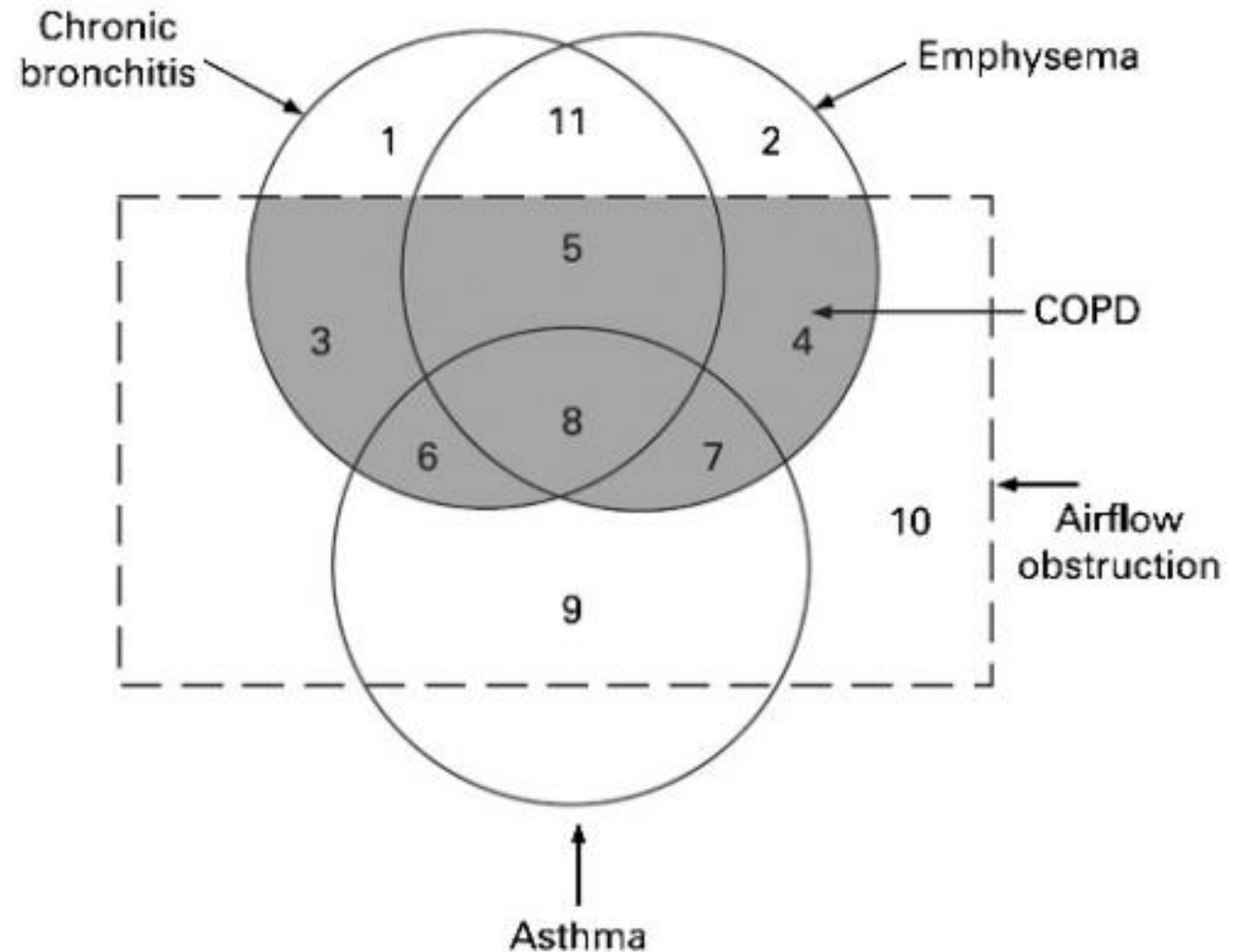


Újdonságok az obstruktív tüdőbetegségek ellátásában

Dr. Soós Szilvia PhD
PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológia Munkacsoport



Obstruktív tüdőbetegségek



Krónikus obstruktív tüdőbetegség - COPD

- 40 év feletti lakosság 8-10 %-át érinti
- 3. vezető halálok a világon
- Fő rizikófaktora a dohányzás - MEGELŐZHETŐ
- Progresszív légúti áramlás korlátozottság jellemzi
- Krónikus gyulladás nemcsak a tüdőt, hanem számos szervet érint
- A COPD tárbetegségei közül a kardiovaszkuláris betegségek a legjelentősebbek, minden 4. beteg kardiovaszkuláris szövődmény miatt hal meg

Egészségügyi szakmai irányelv

**A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról,
kezeléséről és gondozásáról**

Azonosító:

002230

Megjelenés dátuma:

2024. március 14.



**Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease**

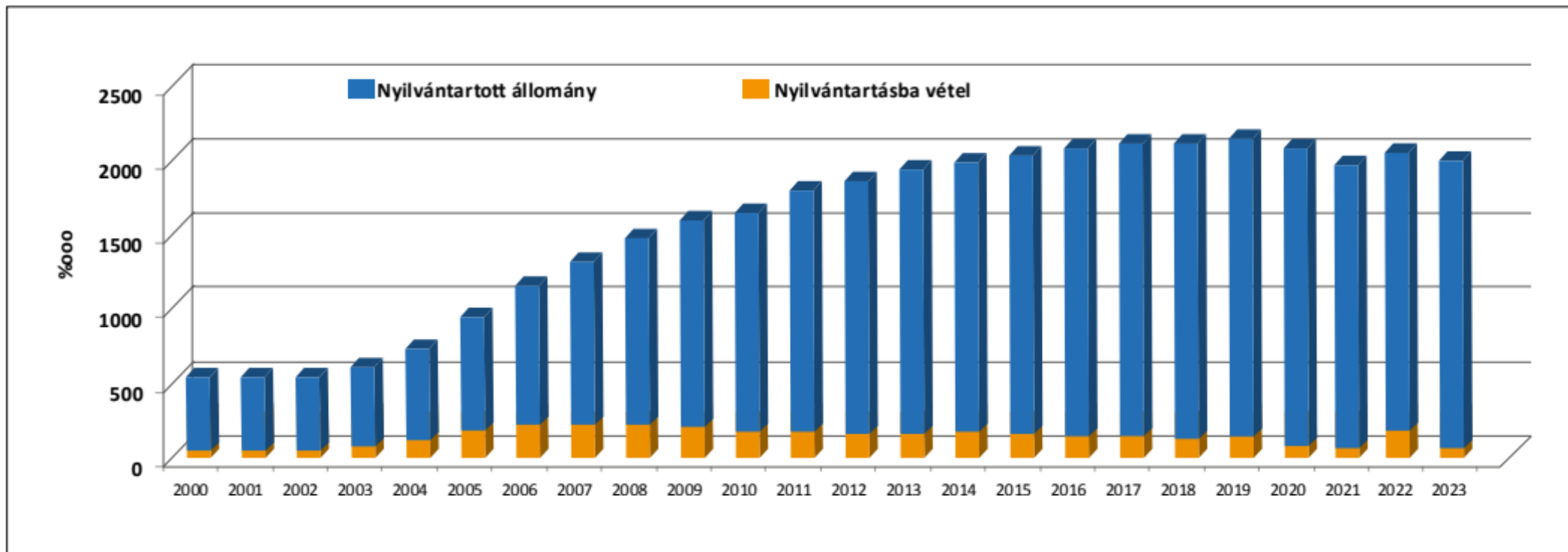
**2024
REPORT**

A COPD új klasszifikációja a fő etiológiai tényezők alapján [1]

Klasszifikáció	Etiológia / háttér
Genetikailag meghatározott COPD (COPD-G)	α_1 -antitripszin deficiencia Egyéb genetikai eltérésekkel jelentkező forma
Kóros tüdőfejlődés miatt kialakuló COPD (COPD-D)	Korai életszakasz rendellenességei (koraszülés, alacsony születési súly, stb.)
Környezeti hatásokkal összefüggő COPD - Cigarettafüst okozta COPD (COPD-C) - Biomassza égetés és légszennyezés okozta COPD (COPD-P)	Cigarettafüst expozíció (aktív vagy passzív) E-cigaretta Kannabisz, marihuána Környezetszennyezés, indoor/outdoor porártalmak, erdőtüzek, munkahelyi ártalmak
Infekciókkal összefüggő COPD (COPD-I)	Gyerekkori infekciók, TBC-vel és/vagy HIV fertőzéssel asszociált COPD
Asztmával társuló COPD (COPD-A)	Különösen gyerekkori asztma
Ismeretlen eredetű COPD (COPD-U)	

COPD morbiditás Magyarországon

15. ábra A COPD morbiditási időszora



Kezelés célja

- Panaszok csökkentése
- Terhelhetőség javítása
- Légzésfunkciós romlás lassítása
- **Exacerbációk megelőzése - Mortalitás csökkentése**

Akut Exacerbáció (AE)

- a beteg állapotának **elhúzódó, hirtelen kezdődő, legalább két napon át tartó rosszabbodása**
- panaszok intenzitása meghaladja az adott betegnél megszokott napi ingadozását
- **nehézlégzéssel és/vagy köhögéssel és bőséges gennyes köpetürítéssel,** valamint a lokális és a szisztémás gyulladás jeleivel jár együtt
- Az exacerbációk
 - **rontják a betegek életminőségét**
 - **fokozzák a funkcionális romlás ütemét**
 - **rontják a prognózist**
 - **növelik hospitalizációk gyakoriságát**
 - **növelik a mortalitást.**

COPD akut exacerbációk beosztása

- ❖ **Enyhe:** betegek állapota rövid hatású bronchodilatátorokkal kezelhető
- ❖ **Középsúlyos:** orális kortikoszteroid (OCS) vagy antibiotikum (AB) adása szükséges járóbeteg ellátásban
- ❖ **Súlyos:** a beteg sürgősségi/ fekvőbeteg intézményben történő ellátása szükséges

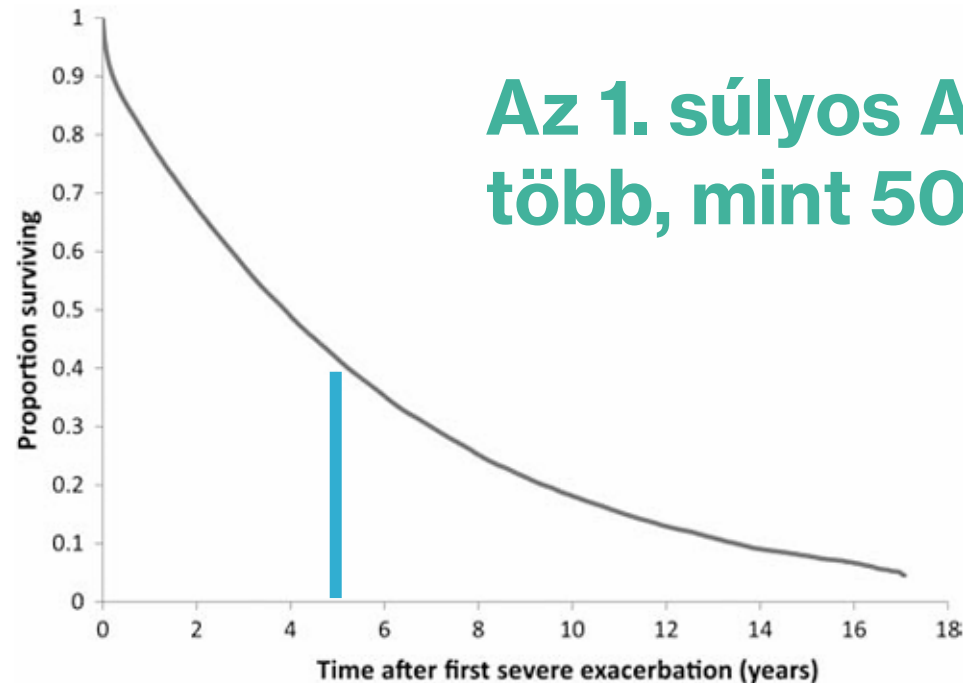
COPD akut exacerbáció súlyossági fokozatai

Klinikai paraméter	Akut exacerbáció		
	Enyhe	Mérsékelt	Súlyos
Dyspnoe (VAS)	<5	≥5	≥5
Légzésszám (légzés/perc)	<24	≥24	≥24
Szívfrekvencia (ütés/perc)	<95	≥95	≥95
Oxigénszaturáció (%)	≥92% és ≤3% csökkenés (ha ismert)	<92% és/vagy >3% csökkenés (ha ismert)	<92% és/vagy >3% a csökkenés (ha ismert)
CRP (mg/dL)	<10 (ha ismert)	≥10 (ha ismert)	≥10 (ha ismert)
Artériás vérgáz	-	PaO ₂ ≤60 Hgmm és/vagy PaCO ₂ >45 Hgmm acidózis nélkül (ha ismert)	újonnan észlelt/romló hipercapnia és acidózis (PaCO ₂ >45 Hgmm és pH <7,35)

VAS: vizuális analóg skála, CRP: C-reaktív protein, PaCO₂: parciális artériás szén-dioxid nyomás, PaO₂: parciális artériás oxigén nyomás

Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality

Samy Suissa,^{1,2} Sophie Dell'Aniello,¹ Pierre Ernst^{1,3}



Az 1. súlyos AE-t követő 5 év alatt a betegek több, mint 50%-a meghal

Canada (RAMQ)
1990 - 2005 közt
Kórházi kezelést igénylő
COPD akut exacerbáció: 73.106 beteg

Kaplan –Meier görbe: a 73 106 beteg súlyos, kórházi kezelést igénylő exacerbációt követő túlélési görbéje az első hospitalizáció után 17 éven át

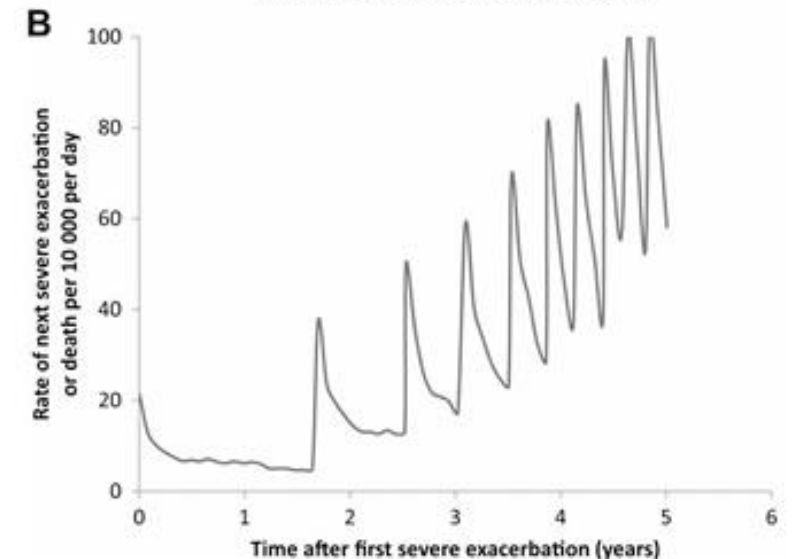
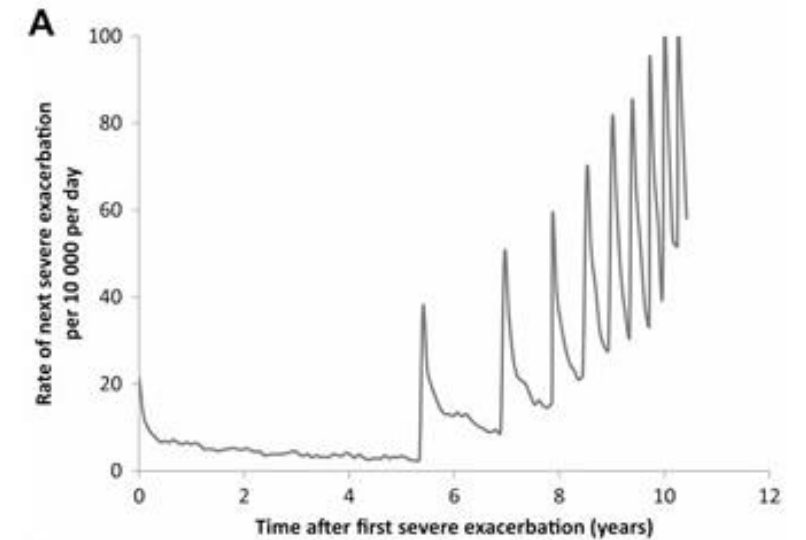
„Exacerbációs spirál”

Table 2 Crude and adjusted hazard ratio (HR) of a subsequent exacerbation and of death associated with each successive exacerbation, as a function of the time since the first exacerbation, estimated by Cox proportional hazards model with time-dependent covariate defining the exacerbation number and its timing

Exacerbation sequence number	Median time to subsequent exacerbation (years)	Number with a subsequent exacerbation	Crude HR	Adjusted* HR (95% CI)	Number of deaths	Crude HR	Adjusted* HR (95% CI)
First (reference)	5.4	33 166	1.0	1.0 (reference)	25 953	1.0	1.0 (reference)
Second	1.6	19 359	3.0	2.9 (2.8 to 2.9)	9828	1.8	1.9 (1.8 to 1.9)
Third	0.9	12 413	5.1	4.9 (4.8 to 5.0)	5203	2.4	2.4 (2.3 to 2.5)
Fourth	0.7	8374	7.3	6.9 (6.8 to 7.1)	3078	2.8	2.9 (2.8 to 3.0)
Fifth	0.5	5903	9.8	9.2 (8.9 to 9.4)	1879	3.0	3.2 (3.0 to 3.4)
Sixth	0.4	4316	11.9	11.2 (10.8 to 11.5)	1207	3.1	3.3 (3.1 to 3.5)
Seventh	0.3	3190	13.9	13.0 (12.5 to 13.5)	872	3.4	3.6 (3.4 to 3.9)
Eighth	0.3	2404	16.6	15.2 (14.6 to 15.9)	645	3.9	4.2 (3.9 to 4.5)
Ninth	0.3	1823	18.1	16.6 (15.8 to 17.4)	470	3.8	4.3 (3.9 to 4.7)
Tenth or greater	0.2	1403	25.8	23.5 (22.8 to 24.2)	1445	4.5	5.2 (4.9 to 5.5)

*Adjusted for age, sex, calendar time (cohort entry prior to 2000), and the modified Chronic Disease Score divided in quartiles with a fifth category to account for subjects with no or partial medication information in the year prior to cohort entry.

Chronic obstructive pulmonary disease



COPD akut exacerbáció nemcsak a COPD miatti mortalitást, hanem a kardiovaszkuláris események rizikóját is növeli

Középsúlyos AKUT EXACERBÁCIÓ

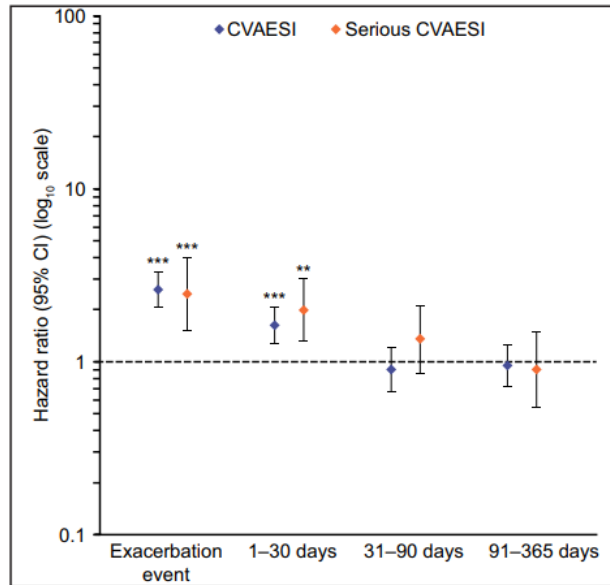


Figure 2. Risk of a first cardiovascular event during and following a moderate exacerbation (primary analysis method) *** $P < 0.001$; ** $P < 0.01$ versus exacerbation-free period.

Súlyos AKUT EXACERBÁCIÓ

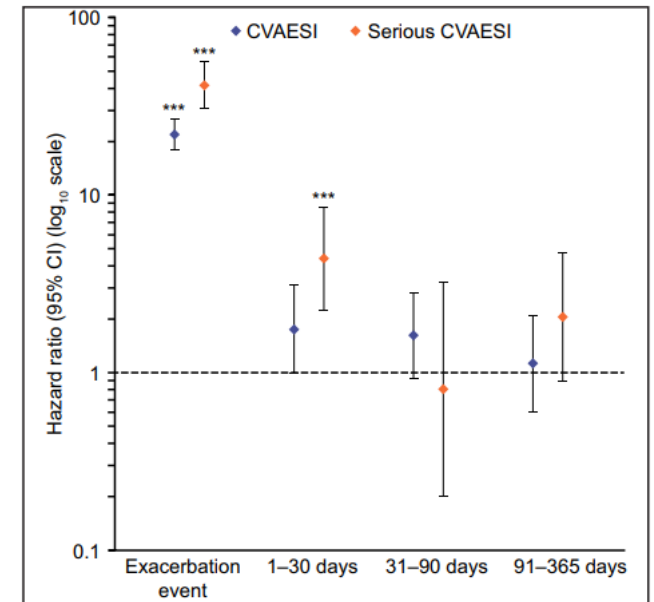
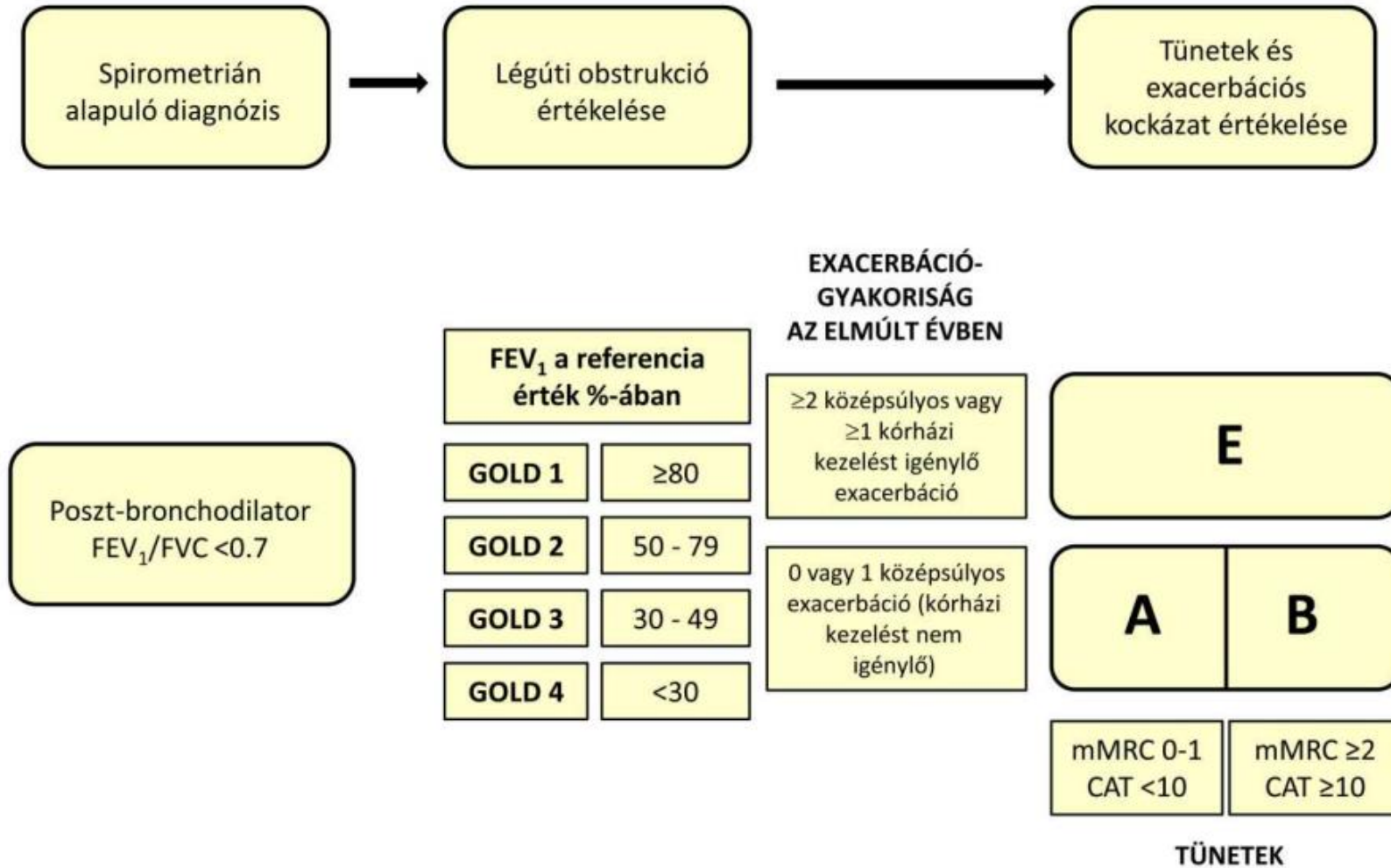


Figure 3. Risk of a first cardiovascular event during and following a severe exacerbation (primary analysis method) *** $P < 0.001$ versus exacerbation-free period.

IMPACT study: COPD akut exacerbációt követő 30 napban fokozott Kardiovaszkuláris adverse event előfordulása (AMI, ritmuszavara, szívelégtelenség) –leginkább a kp súlyos és súlyos, kórházi kezelést igénylő exacerbációknál

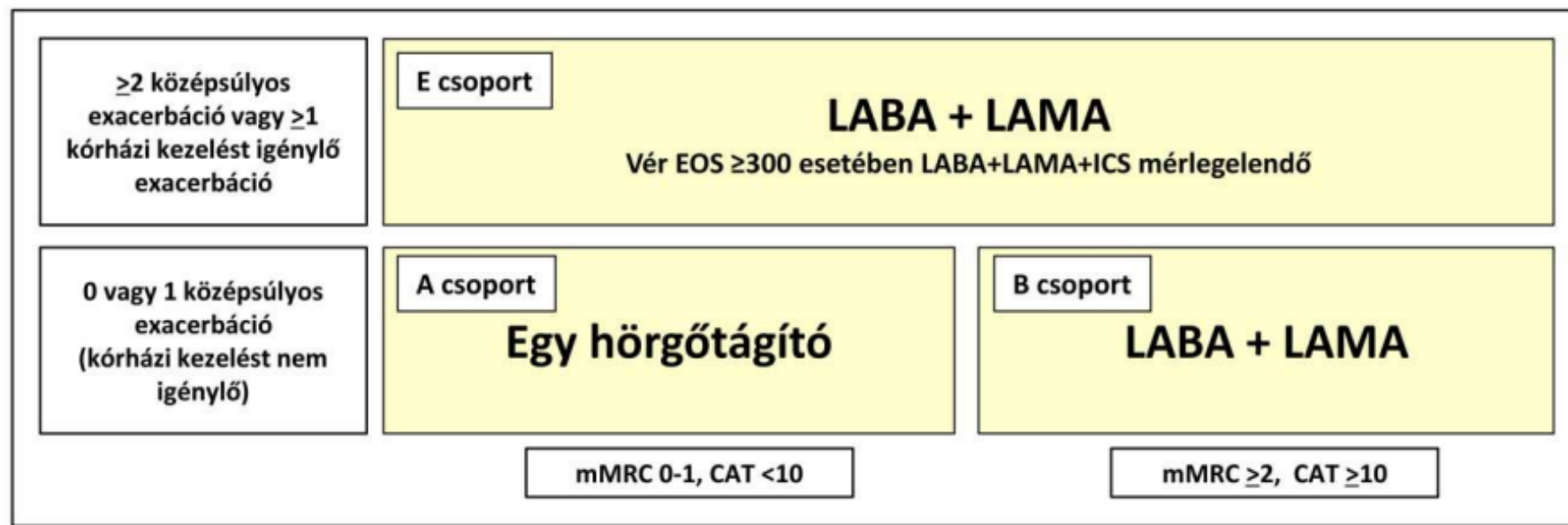
A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról



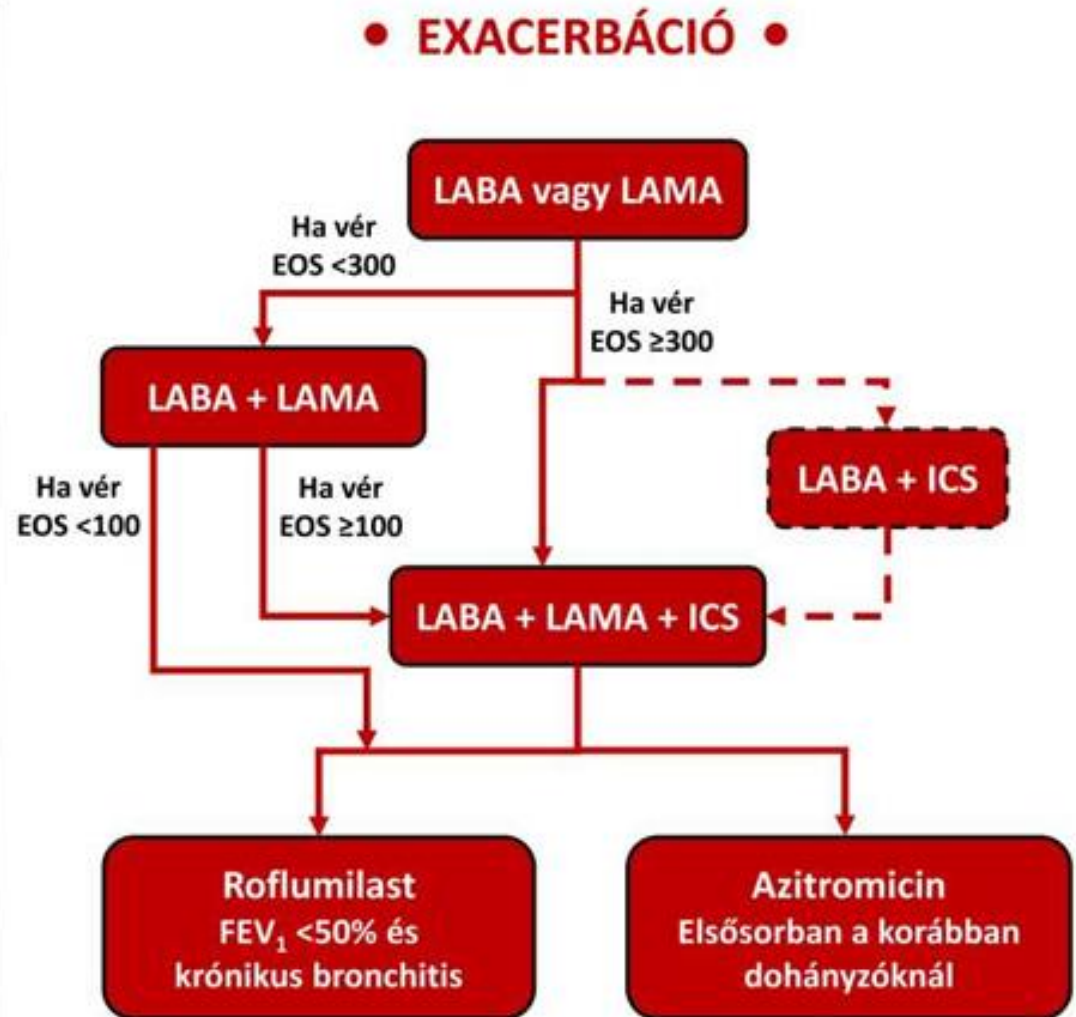
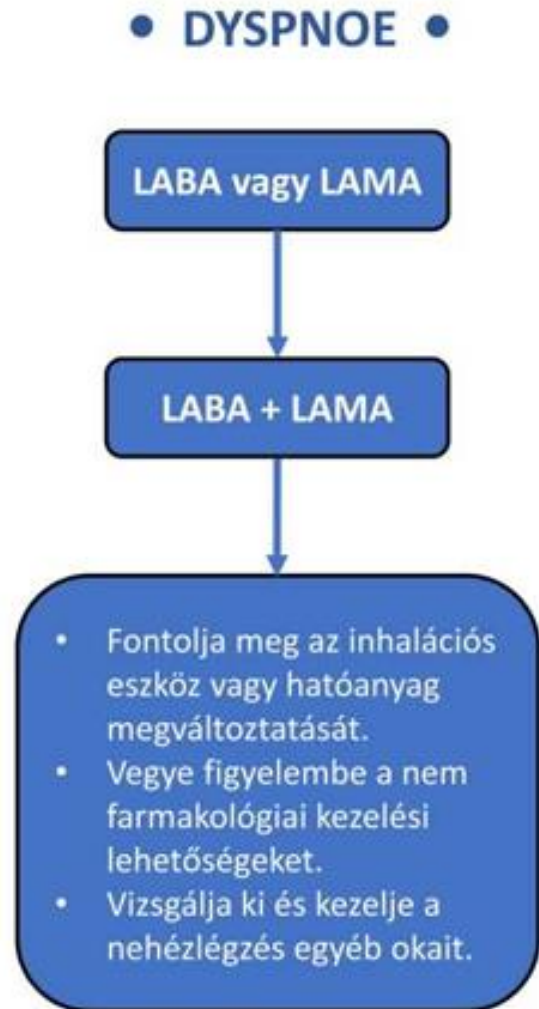
3. ábra. A COPD komplex stádiumbeosztása a GOLD 2024 alapján [1]

COPD kezelés

Célja: a tünetek és az exacerbációk jövőbeli kockázatának csökkentése a beteg terhelhetőségének és egészségi állapotának javítása.



6. ábra. A COPD bevezető farmakoterápiája [1]

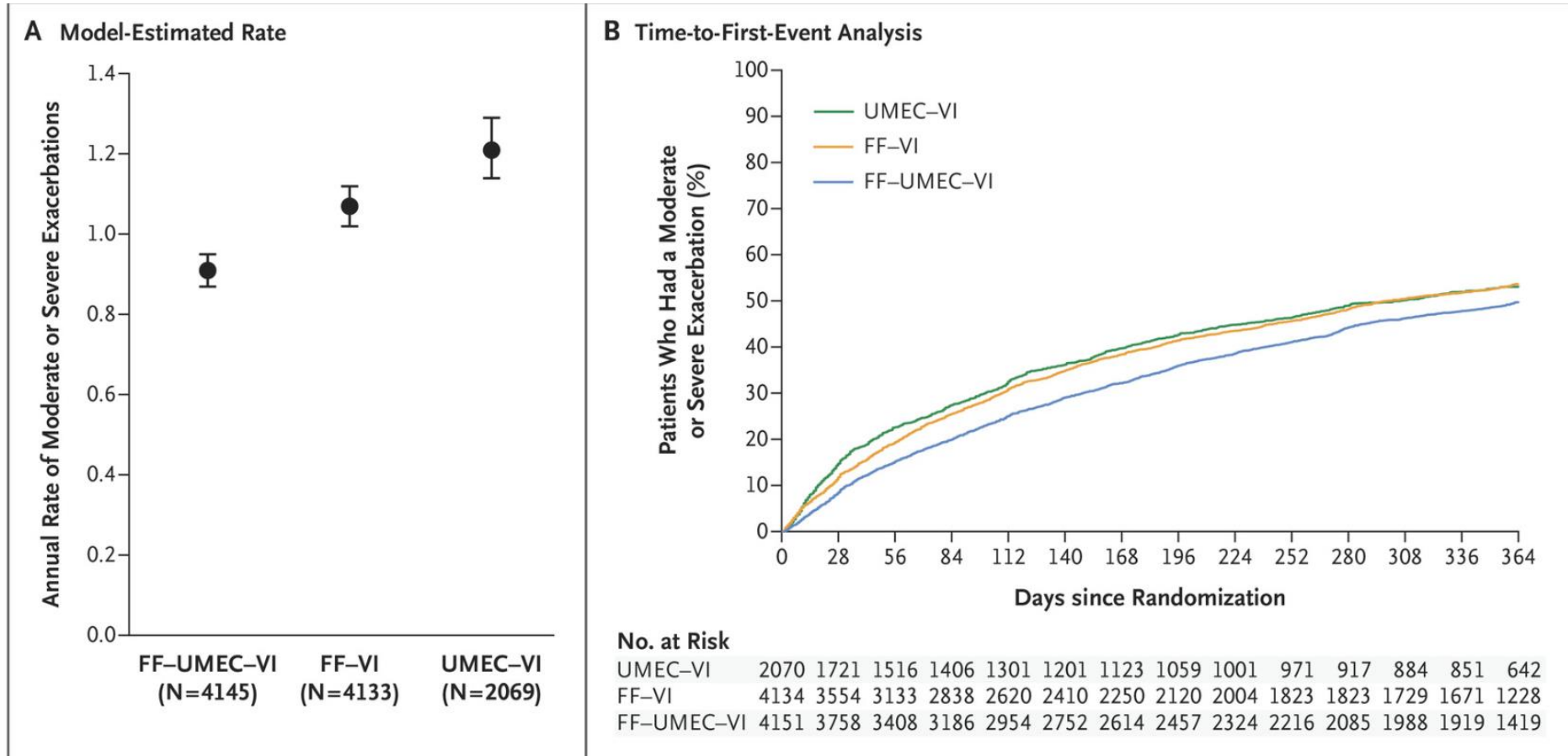


7. ábra. A COPD utánkövető fenntartó kezelése [1]

Mortalitást csökkentő therápiás beavatkozások COPD-ben

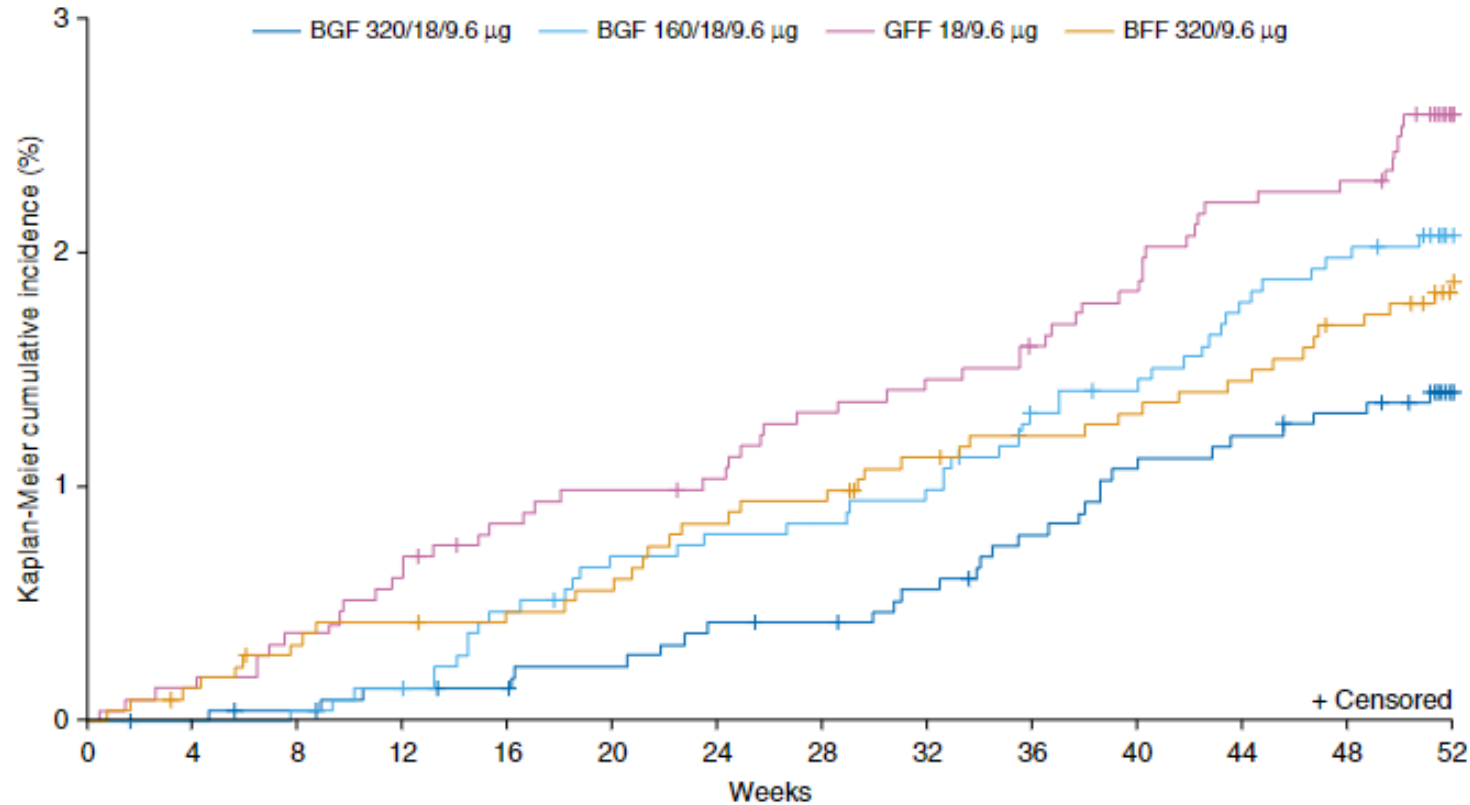
Gyógyszeres kezelés	Vizsgálat	Betegek jellemzői
LABA+LAMA+ICS	Vs. LABA+LAMA IMPACT study (2020) ETHOS study (2021)	Gyakran exacerbáló COPDs betegek
Nem gyógyszeres therápia		
Dohányzásról való leszokás	Lung Health Study 2005	Légzésfunkciós progresszió lassítása
Pulmonologiai rehabilitáció	Puhan et al., 2011, 2016	COPD akut exacerbáció miatt hospitalizált betegeknél
Házi oxigén kezelés	NOOT study, MRC study (1980, 1981)	24-15-12-0 óra/nap oxigén kezelés
NIV	Kohlen trial (2014)	Stabil COPD-s betegek jelentős hypercapniával
Volumen redukciós műtét	NETT vizsgálat	Felső lebenyi emphysema és csökkent terhelési tolerancia

IMPACT vizsgálat



ICS/LAMA/LABA kombináció szignifikánsan csökkentette **(34%-kal)** LABA/LAMA-hoz képest az exacerbációt

ETHOS vizsgálat



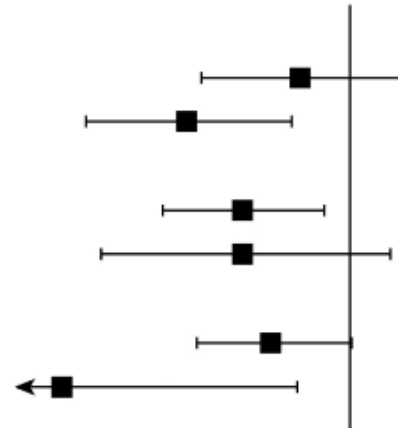
Patients at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
BGF 320/18/9.6 µg	2,137	2,136	2,134	2,131	2,130	2,127	2,123	2,122	2,118	2,112	2,106	2,103	2,100	2,075
BGF 160/18/9.6 µg	2,121	2,121	2,120	2,118	2,110	2,104	2,102	2,101	2,098	2,087	2,084	2,076	2,072	2,062
GFF 18/9.6 µg	2,120	2,117	2,112	2,106	2,100	2,097	2,095	2,089	2,086	2,082	2,077	2,069	2,067	2,045
BFF 320/9.6 µg	2,131	2,127	2,122	2,120	2,118	2,116	2,110	2,108	2,102	2,099	2,097	2,094	2,088	2,075

Figure 2. Kaplan-Meier plot for time to all-cause death (final retrieved dataset; intent-to-treat population). BFF = budesonide/formoterol fumarate; BGF = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate; GFF = glycopyrrolate/formoterol fumarate.

ETHOS vizsgálat

BGF 320/18/9.6 µg vs. GFF

Subgroup	Patients with an event, n (%)		HR (95% CI)	P-value
	BGF 320/18/9.6 µg (N=2,137)	GFF 18/9.6 µg (N=2,120)		
1 moderate or severe exacerbation	18/942 (1.9)	22/909 (2.4)	0.74 (0.39, 1.40)	0.3539
≥2 moderate or severe exacerbations	12/1,195 (1.0)	34/1,211 (2.8)	0.36 (0.19, 0.70)	0.0024
0 severe exacerbations	23/1,687 (1.4)	43/1,691 (2.5)	0.51 (0.31, 0.85)	0.0105
≥1 severe exacerbation	7/450 (1.6)	13/429 (3.0)	0.52 (0.21, 1.30)	0.1634
Post-bronchodilator FEV ₁ <50 % predicted	27/1,522 (1.8)	44/1,522 (2.9)	0.62 (0.38, 0.99)	0.0468
Post-bronchodilator FEV ₁ ≥50 % predicted	2/613 (0.3)	12/596 (2.0)	0.16 (0.04, 0.72)	0.0171



A fix hármas kezelés (ICS/LABA/LAMA) a LAMA, LABA/LAMA kezeléshez képest javíthatja a tüdőfunkciót, életminőséget, csökkenti az exacerbációkat (49%)

BUD/GLY/FORM tripla kombinációs kezelés elsősorban a kardiovaszkuláris mortalitást csökkenti COPD-ben

Summary of Adjudicated Causes of Death ^a	BUD/GLY/FORM 320/14.4/10 µg (n=2144)	BUD/GLY/FORM 160/14.4/10 µg (n=2124)	GLY/FORM 14.4/10 µg (n=2125)	BUD/FORM 320/10 µg (n=2136)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All causes, total	27 (1.3)	42 (2.0)	47 (2.2)	35 (1.6)
On treatment / post-treatment	19 (0.9) / 8 (0.4)	28 (1.3) / 14 (0.7)	35 (1.6) / 12 (0.6)	29 (1.4) / 6 (0.3)
CV, total	11 (0.5)	16 (0.8)	28 (1.3)	11 (0.5)
On treatment / post-treatment	10 (0.5) / 1 (<0.1)	11 (0.5) / 5 (0.2)	22 (1.0) / 6 (0.3)	10 (0.5) / 1 (<0.1)
Respiratory, total	7 (0.3)	13 (0.6)	8 (0.4)	6 (0.3)
On treatment / post-treatment	4 (0.2) / 3 (0.1)	9 (0.4) / 4 (0.2)	6 (0.3) / 2 (<0.1)	4 (0.2) / 2 (<0.1)
<i>COPD, total</i>	5 (0.2)	7 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.2)
On treatment / post-treatment	4 (0.2) / 1 (<0.1)	5 (0.2) / 2 (<0.1)	3 (0.1) / 2 (<0.1)	4 (0.2) / 1 (<0.1)
<i>Pneumonia, total</i>	2 (<0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)
On treatment / post-treatment	0 / 2 (<0.1)	2 (<0.1) / 1 (<0.1)	3 (0.1) / 0	0 / 1 (<0.1)
Cancer, total	2 (<0.1)	6 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.3)
On treatment / post-treatment	1 (<0.1) / 1 (<0.1)	3 (0.1) / 3 (0.1)	3 (0.1) / 0	7 (0.3) / 0
Other, total	7 (0.3)	7 (0.3)	8 (0.4)	11 (0.5)
On treatment / post-treatment	4 (0.2) / 3 (0.1)	5 (0.2) / 2 (<0.1)	4 (0.2) / 4 (0.2)	8 (0.4) / 3 (0.1)

62,4%

A COPD akut exacerbáció kialakulásának hátterében számos ok szerepelhet

- leggyakoribb a légúti virális és/vagy bakteriális fertőzés (40-50 %)
 - vírusfertőzések : rhinovírus, influenza, parainfluenza, human metapneumovírus, RSV és a SARS CoV-2 infekció .
 - A vírusfertőzést követheti bakteriális szuperinfekció. (új baktériumtörzs megjelenése okozza vagy bakteriális kolonizáció lehet jelen -patogenné válhat)
- a környezetből származó káros anyagok belégzésének fokozódása is.
- Az esetek kb. 20-25%-ában az exacerbáció oka ismeretlen marad.

1. De Benedetto F, Sevieri G. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:33;
2. Bhat TA, et al. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S169–175;
3. Brusselle GG, et al. *Lancet* 2011;378:1015–1026;
4. Kerkhof M, et al. *Thorax* 2020;75:744–753;
5. Linden D, et al. *Eur Respir Rev* 2019;28:180063;

Infekció kiváltotta visszatérő COPD akut exacerbációk megelőzése

- Fertőzéses időszakban maszk használata, távolságtartás, kézfertőtlenítés
- Influenza és Streptococcus vakcináció
 - Minden COPD-s betegnek, de 65 év felett és súlyos társbetegséggel mindenképp
 - **Az influenza vakcináció csökkenti a mély légúti infekciók kialakulásának kockázatát, így a mortalitást is COPD ben.** (A evidencia).
 - akik korábban még nem részesültek pneumococcus elleni védelemben, azoknak az oltását a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyaggal kell kezdeni. A védelmet – legalább 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával. A korábban poliszacharid vakcinával oltott egyének leghamarabb egy évvel az oltást követően kaphatják meg a konjugált vakcinát. A 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcina ismétlése legfeljebb 1 alkalommal és csak 65 éves kor felett, a korábbi poliszacharid oltás után 5 évvel javasolható

COPD akut exacerbációjának leggyakoribb kórokozói

A COPD akut exacerbációjának leggyakoribb kórokozói és antibiotikus kezelésük [saját szerkesztés]

Exacerbáció súlyossága	Kórokozó	Terápia
Járóbeteg Pseudomonas aeruginosa infekció kockázata nélkül		
Enyhe és közepsúlyos	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	β-laktám + β-laktamáz inhibitor (amoxicillin/klavulánsav) II., III. generációs orális cefalosporinok (cefuroxim, cefprozil, cefixim) Doxiciklin Makrolidok (klaritromicin, azitromicin) <u>Intolerancia/allergia esetében, valamint, ha a stabil állapotban mért FEV₁ <30%.*</u> Légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin)
Járóbeteg Pseudomonas aeruginosa infekció kockázata mellett		
Enyhe és közepsúlyos	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Levofloxacin

Kórházi felvételt igénylő betegek Pseudomonas aeruginosa infekció kockázata nélkül		
Súlyos	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , stb.) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	β-laktám + β-laktamáz inhibitor (amoxicillin/klavulánsav <i>i.v.</i>) +/- makrolidok III. generációs cefalosporinok (ceftriaxon, cefotaxim <i>i.v.</i>) +/- makrolidok <u>Intolerancia/allergia esetében, valamint, ha a stabil állapotban mért FEV₁ <30%.*</u> Légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin)
Kórházi felvételt igénylő betegek Pseudomonas aeruginosa infekció kockázata mellett		
Súlyos	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , stb.) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<u>Első vonalban:</u> III., IV. generációs cefalosporinok (ceftazidim, cefepim) +/- aminoglikozidok vagy colistin Piperacillin/tazobactam +/- aminoglikozidok vagy colistin <u>Második vonalban:</u> Légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin) Karbapenemek (imipenem, meropenem) +/- aminoglikozidok vagy colistin

Asztma bronchiale

Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM



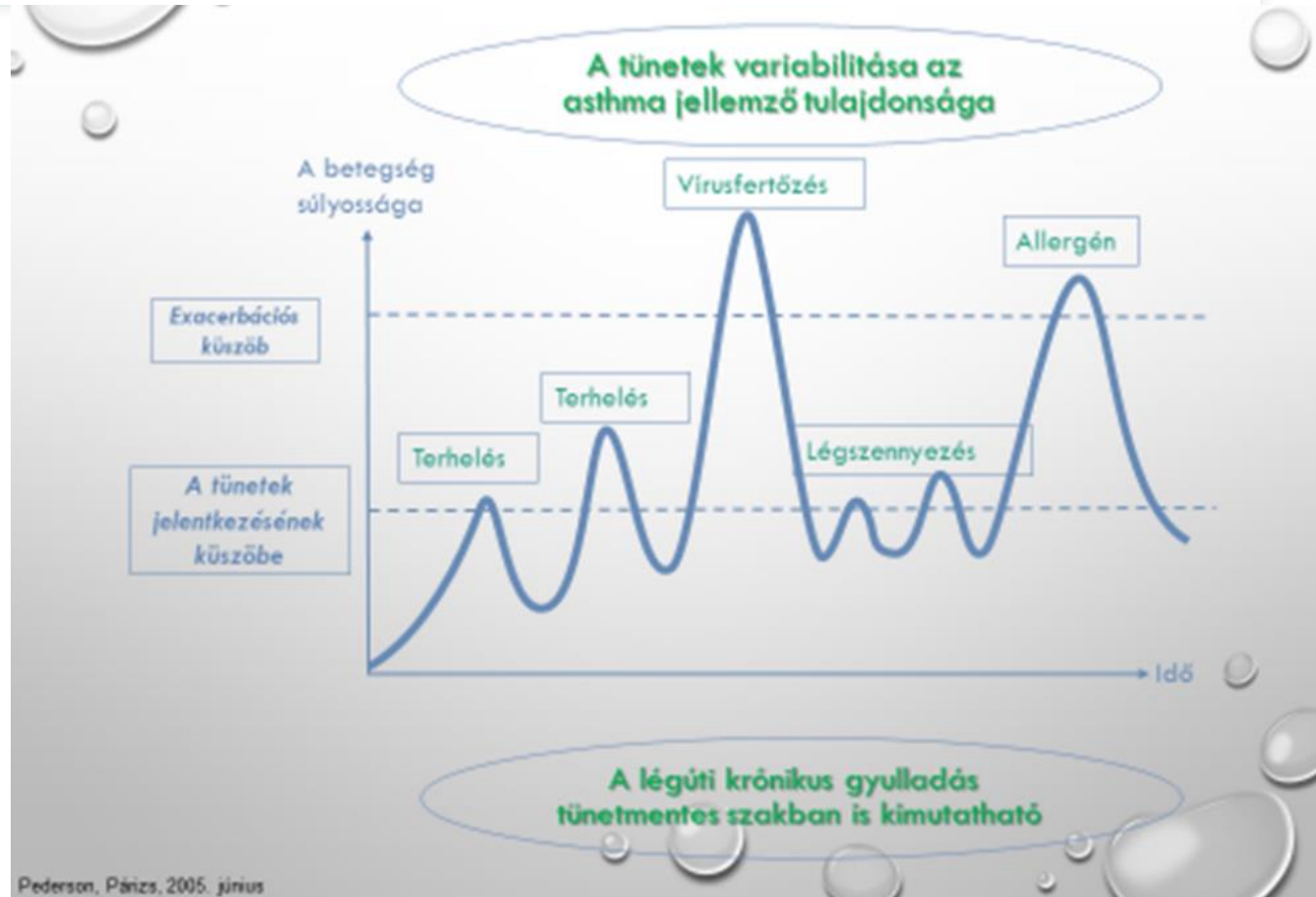
Egészségügyi szakmai irányelv

Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban

<https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek> 2022. 01. 19. Azonosító:002188

Asztma bronchiale

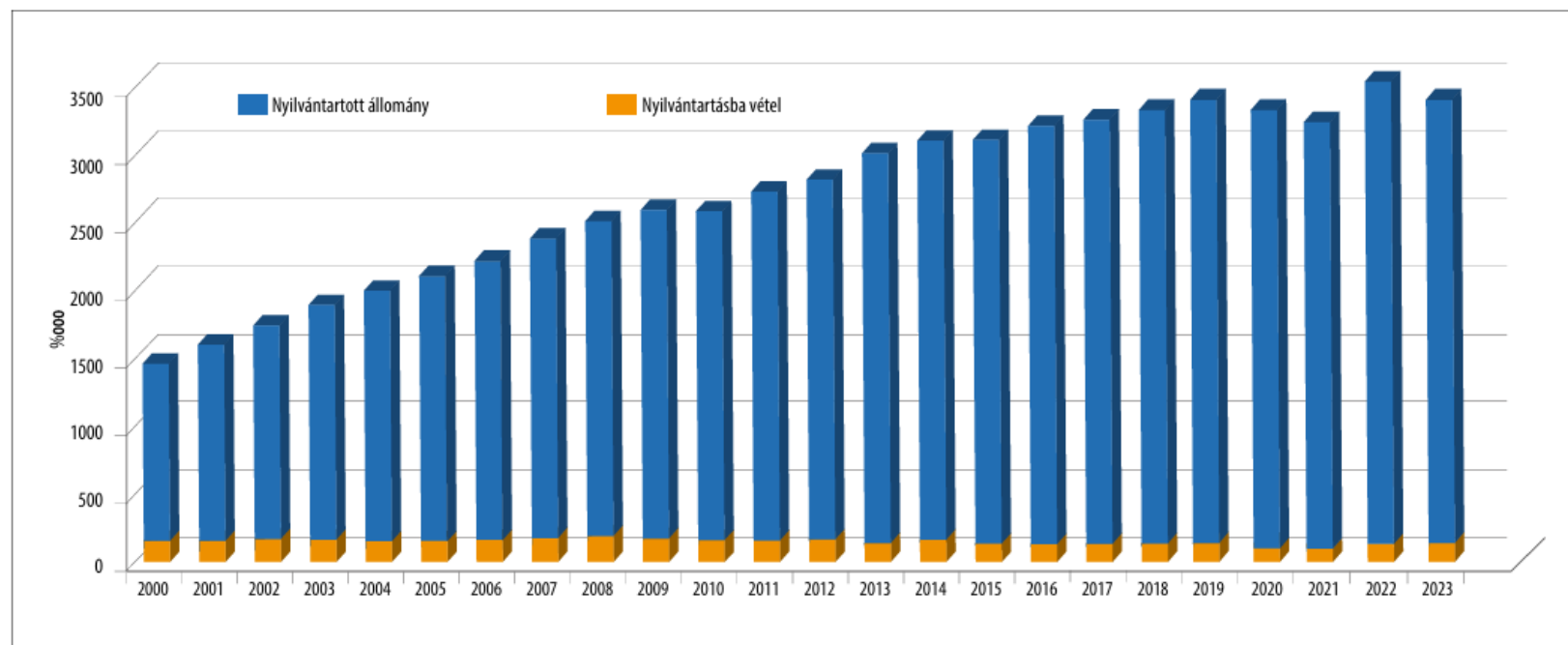
- **GINA:** "Az asztma heterogén betegség, amelyet rendszerint légúti gyulladás jellemez. A kórtörténetben légúti tünetek szerepelnek – sípolás, nehézlégzés, mellkasi feszülés és köhögés –, amelyek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak. A tünetek háttérben változó kilégzési áramláskorlátozottság áll.
- Az asztmás légúti gyulladás következményes légúti hiperreaktivitással jár, amelynek eredményeként visszatérő sípoló légzéssel, nehézlégzéssel, mellkasi feszüléssel és köhögéssel járó epizódok alakulnak ki. A tünetek leginkább éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak, és kiterjedt, de változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, amely spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására gyakran reverzibilis."



Asztma bronchiale

- ❖ Világszerte több mint 300 millió embert érint
- ❖ asztma prevalencia 5-10% körüli az európai országokban
- ❖ 2023-ben Magyarországon nyilvántartott betegek száma kb. 315 824
- ❖ Évente kb. 15-20.000 új eset

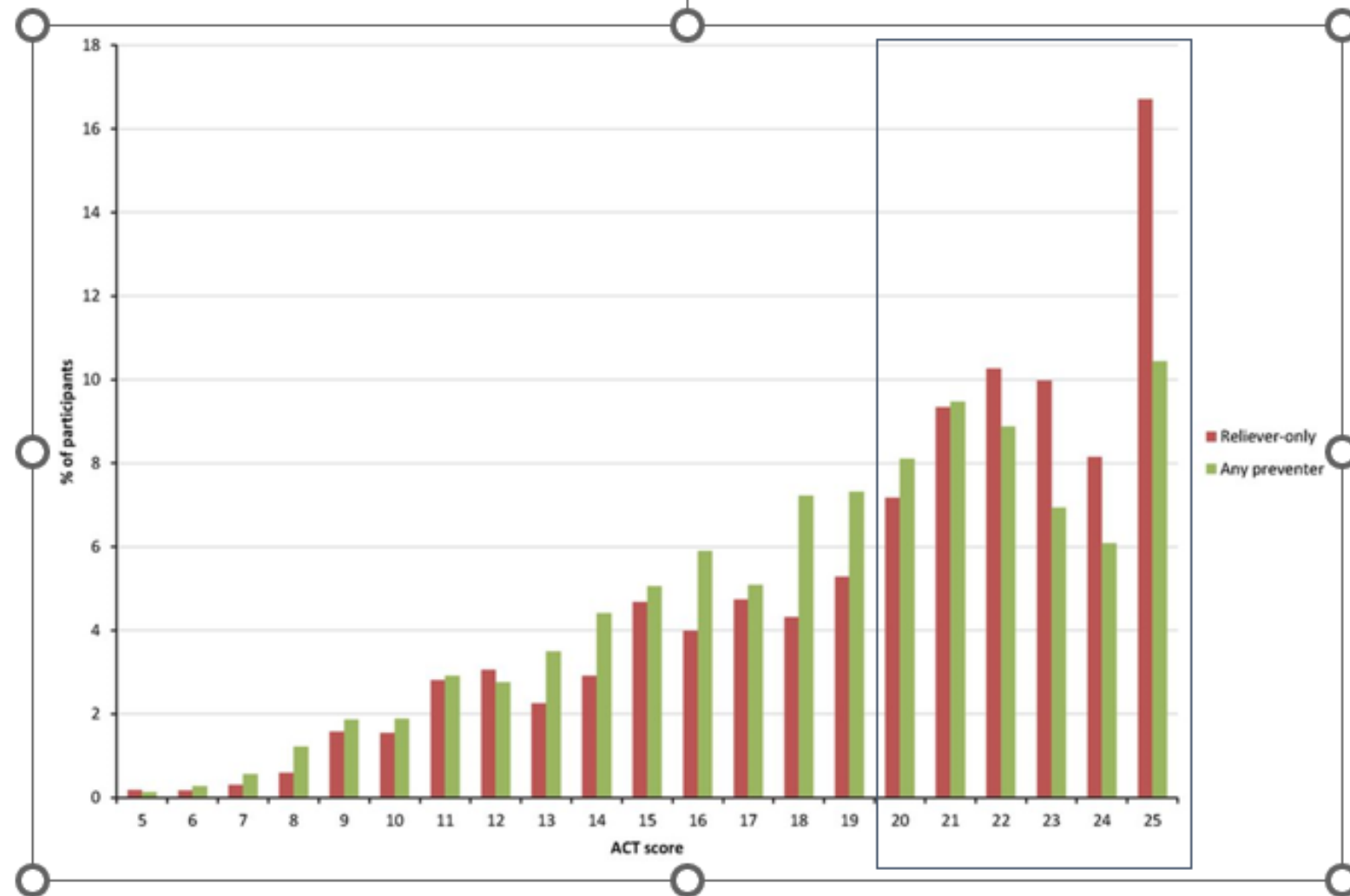
11. ábra Az asthma bronchiale morbiditása



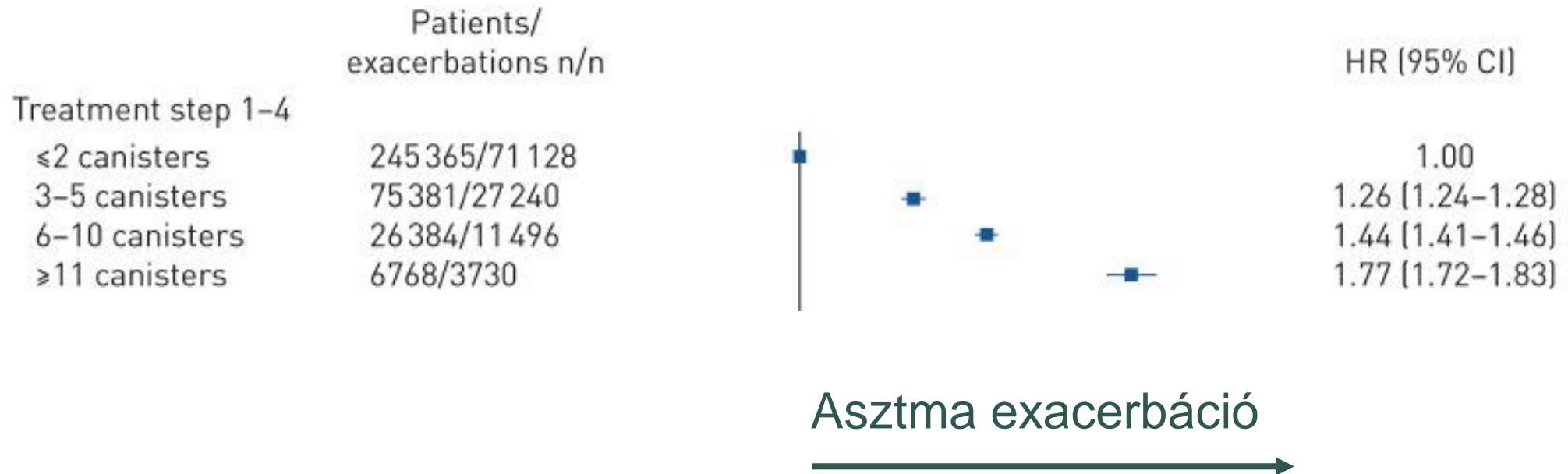
Az asztma kezelés céljai

- Kevés tünet
 - Ne legyen alvás alatti panasz
 - Ne korlátozza a terhelhetőséget
- Tüneti pontszám (ACT, ACQ)
- Megtartani a normál légzésfunkciót
 - Megelőzni az akut exacerbációt
 - Megelőzni az asztma halálozást
 - Minimalizálni a mellékhatásokat (OCS-t is)
- Rizikó csökkentés
- **A Beteg céljai nem mindig egyeznek a Mi céljainkkal**
 - Tüneti kontroll és rizikó eltérő lehet: Látszólag minimális tünetek is együtt járhatnak súlyos akut exacerbációval

Kontroll szintjének változása ACT (Asthma Control Test) pontszámok alapján a csak rohamoldót (n=1038) használók és a megelőző kezelést használók (n=1034) esetén



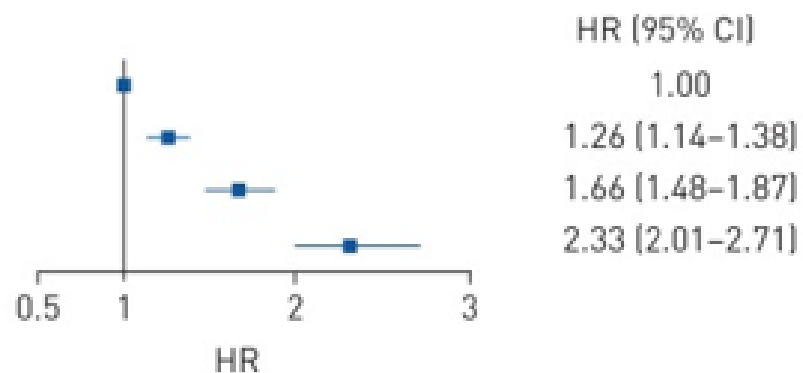
SABA használat – asztma exacerbáció



SABA használat – asztma mortalitás

a)

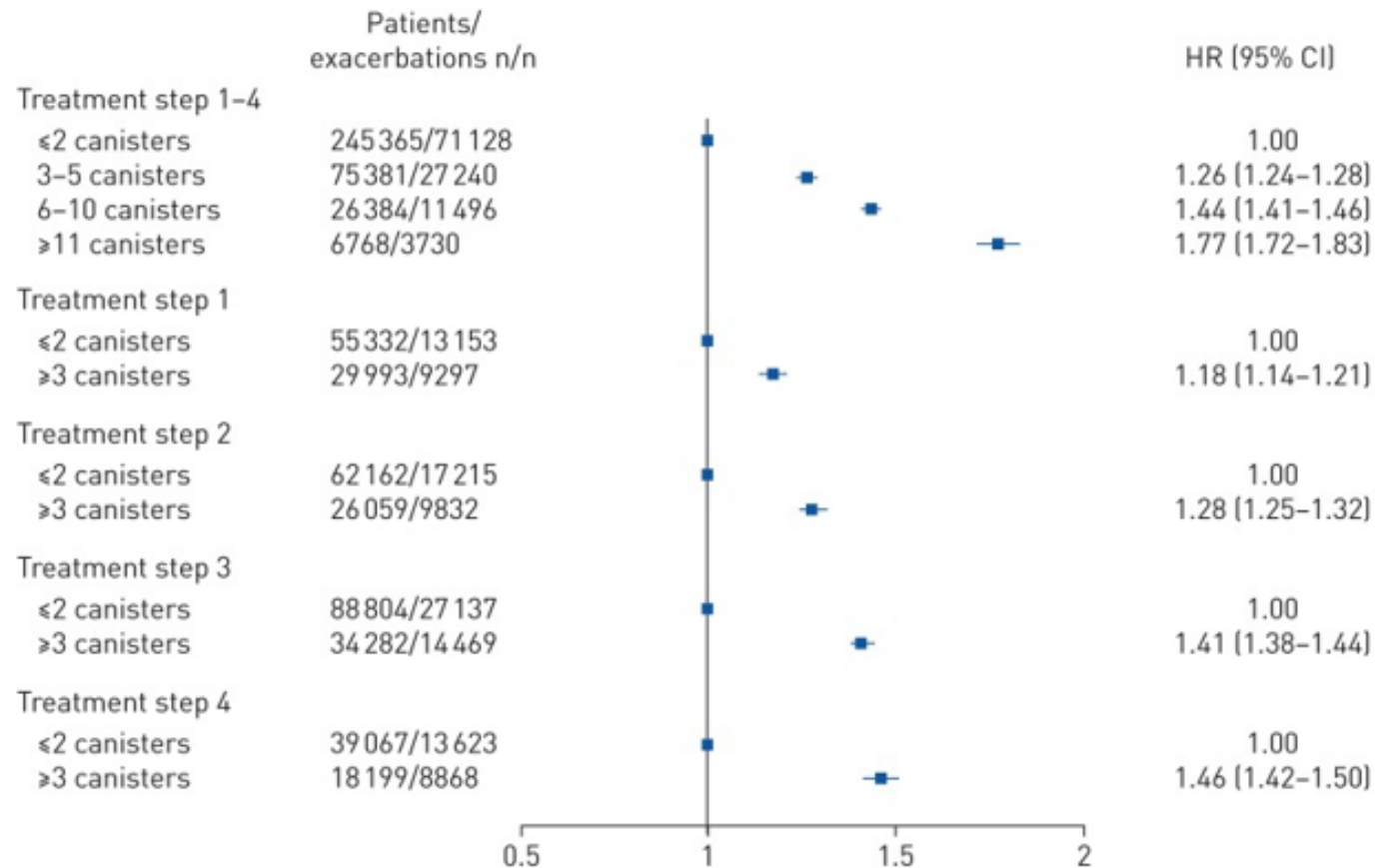
Base-period SABA use	Patients/deaths n/n
<2 canisters	254 500/1365
3–5 canisters	76 619/608
6–10 canisters	27 065/375
≥11 canisters	7140/216



Asztma mortalitás



SABA használat – asztma exacerbáció



Asztma exacerbáció



Kezelés – inhalációs kezelés – ICS

• Tünetoldó/**ROHAMOLDÓ** kezelés

- Gyors hatású béta-2-agonista /SABA (**salbutamol, fenoterol**)
- hosszú hatású béta2 agonista LABA: **formoterol!**
- Szisztémás szteroid
- Anticholinerg szerek
- ~~Teofillinek~~

ÉRZI A BETEG A hatását

• Fenntartó/**MEGELŐZŐ** Kezelés

- **inhalációs corticoszteroid/ICS**
- hosszú hatású béta2 agonista / LABA
- leukotrién antagonisták/LTRA
- ~~Hosszú hatású teofillin~~
- Szisztémás szteroid
- Hosszú hatású anticholinerg szerek
- Biológiai terápia
- Anti IgE, Anti IL5, IL-5R, IL-4/IL-13, TSP

NEM érzi a hatását –TUDNIA KELL a hatását

1. vizsgálat: Symbicort **Maintenance And Reliever Therapy - SMART** **therápia - budesonid/formoterol**
2. További vizsgálatok **SMART/MART** (Single/Maintenance And Reliever Therapy) budesonid/**formoterol** és beclometason/**formoterol** készítmények

[Thorax](#). 2010 Aug; 65(8): 747–752.

Published online 2010 Jun 27. doi: [10.1136/thx.2009.128504](https://doi.org/10.1136/thx.2009.128504)

PMCID: PMC2975956

PMID: [20581409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20581409/)

Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal

[Kenneth R Chapman](#),¹ [Neil C Barnes](#),² [Andrew P Greening](#),³ [Paul W Jones](#),⁴ and [S Pedersen](#)⁵

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [PMC Disclaimer](#)

Review > [JAMA](#). 2018 Apr 10;319(14):1485-1496. doi: [10.1001/jama.2018.2769](https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769).

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis

[Diana M Sobieraj](#)¹, [Erin R Weeda](#)¹, [Elaine Nguyen](#)¹, [Craig I Coleman](#)¹, [C Michael White](#)¹, [Stephen C Lazarus](#)², [Kathryn V Blake](#)³, [Jason E Lang](#)⁴, [William L Baker](#)¹

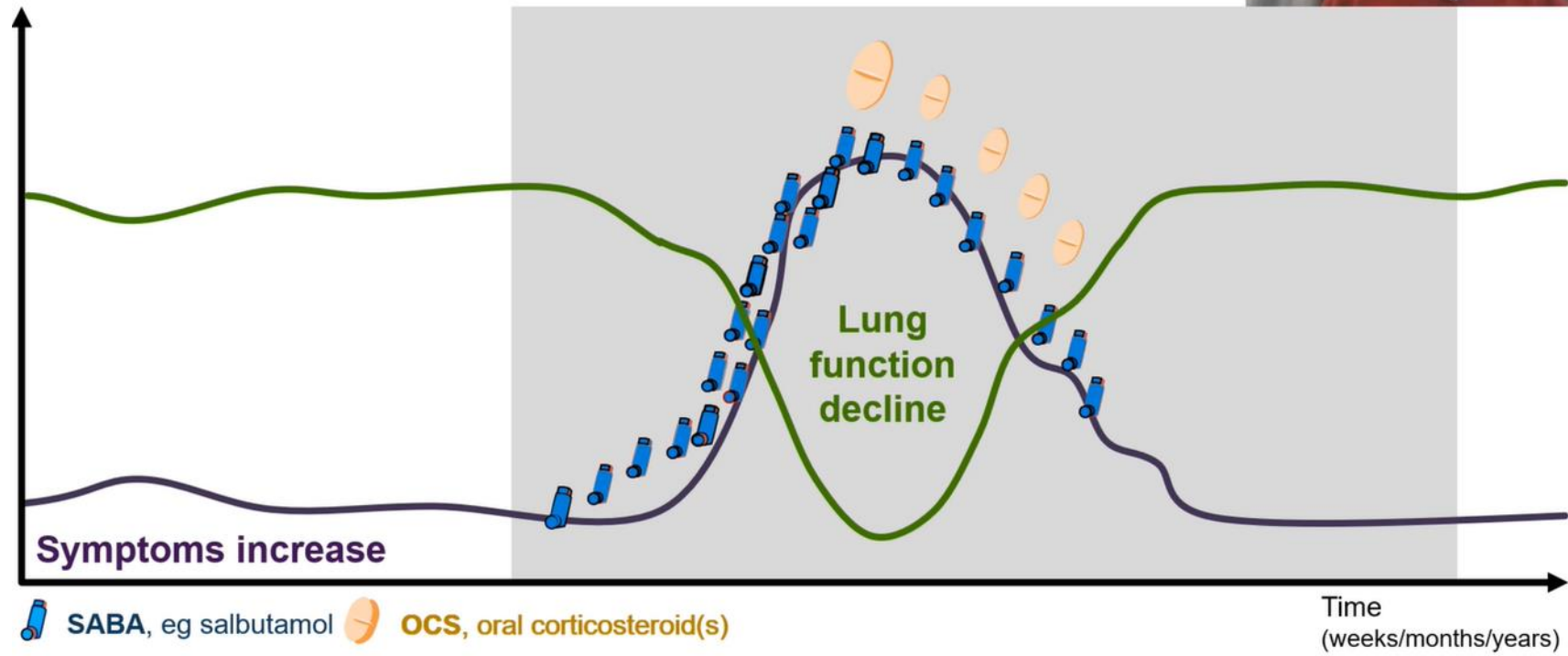
ERS 2020

Changing perceptions and improving asthma outcomes: Spotlight on MART

Professor Eric Bateman (Cape Town)



SABA use during asthma worsening

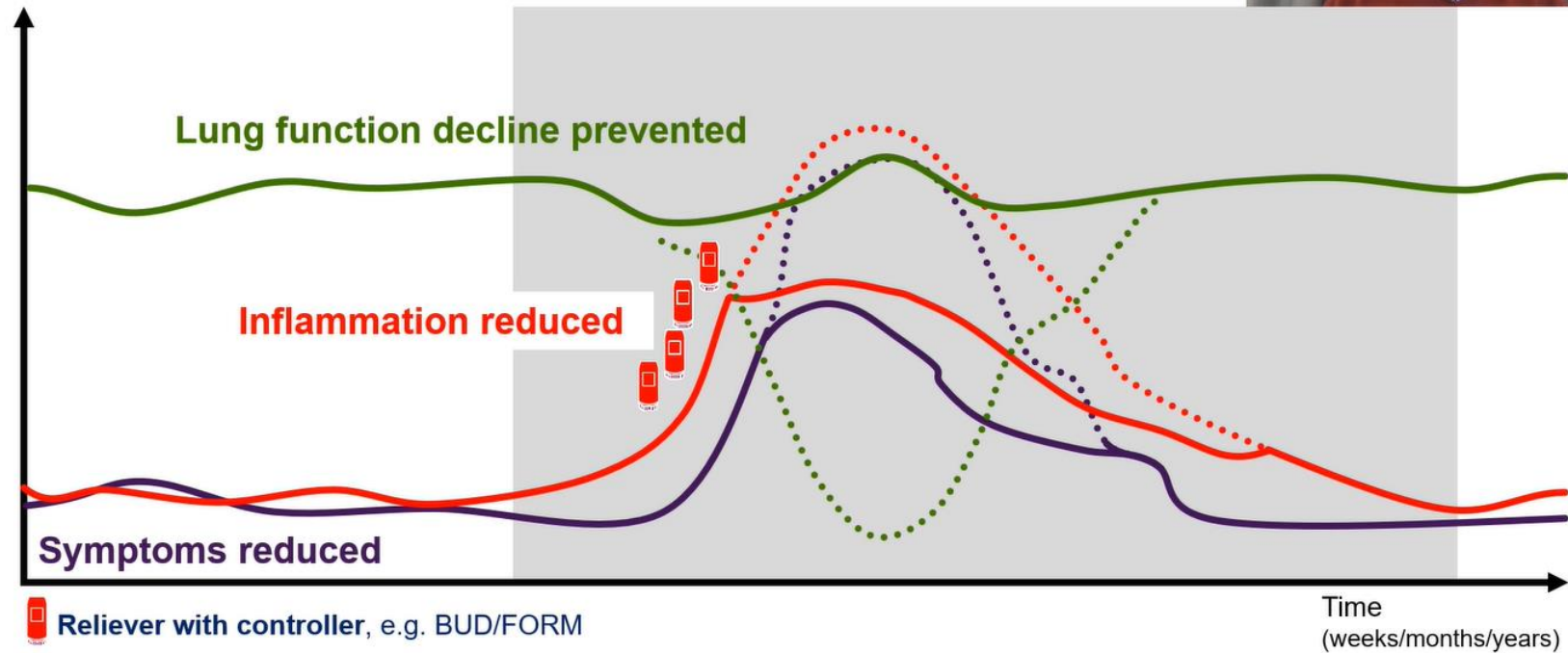


ERS 2020

Changing perceptions and improving asthma outcomes: Spotlight on MART

Professor Eric Bateman (Cape Town)

Anti-inflammatory reliever use during asthma worsening



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

ICS – inhalációs kortikoszteroid, HDM – house dust mite (házi poratka), IL-4R – interleukin-4 receptor, IL-5R – interleukin-5 receptor, LABA – hosszú hatású β 2-agonista, LTRA – leukotrién receptor antagonist, OCS - orális kortikoszteroid, SABA – rövid hatású β 2-agonista, SLIT- sublingualis immunterápia.

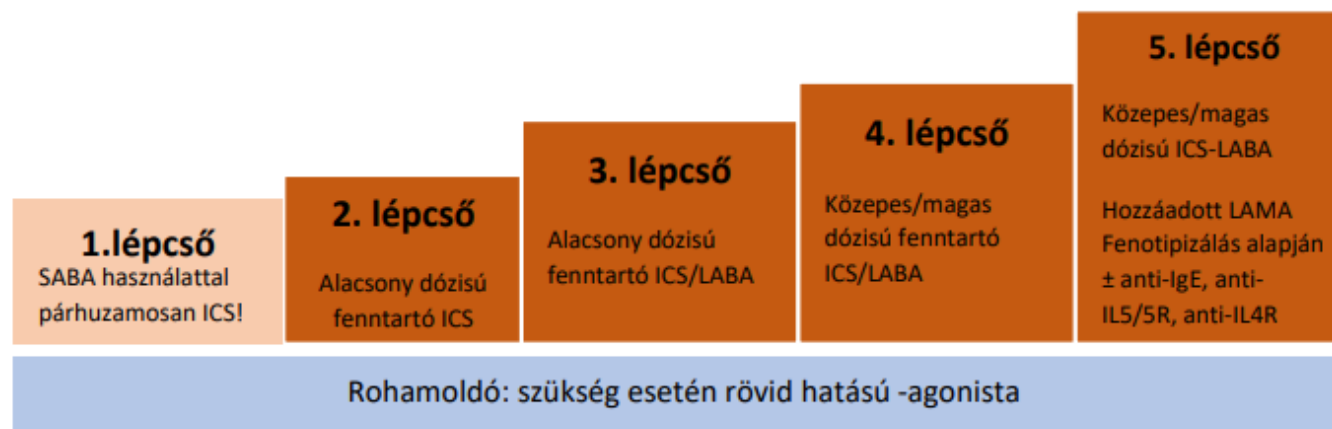
Fenntartó és preferált rohamoldó terápia

Az ICS-formoterol rohamoldó alkalmazása alacsonyabb exacerbációs rizikóval jár, mint a SABA-rohamoldó használata



Fenntartó és alternatív rohamoldó terápia

A SABA rohamoldót alkalmazó terápiás útvonal indikálása előtt szükséges arról meggyőződni, hogy a beteg várhatóan jó adherenciával fogja alkalmazni a napi fenntartó kezelését.



Step down –step up

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

- A felfelé lépés (ún. „**step-up**”) 3 formája alkalmazható a gyakorlatban:
 - Tartós step-up, **legalább 3-6 hónapra**: amennyiben a betegség **nem kontrollált**, a terápiás lépcsőkön felfelé lépés szükséges; előtte az adherencia és inhalációs technika felmérése javasolt.
 - **Részlegesen kontrollált** esetben a felfelé lépés megfontolandó, különösen exacerbációs rizikótényező fennállása esetén.
 - **Rövid távú step-up, az ICS adag emelése 1-2 hétre** (pl. vírus infekció vagy allergén expozíció miatt).
 - **Napról-napra történő változtatás** azoknál a betegeknél, akiknek **alacsony dózisú ICS/formoterol** kombinációt rendeltek fenntartó és rohamoldó adagolásban.

Klinikai vizsgálatok GINA 1-2 lépcsőn

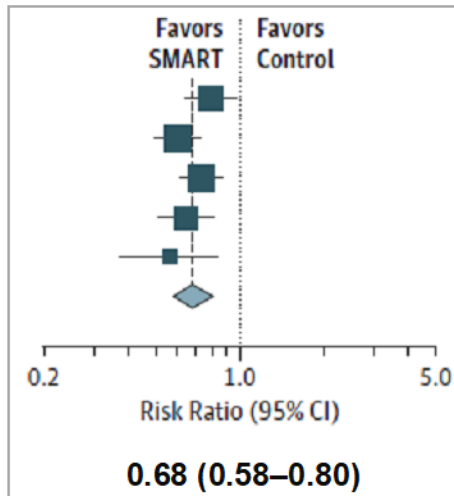
Jobb-e a **sz.e. ICS-formoterol** ? GINA2023

- **Sz.e. SABA** –val hasonlítva több mint **64% -kal csökkent** a súlyos exacerbáció és hospitalizáció rizikója (SYGMA-1, Novel Start)
- **Alacsony dózisú ICS + sz.e SABA** - 4 vizsgálat
 - Kérdőívek alapján a betegek sz. e ICS-formoterolt preferálták
 - Súlyos exacerbáció rizikója ugyanannyi (SYGMA 1, SYGMA 2) vagy kevesebb (NOVELSTRART, PRACTICAL)
 - Hospitalizáció 37%-kal csökkent
 - Panaszok kissé több vagy ugyanannyi volt
 - Prebronchodilatátor FEV1 kissé kisebb (54ml)
 - FeNO kissé magasabb
 - Sz.e használt ICS-formoterol esetén átlagban 50-100ug volt a napi budesonid dózis.
budesonid/formoterol (160/4.5)

Klinikai vizsgálatok GINA 3-5

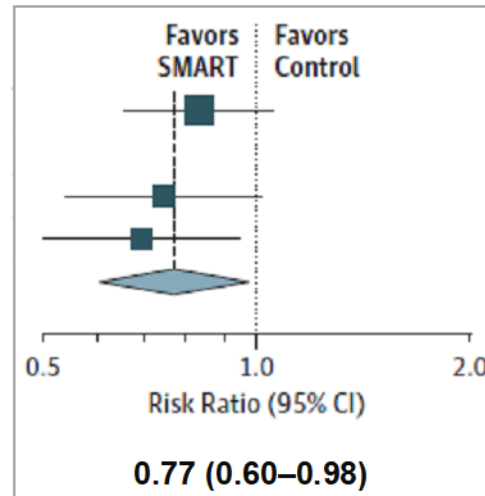
MART terápia (ICS-formoterol) csökkentette a súlyos exacerbáció rizikót hasonló tüneti kontroll mellett ICS vagy ICS-LABA plusz sz.e SABAhoz képest

- Both budesonide and formoterol contribute to the reduction in severe exacerbations

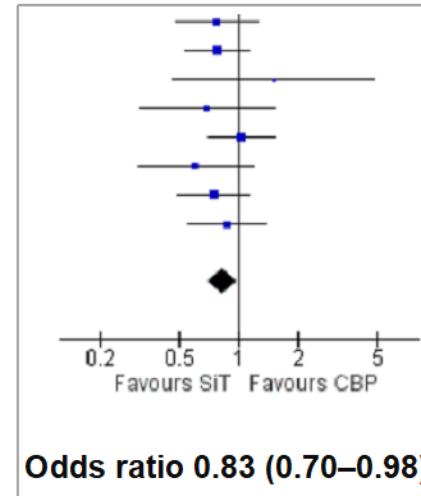


Compared with same dose ICS-LABA + SABA

*Sobieraj et al,
JAMA 2018
(n=22,748)*

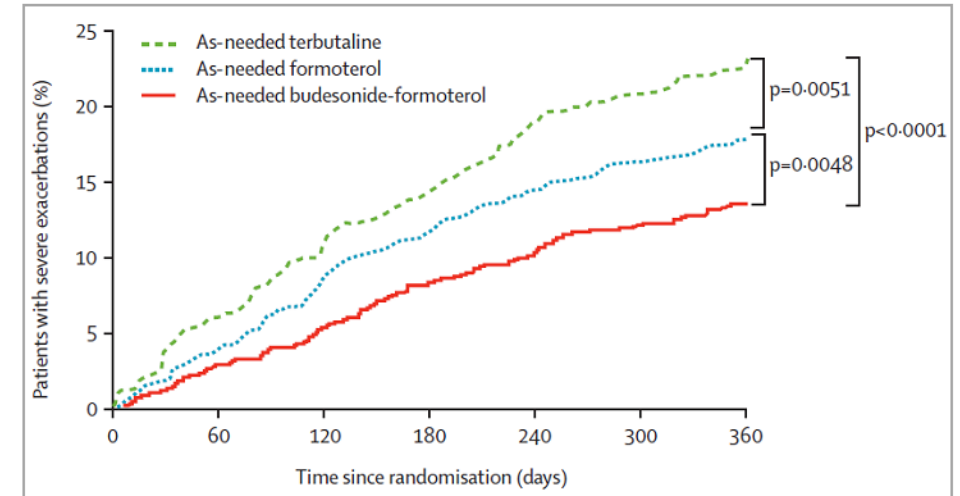


Compared with higher dose ICS-LABA + SABA



Compared with conventional best practice

*Cates et al,
Cochrane 2013
(n=4,433)*



Compared with formoterol or SABA reliever

*Rabe, Lancet 2006
N=3,395, all taking maintenance budesonide-formoterol*

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:

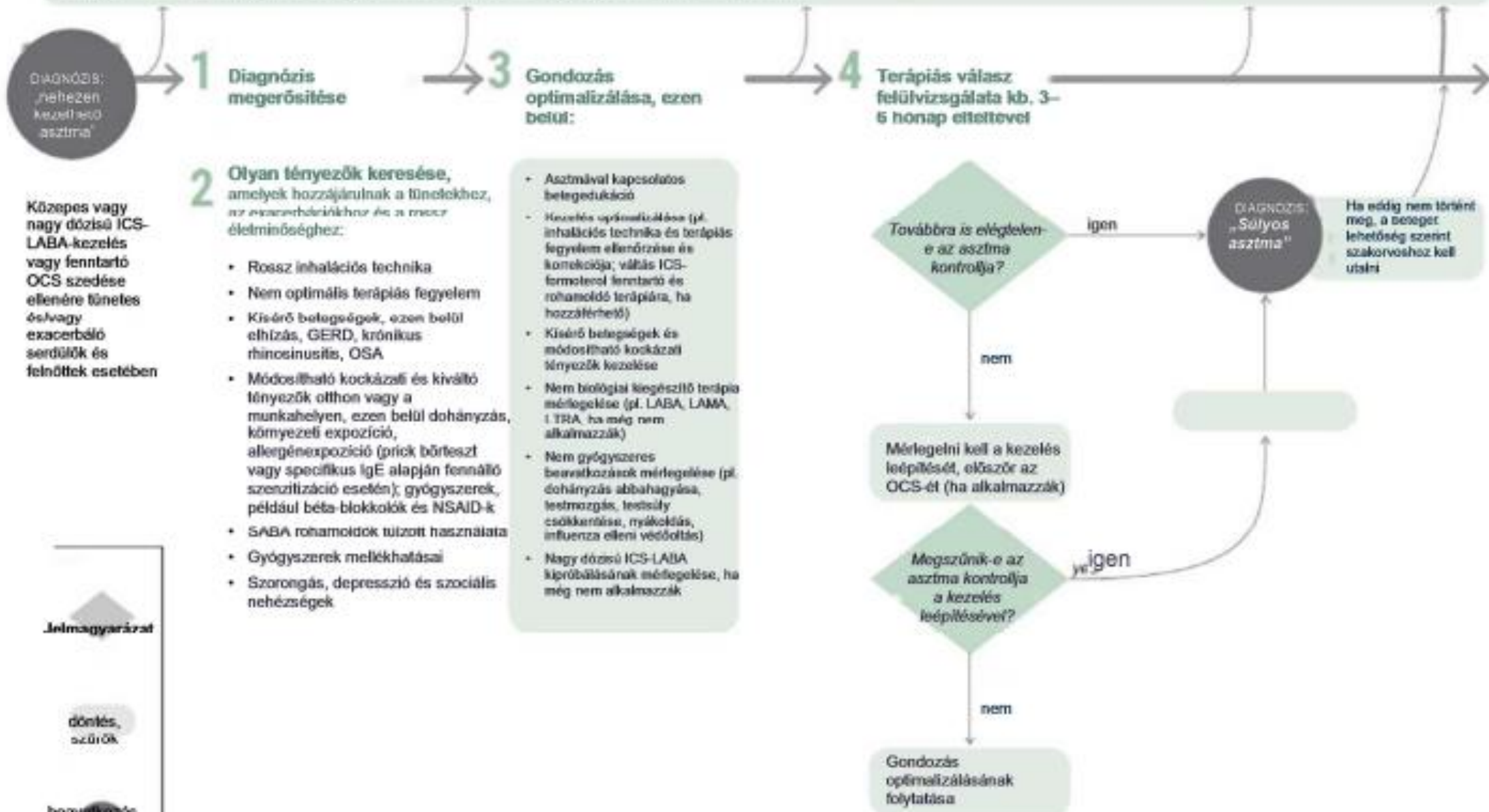
- GINA 4, 5 -közepes vagy nagy dózis inhalált szteroid (ICS) és egy második kontrolláló, esetleg fenntartó OCS kezelés mellett a betegség nem kontrollált
- vagy a jó klinikai kontroll és az exacerbáció rizikó csökkentése a fenti terápiával érhető el.
- Okai: nem megfelelő inhalációs technika vagy terápiás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

Súlyos asztma: (retrospektív meghatározás)

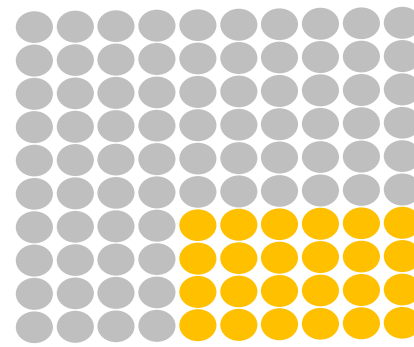
- az asztma nem kontrollált marad annak ellenére, hogy a beteg a maximális, optimalizált kezelést jó adherenciával folytatja és a járulékos tényezőket is kezelik.
- ha a betegség romlik, amikor a kezelés intenzitását csökkentik.

A nehezen kezelhető asztmában szenvedő felnőtt és serdülő betegek vizsgálata és gondozása

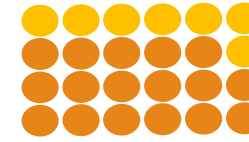
Bármely szakaszban mérlegelhető a beteg beutalása szakorvoshoz vagy súlyos asztmát kezelő centrumba



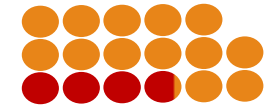
Súlyos asztma prevalencia



24%
Asztmás betegek a GINA
4. és 5. lépcsőn



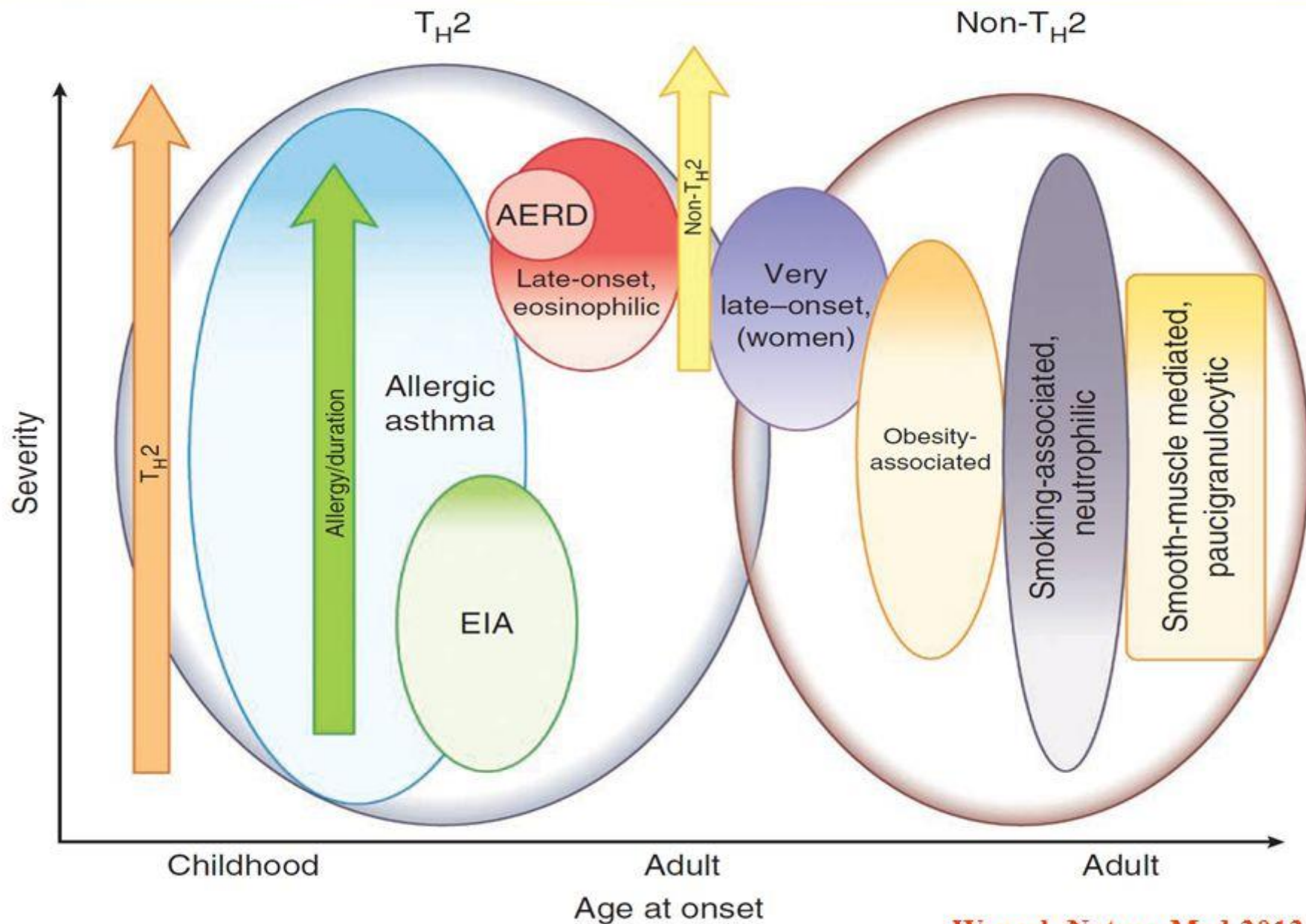
17%
Nehezen kezelhető
betegek
GINA 4. és 5. lépcsőn
+ gyenge asztmakontroll

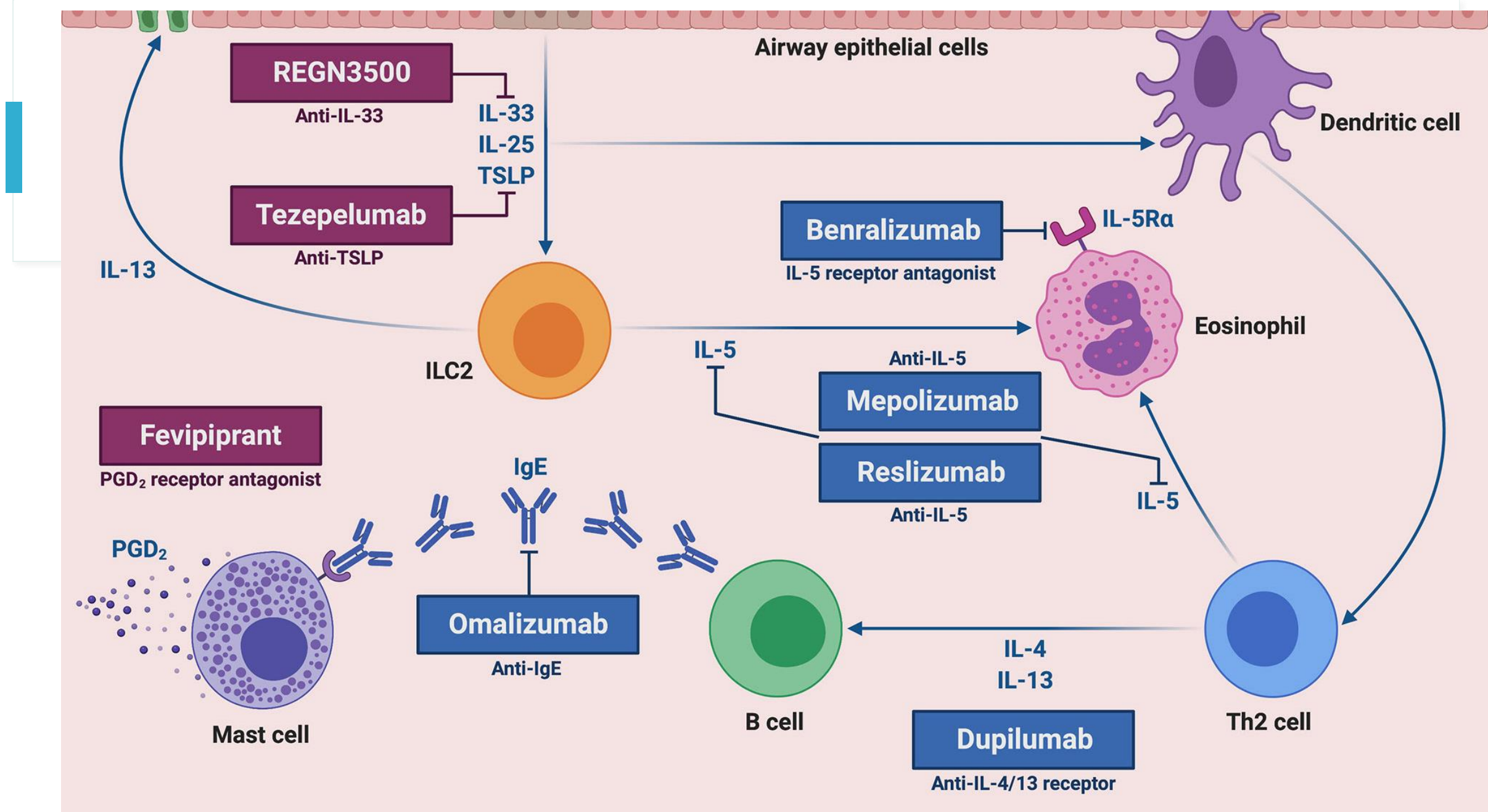


3,7%
Valódi súlyos asztma
GINA 4. és 5. lépcsőn
+ gyenge asztmakontroll
+ jó adherencia és inhalációs
technika

- 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 **3,7%**-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

Asztma fenotípusok

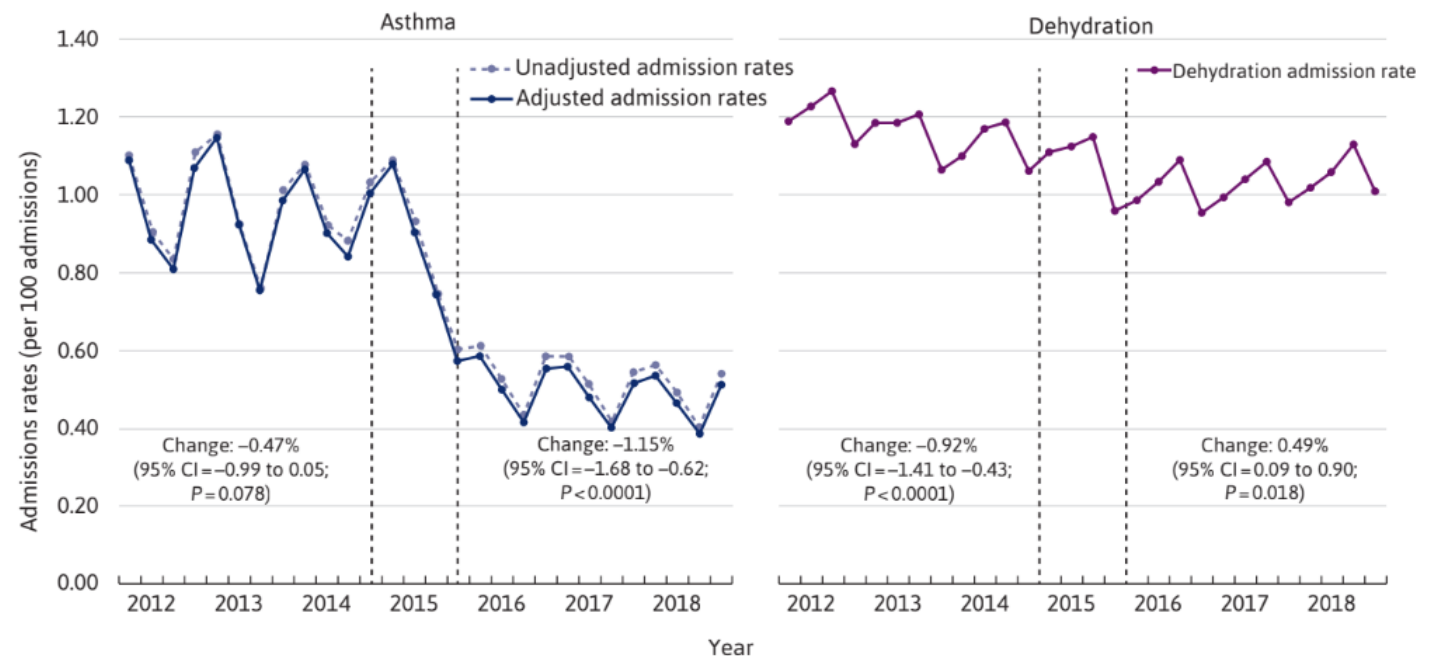




Asztma miatti hospitalizáció az új biológiai terápiák bevezetése után

- Omalizumab – 2003
- Mepolizumab - 2015
- Reslizumab - 2016
- Benralizumab – 2017
- Dupilumab -2019
- Tezepelumab - 2021

FIGURE 1 Trends in Admission Rates for Asthma and Dehydration (Control) Per Quarter During 2012-2014 and 2016-2018



Biológiai terápiák hatásai

- Front. Immunol., 30 November 2020 Sec. Inflammation Volume 11 - 2020
| <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>

Licensed biological therapies	Targets	Molecular mechanisms of action	Effects in the control of severe asthma
Omalizumab	IgE	Generation of IgE/anti-IgE immune complexes that inhibit IgE-mediated allergic cascade	↓ Exacerbations ↑ Quality of life and symptom control ↑ FEV1
Mepolizumab	IL-5	Prevention of IL-5 binding to IL-5R α	↓ Blood and sputum eosinophils ↓ Exacerbations ↑ Quality of life and symptom control ↓ OCS intake ↑ FEV1
Reslizumab	IL-5	Prevention of IL-5 binding to IL-5R α	↓ Blood and sputum eosinophils ↓ Exacerbations ↑ Quality of life and symptom control ↑ FEV1
Benralizumab	IL-5R α	Blockade of IL-5R α ADCC-induced eosinophil apoptosis	↓ Blood eosinophils ↓ Exacerbations ↑ Quality of life and symptom control ↓ OCS intake ↑ FEV1
Dupilumab	IL-4R α	Dual receptor antagonism of IL-4/IL-13	↓ Exacerbations ↓ OCS intake ↑ FEV1

Összefoglalás

COPD:

Exacerbáció megelőzés – ICS+LAMA+LABA
törekedni az infekciók megelőzésére

Kardiovaszkularis társbetegségek felismerése

Asztma bronchiale:

ICS bázisterápia – Ne használjanak a betegek salbutamolt monoterápiában évekig

Súlyos asztma – szisztémás szteroid kezelés helyett biológiai terápia



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

Inhalációs készítmények (COPD és Asthma)

SABA+SAMA

SABA:

Salbutamol
(Ventolin,
Buventol)



SAMA:

Ipratropium
bromid
(Atrovent)



ipratropium
bromide,
fenoterol
(Berodual
N)



LABA:

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



LAMA:

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



Kombinációk LABA/LAMA:

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



ICS+LABA

- formoterol/beclometason (Foster, Vivaire)
- formoterol/budesonid (Bufomix, Symbicort)
- salmeterol/fluticason proprionate (AirFluSol, Dimenio)
- vilanterol/fluticason furoate (Relvar)
- indakaterol. Mometason (Ateectura)



LAMA:

- Acidinium(Bretaris)
- Glycopyrronium (Seebri)
- tiotropium (Spiriva, Ontipria, Braltus)
- Umeclidinium (Incruse)



ICS+LABA+LAMA (ASZTMA)

- formoterol, beclometason, glykopirronium (Trimbow)
- indakaterol, Mometason, glykopirronium (Enerzair)



ICS+LABA+LAMA (COPD)

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

