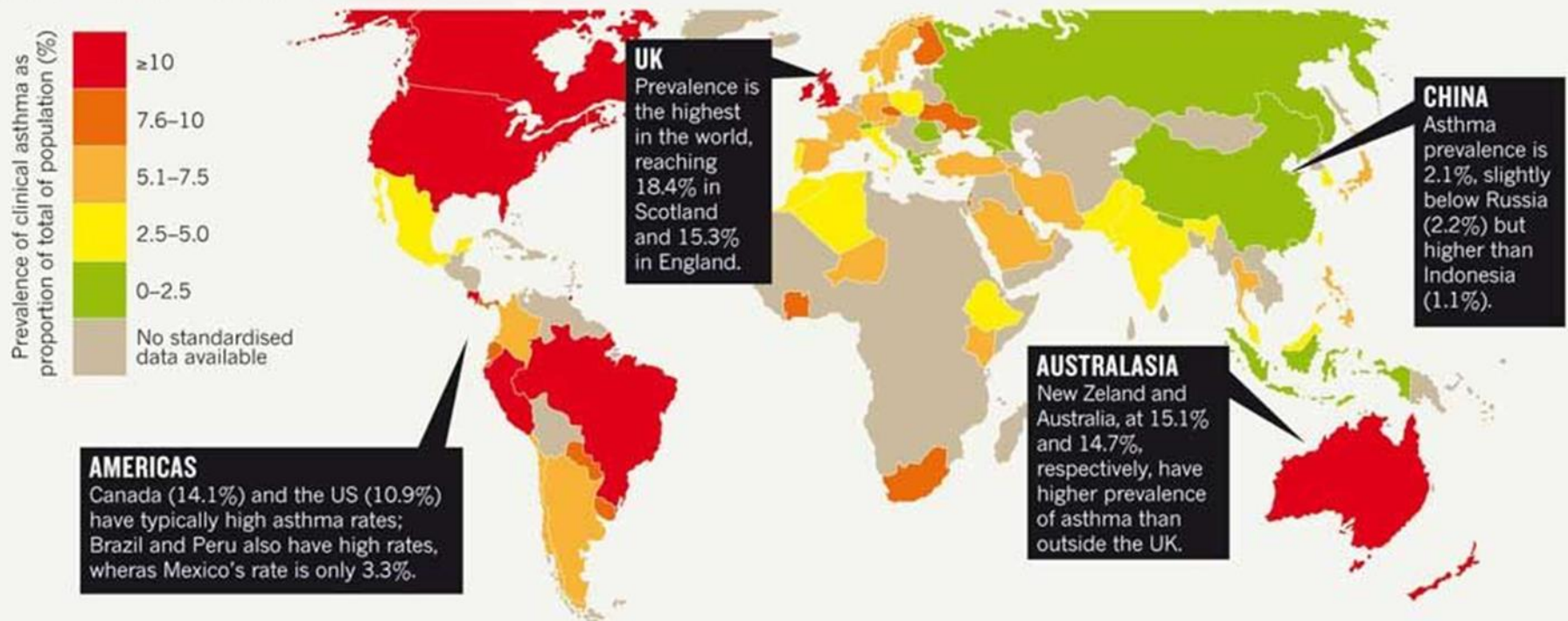
Dr. Soós Szilvia PhD

PTE I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pulmonológiai Tanszék

# ASTHMA AROUND THE WORLD

Global studies confirm an association with westernized lifestyles



- Global Initiative for Asthma (**GINA**)
- National Asthma Education and Prevention Program (**NAEPP**)
- British Thoracic Society (**BTS**)

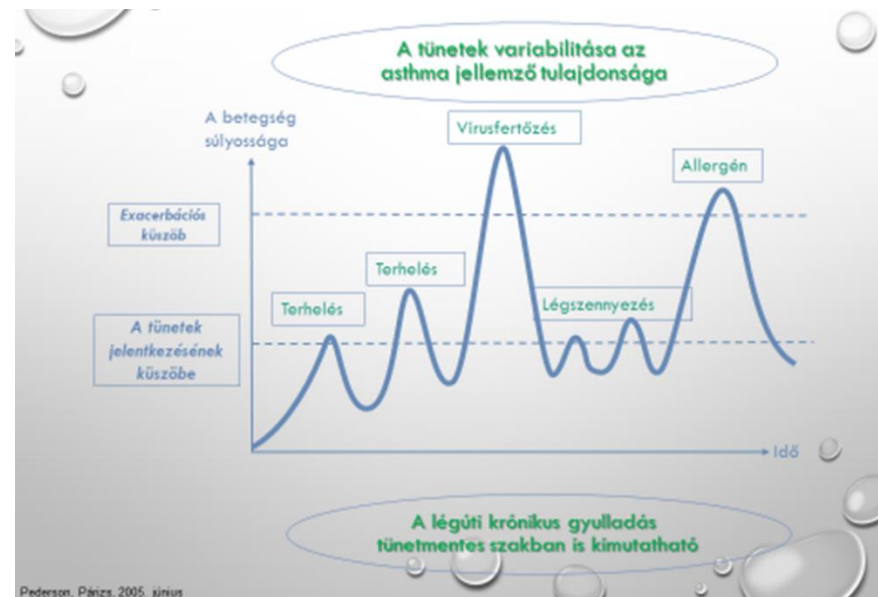


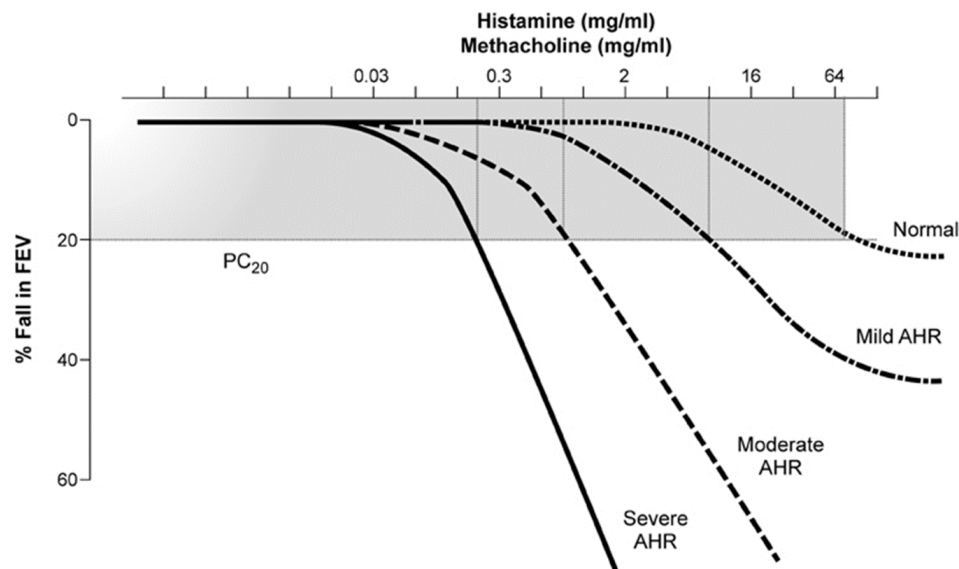
Global Initiative  
for Asthma (1995-  
folyamatos up to date)

334 millió ember  
érintett világszerte  
2025-re további 100  
millióval számolnak

- **GINA:** "Az asthma a légutak **krónikus gyulladásos** betegsége, amelynek kialakulásában számos gyulladásos sejt és sejtproduktum szerepet játszik. A gyulladás és következményes **légúti hiperreaktivitás** eredményeként visszatérően lépnek fel **sípoló légzéssel, dyspnoéval, mellkasi feszüléssel, köhögéssel** járó epizódok, főként éjszaka vagy kora reggel. A tünetek kiterjedt, változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, ami **spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására legtöbbször reverzibilis**".

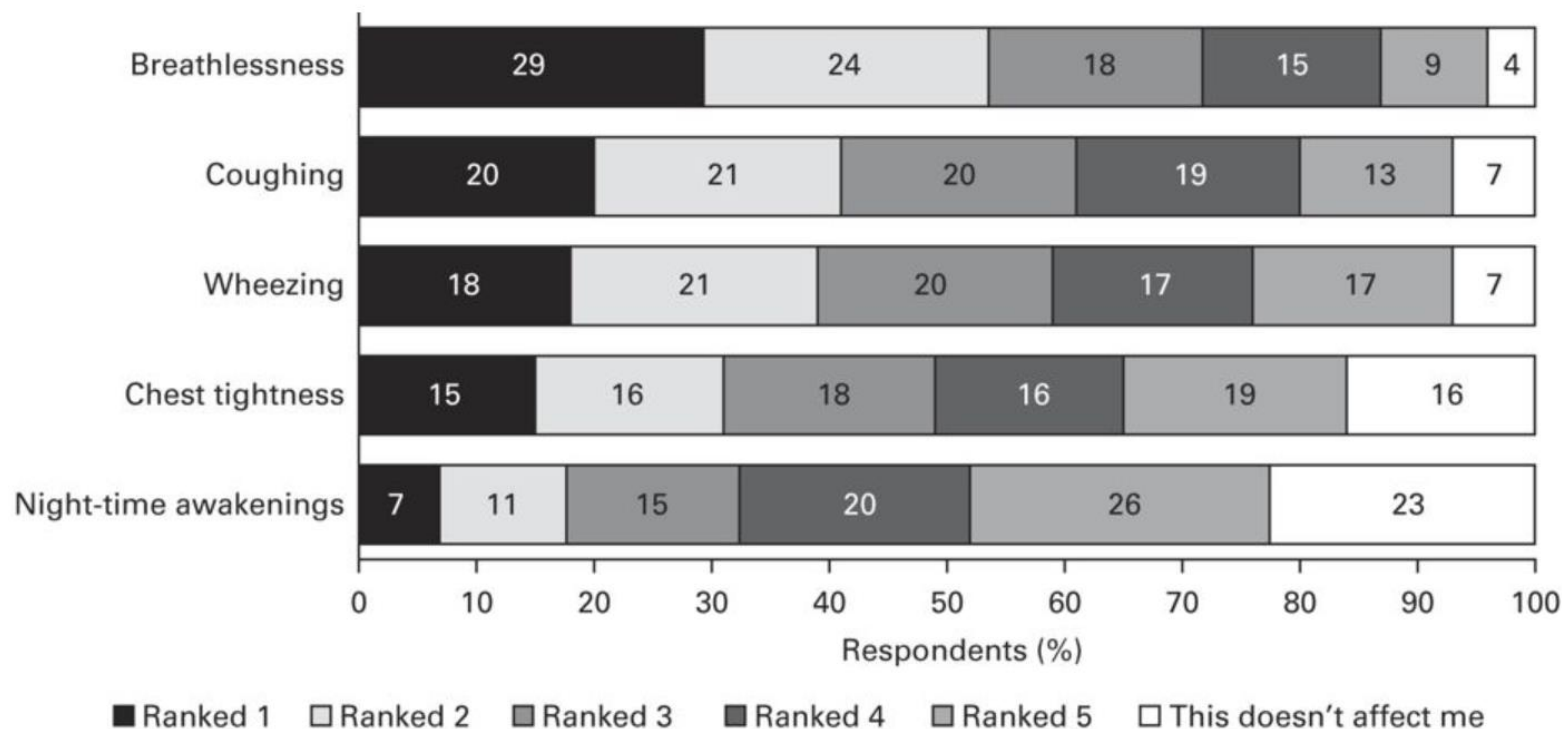
- Asztma szindróma





Clinical Features that...	
Increase the Probability of Asthma	Lower the Probability of Asthma
<ul style="list-style-type: none"> <li>• More than one of the common asthma respiratory symptoms (see Figure 1), particularly if symptoms are: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ worse at night or in the early morning</li> <li>◦ in response to exercise, allergens, irritants (including work-related), viral infections and cold air</li> <li>◦ varying over time and in intensity</li> <li>◦ worse after taking aspirin or beta blockers</li> </ul> </li> <li>• History of atopic disorder</li> <li>• Family history of atopic disorder and/or asthma</li> <li>• Wheeze heard on auscultation</li> <li>• Otherwise unexplained low forced expiratory volume in 1 second (<math>FEV_1</math>) or peak expiratory flow (PEF)</li> <li>• Childhood asthma diagnosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prominent dizziness, light-headedness, peripheral tingling</li> <li>• Chronic productive cough in the absence of wheeze or breathlessness</li> <li>• Repeatedly normal physical examination of chest when symptomatic</li> <li>• Voice disturbance</li> <li>• Symptoms with colds only</li> <li>• Significant smoking history (i.e., &gt; 20 pack-years)</li> <li>• Cardiac disease</li> <li>• Normal PEF or spirometry when symptomatic</li> <li>• No response to a trial of asthma therapy</li> <li>• Clinical features pointing to alternative diagnosis</li> </ul>

## 8000 beteg válasza alapján – REALISE survey

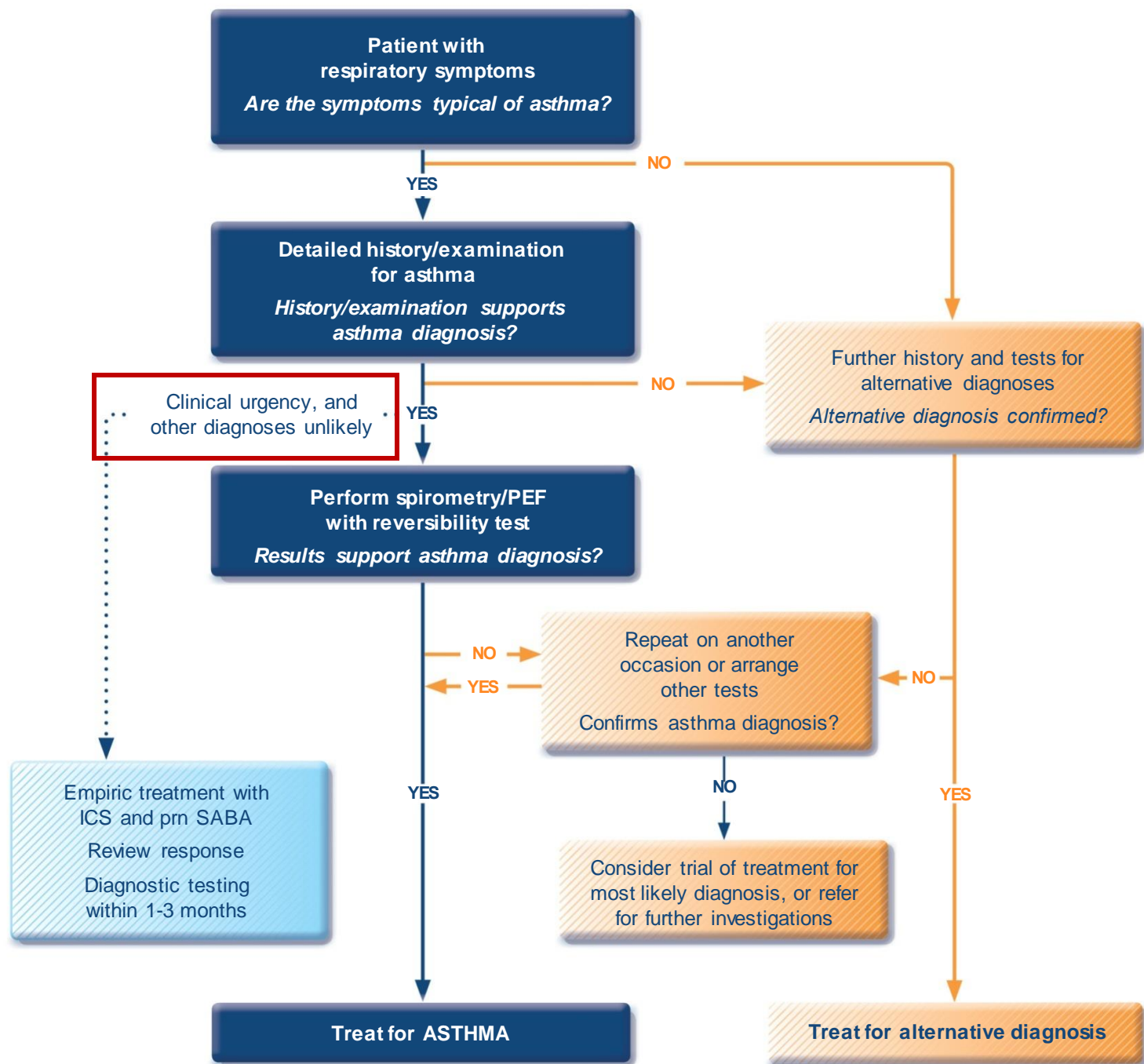


Price D et al, Primary Care Resp. Med. 24, Article number: 14009 (2014)

# Pseudoasztma

(leggyakoribb elkülönítendő kórképek felnőttkori asztmában)

- COPD
- hiperventilációs szindróma, pánikroham
- felső légúti obstrukció (jó- és rosszindulatú daganatok, idegentest)
- hangszalag-diszfunkció
- szívelégtelenség
- pulmonalis embolisatio
- pulmonalis infiltratum eosinophiliával
- Allergiás bronchopulmonalis aspergillozis
- intersticiális tüdőbetegségek
- Churg Strauss szindróma
- gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok) indukálta köhögés
- gastrooesophagealis reflux (GERD)
- Szerzett tracheomalacia



# Asztma diagnosztizálása

- Anamnesis
- Fizikális vizsgálat (a tüdő hallgatózási lelete a beteg aktuális állapotától függ)
- Tüdőfunkciós diagnosztika:
  - légúti obstrukció, reverzibilitás igazolása
  - normál értékek esetén légúti hyperreaktivitás, a csúcsáramlás 20%-nál nagyobb napi variabilitásának igazolása
- Allergológiai vizsgálatok
- Differenciáldiagnosztikai vizsgálatok



# Allergológiai diagnosztika

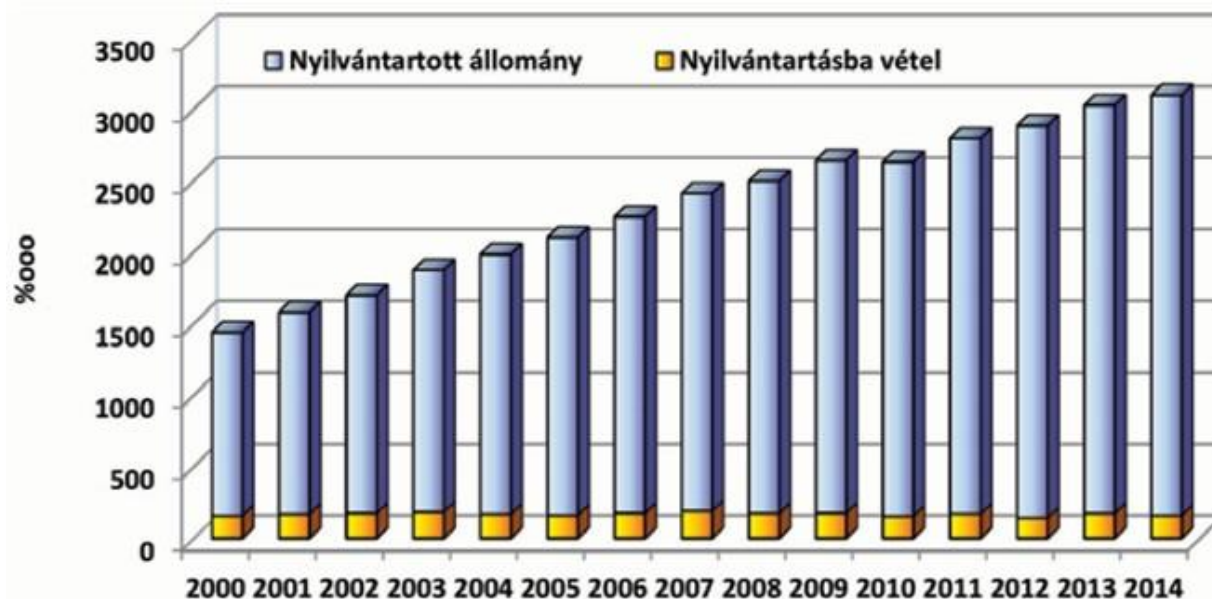
- Allergén-specifikus IgE kimutatása (in vivo, in vitro)
- Asthmások 60-70%-a pozitív azonnali reakciót ad bőrpróbákkal egy vagy több környezeti inhalatív allergénre (Prick teszt)

# Légzésfunkció-Differenciál diagnózis

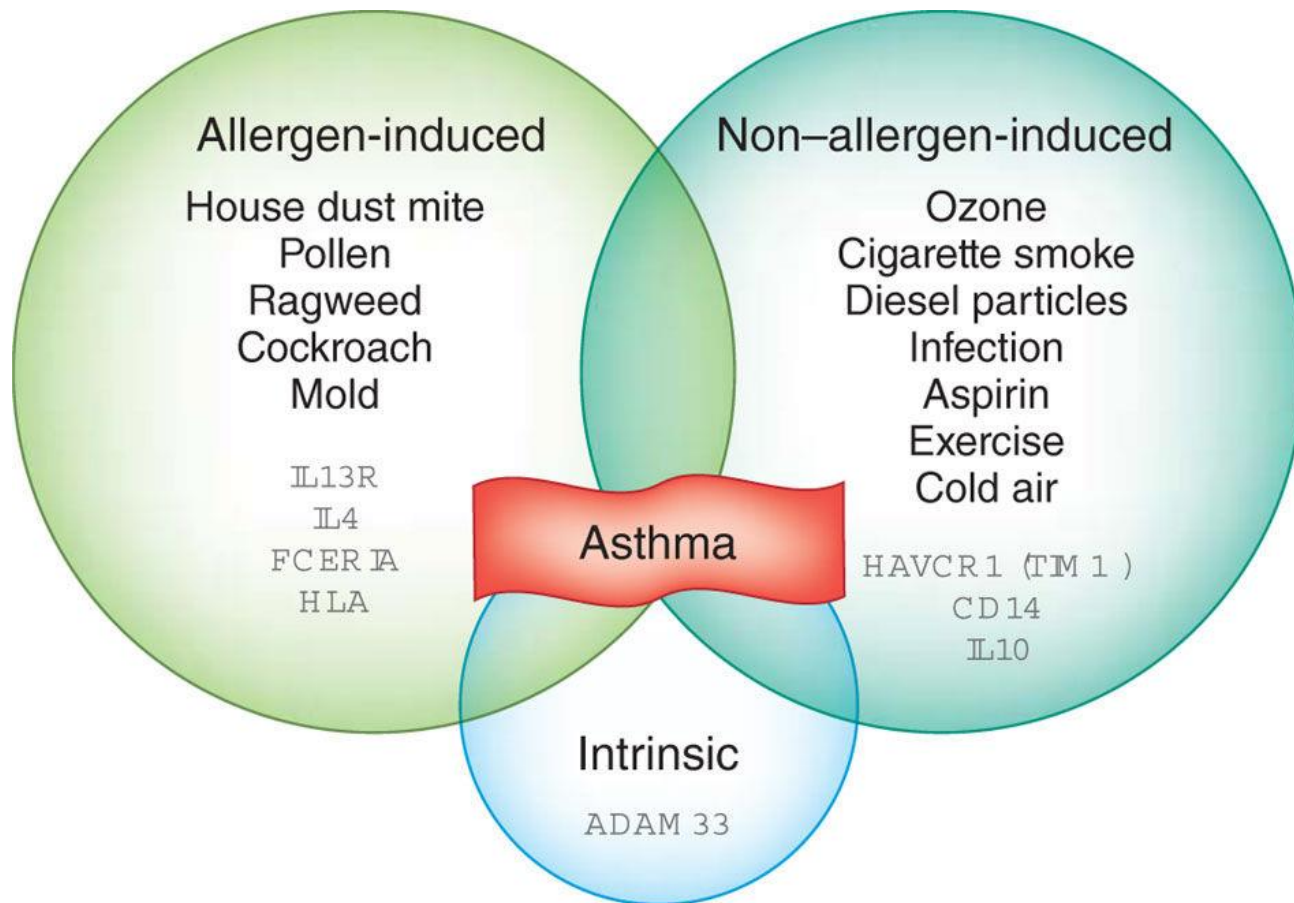
- Asthma bronchialében:  $FEV_1/FVC < 75\%$ ,  $FEV_1 < 80\%$ 
  - a légúti obstrukció reverzibilis
  - A reverzibilitási teszt:
    - az akut tesztben  $\beta_2$ -agonista (400  $\mu$ g salbutamol)
      - 20 perc múlva ha a kiindulási  $FEV_1$ -érték több mint **12%-kal**, abszolút értékben legalább **200 ml-rel** nő, az asthmára jellemző változás.
    - szteroidterápiával úgynevezett **krónikus reverzibilitási próbát** végzünk.
      - Kéthetes per os 0,5–1,0 mg/ttkg/nap vagy 6–12 hetes, nagy adagú, 1000–1500  $\mu$ g/nap inhalációs szteroidterápia után normalizálódó vagy a fenti értékeket meghaladó mértékű  $FEV_1$ -növekedés asthma bronchiale mellett szól.
- A COPD:
  - hörgőtágító adása után mért  $FEV_1/FVC$  érték  $< 70\%$
  - légúti obstrukció nem vagy csak részlegesen reverzibilis

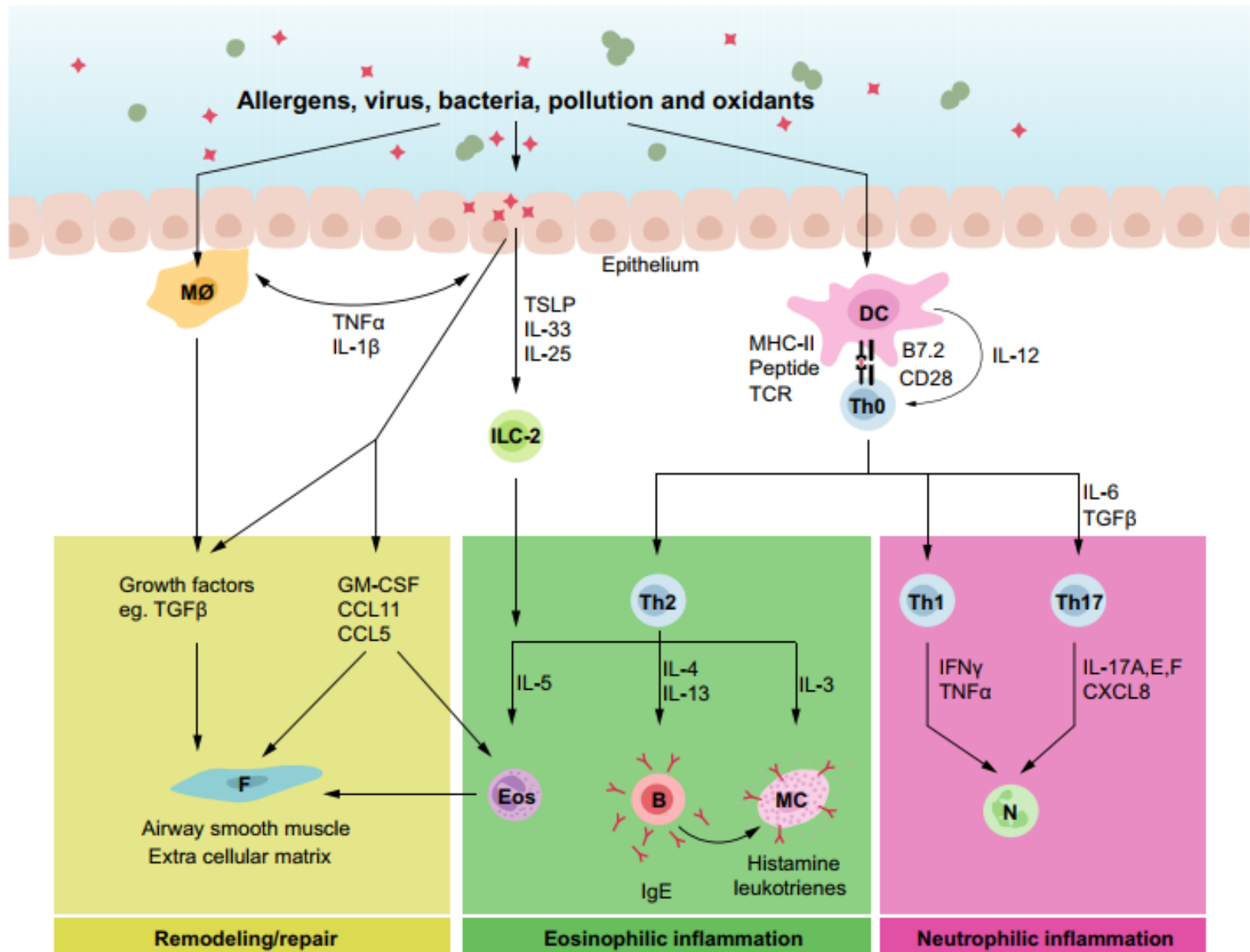
# Asztma epidemiológiája

- 2018-ben a hazai tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott felnőtt asztmás betegek: 317.000
- Az éves új megbetegedés száma (incidencia) az utóbbi 5 évben: kb 16.000 -18.000
- Súlyos asztma (GINA 5. lépcső) kb 1%
- Asztma mortalitás: 5/100.000 beteg/év

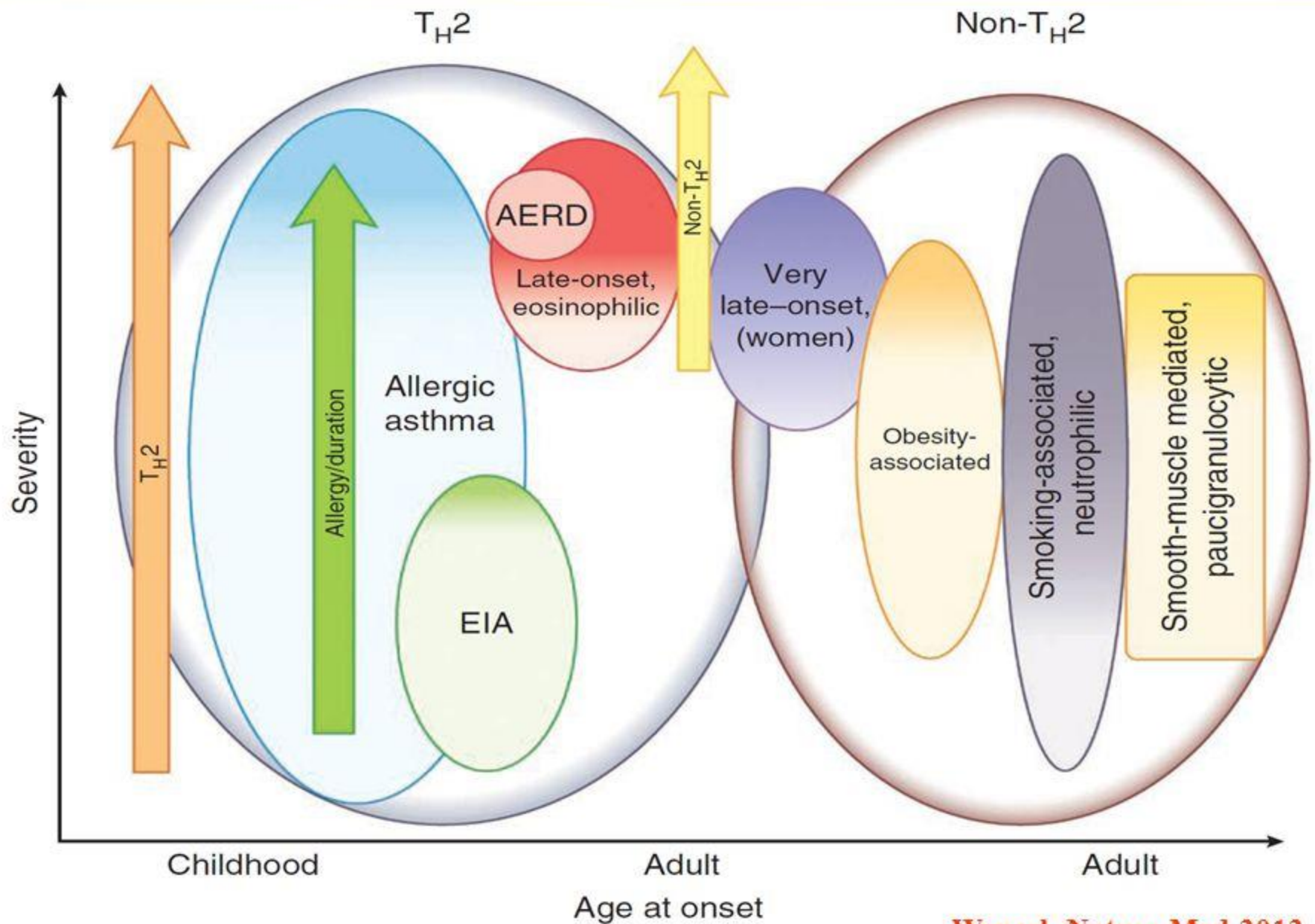


# Első asztma fenotípusok



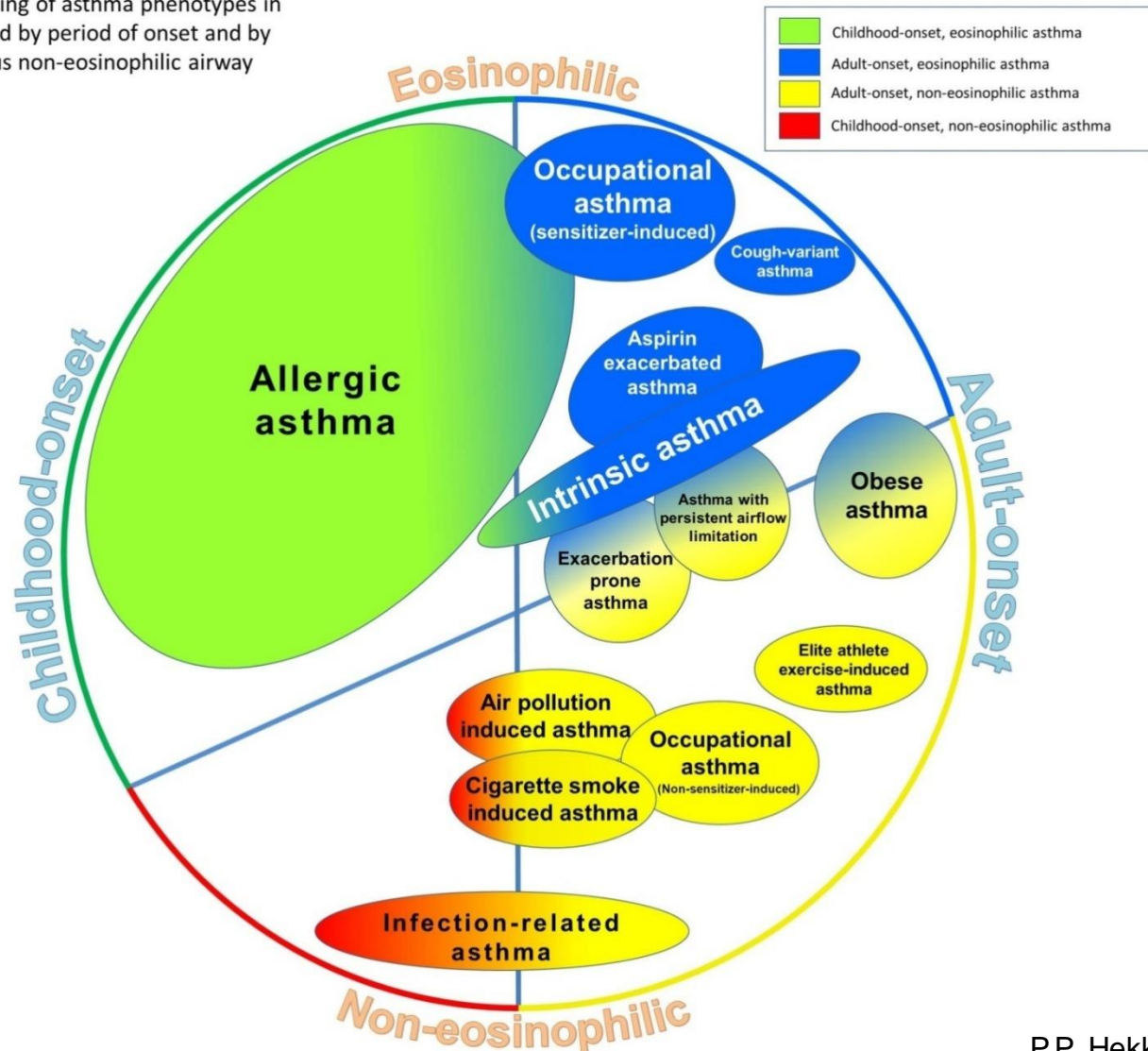


# Asztma fenotípusok

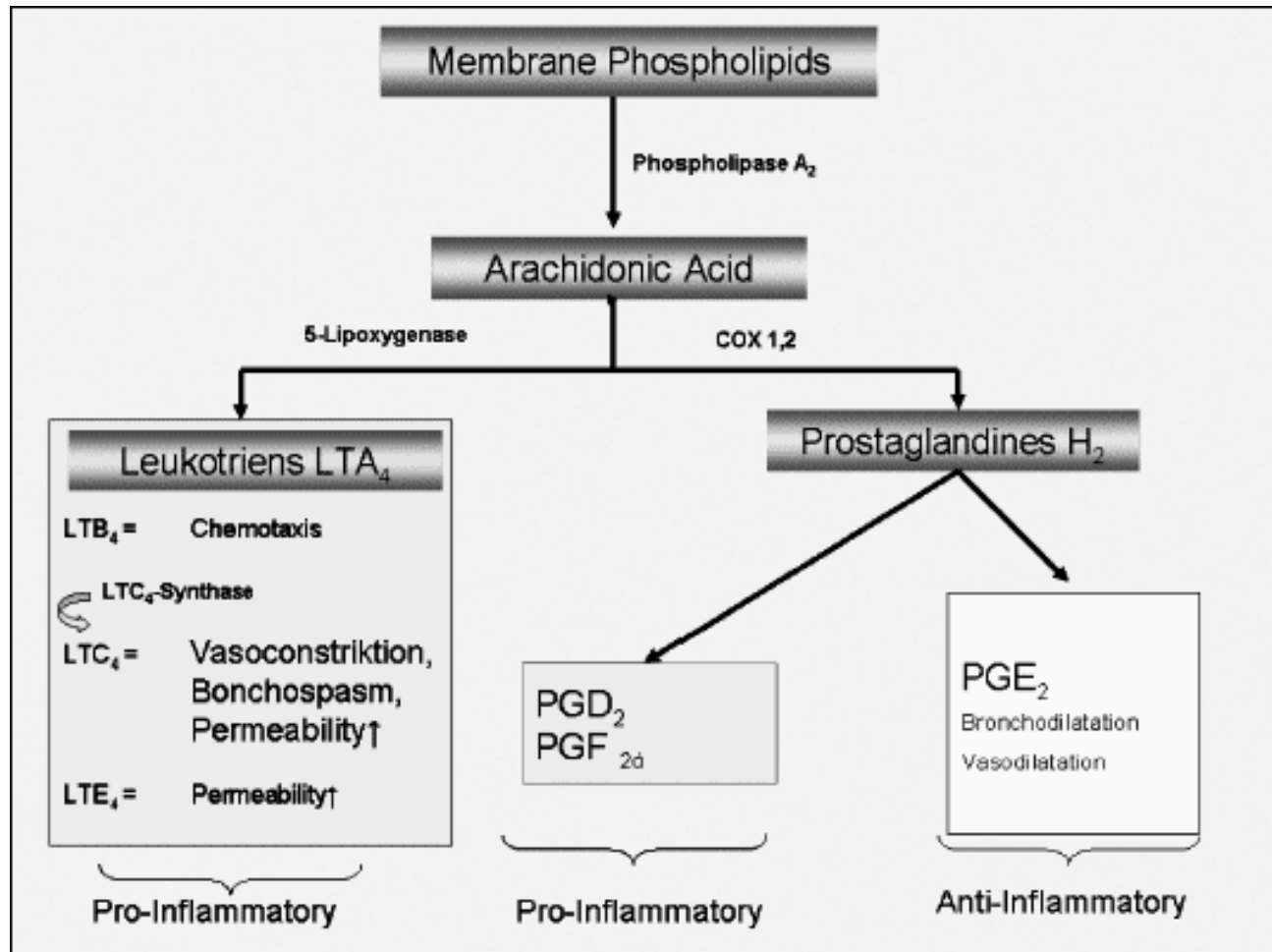


# FENOTÍPUS CSOPORTOSÍTÁS

Theoretical grouping of asthma phenotypes in adulthood, divided by period of onset and by eosinophilic versus non-eosinophilic airway inflammation.



# Aspirin asztma



# Az asztma súlyosság szerinti osztályozása a **kezelés előtti** klinikai jellemzők alapján

## • **Intermittáló**

- Tünetek: **ritkábban, mint hetente egyszer**
- Rövid exacerbációk
- Éjszakai tünetek: legfeljebb havonta kétszer
- FEV1 vagy PEF  $\geq$  az elvárt érték 80%-a
- PEF- vagy FEV1-variabilitás  $< 20\%$

## • **Enyhe perzisztáló**

- Tünetek: **hetente többször, de nem minden nap**
- Az exacerbációk kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra
- Éjszakai tünetek: több mint havonta kétszer
- FEV1 vagy PEF  $\geq$  az elvárt érték 80%-a
- PEF- vagy FEV1-variabilitás  $< 20\text{-}30\%$

## • **Középsúlyos perzisztáló**

- Tünetek: **minden nap**
- Az exacerbációk kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra
- Éjszakai tünetek: hetente többször
- Inhalált rövid hatású  $\beta 2$ -agonista napi szintű használata
- FEV1 vagy PEF az elvárt érték 60-80%-a
- PEF- vagy FEV1-variabilitás  $> 30\%$

## • **Súlyos perzisztáló**

- Tünetek: **minden nap**
- Gyakori exacerbációk
- Gyakori éjszakai asthmás tünetek
- A fizikai aktivitás korlátozottsága
- FEV1 vagy PEF  $\leq$  az elvárt érték 60%-a
- PEF- vagy FEV1-variabilitás  $> 30\%$

# Inhalációs készítmények (COPD és Asthma)

## SABA:

Salbutamol  
(Ventolin,  
Buventol)



## SAMA:

Ipratropium  
bromid  
(Atrovent)



## SABA+SAMA

ipratropium  
bromide,  
fenoterol  
(Berodual  
N)



## LABA:

Formoterol  
(Atimos, Reviform,  
Foradil, Inhafort,  
Formoterol, Oxis)  
salmeterol  
Indacaterol  
(Onbrez)  
Oledaterol  
(Striverdi)



## LAMA:

Aclidinium(Bretaris)  
Glycopyrronium (Seebri)  
tiotropium (Spiriva)  
Umeclidinium (Incruse)



## Kombinációk LABA/LAMA:

formoterol / aclidinium (12 h-2x)  
(Brimica)  
indacaterol / glycopyrronium (24h -1x)  
(Ultibro)  
oledaterol / tiotropium (24h-1x)  
(Spiolto)  
vilanterol / umeclidinium (24h-1x)  
(Anoro)



## ICS+LABA

- formoterol/beclometason (Foster)
- formoterol/budesonid (Bufomix, Symbicort)
- salmeterol/fluticason propionate (AirFluSol, Dimenio)
- vilanterol/fluticason furoate (Relvar)



## LAMA:

Acridinium(Bretaris)  
Glycopyrronium (Seebri)  
tiotropium (Spiriva)  
Umeclidinium (Incruse)



## ICS+LABA+LAMA

- vilanterol/umeclidinium bromide/ fluticasone furoate (Trelegy) 1x
- formoterol/beclometason/glykopyrronium-bromid (Trimbow) 2x



# Asztma bronchiale kezelés célja

Tünetek csökkentése, megszüntetése

Exacerbációk megelőzése

# Gyógyszeres terápia

## Elsődlegesen inhalációs kezelés!

- **Tünetoldó/rohamoldó kezelés**

- SABA (salbutamol, fenoterol)
- LABA: formoterol!

Szisztémás szteroid

Anticholinerg szerek

((((teofillinek))))

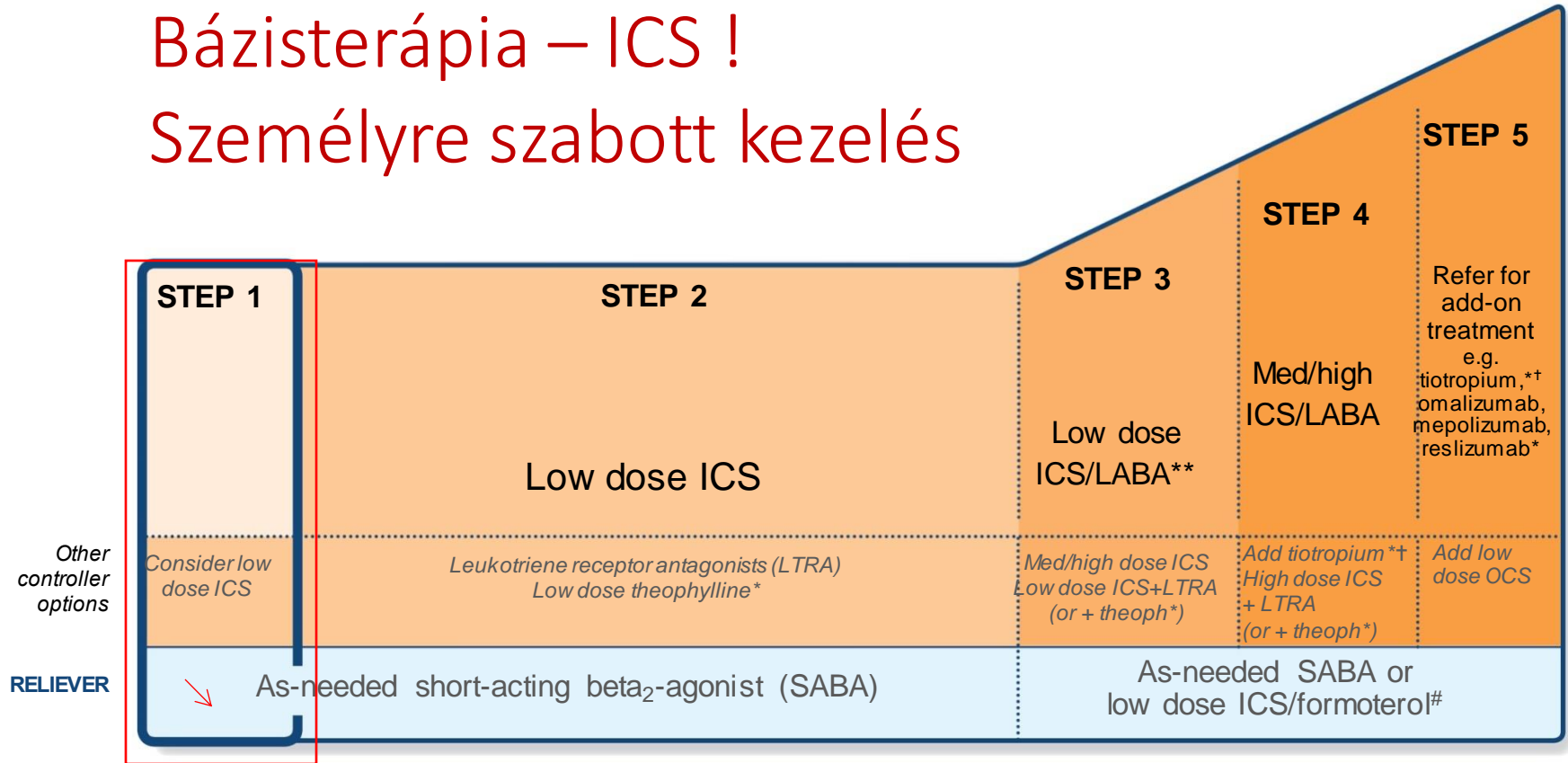
- **Fenntartó/megelőző kezelés**

- ICS (budesonid, beclometason, ciclesonid, fluticason)
- LABA/ hosszú hatású béta2 agonista (formoterol, salmeterol, villanterol)
- Antileukotrién/LTRA
- (((((Hosszú hatású teofillin))))))
- Anti IgE
- Anti IL5
- Szisztémás szteroid
- Hosszú hatású anticholinerg szerek / tiotropium

# Asztma bronchiale kezelése- 2019 előtt!

## Bázisterápia – ICS !

## Személyre szabott kezelés



LTRA hatása elmarad a kis dózisú ICS-hez képest

Közepes- dózisú ICS-hez adott LABA jobb kontrollt eredményez, mint a nagy dózisú ICS  
ICS/LABA hatékonyabban megelőzi az akut exacerbációt mint ICS/LTRA

Dohányosban csökken az ICS-re adott válaszkészség!

# Alacsony - Közepes - Nagy dózisú inhalációs szteroid

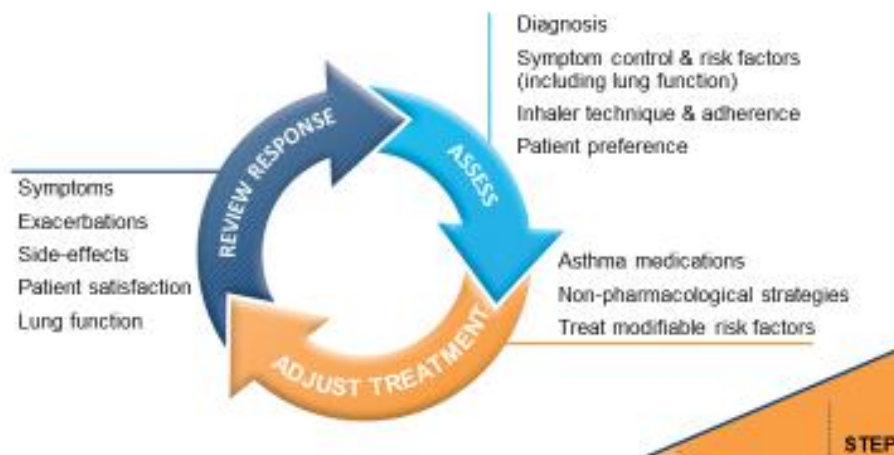
Inhaled corticosteroid	Total daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

## Ellenőrzés

tünetek  
exacerbációk  
mellékhatások  
beteg elégedettség  
légzésfunkció

## Felmérés

tüneti kontroll és kockázati tényezők  
(beleértve a légzésfunkciót is)  
inhalációs technika és adherencia  
beteg preferencia  
írásos terv akut panaszok esetére  
társbetegségek felmérése (rhinosinusitis,  
GERD, depresszió, OSAS,  
szívelégtelenség ...



## Therápia beállítása

gyógyszeres kezelés  
nem gyógyszeres kezelés  
kockázati tényezők kerülése

# GINA asztmakontroll felmérés

A. Tüneti kontroll		Az asztmakontroll szintje		
Az utóbbi 4 hétben a beteg tapasztalata:	Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	Jól kontrollált	Részlegesen kontrollált	Nem kontrollált
Nappali asztmás tünet hetente több mint kétszer	Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	<div> </div> Egyik sem ezek közül	1-2 ezek közül	3-4 ezek közül
Éjszakai felébredés asztma miatt	Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>			
Rohamoldó használat tünetek miatt hetente több mint kétszer	Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>			
Fizikai korlátozottság asztma miatt	Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>			

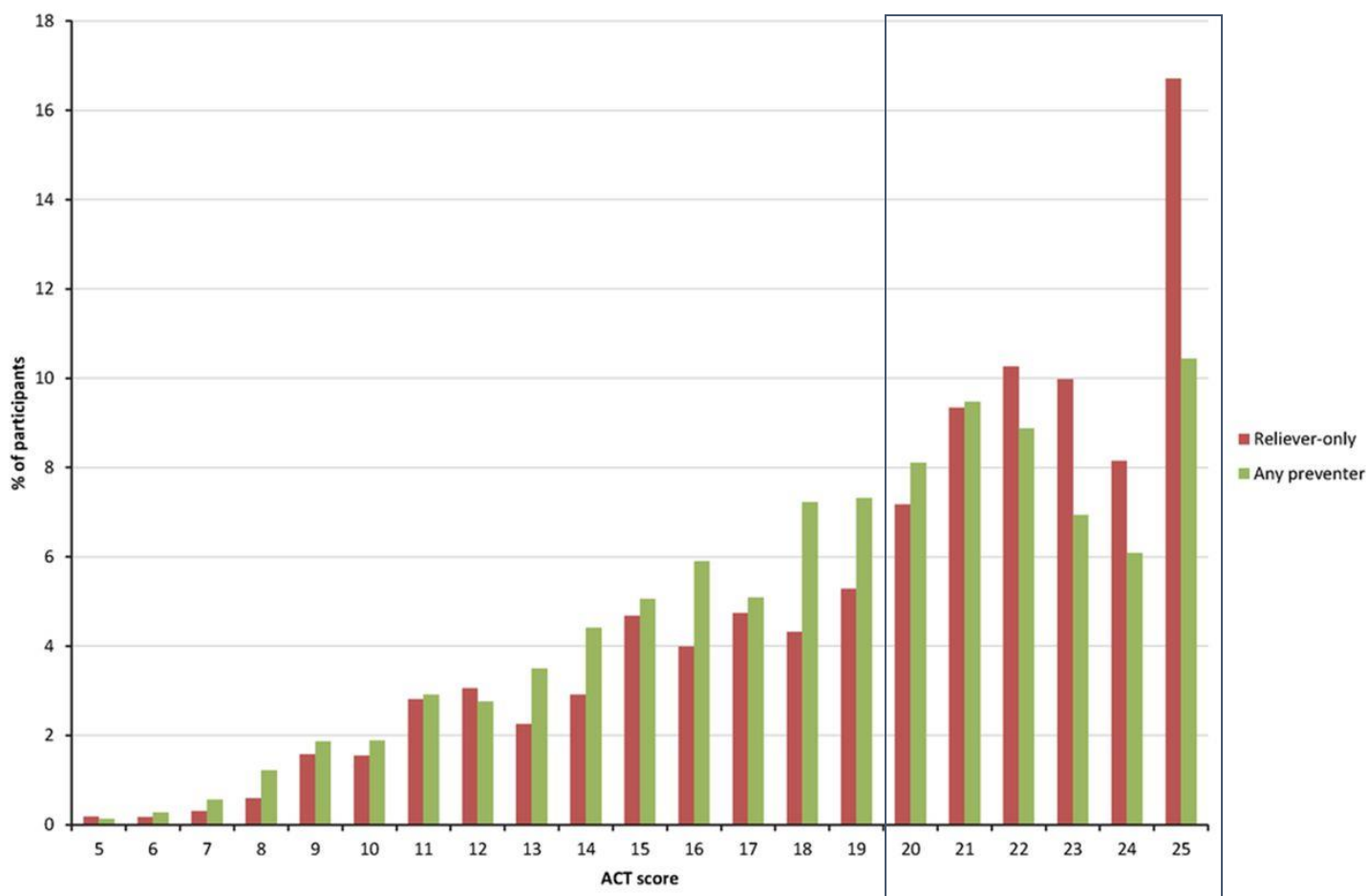
## B. A rossz kimenetel kockázati tényezői

- A kockázati tényezők felmérése a diagnóziskor és ezután rendszeresen szükséges
- A FEV1 érték mérése a kezelés előtt, 3-6 hónapos fenntartó kezelés után és ezután rendszeresen szükséges

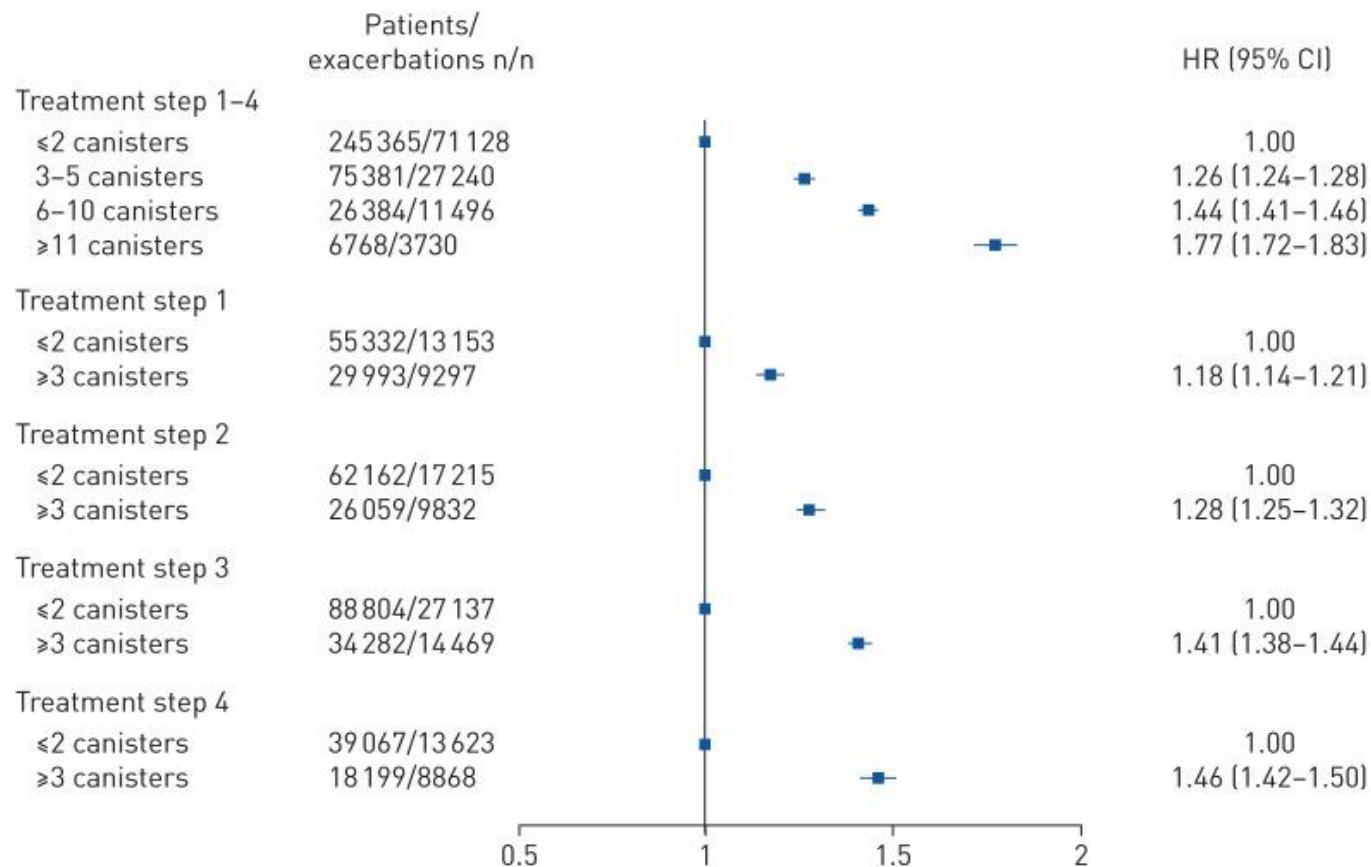
### A ROSSZ KIMENETEL LEHET

- Exacerbáció
- Tartós légzési korlátozottság
- Gyógyszermellékhatás

# Kontroll szintjének változása ACT (Asthma Control Test) pontszámok alapján a csak rohamoldót (n=1038) használók és a megelőző kezelést használók (n=1634) esetén



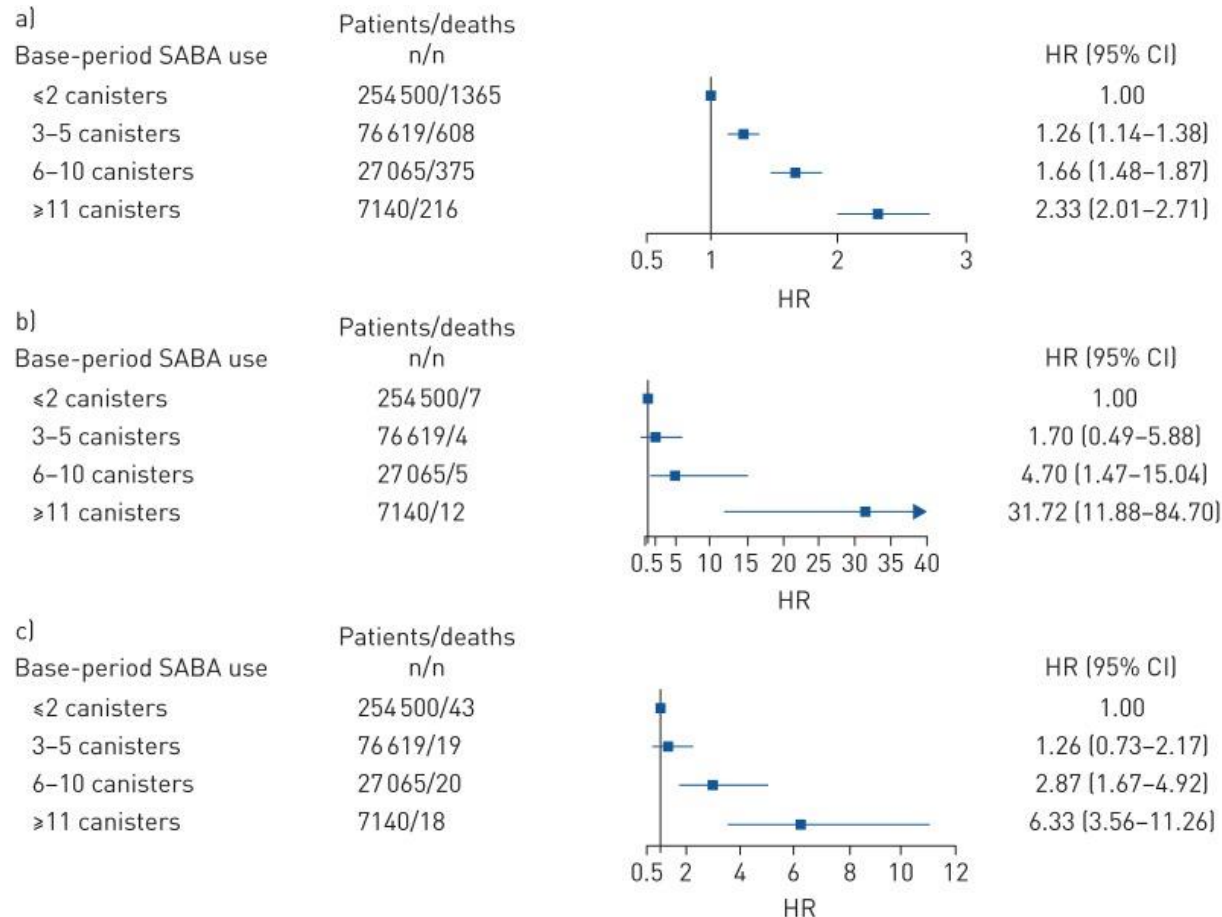
# SABA használat – asztma exacerbáció



Asztma exacerbáció



# SABA használat – asztma halálozás



Asztma exacerbáció

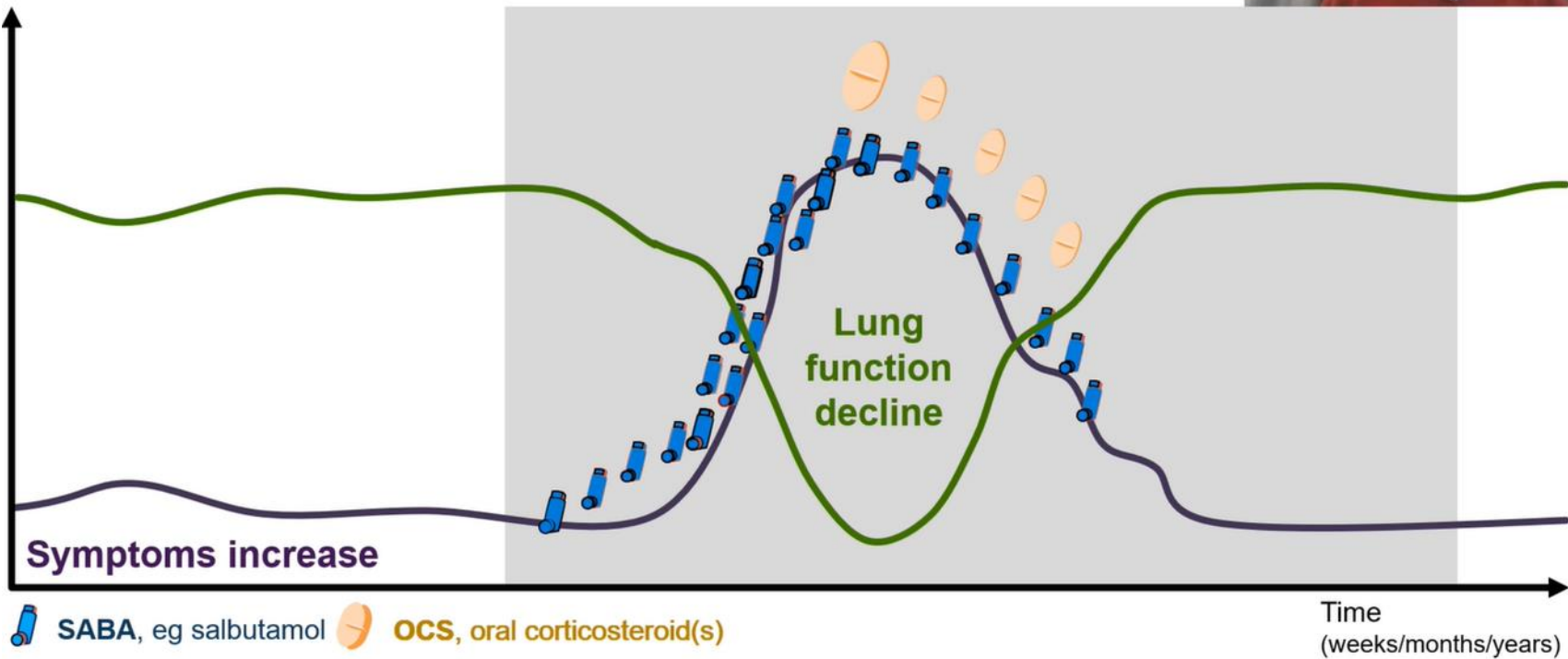


**1.vizsgálat: SMART** (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy )  
**therápia** - budesonid/**formoterol**

2.További **MART** ( Maintenance And Reliever Therapy ) egyéb  
budesonid/**formoterol** és beclometason/**formoterol** készítményekkel

Changing perceptions and improving asthma outcomes: Spotlight on MART  
Professor Eric Bateman (Cape Town)

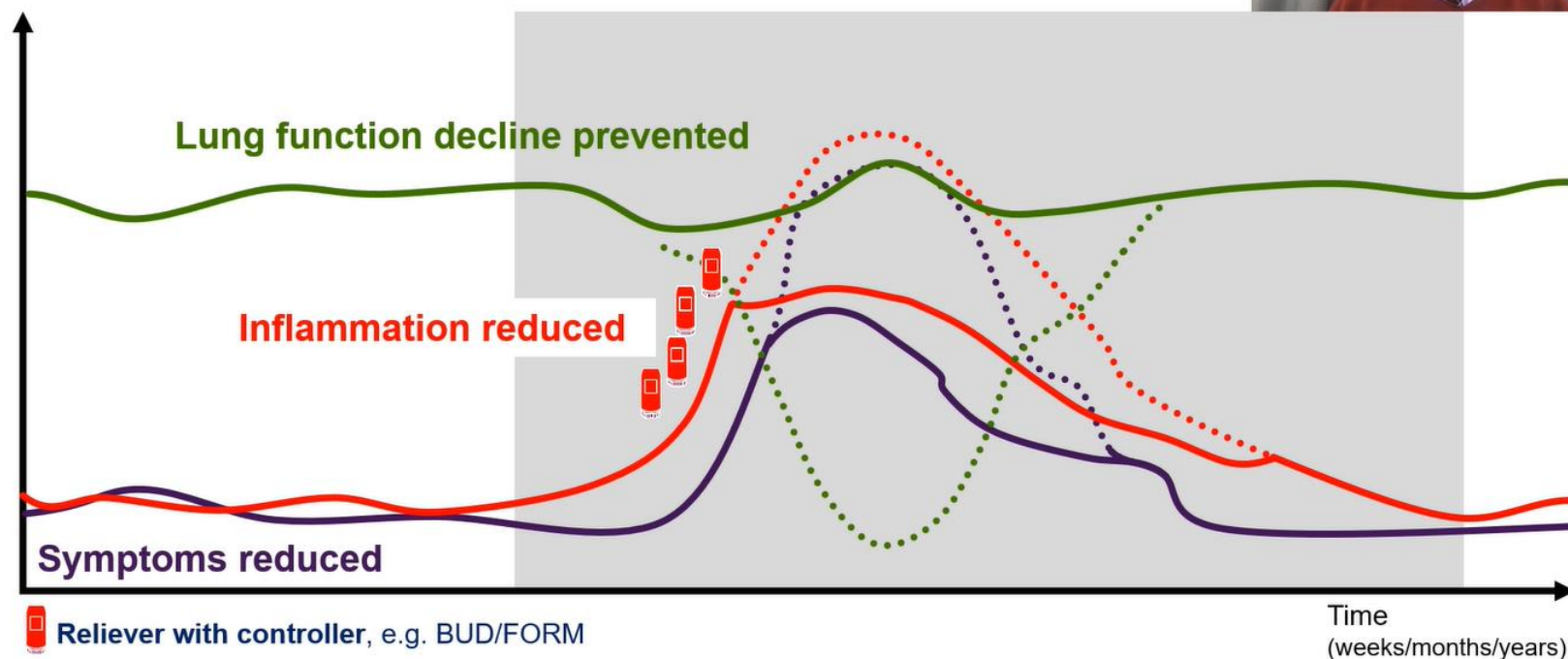
SABA use during asthma worsening



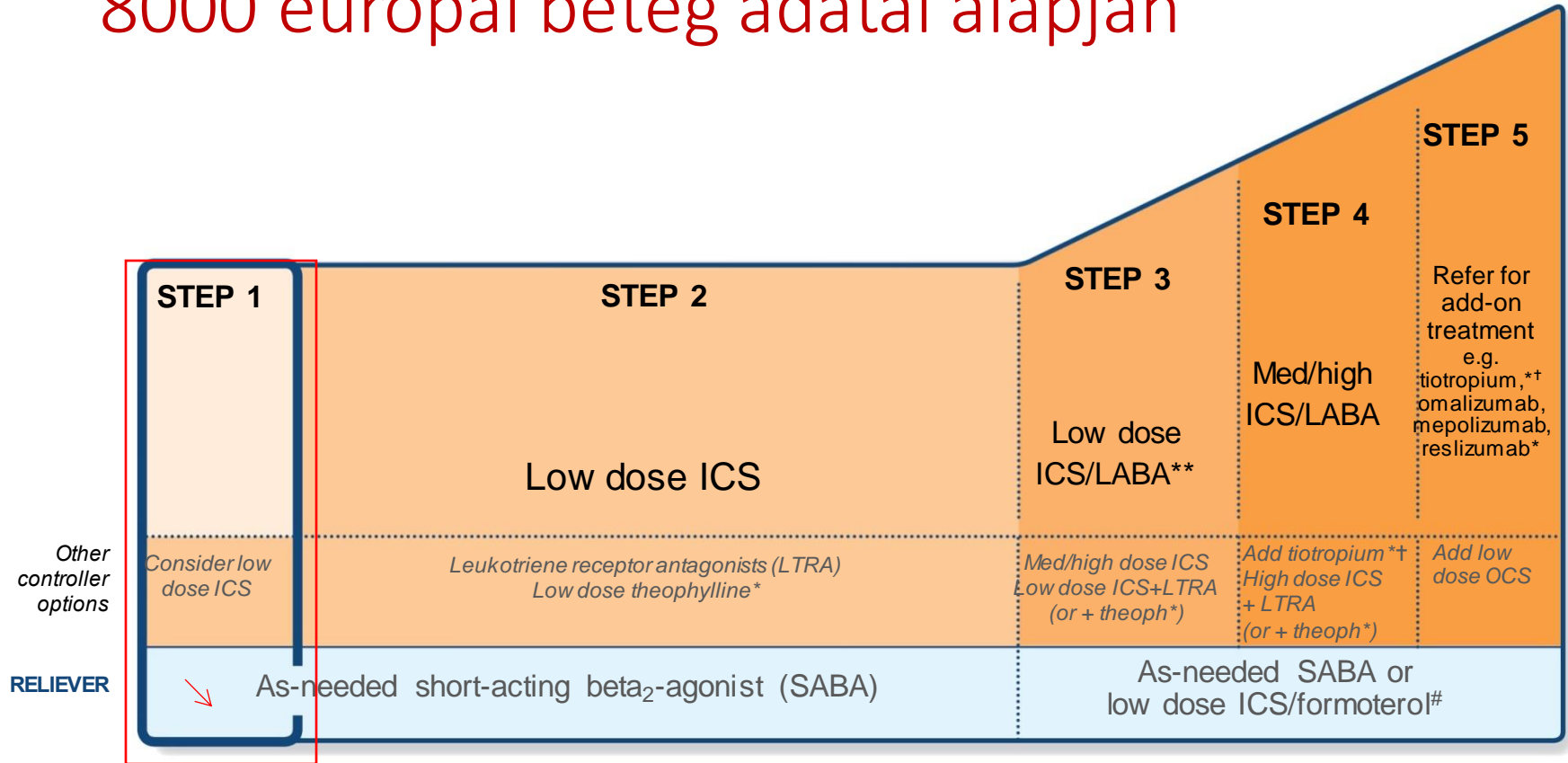
ERS 2020

## Changing perceptions and improving asthma outcomes: Spotlight on MART Professor Eric Bateman (Cape Town)

### Anti-inflammatory reliever use during asthma worsening

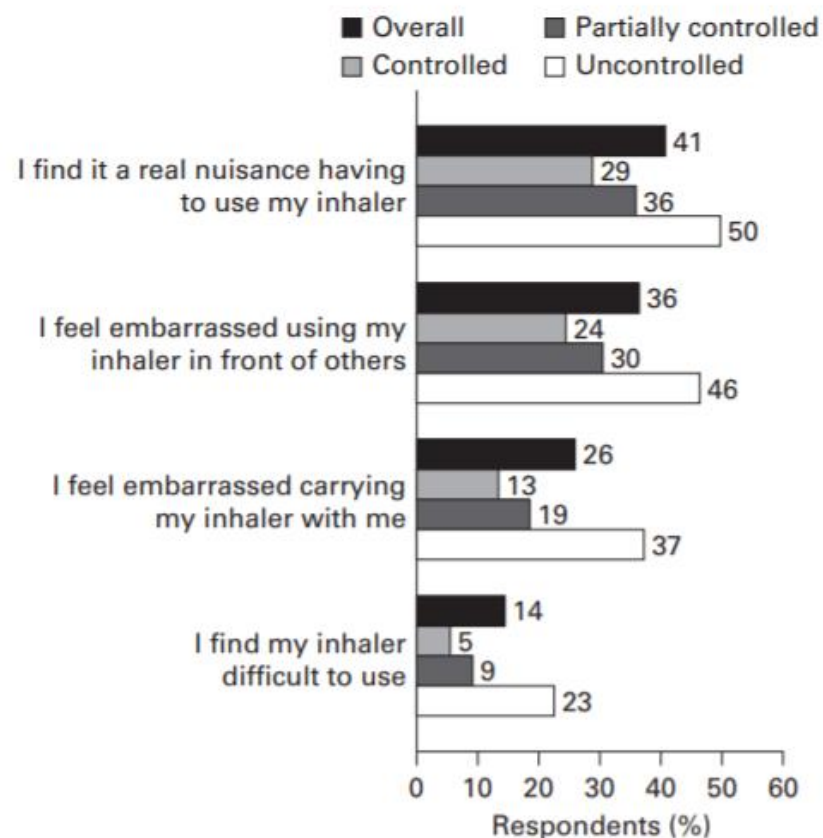
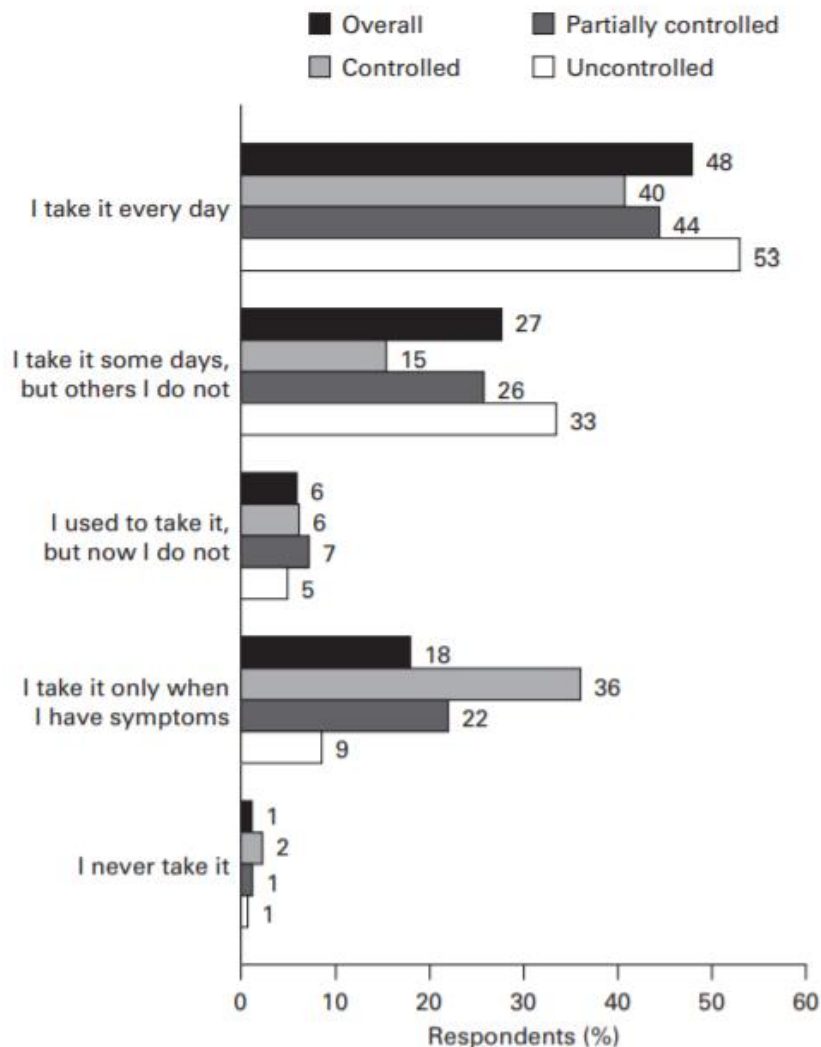


# Kontroll szintje az elmúlt 7 napon 8000 európai beteg adatai alapján



	Reliever only (n = 1,419)	Single-drug preventer inhaler (n = 1,923)	Combination preventer inhaler (n = 754)	Combination preventer inhaler plus oral pill (n = 234)
<b>Control and indicators of symptoms</b>				
GINA-defined control level				
Controlled	408 (28.8)	465 (24.2)	165 (21.9)	40 (17.1)
Partially controlled	594 (41.9)	700 (36.4)	278 (36.9)	79 (33.8)
Uncontrolled	417 (29.4)	758 (39.4)	311 (41.2)	115 (49.1)

# Eszközhasználat ellenőrzése - Adherencia



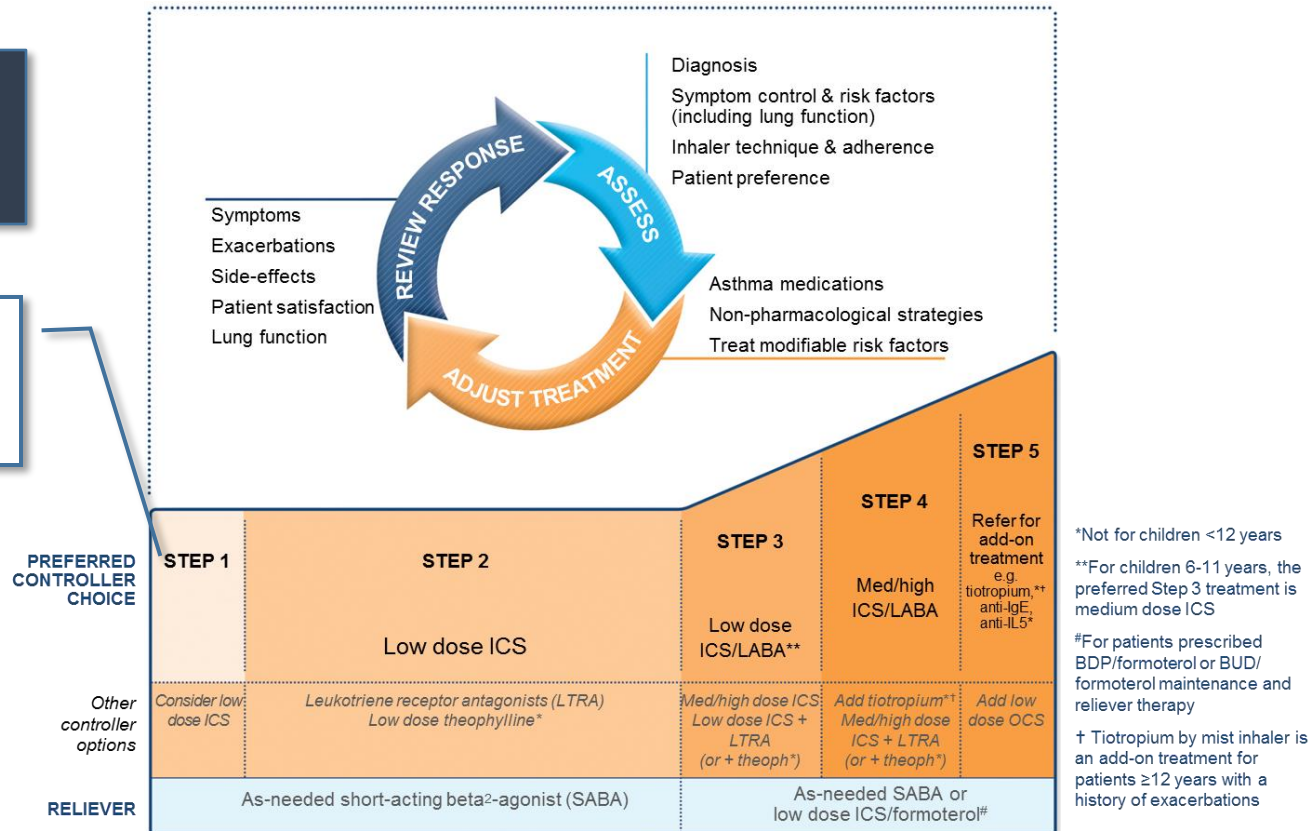
**Figure 4.** Respondents' attitudes towards their inhaler. Q: To what extent do you agree with the following statements? Data shown for strongly agree plus tend to agree. Base overall:  $n=8,000$ ; Global Initiative for Asthma-defined controlled:  $n=1,604$ ; partially controlled:  $n=2,785$ ; uncontrolled:  $n=3,611$ .

# GINA 2018 – main treatment figure



Step 1 treatment is for patients with symptoms <twice/month and no risk factors for exacerbations

Previously, no controller was recommended for Step 1, i.e. SABA-only treatment was 'preferred'



# Nemzetközi sajtó

## Research

Ingrid Looijmans-van den Akker, Karen van Luijn and Theo Verheij

### Overdiagnosis of asthma in children in primary care:

a retrospective analysis

In more one-half (53.5%,  $n = 349$ ) of the children the signs and symptoms made asthma unlikely and thus they were most likely overdiagnosed.



Original Article

### Misdiagnosis of asthma in schoolchildren

C.L. Yang, E. Simons, R.G. Foty, P. Subbarao, T. To, S.D. Dell

45% of asthma cases were overdiagnosed and 10% of symptomatic controls were underdiagnosed



### The great asthma myth: A third of those diagnosed DON'T have the condition, study finds

Researcher tests were conducted on 487 newly diagnosed asthma



### Asthma diagnosis 'may be wrong' in one million UK adults

By Michelle Roberts  
Health editor, BBC News online

26 January 2015 | Health



## Nine-year-old boy dies of chronic asthma after doctors missed diagnosis

Jenny Maganran Goh, 27 Mar 2017



Nine-year-old chess champion collapsed and died of chronic asthma after 11 missed diagnoses. Photo credit: PA/Telegraph

A nine-year-old boy from London had [multiple consultations](#) with NHS doctors and private practitioners in seven months, before he succumbed to chronic asthma five days after his discharge from hospital in the UK.

Westminster coroner Dr Shirley Radcliffe said, "There was 11 opportunities within seven months to appropriate test, diagnose and treat him."

[BMC Pulm Med.](#) 2015; 15: 35.

Published online 2015 Apr 14. doi: [10.1186/s12890-015-0033-z](#)

## Sudden death in young persons with uncontrolled asthma - a nationwide cohort study in Denmark

[Anders Juul Gullach](#), [Bjarke Risgaard](#), [Thomas Hadberg Lynge](#), [Reza Jabbari](#), [Charlotte Glinge](#), [Stig Haunsø](#), [Vibeke Backer](#), [Bo Gregers Winkel](#), and [Jacob Tfelt-Hansen](#)

## Five-year-old girl died after GP refused to see her as she was 'a few minutes late' for her appointment

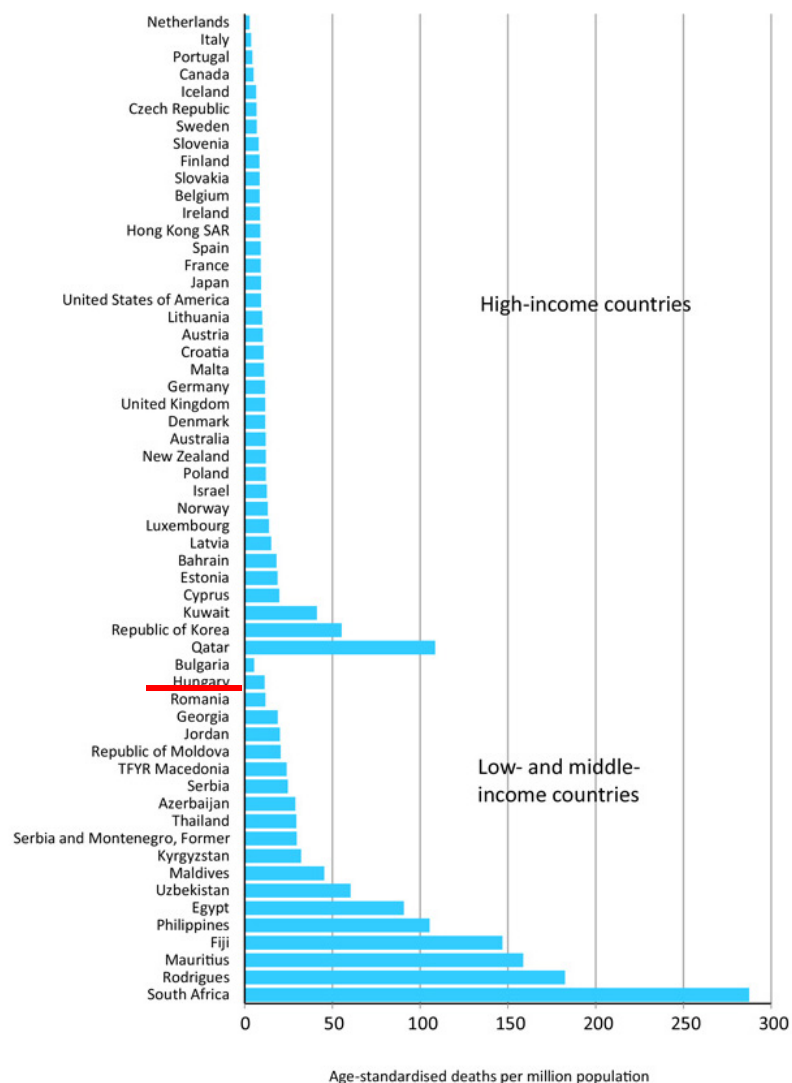


Five-year-old Ellie-May Clark, who died from an asthma attack in January 2015 CREDIT: FAMILY HANDOUT

PMCID: PMC4404085

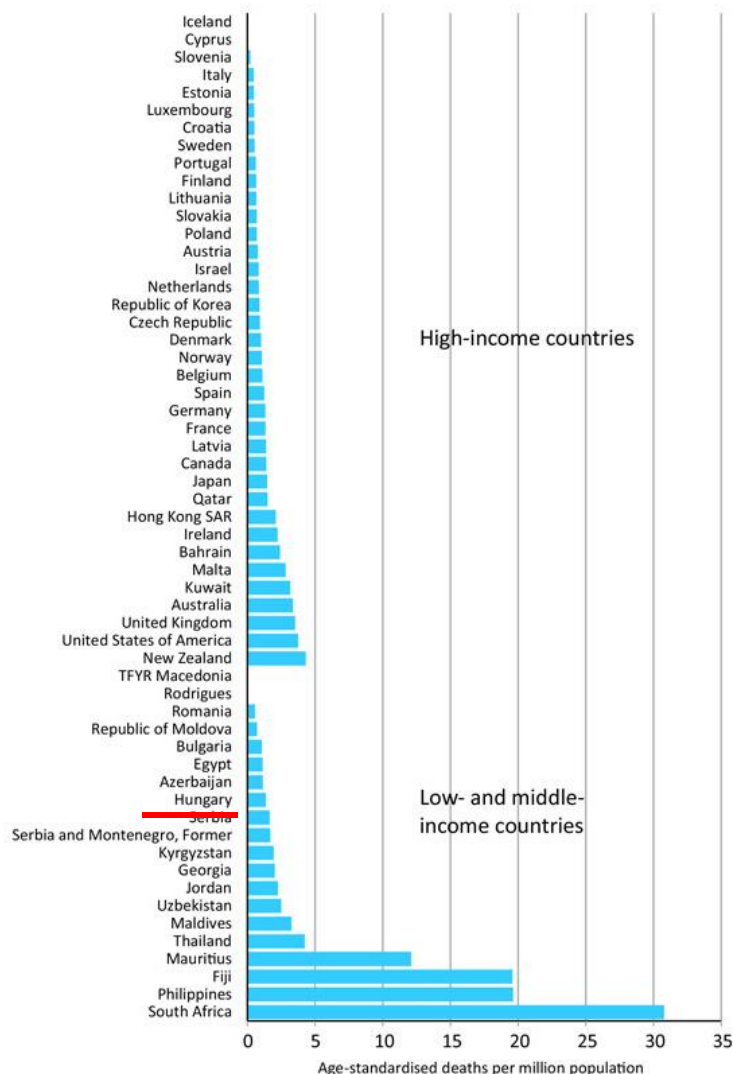
They found 625 sudden unexpected death cases in individuals aged 1–35 years in Denmark from 2000 to 2006. Of those, 49 persons with uncontrolled asthma were identified.

Figure1: Age-standardised mortality rates for asthma, all ages 2001-2010



Source: WHO Detailed Mortality Database, February 2014 update

Figure2: Age-standardised mortality rates for asthma, ages 5-34 years 2001-2010



Source: WHO Detailed Mortality Database, February 2014 update

195 beteg halt meg akut asztmás roham miatt Nagy  
 Britanniában 2012-2013  
 Több mint fele nem volt orvosnál korábban!  
 Nagy része nem volt gondozás alatt!

Enyhe asztmában : Az elmúlt 3 hónapban nem volt heti szinten panasza (*Dusser, Allergy 2007*)

Betegek	30–37% akut asztmás roham előtt felnőtt
	16% közel fatális asztmás beteg
	15–20% asztma miatt elhalálozott

Gyakori SABA használat

Az akut hörgőtágító hatását érzi, ICS-t NEM!

## GINA-2019

### Felnőttek és serdülők 12 éves kor felett



#### Személyre szabott asztma kezelés:

Felmérés, illesztés, az eredmény értékelése

Tünetek  
Állapotromlások  
Mellékhatások  
Légzésfunkció  
Beteg-elégedettség



A diagnózis megerősítése  
Tüneti kontroll és befolyásolható  
rizikófaktorok (beleértve a tüdőfunkciót)  
Társbetegségek  
Inhalációs technika és adherencia  
A beteg céljai

A befolyásolható rizikófaktorok  
és a társbetegségek kezelése  
Nem gyógyszeres beavatkozások  
Betegoktatás  
Asztma gyógyszerek

#### Asztma gyógyszeres kezelése:

A terápiát felfelé és lefelé kell módosítani  
a beteg szükséglete szerint

#### PREFERÁLT FENNTARTÓ

Az állapotromlások  
megelőzésére és a  
tünetek kontrollálására

Egyéb  
fenntartó lehetőségek

#### PREFERÁLT ROHAMOLDÓ

Egyéb  
rohamoldó lehetőségek

#### 1. LÉPCSŐ

Szükség szerint  
adott alacsony  
dózisú  
ICS-formoterol \*

A SABA  
használatával egy  
időben alacsony  
dózisú ICS †

#### 2. LÉPCSŐ

Napi rendszerességgel alkalmazott alacsony dózisú inhalált  
kortikoszteroid (ICS), vagy szükség szerint adott alacsony dó-  
zisú ICS-formoterol \*

Leukotrién receptor antagonist (LTRA) vagy a  
SABA használatával egyidőben alkalmazott  
alacsony dózisú ICS †

Szükség szerint adott alacsony dózisú ICS-formoterol \*

Szükség szerint adott rövid hatású  $\beta_2$ -agonista (SABA)

#### 3. LÉPCSŐ

Alacsony dózisú  
ICS-LABA

Közepes dózisú  
ICS, vagy  
alacsony dózisú  
ICS+LTRA #

Szükség szerint adott alacsony dózisú ICS-formoterol ‡

#### 4. LÉPCSŐ

Közepes  
dózisú  
ICS+LTRA

Magas dózisú  
ICS, hozzáadott  
tiotropium vagy  
LTRA #

#### 5. LÉPCSŐ

Magas  
dózisú ICS-  
LABA

További  
fenotipizálás,  
± hozzáadott  
kezelés, pl.  
tiotropium, a  
nti-IgE,  
anti-IL5/5R,  
anti-IL4R

Hozzáadott  
alacsony dózisú  
ICS, a mellék-  
hatások figyelembe  
vételével

\* Indikáción túli alkalmazás; adat csak budesonid-formoterol kezeléssel

† Indikáción túli alkalmazás; különálló vagy kombinációs ICS és SABA

‡ Alacsony dózisú ICS-formoterol a rohamoldó gyógyszer, ha számukra  
budesonid-formoterol vagy BDP-formoterol fenntartó terápiát rendeltek

# Megfontolandó HDM SUT alkalmazása allergiás rhinitisben szenvedő  
betegeknél, akik FEV<sub>1</sub> értéke >70%

<b>Az exacerbáció súlyossága</b>	<b>Enyhe</b>	<b>Közép-súlyos</b>	<b>Súlyos</b>	<b>Fenyegető légzésleállás</b>
Nehézlégzés	járaskor	beszédkor	nyugalomban	
Testhelyzet	fekszik	ül	kitámaszkodva ül	
Beszéd	folyamatos	szaggatott	csak szavakat	zavart

			képes mondani	
Éberség	mérsékelt izgatottság	izgatottság	erős nyugtalanság	zavartság, aluszékonyság
Légzésszám	emelkedett	emelkedett	>30/perc	
Légzési segédizmok	nem	igen	igen	paradox
Sípolás	mérsékelt	hangos	hangos	„néma tüdő”
Pulzusszám	<100/perc	100-120/perc	>120/perc	bradycardia/tachycardia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10-25 Hgmm	>25 Hgmm	hiányzik, ami a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás (a referenciaérték százalékában)	>80%	60-80%	<60%	nem mérhető
PaO <sub>2</sub>	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
PaCO <sub>2</sub>	<45 Hgmm	<45 Hgmm	>45 Hgmm	
SaO <sub>2</sub>	>95%	91-95%	<90%	

## **Az enyhe exacerbáció területen kezelhető.**

Az enyhe exacerbáció rövid hatású  $\beta$  2-receptor-agonista ismételt használata mellett javulni kezd (pl. 2-4 puff salbutamol aeroszol 20 percenként az első órában, majd 4 óránként ismételve az első 24 órában), és a szokásos fenntartó terápia emelését teszi szükségessé (egy lépcsővel magasabb)

## **A középsúlyos állapotromlás, ha a megkezdett terápia ellenére néhány órán belül nem javul, kórházi beutalást igényel.**

A közepesen súlyos exacerbációban rövid hatású  $\beta$ 2-agonista (SABA) ismételt használata mellett (6-10 puff 2 óránként) p. o. szteroid kúra indítása javasolt (methyl-prednisolon; 0,5-1 mg/ttkg napi adag 3-4 részletben, 4-5 napig, majd 10 napig csökkentett dózisban). Amennyiben a hörgőtágító és szisztémás kortikoszteroid bevezetése után néhány órával a beteg állapot a nem javul, kórházi beutalás szükséges.

## **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. Az akut súlyos asztma definitív ellátása az esetek többségében (nem invazív vagy invazív) légzési intenzív terápiás osztály kompetenciája.**

# Súlyos asztma

# Súlyos asztma definíció

## Nem kontrollált asztma:

- nem megfelelő tüneti kontroll (gyakori tünetek, rohamoldó használat, az asztma miatt korlátozott fizikai aktivitás, éjszakai ébredések)
- és/vagy **gyakori (legalább évi kettő) per os szteroid (OCS) kezelést igénylő**
- **vagy legalább évi egy súlyos, kórházi felvételt igénylő exacerbáció.**

## Nehezen kezelhető asztma:

- GINA 4, 5 -közepes vagy nagy dózis inhalált szteroid (ICS) és egy második kontrolláló, esetleg fenntartó OCS kezelés mellett a betegség nem kontrollált
- vagy a jó klinikai kontroll és az exacerbáció rizikó csökkentése a fenti terápiával érhető el.
- Okai: nem megfelelő inhalációs technika vagy terápiás adherencia, a dohányzás, társbetegségek, nem korrekt diagnózis

## Súlyos asztma: (retrospektív meghatározás)

- az asztma nem kontrollált marad annak ellenére, hogy a beteg a maximális, optimalizált kezelést jó adherenciával folytatja és a járulékos tényezőket is kezelik.
- ha a betegség romlik, amikor a kezelés intenzitását csökkentik.

## Investigate and manage adult and adolescent patients with difficult-to-treat asthma



Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage

DIAGNOSIS:  
"Difficult-to-treat asthma"

**1** Confirm the diagnosis (asthma/differential diagnoses)

**3** Optimize management, including:

**4** Review response after ~3-6 months

For adolescents and adults with symptoms and/or exacerbations despite GINA Step 4 treatment, or taking maintenance OCS

**2** Look for factors contributing to symptoms, exacerbations and poor quality of life:

- Incorrect inhaler technique
- Suboptimal adherence
- Comorbidities including obesity, GERD, chronic rhinosinusitis, OSA
- Modifiable risk factors and triggers at home or work, including smoking, environmental exposures, allergen exposure (if sensitized on skin prick testing or specific IgE); medications such as beta-blockers and NSAIDs
- Overuse of SABA relievers
- Medication side effects
- Anxiety, depression and social difficulties

- Asthma education
- Optimize treatment (e.g. check and correct inhaler technique and adherence; switch to ICS-formoterol maintenance and reliever therapy, if available)
- Treat comorbidities and modifiable risk factors
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LM/LTRA, if not used)
- Consider non-pharmacological interventions (e.g. smoking cessation, exercise, weight loss, mucus clearance, influenza vaccination)
- Consider trial of high dose ICS, if not used

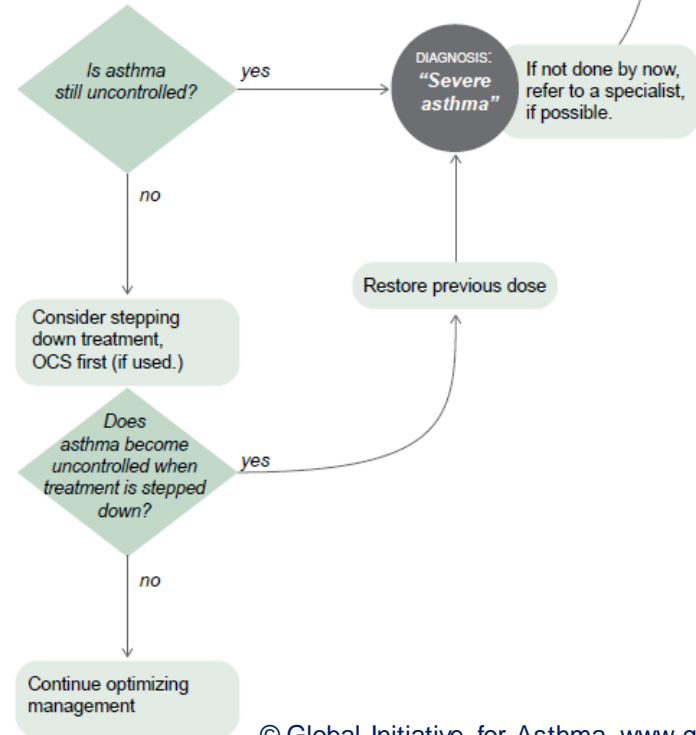
## Key



decision,  
filters



intervention,  
treatment



# Tüneteket befolyásoló tényezők –társbetegségek kezelése –terápia optimalizálása

- Nem megfelelő terápiás adherencia
  - Nem megfelelő inhalációs technika
  - Környezeti kontroll (allergének)
  - Dohányzás
  - Elhízás
- 
- Gyógyszerek: aspirin, NSAIDs, ACE gátlók, béta-blockolók
  - Rhinosinusitis , orrpolyposis kezelés
  - GERD kezelés
  - OSAS
  - Depresszió, hyperventilációs szindróma kezelése
  - SABA túlhasználat, gyógyszer mellékhatások

# Differenciál diagnosztikában fontos kórképek újbóli átgondolása – vizsgálatok asztma diagnózis megerősítése vagy elvetése céljából

## Nehézlégzés:

- COPD
- Foglalkozási asztma
- Szívelégtelenség
- Elhízás
- Edzetlenség
- hiperventilációs szindróma, pánikroham
- pulmonalis embolisatio
- pulmonalis infiltratum eosinophiliával (Churg-Strauss sy)
- intersticiális tüdőbetegségek (hypersensitiv pneumonitis, kötőszöveti megbetegedések)
- Allergiás bronchopulmonális aspergillosis

## Köhögés:

- felső légúti obstrukció, laesio (jó- és rosszindulatú daganatok, hangszalag-diszfunkció)
- gastrooesophagealis reflux (GERD)
- Postnasalis drip (krónikus sinusitis)
- gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok)
- Bronchiectasia, cystas fibrosis

## Sípoló légzés:

- Idegentest
- Tracheobronchomalacia
- Szívelégtelenség

## Pulmonológia:

- légzésfunkciós változások???
- Mellkas CT?
- Gyógyszerlista?
- Bronchosopia?
- Laborok
- ANCA, immunserológia
- Aspergillus antitest

- Echo? Kardiológiai vizsgálat ?
- pszichológiai/ pszichiátriai vizsgálat?
- Gasztroenterológus? - Gasztroscopia?
- immunológus?
- FOG?

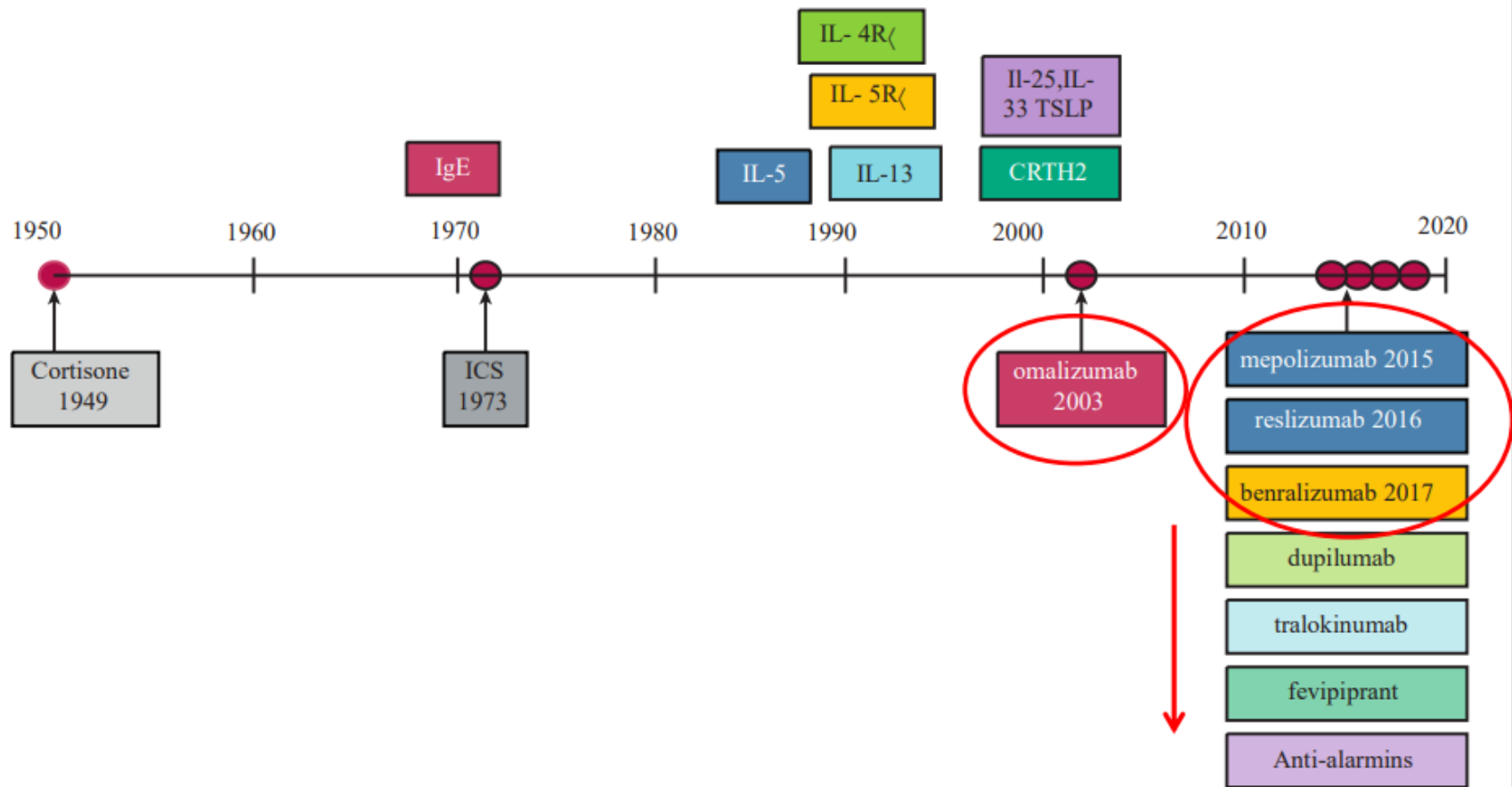
# Súlyos asztma prevalencia

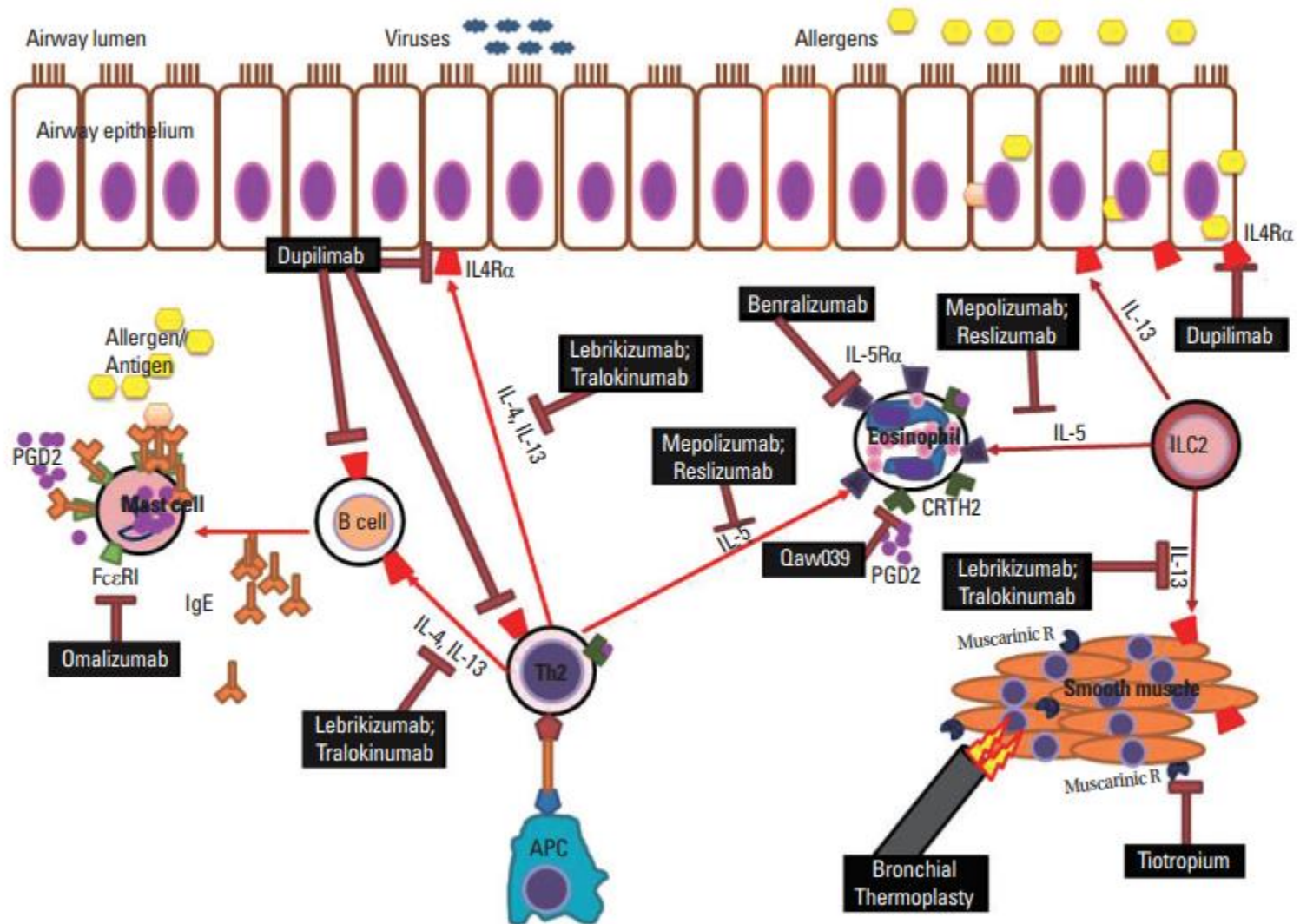
- Nemzetközi irodalmi adatok: **5-10%**
- Holland vizsgálat (2014)
  - „**nehezen kezelhető**” asztma előfordulási gyakoriságát a teljes asztmás populáció **17,4%**-ban adták meg.
  - A terápiás adherencia és az inhalációs technika ellenőrzése mellett a kör **3,6%**-ra szűkült, a **súlyos refrakter asztmásokat** jelölve!!!!
  - A felmérésben a súlyos asztma szűkebb értelmezését adta, minthogy nem ölelte fel azokat az eseteket, ahol a „nem-kontrollált” állapot nagy adag ICS alkalmazásával megelőzhető volt. Ezt a tényezőt is figyelembe véve a szerzők a súlyos refrakter asztma előfordulási gyakoriságát **4,5%** körüli szintre teszik

Hekking et al, The prevalence of severe refractory asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):896-902.

Súlyos asztma – egyénre szabott kezelés

# BIOLÓGIAI TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK T2 SÚLYOS ASZTMÁBAN





Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)



## 6b Consider *add-on biologic Type 2* targeted treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who:
  - have eosinophilic or allergic biomarkers, or
  - need maintenance OCS
- Consider local payer eligibility criteria<sup>1</sup> and predictors of response when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

**Anti-IgE**Is the patient eligible for *anti-IgE* for severe allergic asthma?

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE<sup>1</sup>
- Total serum IgE and weight within dosage range<sup>1</sup>
- Exacerbations in last year<sup>1</sup>

no ↑ no

What factors may predict good asthma response to *anti-IgE*?

- Blood eosinophils  $\geq 260/\mu\text{l}$  ++
- FeNO  $\geq 20$  ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

**Anti-IL5 / Anti-IL5R**Is the patient eligible for *anti-IL5 / anti-IL5R* for severe eosinophilic asthma?

- Exacerbations in last year<sup>1</sup>
- Blood eosinophils  $\geq 300/\mu\text{l}$ <sup>1</sup>

no ↑ no

What factors may predict good asthma response to *anti-IL5/5R*?

- Higher blood eosinophils +++
- More exacerbations in previous year +++
- Adult-onset of asthma ++
- Nasal polyposis ++

**Anti-IL4R**Is the patient eligible for *anti-IL4R* ... for severe eosinophilic/Type 2 asthma?

- Exacerbations in last year<sup>1</sup>
- Blood eosinophils  $\geq 150/\mu\text{l}$ <sup>1</sup> or FeNO  $\geq 25$  ppb<sup>1</sup>

... or because of need for maintenance OCS<sup>1</sup>?What factors may predict good asthma response to *anti-IL4R*?

- Higher blood eosinophils +++
- Higher FeNO +++

*Anti-IL4R may also be used to treat*

- Moderate/severe atopic dermatitis
- Nasal polyposis

Eligible for none?  
Return to section 6a

Choose one if eligible; trial for at least 4 months and assess response

Extend trial to 6-12 months

unclear

Good asthma response?

yes

Good response to T2-targeted therapy

no

**STOP add-on**

Consider switching to a different Type 2-targeted therapy, if eligible

no

Little/no response to T2-targeted therapy

<sup>1</sup> Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

# Fenotipizálás

	2-es típusú gyulladás	Nem 2-es típusú gyulladás
Vér eozinofil sejtszám	$\geq 150 \mu\text{g/l}$	$< 150 \mu\text{g/l}$
Kilégzett NO	$\geq 20 \text{ ppb}$	$< 20 \text{ ppb}$
Köpet eozinofil sejtarány	$\geq 2 \%$	$< 2 \%$
Allergia	Igazolható, klinikai relevanciája van	Nem igazolható, ha vmilyen formában igazolható, de nincs klinikai relevanciája



Ha nagy dózisú ICS  
mellett az alábbi  
kritériumokból 1  
érvényesül

OCS erőteljesen befolyásolja a serum Eo és FENO értéket! Lehetőleg OCS adása előtt kell MÉRNI!!! Tudni kell szedett-e OCS a vérvételkor!

Allergia predominancia	Eozinofil predominancia
Korai kezdet	Késői kezdet
Bőrpróba/spec IGE pozitív	Bőrpróba/spec IGE negatív
IgE > 100 IU/l	IgE < 100 IU/l
Allergiás rhinitis	Orrpolyposis
Magas FENO (20-50 ppb)	Nagyon magas FENO (> 50 ppb)
Se Eo <300 sejt/ $\mu$ l	Se Eo > 300 sejt/ $\mu$ l

# Ki? Hol? Mit? 2019. december 1.

**Anti-IgE** : Perzisztáló **allergiás asthma bronchiale** (felnőttkori és gyermekkori asthma bronchiale) **omalizumab**

- **IgE-szint > 76 NE/ml** és az IgE-szint nem haladja meg az alkalmazási előírás szerinti maximális értéket
- perenniális inhalatív allergénnel szembeni **pozitív bőrpróba vagy specifikus IgE** kimutatása a szérumban
- szisztémás szteroid tartós alkalmazása ellenére az asthma nem kontrollált vagy nagy dózisú ICS+LABA alkalmazása ellenére gyakoriak a **szisztémás szteroidot igénylő exacerbációk** ( $\geq 4/\text{év}$ ), (gyógyszer kiváltás???)
- **FEV1 < ref. 80%-a**

Anti-IgE és anti-IL5 egyidejűleg nem alkalmazható.

**Anti-IL5**: Perzisztáló súlyos **eozinofil asthma bronchiale** (felnőttkori asthma bronchiale) **mepolizumab, reslizumab**

- **perifériás eozinofil sejtszám** a terápia megkezdése előtt legalább **300 sejt/ $\mu\text{l}$**  (**Szisztémás szteroid!?!?!?**)
- szisztémás szteroid kezelés ellenére az asthma nem kontrollált, és/vagy az elmúlt 12 hónapban legalább **4 szisztémás szteroid** kezelést igénylő asthma exacerbáció alakult ki (gyógyszer kiváltás???)
- nagydózisú ICS+LABA fenntartó terápia legalább 6 hónapos rendszeres használata ellenére **FEV1 < ref. 80%-a**

**Kezelés fenntartása** : évente értékelni kell a biológiai kezelés hatását!

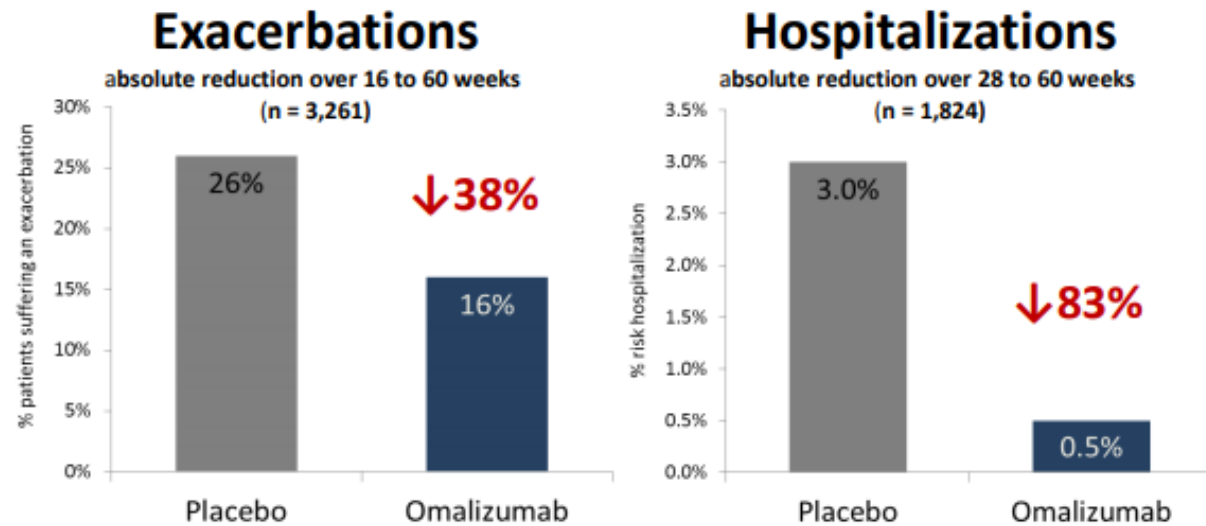
**Kizárólag akkor folytatható**, ha az utolsó egy év során szisztémás szteroidot igénylő **exacerbáció legfeljebb 2 alkalommal** fordult elő

# Allergiás asztmában

## anti-IgE kezelés (omalizumab - XOLAIR)

- **2009 óta** Magyarországon is elérhető anti IgE elsősorban a korai kezdetű allergiás asztmában
- Szabad IgE FCc részéhez kötődve akadályozza a FceR1 kötődést
- 6 éves kortól
- subcutan injekciós terápia 2 vagy 4 hetente
- Testsúly és se IgE szint alapján kell számolni a dózist
- csökkenti az exacerbációk számát
- csökkenti a sürgősségi ellátás szükségességét
- mérsékli a tüneteket, javítja az életminőséget
- javítja a légzésfunkciót

**Meta-analysis of 25 studies (n = 6,282) comparing omalizumab to placebo**



**Omalizumab-treated patients also significantly more likely to completely withdraw ICS**

# Mellékhatás - Xolair

- A 12 évesnél idősebb, allergiás asztmában szenvedő betegek esetében a Xolair leggyakoribb mellékhatásai (100 beteg közül 1-10-nél jelentkezik) a **fejfájás** és a beadást követő **helyi reakciók**, például **duzzanat**, **bőrvörösség**, **fájdalom** és **viszketés**.
- Anaphylaxia kb. 0,2%

4. táblázat: Mellékhatások

<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Nem gyakori	Pharyngitis
Ritka	Parazitaferőzések
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Idiopátiás thrombocytopenia, súlyos eseteket is beleértve
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anafilaxiás reakció, egyéb súlyos allergiás állapotok, omalizumab-ellenes antitestek kialakulása
Nem ismert	Szérumbetegség, ami lázzal és lymphadenopathiával járhat
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Fejfájás*
Nem gyakori	Ájulás, paraesthesia, aluszékonyság, szédülés
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Orthostaticus hypotonia, kipirulás
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Allergiás bronchospasmus, köhögés
Ritka	Gégeödéma
Nem ismert	Allergiás granulomatosus vasculitis (pl. Churg-Strauss-szindróma)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Felhasi fájdalom**
Nem gyakori	Dyspepsiára utaló tünetek és panaszok, hasmenés, émelygés
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Fényérzékenység, urticaria, bőrkítítés, pruritus
Ritka	Angiooedema
Nem ismert	Alopecia
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Ritka	Szisztémás lupus erythematosus (SLE)
Nem ismert	Arthralgia, myalgia, ízületi duzzanat
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori	Láz**
Gyakori	Az injekció beadását követő helyi reakciók, pl. duzzanat, erythema, fájdalom, viszketés
Nem gyakori	Influenza-szerű betegség, a karok duzzanata, súlygyarapodás, fáradtság

\*: Nagyon gyakori 6 - <12 éves gyermekeknél

\*\* : 6 - <12 éves gyermekeknél

# Eosinophil asztmában

- anti IL-5 (mepolizumab – Nucala) :

- 12 éves kortól 100 mg sc. 4 hetente
- 2017-től elérhető Magyarországon

- anti IL-5 (reslizumab - Cinquaero ):

- 18 éves kortól 3 mg/tskg iv. 4 hetente
- 2019-től elérhető

- anti IL-5R (benralizumab –Fasenra):

- 12 éves kortól 30 mg sc. 3 adagig 4 hetente, majd 8 hetente
- Várhatóan 2020. januártól elérhető

- csökkenti az exacerbációk számát (súlyos exacerbációk 55%-kal csökkentek)

- csökkenti a sürgősségi ellátás szükségességét

- mérsékli a tüneteket, javítja az életminőséget

- javítja a légzésfunkciót

# Nucala - Mellékhatás

- Nagyon gyakori mellékhatások 10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek:
  - fejfájás.
- Gyakori mellékhatások 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek:
  - Felső légúti fertőzés
  - húgyúti fertőzések
  - izomgörcs
  - reakciók az injekció beadási helyén (fájdalom, bőrpír, duzzanat, viszketés és égő érzés azon a bőrterületen, ahol az injekciót beadták)
  - Allergiás reakciók (köhögés, nehézlégzés, a vérnyomás hirtelen esése, szemhéjak, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a szájüreg duzzanata, csalánkiütés, bőrkiütés).
- Ritka mellékhatások 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek:
  - Súlyos allergiás reakciók (anafilaxia).

Köszönöm a figyelmet!

# SABA

DUTCH WEST INDIES



THE UNSPOILED QUEEN  
OF THE CARIBBEAN