



# Újabb ismeretek COPD-ben



**Somfay Attila**  
**SZTE Tüdőgyógyászati**  
**Tanszék**

MTT Továbbképzés  
2016. január 29.

- Epidemiológia
- Korai diagnosztika
- Fenotipizálás
- Terápia

- **Epidemiológia**
- Korai diagnosztika
- Fenotipizálás
- Terápia

# Epidemiológia

Soriano, Eur Respir Mon 2015

- 2013: 3 millió halál oka
- 2020: 3. halálok
- 2030: valamennyi halál esetében 7,8%-ban ok, a dohányzással összefüggő mortalitás 27%-a COPD miatt lesz (33% cc, 29% cv)
- 1,1 milliárd dohányos, 328 millió COPD-s – 30%
- Prevalencia:1% (40 év felett 8-10%)
- Aluldiagnosztizáltság – legmagasabb a krónikus betegségek közül, Madrid 72% (IBERPOC),  
Montevideo 93% (PLATINO)

# Európai – hazai prevalencia

Soriano, Eur Respir Mon 2015  
Korányi Bulletin 2015

- EU – 505 millió, 40 > év – 260 millió
- 23 millió GOLD II-IV (9%), 17 millió GOLD I (6%)
- 70%-os alul dg: 28 millió (magasabb mint hipertónia, hiperlipidémia esetén)
  
- Magyarország – 10 millió, 40 > év – 5,5 millió
- **GOLD II-IV pred: 500 ezer, GOLD I pred: 330 ezer**
- **GOLD II-IV: 180 ezer (36%), GOLD I: 41 ezer (12%)**

# Halálozási sorrend az elmúlt 20 évben (Global Burden of Disease Study)

Lozano, Lancet 2012

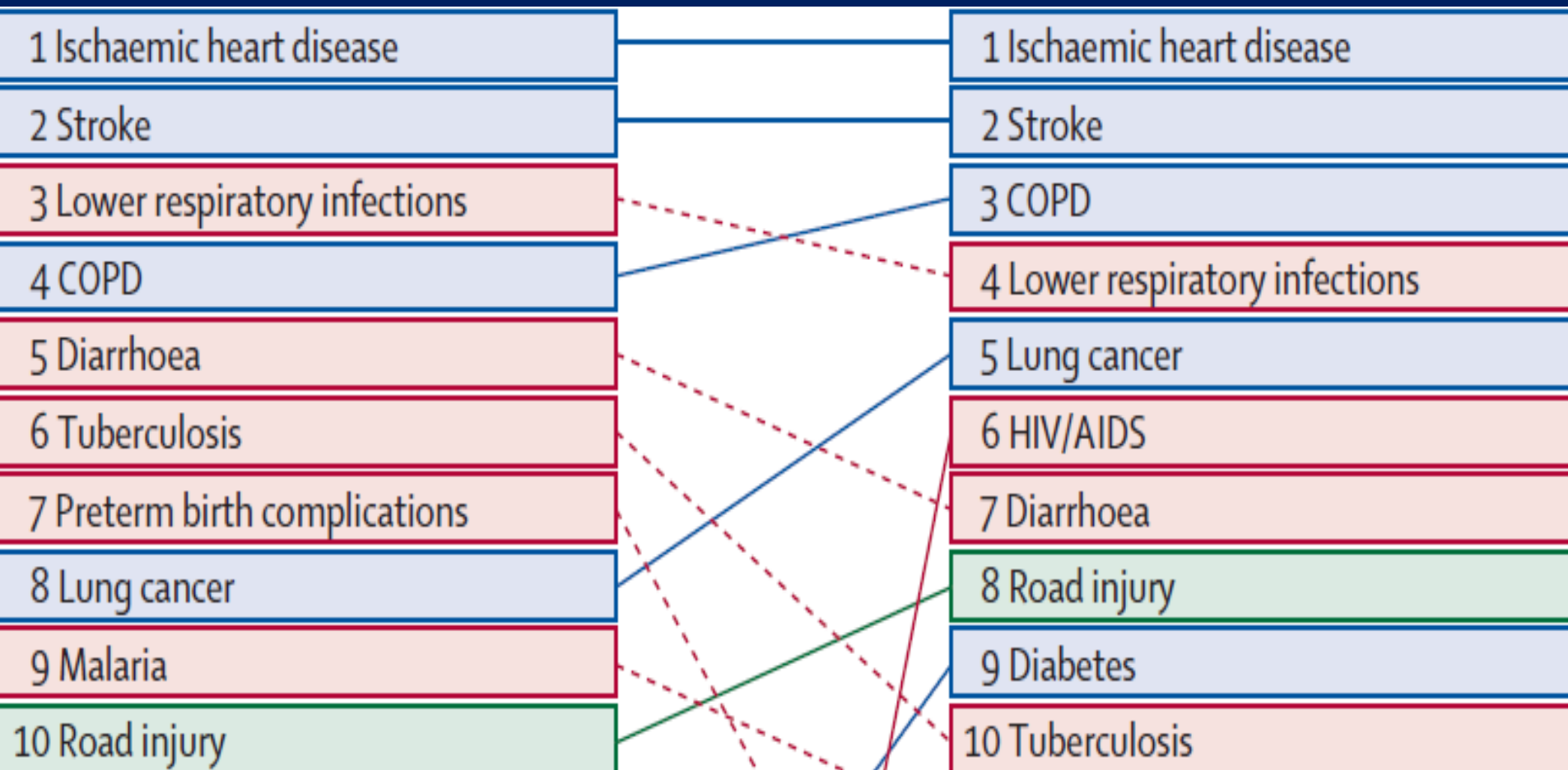
COPD-s  
halál/  
100 000  
lakos

77

44

1990

2010

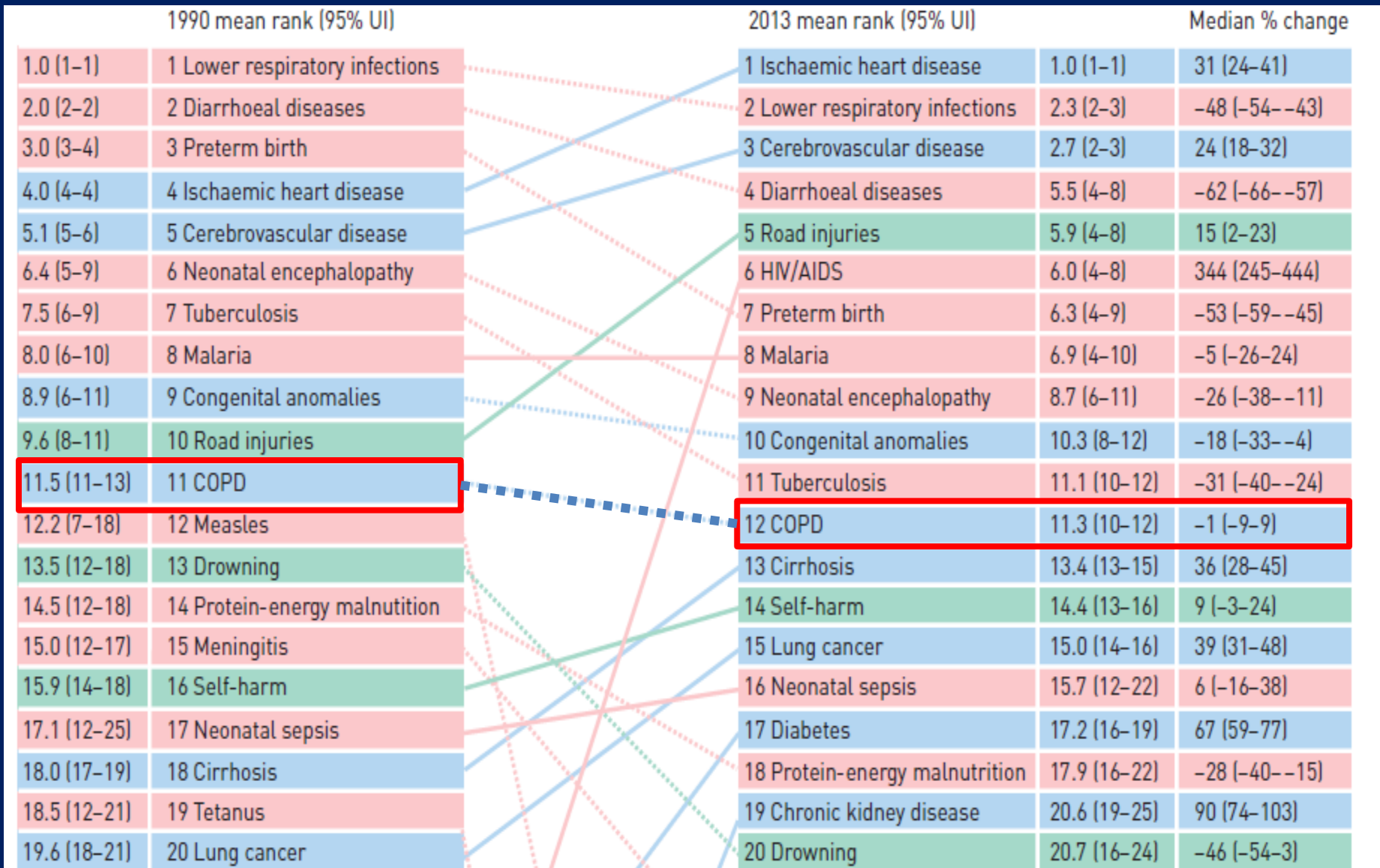


# Az elvesztett életévek rangsora, 1990 - 2013

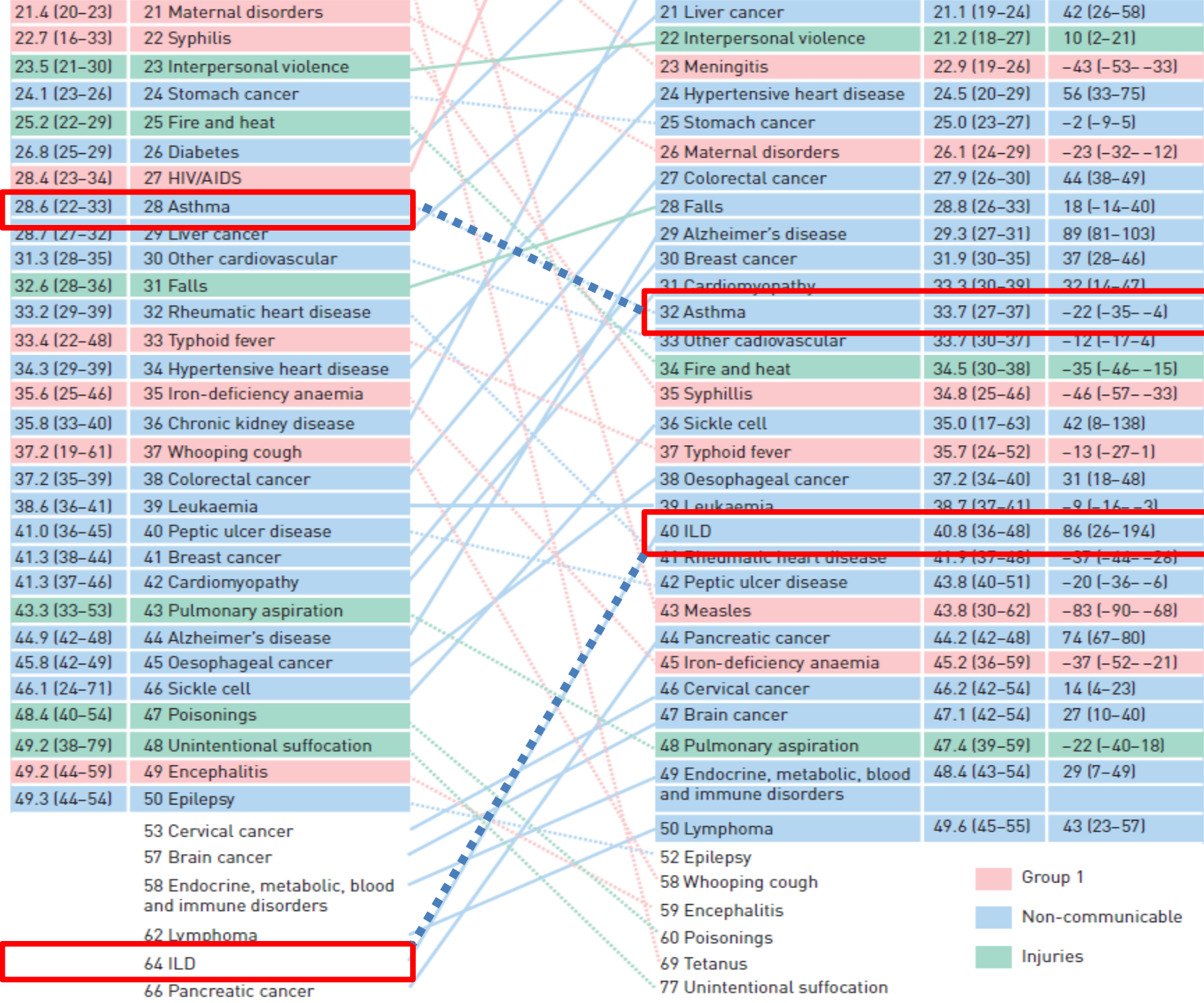
1990

2013

GBD, Lancet 2015









- Epidemiológia
- **Korai diagnosztika**
- Fenotipizálás
- Terápia

# A dyspnoe kérdőív (mMRC)

**Fokozat**

**A nehézlégzést kiváltó fizikai terhelés foka**

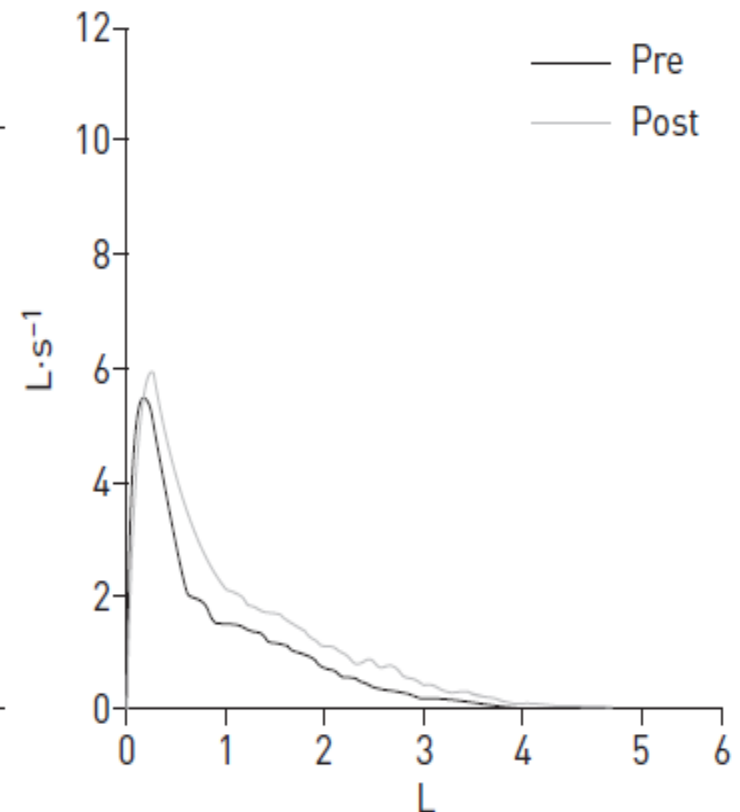
- |   |   |
|---|---|
| 0 | Csak megerőltető terhelésre fullad  |
| 1 | Légszomj, ha siet vagy enyhe emelkedőn megy fel   |
| 2 | Vízszintes talajon a vele egykorúaknál lassabban megy nehézlégzés miatt, vagy saját ütemű séta során is meg kell állni légszomj miatt |
| 3 | Vízszintesen haladva 100 m vagy néhány perc után meg kell állnia légszomj miatt   |
| 4 | Az öltözködés nehézlégzést vált ki, vagy a lakását sem tudja elhagyni a légszomj miatt  |

# Spirometriás szűrés, esettanulmány

Soriano, Eur Respir Mon 2015

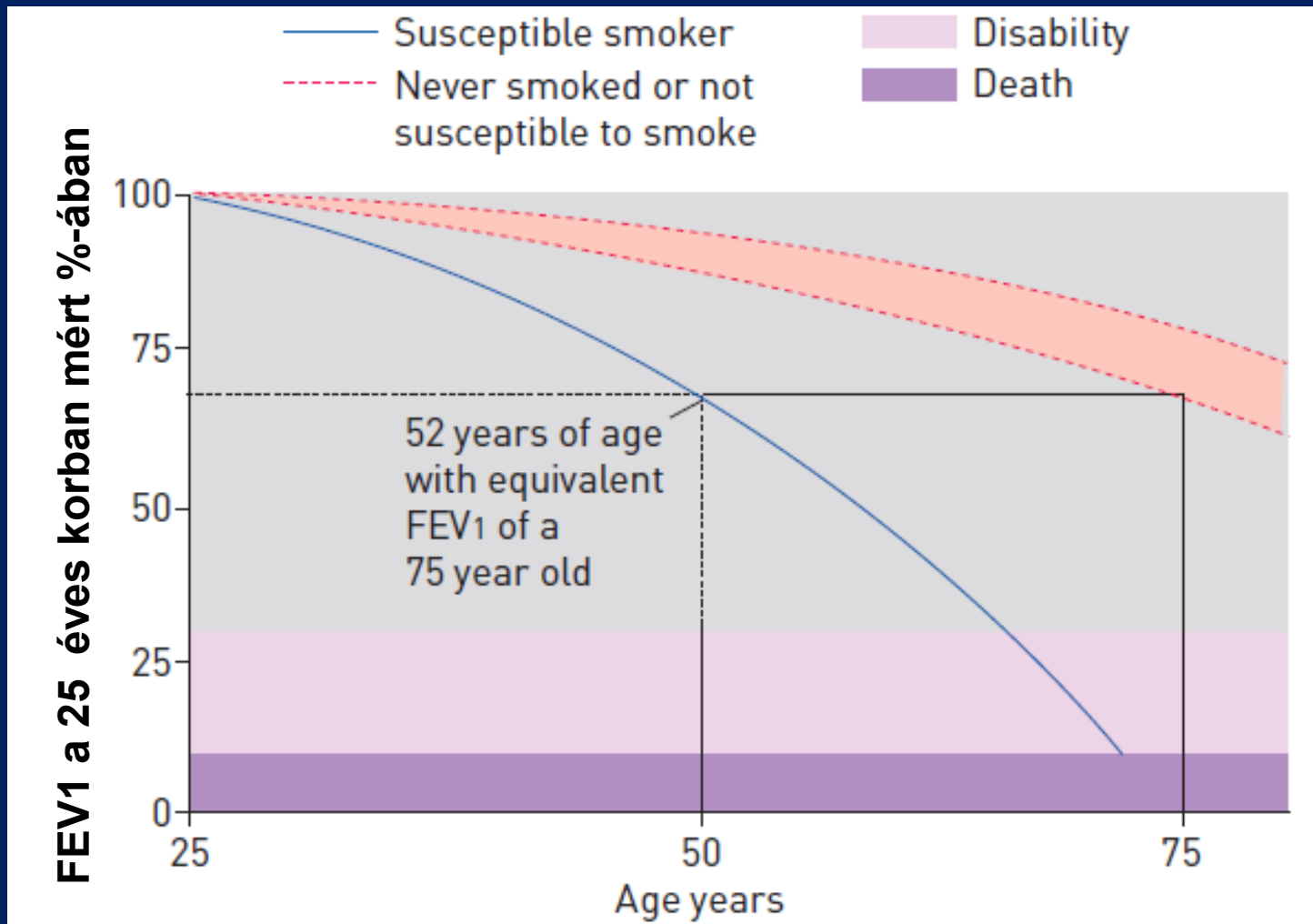
- 60 éves autószerelő, mMRC 2, fizikailag aktív (napi 2 km gyalog munkahelyre, heti 1x focizik, 1 éve a 2.féldőre kapus)
- 20 csomag-év, 10 éve abba hagyta, atopiás, resp.gyógyszert soha nem szedett
- PFM és spirometria éves munkahelyi szűrésen

	Ref.	Obs.	%	Post-BD L	Post-BD %
FVC L	4.76	4.34	91	4.73	+8
FEV <sub>1</sub> L	3.28	1.77	54	2.12	+18
FEV <sub>1</sub> /FVC %	70	41		45	
FEF <sub>25-75%</sub> L·s <sup>-1</sup>	2.30	0.44	19	0.66	+40
PEF L·s <sup>-1</sup>	9.26	4.96	54	5.45	+9



# Spirometria korai COPD szűrésre?

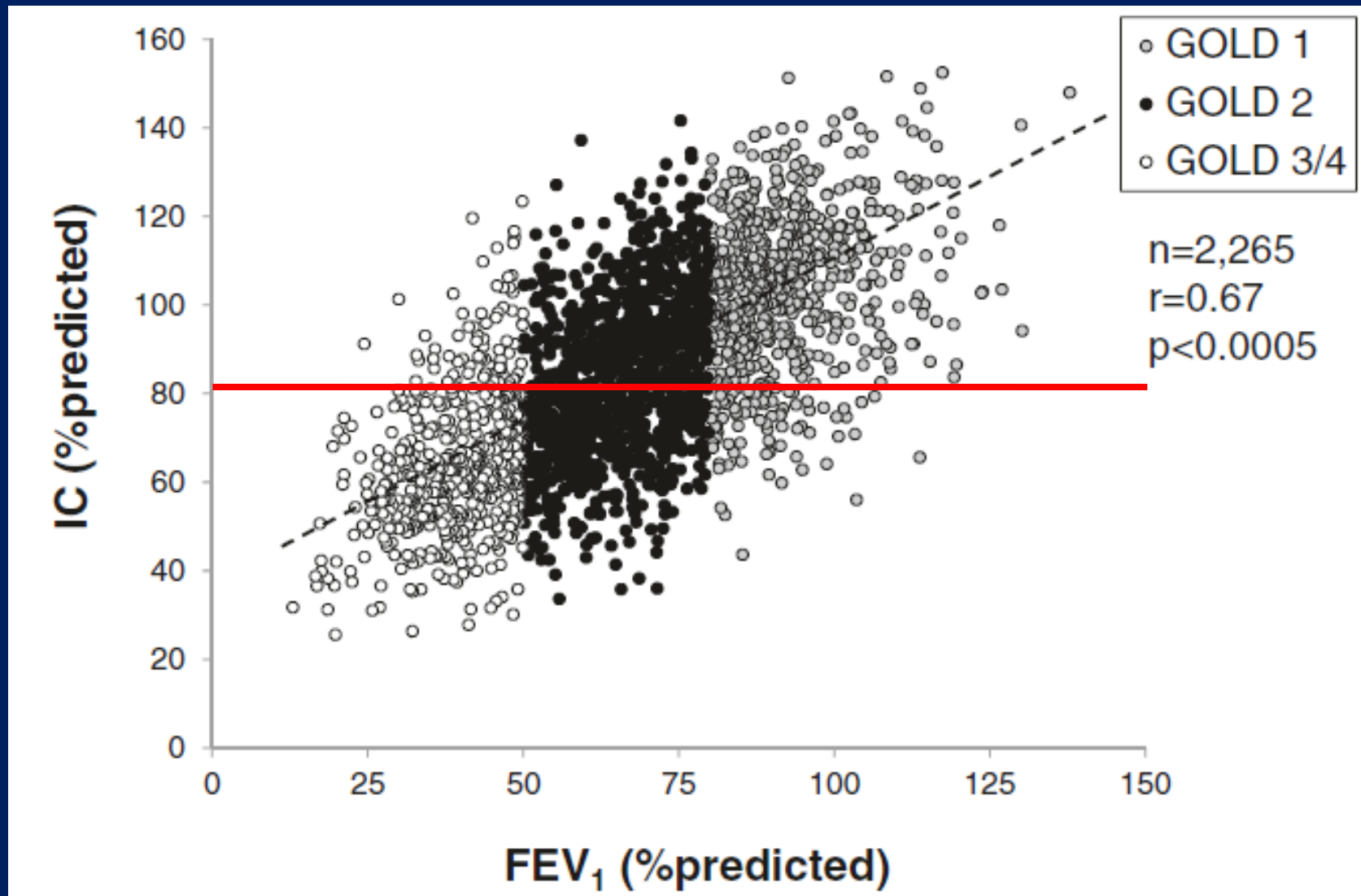
Soriano, Eur Respir Mon 2015



SAPALDIA: Csak tünetek esetén (köhögés, köpet) van értelme a korai detektálásnak

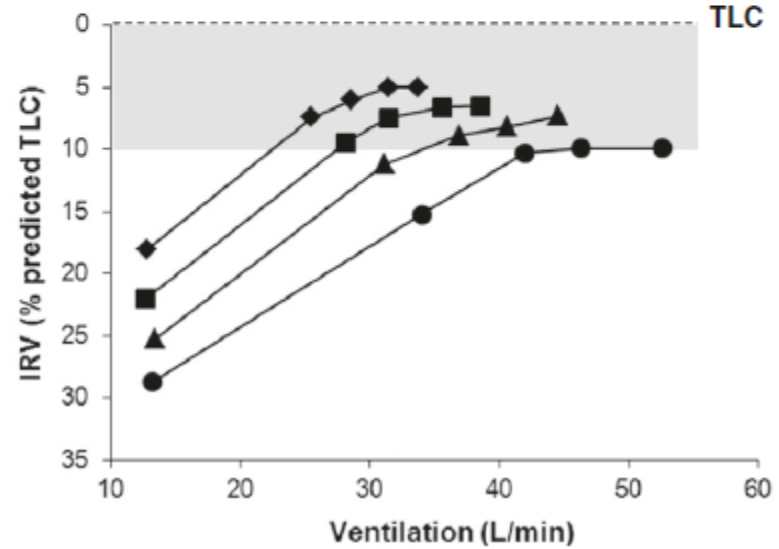
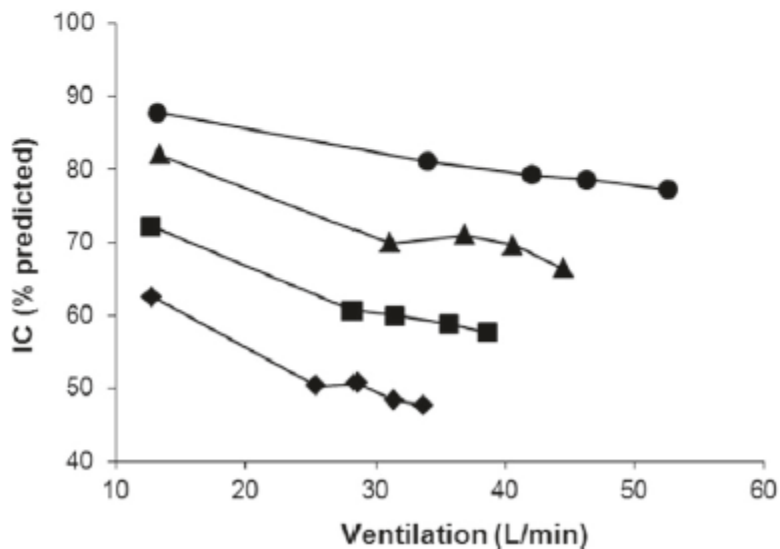
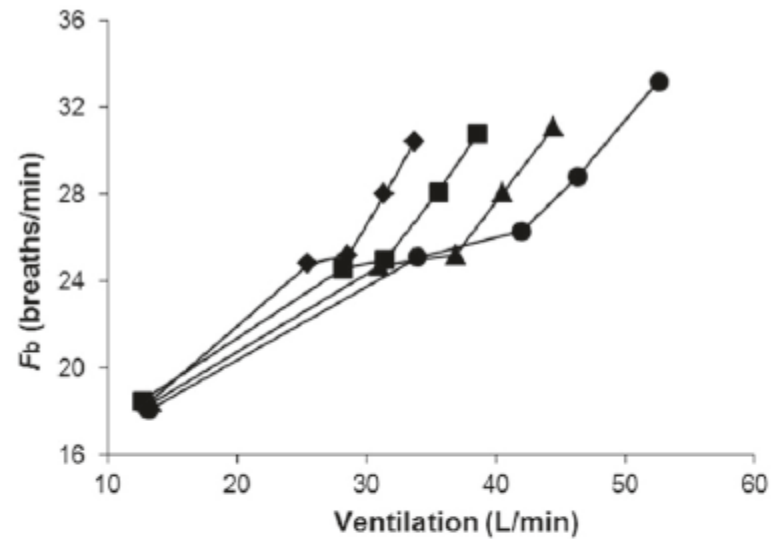
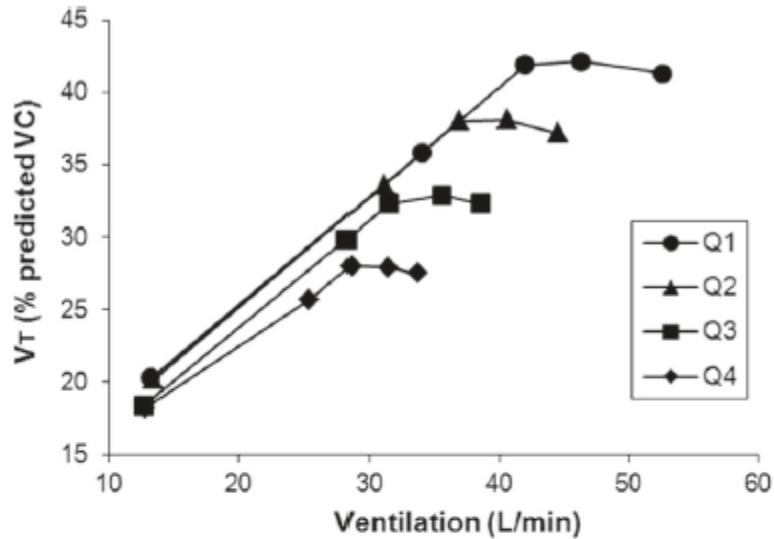
# Hiperinfláció már GOLD 1-ben is kialakulhat

O'Donnell, COPD Research and Practice 2015



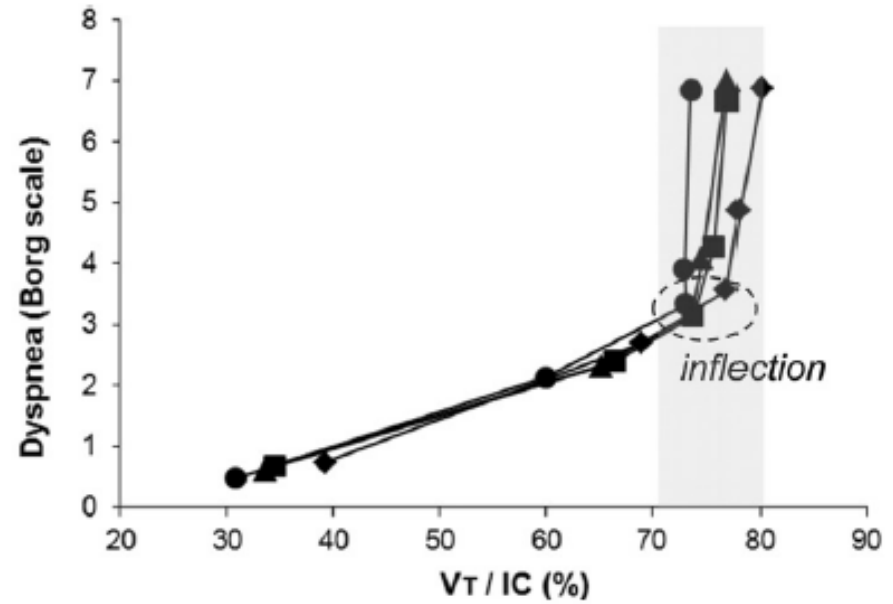
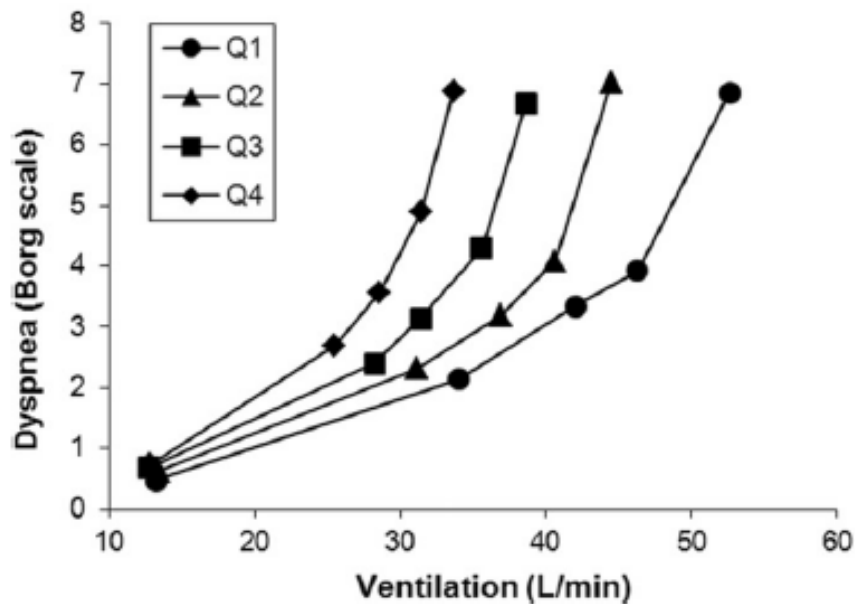
# A DH mértéke függ a GOLD stádiumtól

O'Donnell, COPD Research and Practice 2015



# A DH mértéke függ a GOLD stádiumtól

O'Donnell, COPD Research and Practice 2015





# Terhelési intolerancia GOLD 1-ben

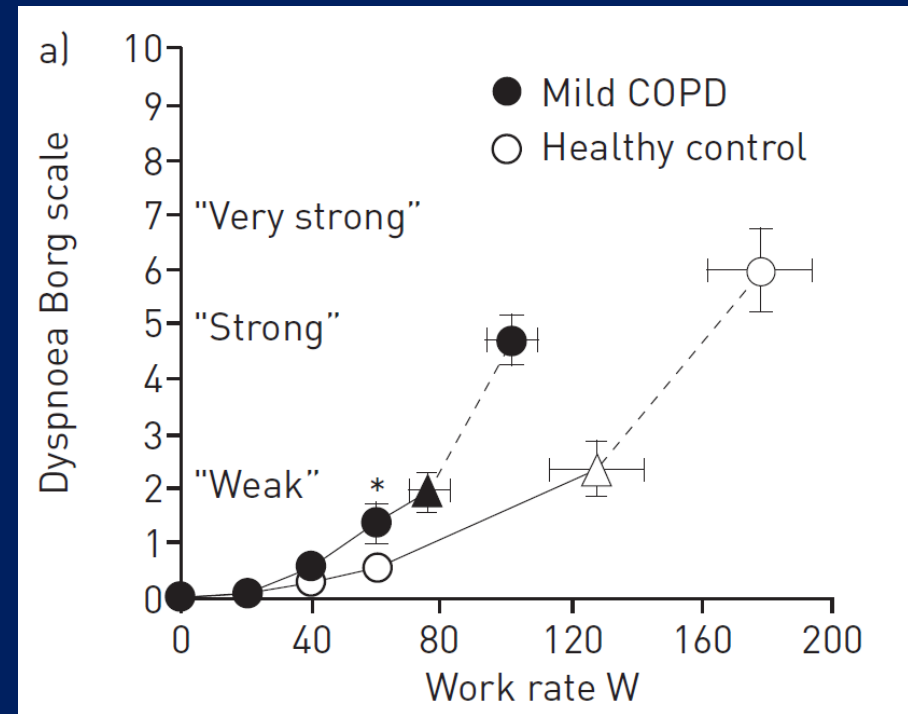
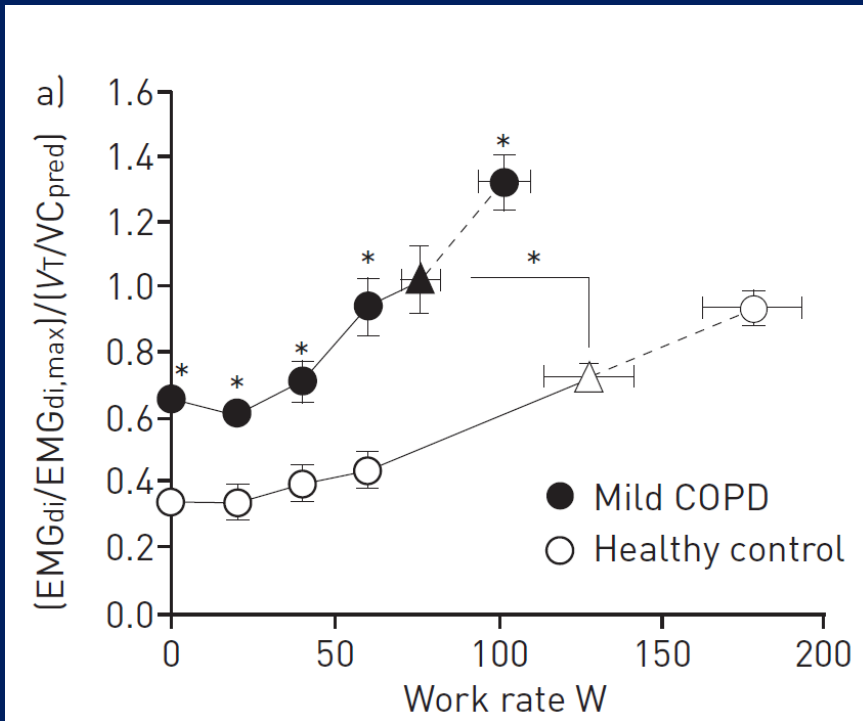
Guenette, ERJ 2014

	Controls	Mild COPD
Subjects, n	16	16
Males/females, n	8/8	8/8
Age years	63 ± 9	67 ± 7
Body mass index kg·m <sup>-2</sup>	27.5 ± 2.5	26.8 ± 6.1
Smoking history pack-years	0.3 ± 0.8	46.9 ± 28.8***
Baseline Dyspnoea Index focal score	11.3 ± 0.9	9.1 ± 2.2**
Oxygen cost diagram mm	89 ± 11	74 ± 14**
COPD Assessment Test	4 ± 4	13 ± 8***
Peak incremental V'O <sub>2</sub> L·min <sup>-1</sup>	2.55 ± 0.88	1.61 ± 0.48***
Peak incremental V'O <sub>2</sub> % predicted	114 ± 27	80 ± 14***
Peak incremental work rate W	178 ± 62	102 ± 30***
Peak incremental work rate % pred	116 ± 21	76 ± 20***
Pulmonary function		
Post-bronchodilator		
FEV1 % pred	120 ± 12	93 ± 9***
FEV1/FVC %	77 ± 5	63 ± 4***

# Neuromechanikai disszociáció

## GOLD 1-ben

Guenette, ERJ 2014



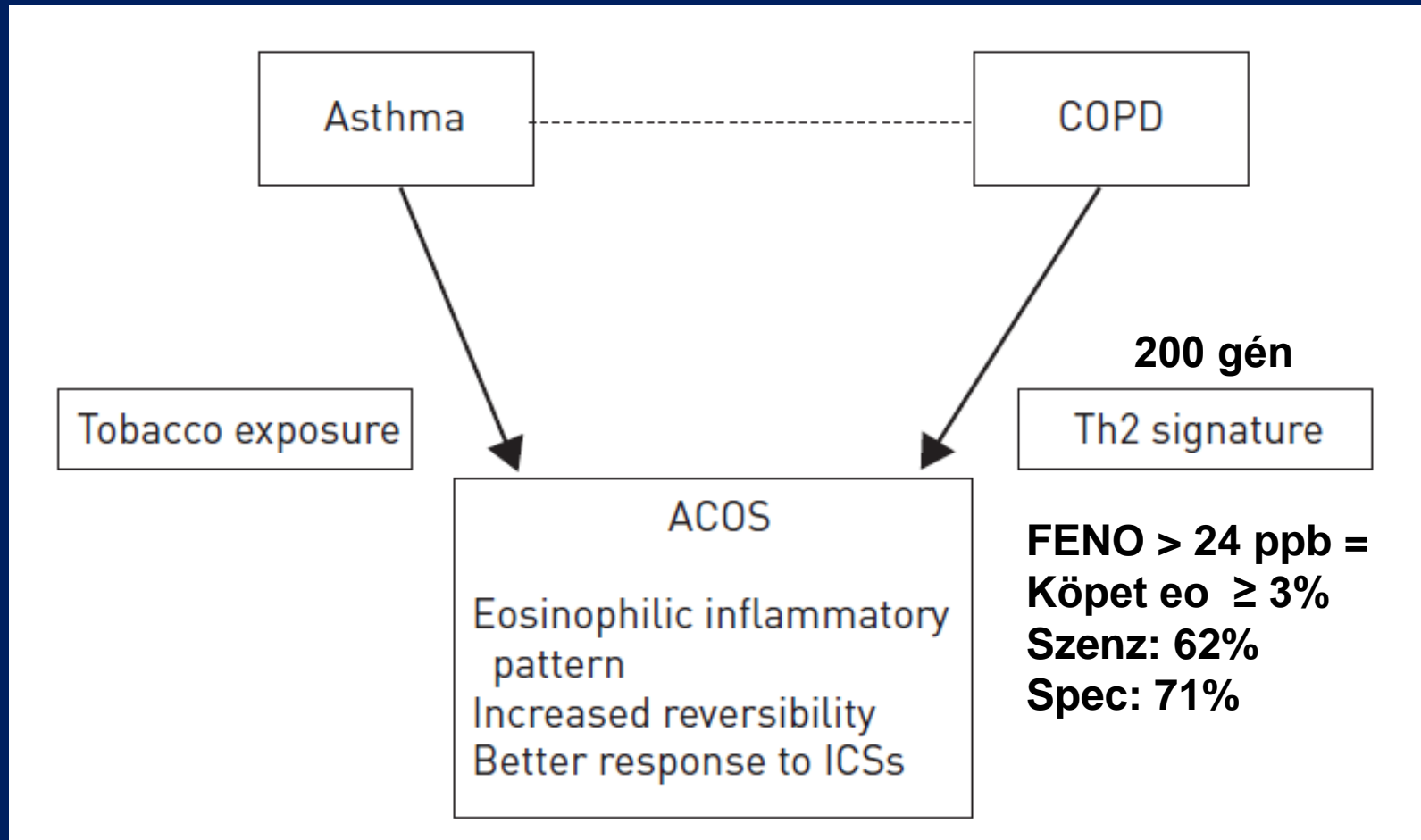
- Epidemiologia
- Korai diagnosztika
- **Fenotipizálás**
- Terápia

## 2. eset

- 58 éves nő
- effort dyspnoe
- post BD FEV1/FVC: 63%, FEV1: 69 ref%
- delta FEV1: 320 ml, 15%
- dohányos (10/nap; 18 csomag-év)
- gyerekkorában sípoló bronchitis miatt ATB és szisztémás szteroid

# ACOS

Barrecheuren, Curr Opin Pulm Med 2015  
Christenson, AJRCCM 2015



-több AE, több tünet (dyspnoe és sípolás, de köhögés, köpet nem)

- alacsonyabb fizikai aktivitás és HRQoL

- 2-6 x több eü. forrást használnak

- **természetes az átfedés: mindkettő gyakori betegség, egyik sem véd a másikkal szemben**
- **nem szindróma, hanem különböző fenotípusok egyvelege**
  - COPD eo. gyulladással
  - súlyos vagy dohányos asztma neutr. gyulladással
  - súlyos asztma irreverzibilis komponensekkel a remodeling miatt
- **Ahol az elsődleges dg asztma vagy COPD, az ACO valószínűleg eltérő fenotípust jelöl**

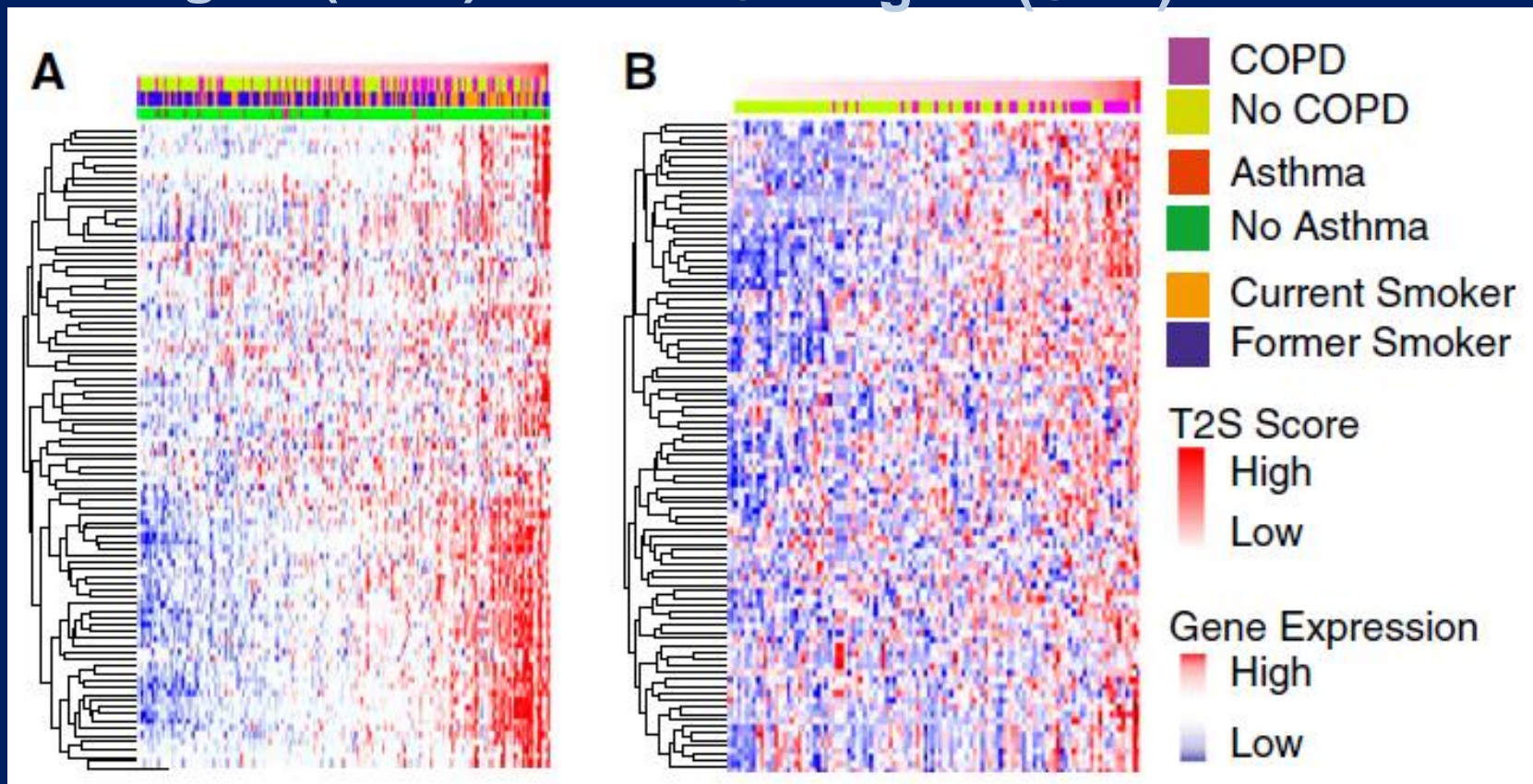
# Asthma-COPD Overlap

Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Christenson, AJRCCM 2015

6-8 gen. (BAE)

10-12 gen. (SAE)





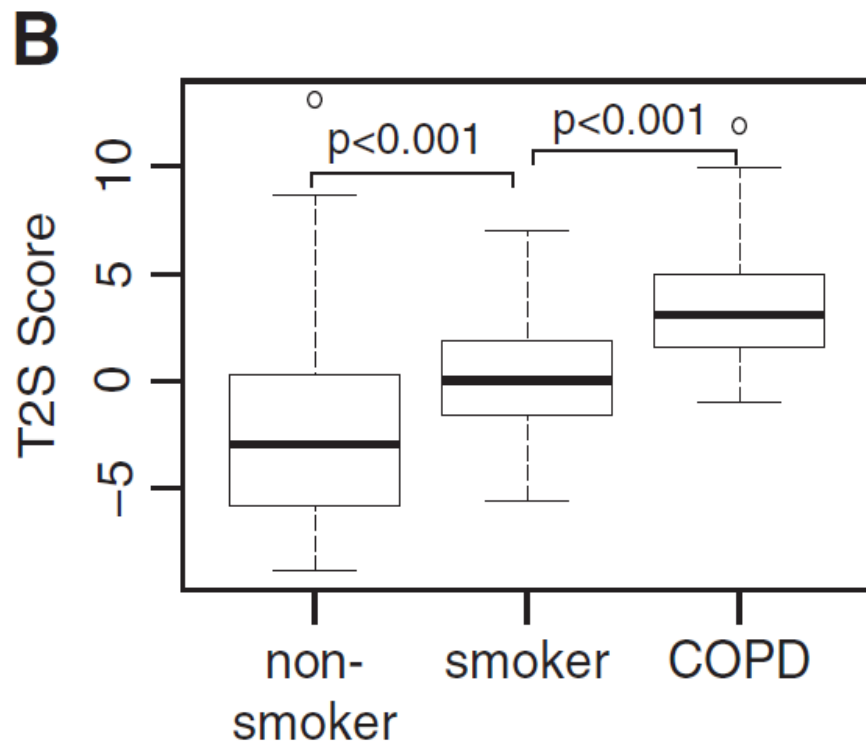
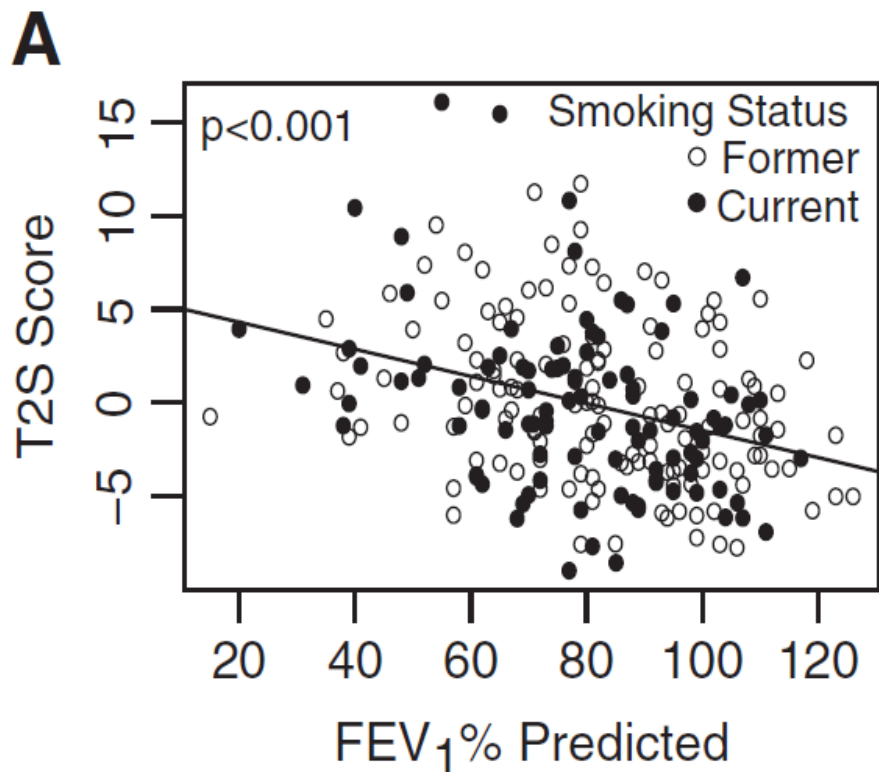
# Asthma-COPD Overlap

Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Christenson, AJRCCM 2015

6-8 gen. (BAE)

10-12 gen. (SAE)

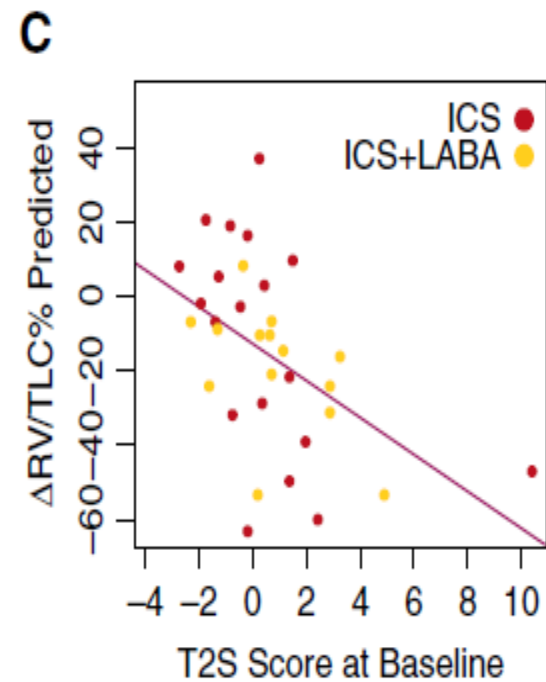
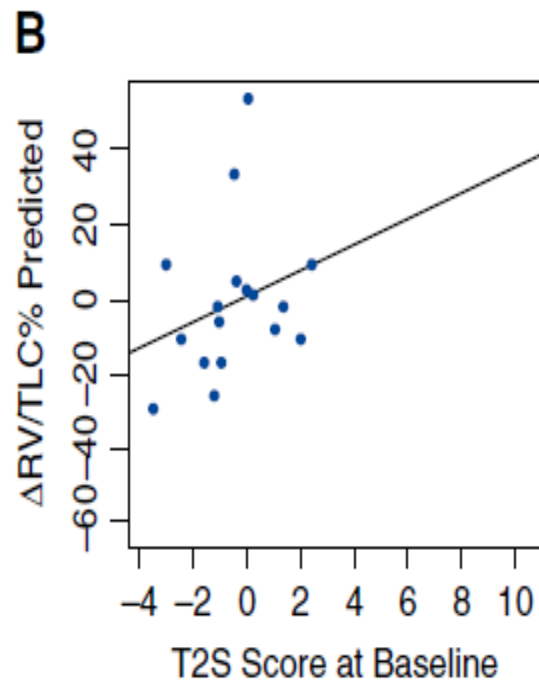
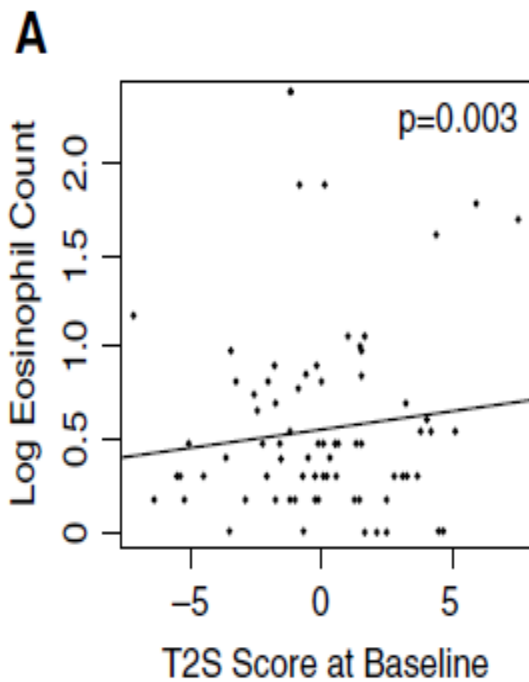


de az asztmás klinikummal nem korrelált

# Asthma-COPD Overlap

Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Christenson, AJRCCM 2015



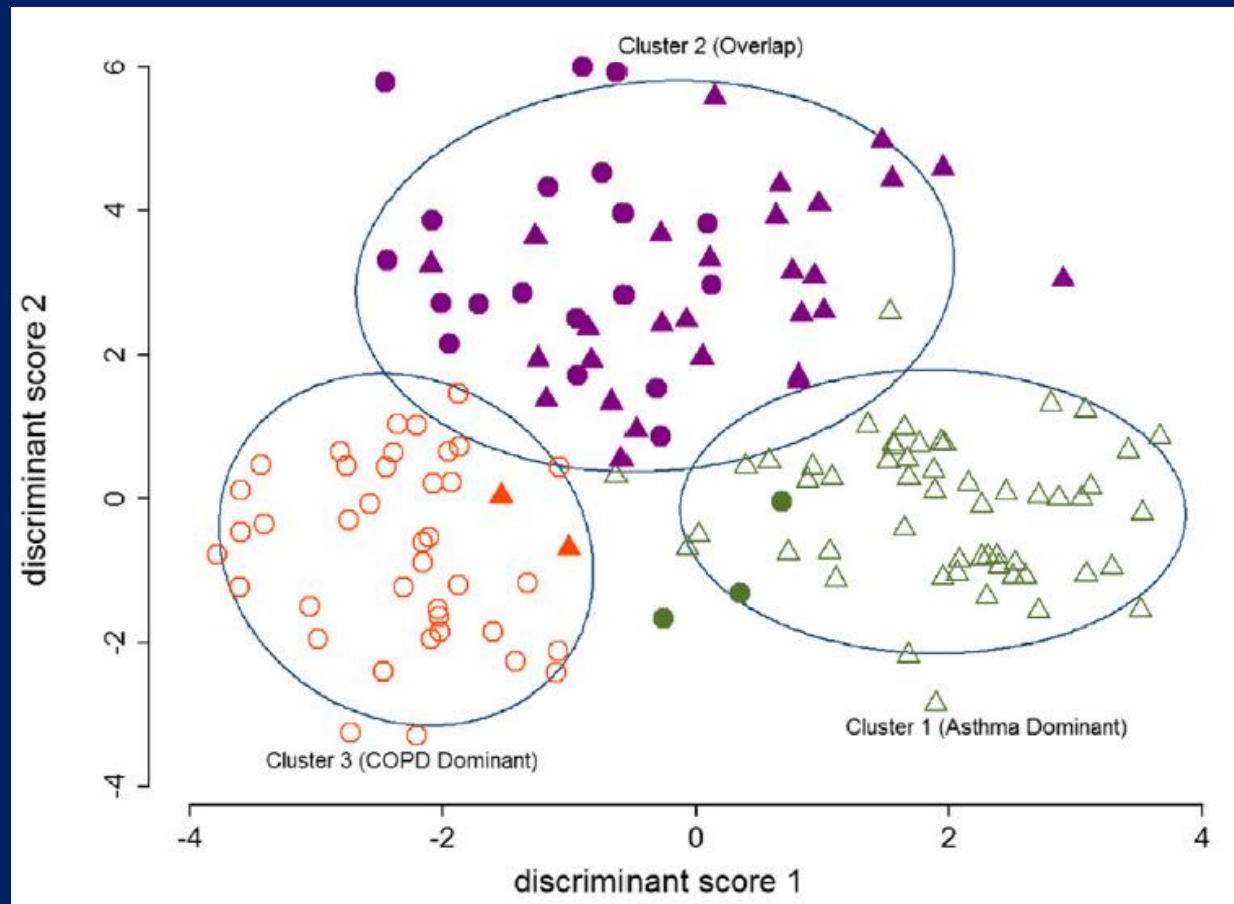
# Magasabb T2S pontszám korrelált a

- légúti eosinophil számmal ( $P = 0.003$ )
- vér eosinophil százalékkal ( $P = 0.03$ )
- légúti reverzibilitással ( $P = 0.01$ )
- szteroid után a hiperinfláció csökkenésével

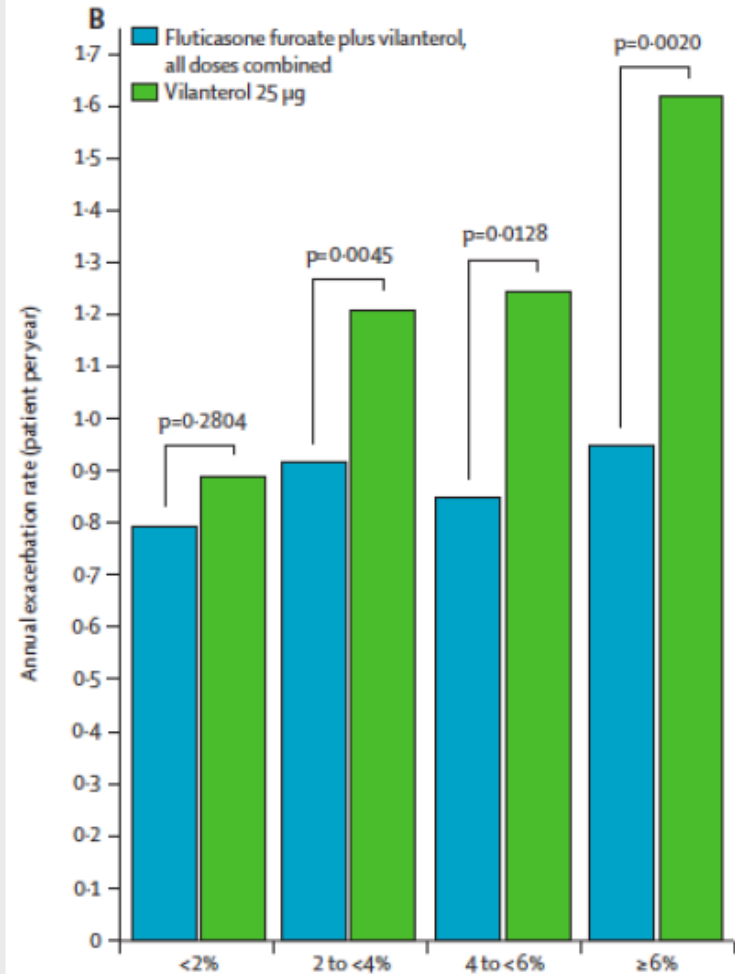
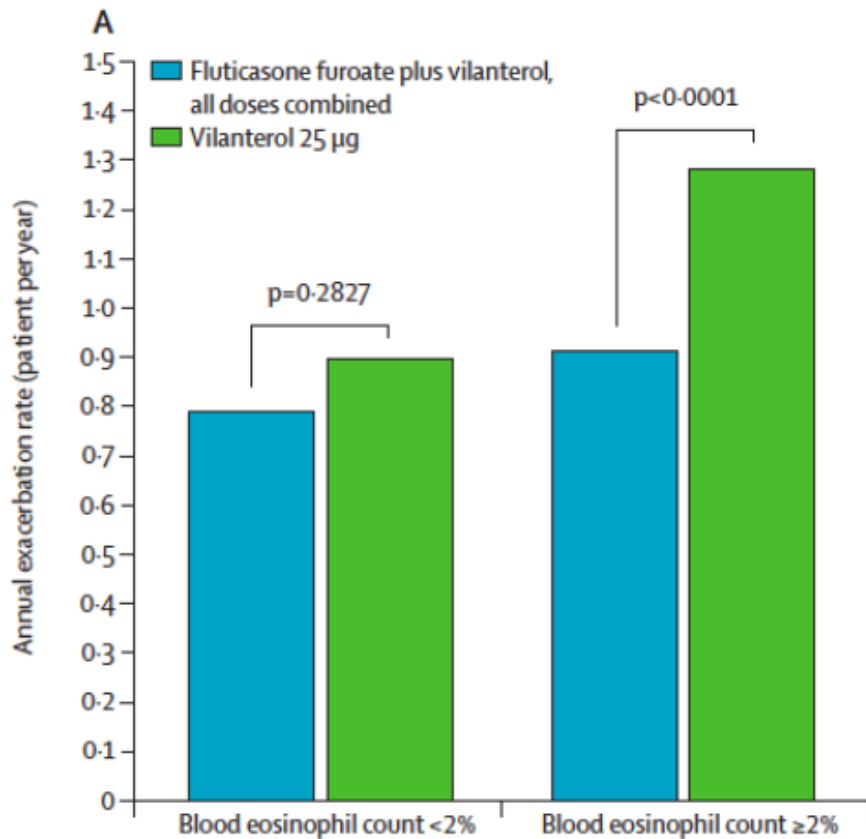
# Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Ghebre, JACI 2015

166 súlyos asztma + 58 COPD → Köpet citokin profil → 3 klaszter



# ICS hatékonyság: Se eosinophil ?



# ACOS klinikai jellemzői

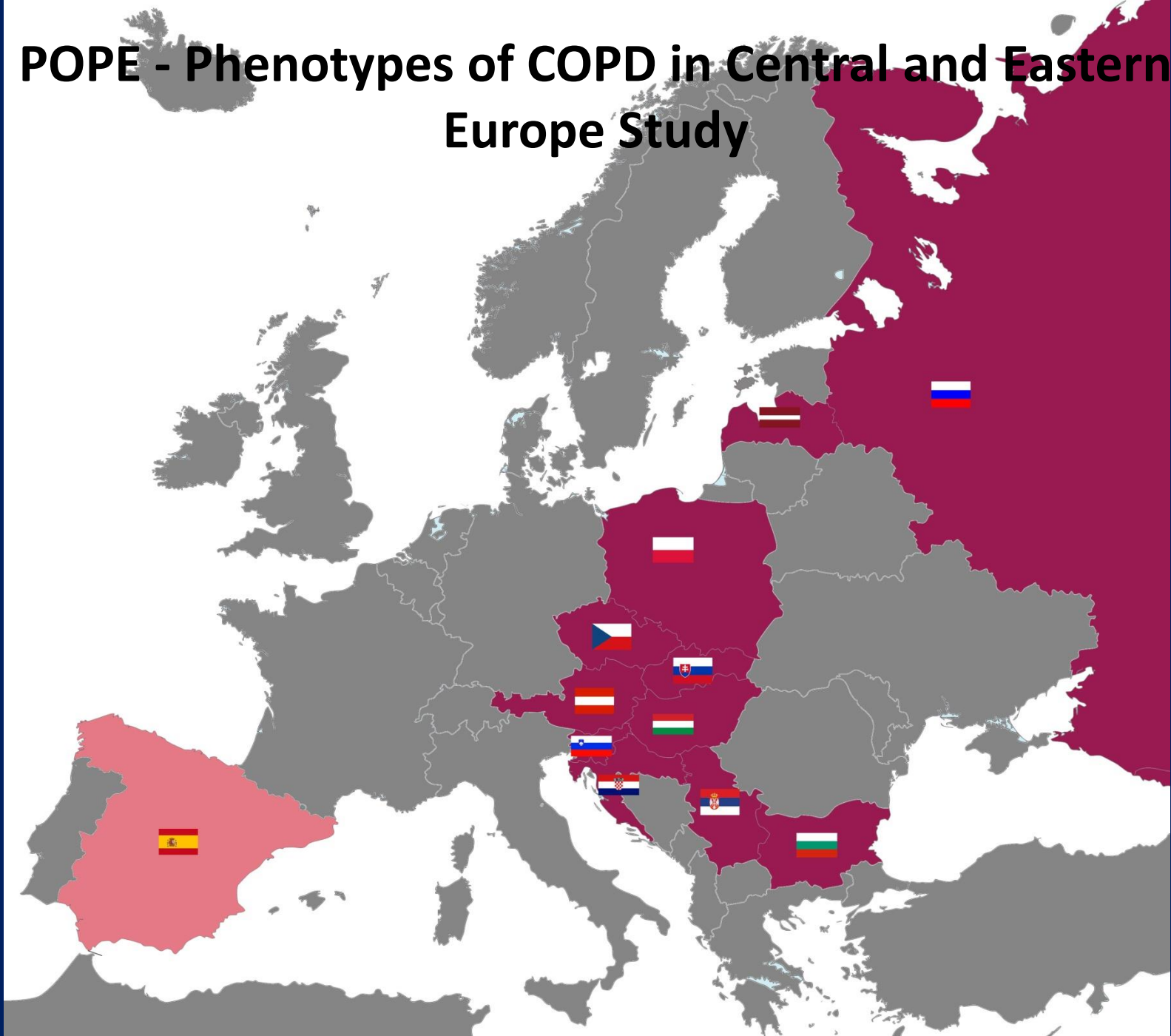
(MAJORICA kohort)

van Boven, Chest 2015

	ACOS (N= 5 093)	COPD (N= 22 778)
Prevalencia	0,6 %	3 %
Nő	53 %	31 %
Nem dohányos	41 %	22 %
Szénanátha (OR)	1,81	
GOR (OR)	1,18	
Osteoporosis (OR)	1,14	
Anxietás (OR)	1,18	
Vesebetegség (OR)	0,79	
ISZB (OR)	0,88	

ACOS esetén CV társbetegség eredményezett leggyakrabban hospitalizációt

# POPE - Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe Study







**POPE-Study**

Phenotypes of COPD  
in Central and Eastern Europe Study

**Phenotypes of COPD in Central and Eastern  
Europe - The POPE Study**

**LATE-BREAKING ABSTRACT PA393**

Vladimir Koblizek<sup>1</sup>, Ruzena Tkacova<sup>2</sup>, Attila Somfay<sup>3</sup>, Branislava Milenkovic<sup>4</sup>, Adam Barczyk<sup>5</sup>, Kirill Zykov<sup>6</sup>, Neven Tudoric<sup>7</sup>, Kosta Kostov<sup>8</sup>, Zuzana Zbozinkova<sup>9</sup>, Jan Svancara<sup>9</sup>, Michal Svoboda<sup>9</sup>, Jurij Sorli<sup>10</sup>, Alvis Krams<sup>11</sup>, Marc Miravitlles<sup>12</sup>, Arschang Valipour<sup>13</sup>

**ERS 2015, Amsterdam**

## **8 magyar centrum**

- **Baja: Szarka Ildikó**
- **Budapest: Bauknecht Éva, Major Katalin**
- **Érd: Győri Zsuzsa**
- **Gödöllő: Mucsi János**
- **Jászberény: Koncz Katalin**
- **Nyíregyháza: Kerényi Ildikó**
- **Szarvas: Jedlinszki Mária**

# A vizsgálat célja

Az ambuláns praxisban gondozott betegek csoportjában...

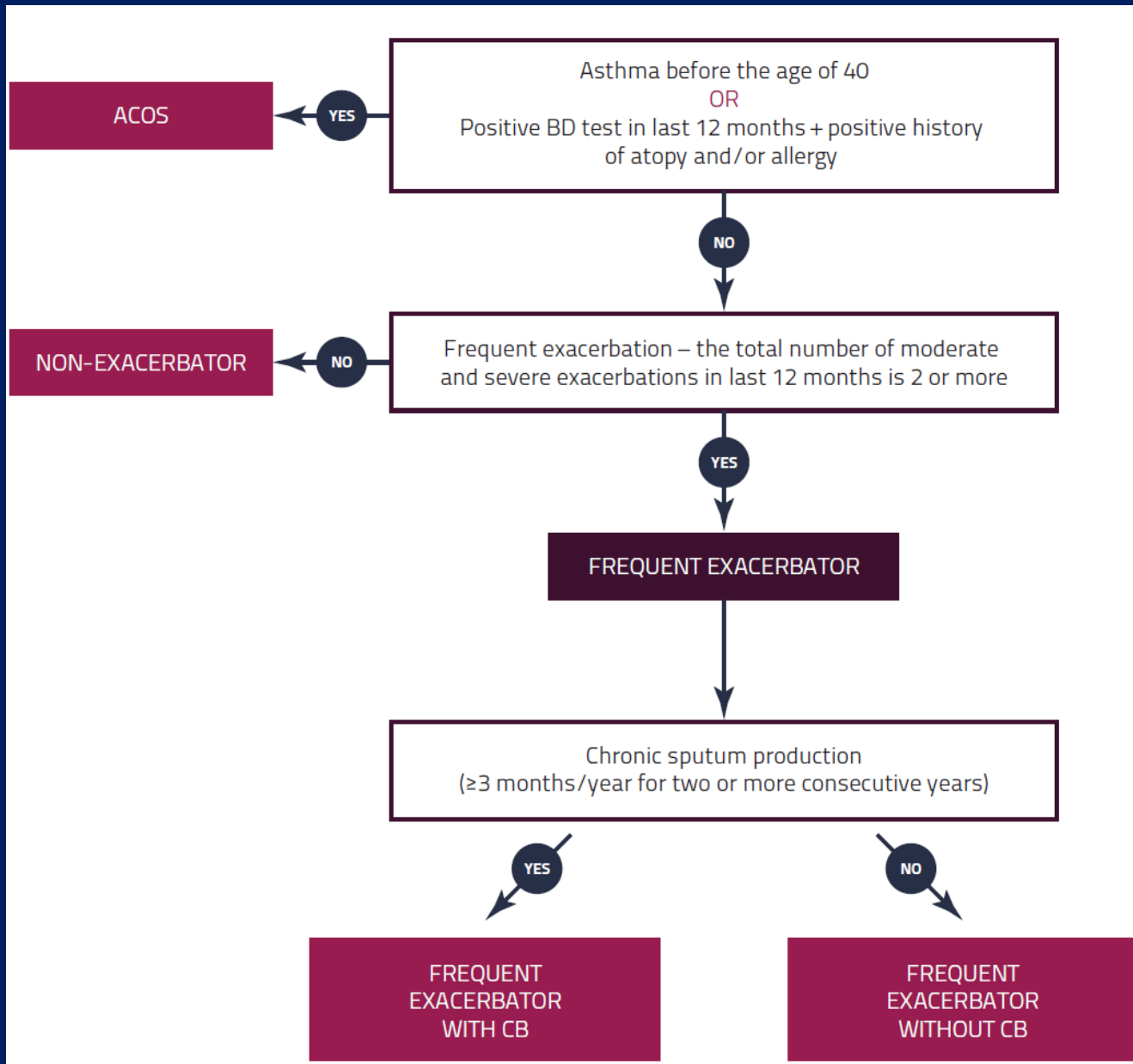
## Elsődleges

- Meghatározni a súlyosság (GOLD 1-4) és a jövőbeli rizikó (A,B,C,D) alapján kategorizált csoportok arányát nem szelektált COPD-s betegekben a Közép-Kelet-Európai régióban (CEE)

## Másodlagos

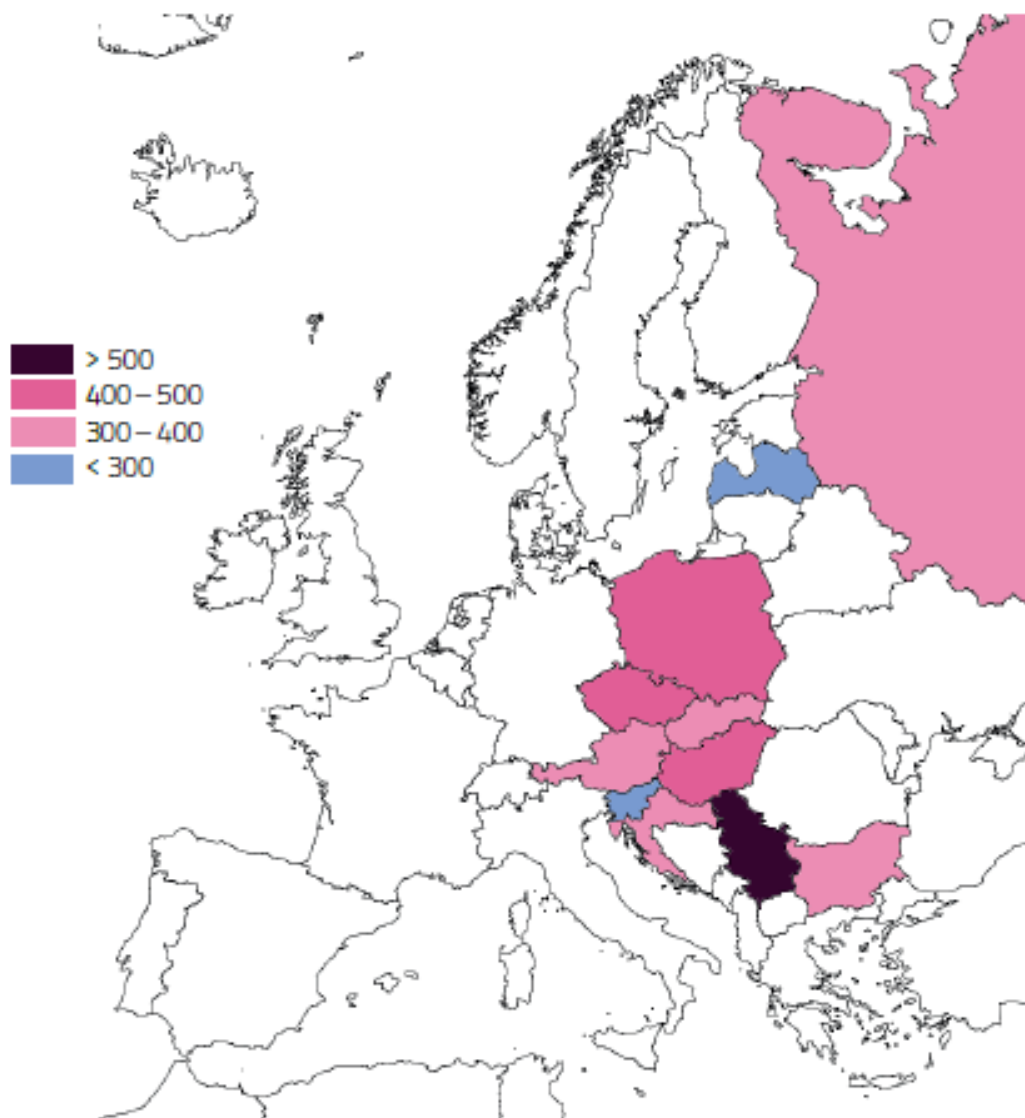
- Meghatározott fenotípusok prevalenciája
- Mi a diagnosztikus gyakorlat a régióban
- Eltérő kezelési gyakorlatok feltárása

# A fenotípusok definíciója

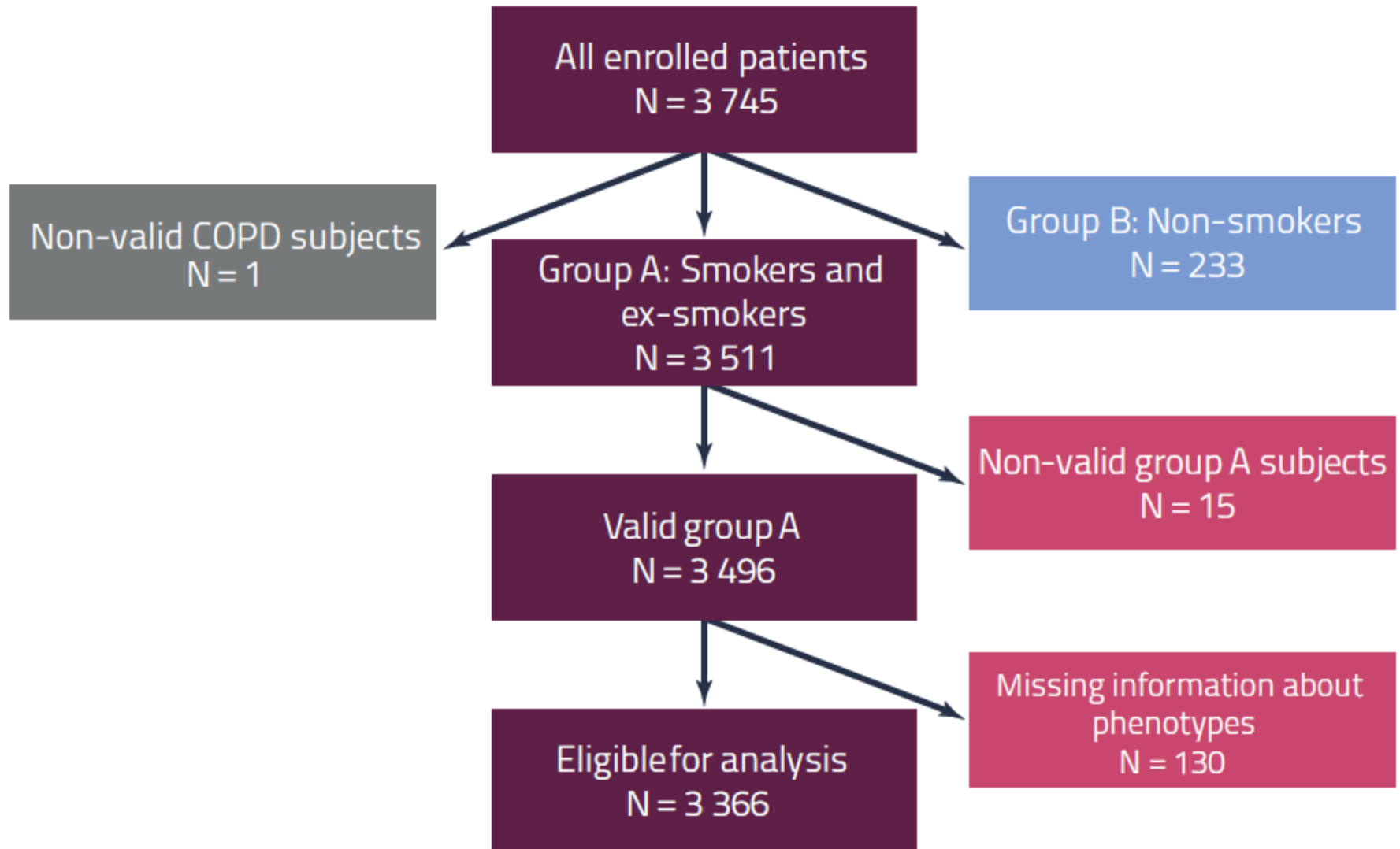


## Recruitment of COPD subjects according participating countries (N = 3 745)

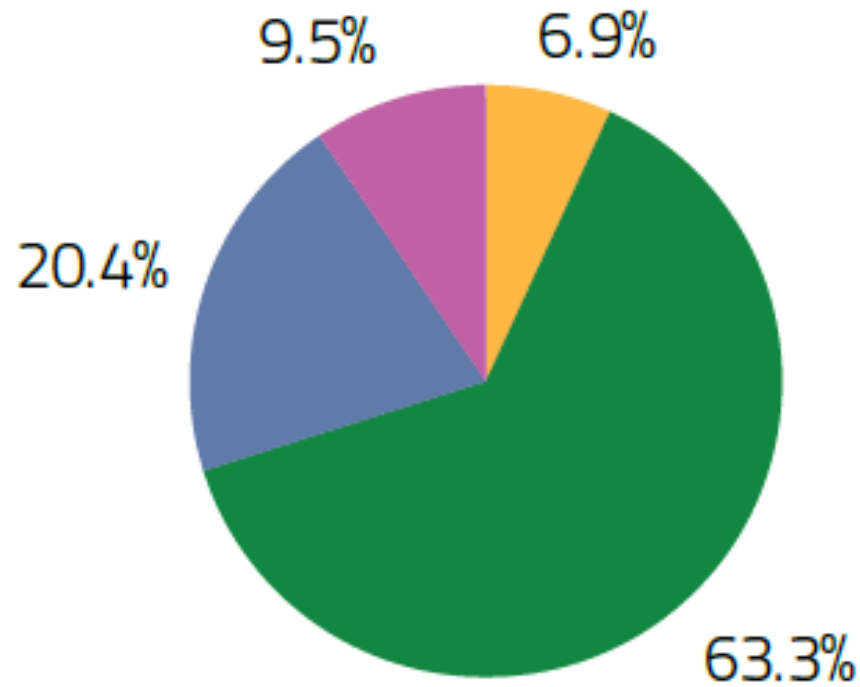
Country	N (%)
Serbia	550 (14.7%)
Poland	477 (12.7%)
Czech Republic	453 (12.1%)
<b>Hungary</b>	<b>407 (10.9%)</b>
Russia	381 (10.2%)
Slovakia	370 (9.9%)
Croatia	362 (9.7%)
Austria	357 (9.5%)
Bulgaria	311 (8.3%)
Slovenia	70 (1.9%)
Latvia	7 (0.2%)



## Enrollment of COPD subjects



## Phenotypes of COPD (N = 3 366)



- ACOS (N = 231)
- Non-exacerbator (N = 2 129)
- Frequent exacerbator with CB (N = 687)
- Frequent exacerbator without CB (N = 319)

## Demographic data

		Valid N	N (%) / mean (STD)
Age at inclusion into POPE		N = 3366	66.0 (8.8)
Age at diagnosis		N = 3366	58.5 (9.0)
Sex (Men)		N = 3366	2 356 (70.0%)
Smoking exposure	Ex-smoker %	N = 3366	2 150 (63.9%)
	Current smoker %		1 216 (36.1%)
Duration of school education (years)		N = 3255	11.3 (2.8)
Urban area		N = 3273	2 424 (74.1%)
Rural area			849 (25.9%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		N = 3364	27.2 (5.7)
CAT		N = 3366	17.4 (7.8)
mMRC		N = 3366	2.0 (1.0)
FEV <sub>1</sub> absolute (l)		N = 3366	1.4 (0.6)
FEV <sub>1</sub> relative (%)		N = 3364	52.8 (18.5)
FVC absolute (l)		N = 3366	2.8 (0.9)
FVC relative (%)		N = 3363	80.0 (20.4)
FEV <sub>1</sub> /FVC		N = 3366	0.5 (0.1)
No of Moderate AECOPD		N = 3366	0.9 (1.3)
No of Severe AECOPD		N = 3366	0.3 (0.7)
Total No of AECOPD		N = 3366	1.2 (1.6)
Charlson Comorbidity Index	1	N = 3365	1 685 (50.1%)
	2		806 (24.0%)
	3		460 (13.7%)
	≥ 4		414 (12.3%)

# A fenotípusok megoszlása a GOLD kategóriák szerint

	Phenotypes				P-values			
	NON-AE N = 2 129 (a)	AE NON- CB N = 319 (b)	AE CB N = 687 (c)	ACOS N = 231 (d)	a-b	a-c	a-d	
GOLD (1-4)	1	205 (9.6%)	8 (2.5%)	23 (3.3%)	27 (11.7%)	< 0.001	< 0.001	0.351
	2	1 109 (52.1%)	107 (33.5%)	234 (34.1%)	107 (46.3%)	< 0.001	< 0.001	0.096
	3	648 (30.5%)	130 (40.8%)	295 (42.9%)	85 (36.8%)	< 0.001	< 0.001	0.052
	4	165 (7.8%)	74 (23.2%)	135 (19.7%)	12 (5.2%)	< 0.001	< 0.001	0.188
GOLD (A-D)	A	264 (12.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (10.0%)	-	-	0.340
	B	959 (45.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	66 (28.6%)	-	-	< 0.001
	C	73 (3.4%)	24 (7.5%)	16 (2.3%)	12 (5.2%)	0.002	0.169	0.190
	D	832 (39.1%)	295 (92.5%)	671 (97.7%)	130 (56.3%)	< 0.001	< 0.001	< 0.001



# A fenotípusok klinikuma – I.

	Valid N	Phenotypes				P-values
		NON-AE	AE NON-CB	AE CB	ACOS	
FEV <sub>1</sub> (absolute) <sup>1</sup>	N = 3 366	1.5 (0.6) <sup>A</sup>	1.2 (0.5) <sup>B</sup>	1.2 (0.5) <sup>B</sup>	1.5 (0.7) <sup>A</sup>	< 0.001
FEV <sub>1</sub> (relative) <sup>1</sup>	N = 3 364	55.9 (18.3) <sup>A</sup>	44.4 (16.5) <sup>B</sup>	45.7 (16.9) <sup>B</sup>	55.9 (18.8) <sup>A</sup>	< 0.001
FVC (absolute) <sup>1</sup>	N = 3 366	2.8 (0.9) <sup>A</sup>	2.6 (0.8) <sup>B</sup>	2.6 (0.9) <sup>B</sup>	2.9 (1.0) <sup>A</sup>	< 0.001
FVC (relative) <sup>1</sup>	N = 3 363	82.0 (20.0) <sup>A</sup>	74.5 (20.5) <sup>B</sup>	75.3 (20.6) <sup>B</sup>	83.3 (20.3) <sup>A</sup>	< 0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>1</sup>	N = 3 366	0.5 (0.1) <sup>A</sup>	0.5 (0.1) <sup>B</sup>	0.5 (0.1) <sup>B</sup>	0.5 (0.1) <sup>A</sup>	< 0.001
CAT (total) <sup>1</sup>	N = 3 366	15.8 (7.3) <sup>A</sup>	18.2 (7.4) <sup>B</sup>	22.2 (7.5) <sup>C</sup>	17.8 (7.8) <sup>B</sup>	< 0.001
mMRC <sup>1</sup>	N = 3 366	1.8 (1.0) <sup>A</sup>	2.2 (1.0) <sup>B</sup>	2.5 (0.9) <sup>C</sup>	2.0 (1.1) <sup>A</sup>	< 0.001
Exertion dyspnoea <sup>2</sup>	N = 3 366	1 959 (92.0%)	302 (94.7%)	656 (95.5%)*	219 (94.8%)	0.006
Dyspnoea at rest <sup>2</sup>	N = 3 366	309 (14.5%)	71 (22.3%)*	221 (32.2%)*	63 (27.3%)*	< 0.001
Chronic cough <sup>2</sup>	N = 3 366	1 318 (61.9%)	119 (37.3%)*	635 (92.4%)*	153 (66.2%)	< 0.001
Chronic sputum <sup>2</sup>	N = 3 366	1 098 (51.6%)	0 (0.0%)*	687 (100.0%)*	135 (58.4%)	< 0.001
Purulent sputum <sup>2</sup>	N = 1 920	162 (14.8%)	0 (0.0%)	167 (24.3%)*	28 (20.7%)	< 0.001
Fatigue <sup>2</sup>	N = 3 301	1 056 (50.8%)	164 (52.2%)	444 (65.6%)*	136 (58.9%)*	< 0.001
Haemoptysis <sup>2</sup>	N = 3 366	51 (2.4%)	13 (4.1%)	54 (7.9%)*	12 (5.2%)*	< 0.001

# Társbetegségek

	Valid N	Phenotypes				P-values
		NON-AE	AE NON-CB	AE CB	ACOS	
Charlson index	N = 3 365					
1		1 096 (51.5%)	177 (55.5%)	297 (43.2%)*	115 (49.8%)	< 0.001
2		509 (23.9%)	74 (23.2%)	163 (23.7%)	60 (26.0%)	0.884
3		292 (13.7%)	25 (7.8%)*	118 (17.2%)*	25 (10.8%)	< 0.001
≥ 4		231 (10.9%)	43 (13.5%)	109 (15.9%)*	31 (13.4%)	0.005

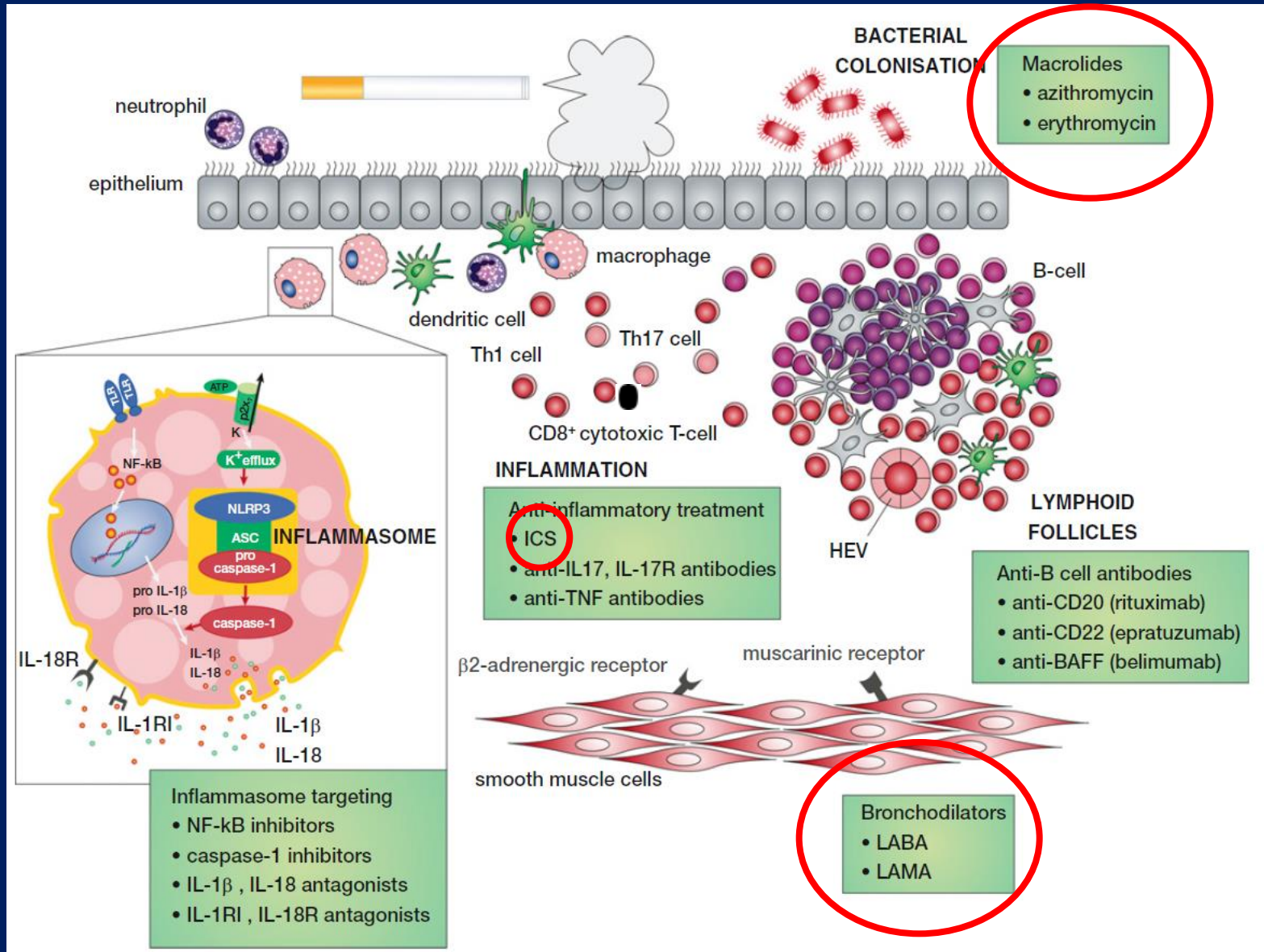
# Elsődleges megállapítások

- a kohort 2/3-a nem exacerbátor
- ACOS a legritkább fenotípus
- az ACOS fiatalabb korral és nagyobb BMI-vel társul
- mindkét AE típus esetén rosszabb a légzésfunkció
- a tünetek és a társbetegségek a bronchitises exacerbálókat sújtják leginkább

- Epidemiologia
- Korai diagnosztika
- Fenotipizálás
- **Terápia**

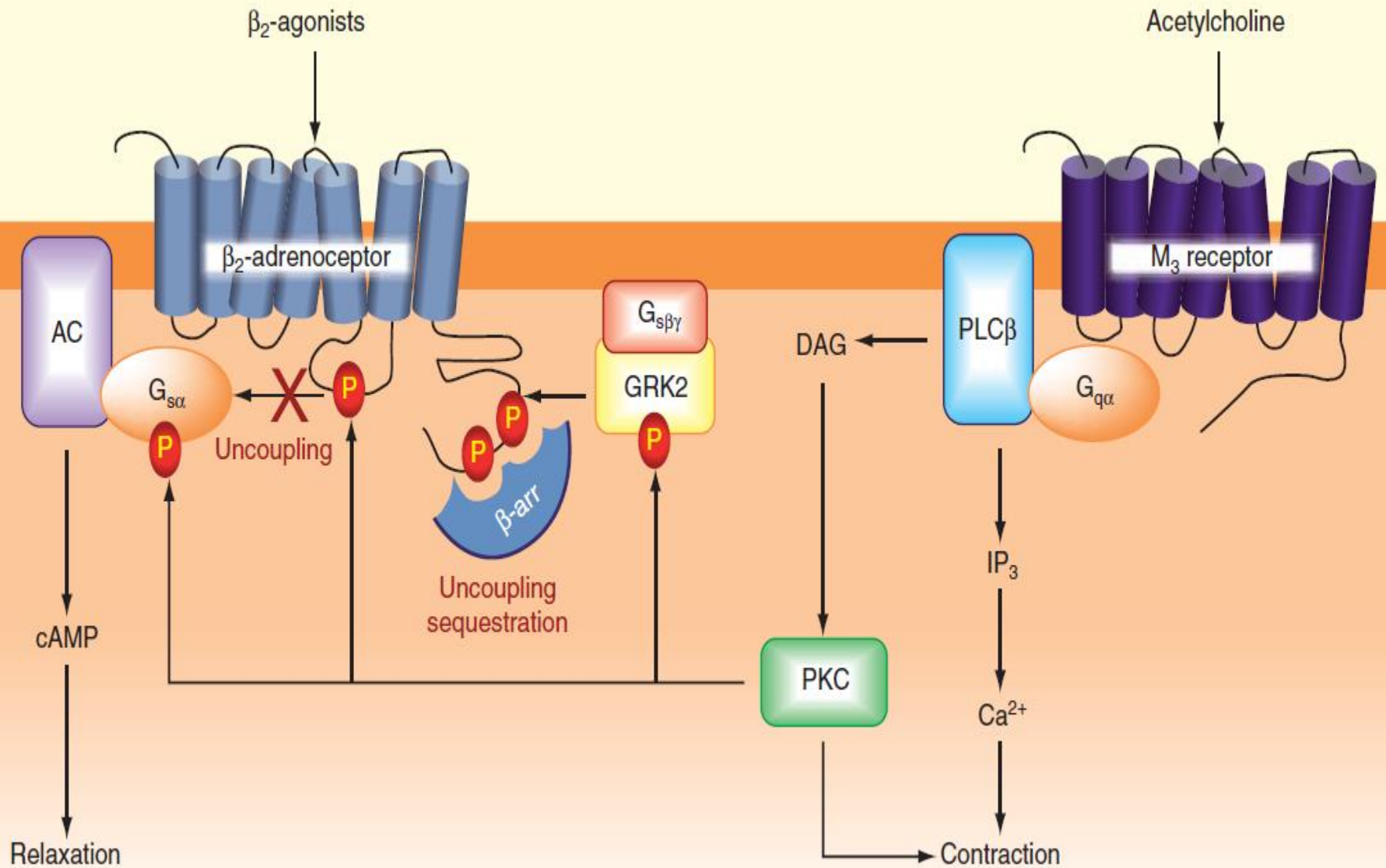
# Patogenezis és terápiás célpontok

Brusselle, Ann ATS 2014



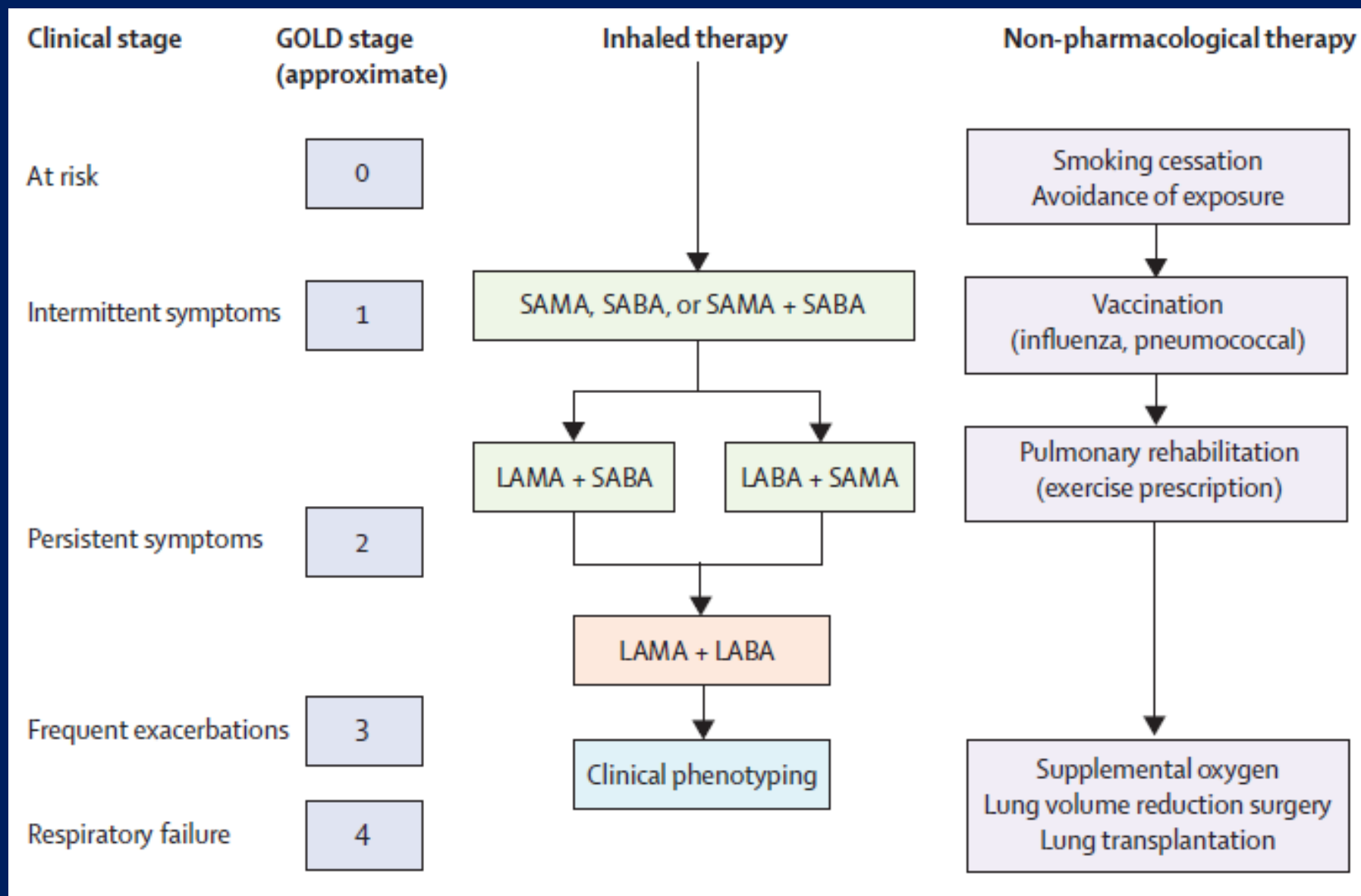
# Interakció az M3 és $\beta_2$ adrenerg receptorok között

Bateman, Expert Rev Respir Med 2014



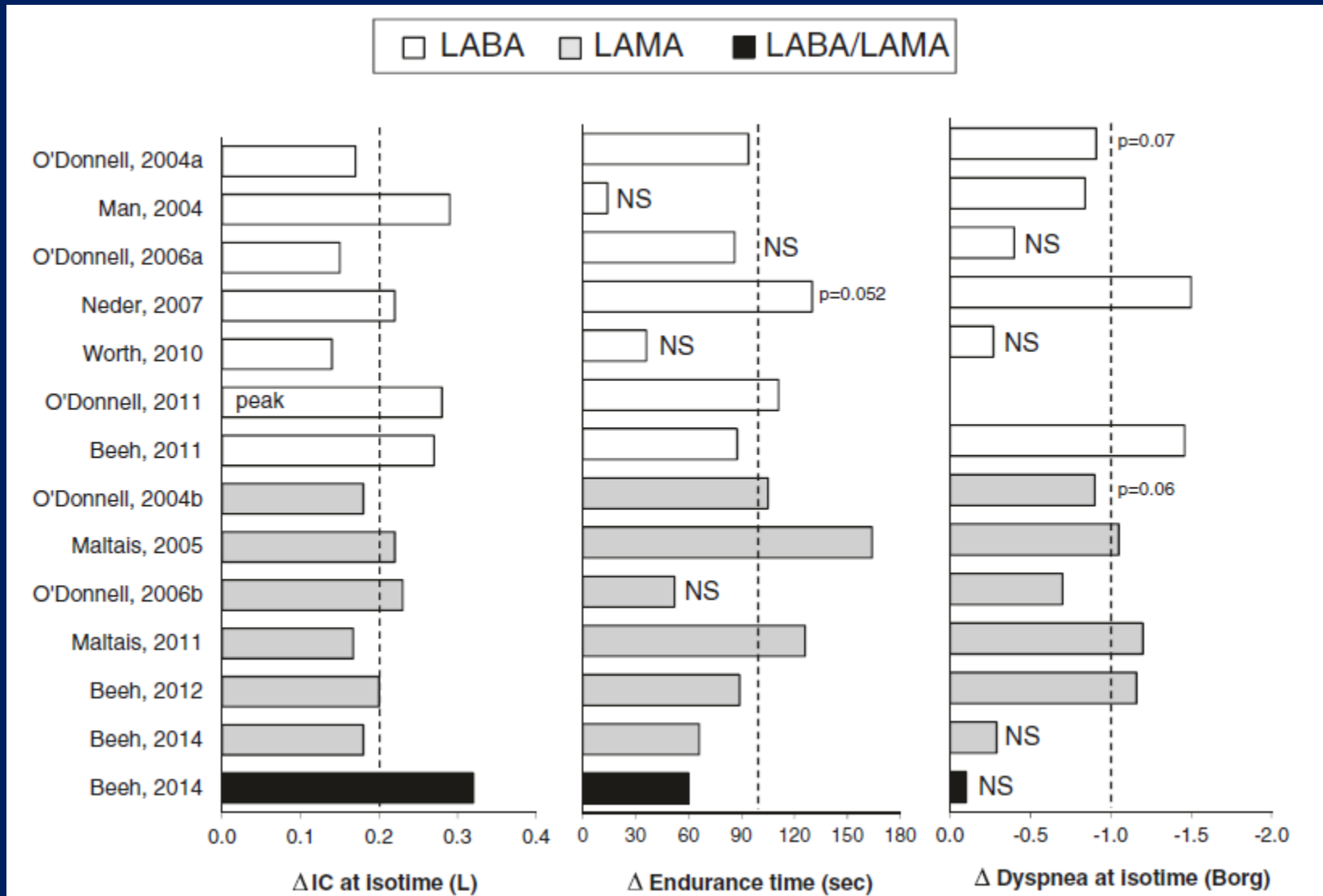
# Gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelés

Cooper, Lancet Resp Med 2015



# Jelentős klinikai javulás BD terápival

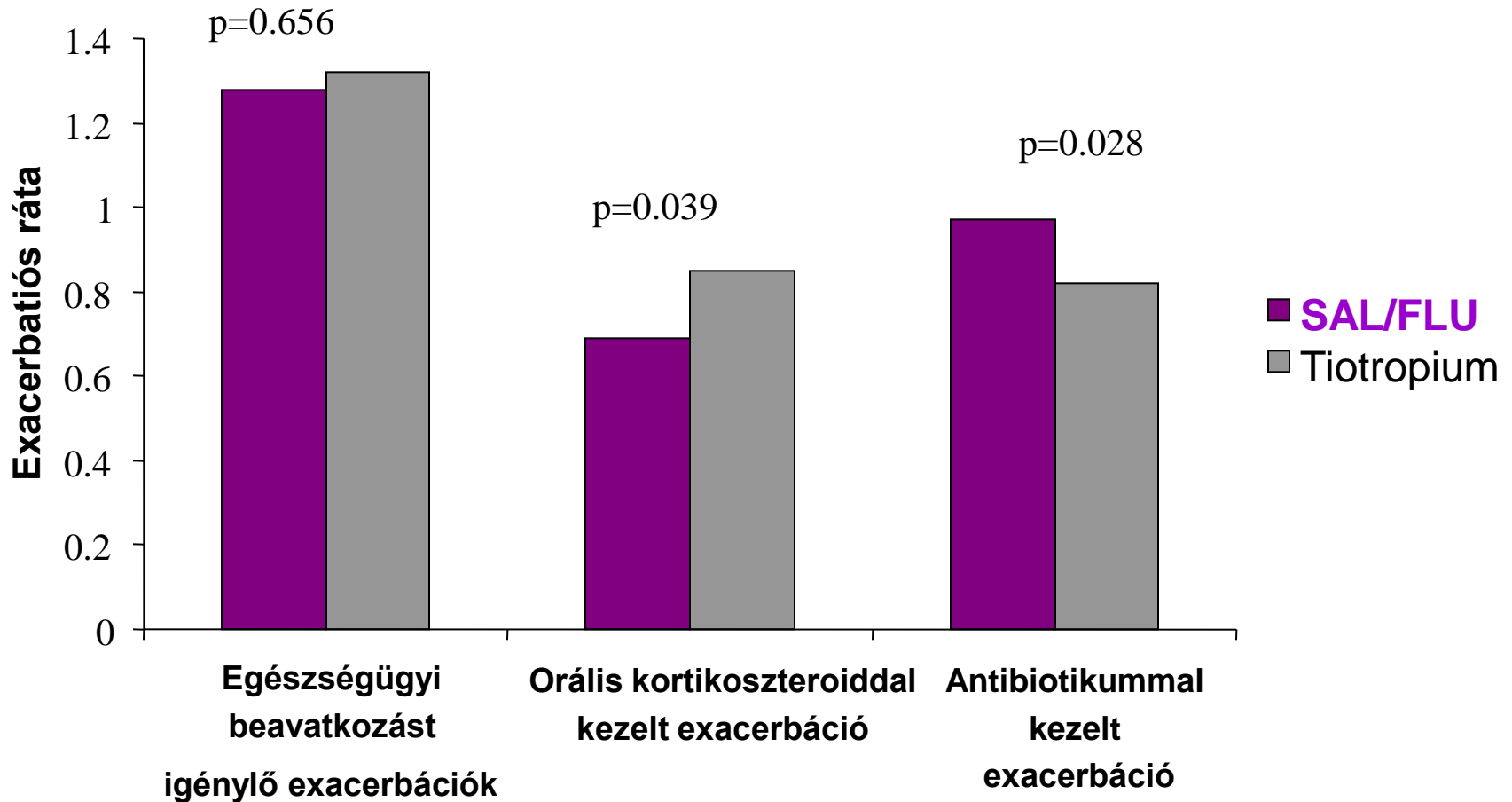
O'Donnell, COPD Research and Practice 2015





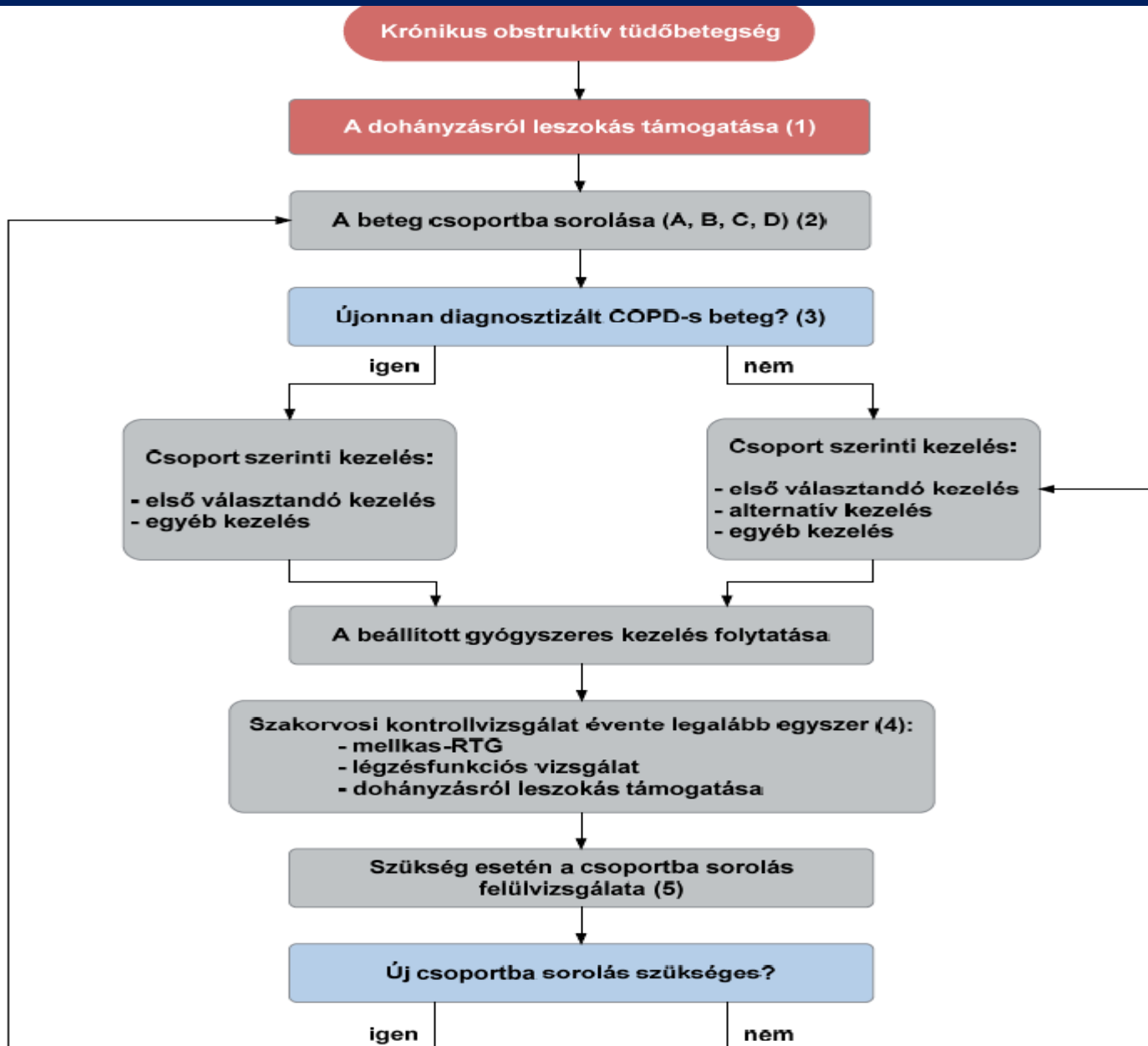
# INSPIRE: két kezelési mód hatása a súlyos exacerbációra 2 év során

Wedzicha, AJRCCM 2008



# COPD finanszírozási protokoll

Magyar Közlöny, 2015 december



# COPD finanszírozási protokoll

Magyar Közlöny, 2015 december

## Csoport: A

## Csoport: B

*Első választandó*

**LABA** (kivéve: indacaterol és olodaterol)  
**LAMA** (LABA-kontraindikáció vagy -intolerancia vagy GOLD 2 esetén)

*Alternatív*

**LABA+LAMA** (a gyógyszerbeállítást megelőző 6 hónapban az első választandó szerből min. 3 havi adag kiváltása és továbbra is fennálló tünetek (mMRC $\geq$ 2 vagy CAT $\geq$ 10) esetén)

*Szükség esetén*

**SABA**  
**SAMA**

*Szükség esetén*

**SABA**  
**SAMA**  
**SABA+SAMA**

# COPD finanszírozási protokoll

Magyar Közlöny, 2015 december

## Csoport: C

<i>Első választandó</i>	<b>LAMA</b> <b>ICS+LABA</b> (ha a C csoportba sorolás exacerbációs feltétele a gyógyszerbeállítást megelőző 12 hónapban teljesül)
-------------------------	--

<i>Alternatív</i>	<b>LABA+LAMA</b> (dohányzásról leszokás támogatása esetén)
-------------------	--

<i>Szükség esetén</i>	<b>SABA</b> <b>SAMA</b> <b>SABA+SAMA</b>
-----------------------	--

## Csoport: D

<i>Első választandó</i>	<b>LAMA</b> <b>ICS+LABA</b> (ha a D csoportba sorolás exacerbációs feltétele a gyógyszerbeállítást megelőző 12 hónapban teljesül)
-------------------------	--

<i>Alternatív</i>	<b>LABA+LAMA</b> <b>ICS+LABA+LAMA</b> (ha a D csoportba sorolás exacerbációs feltétele a gyógyszerbeállítást megelőző 12 hónapban teljesül)
-------------------	--

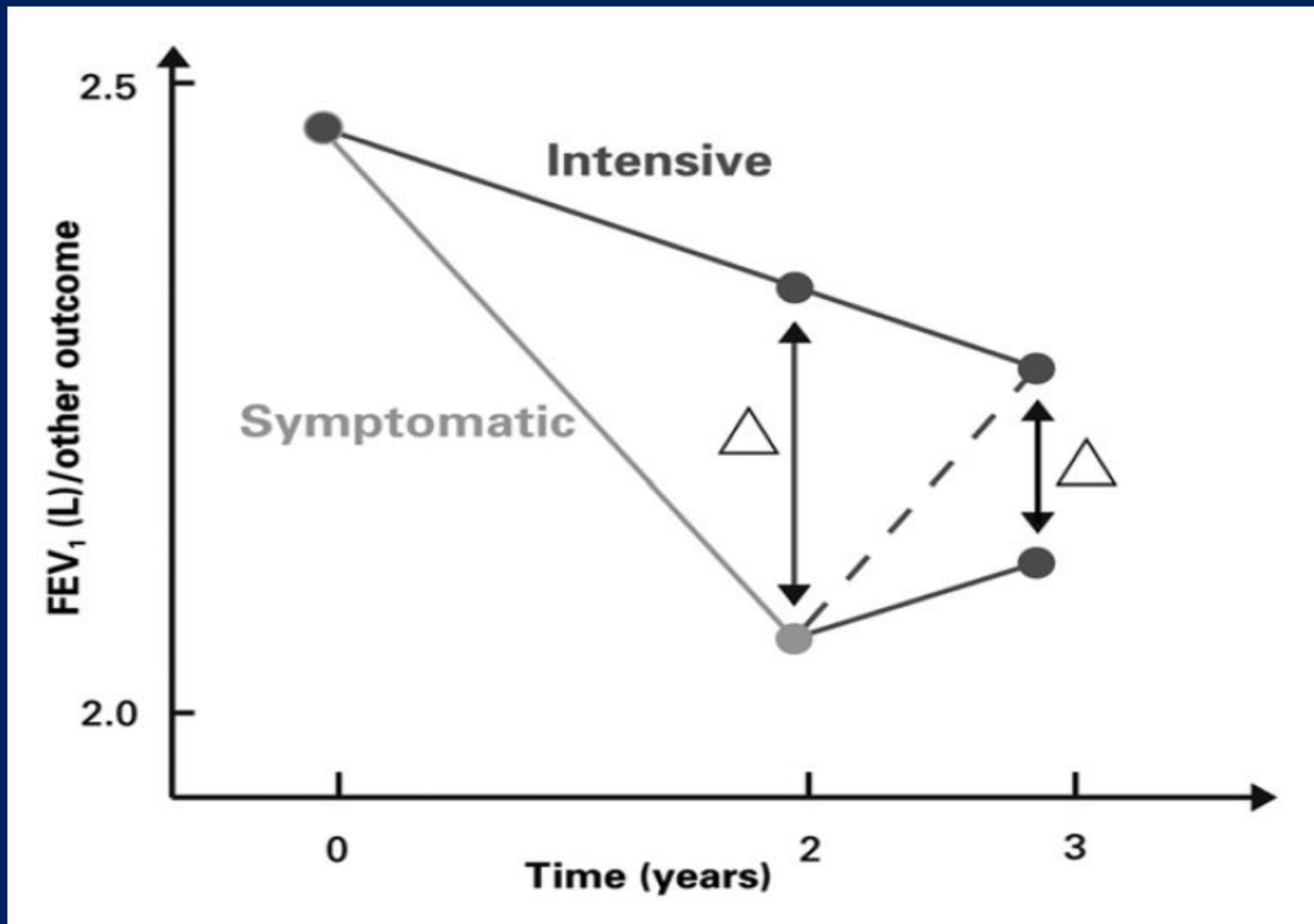
<i>Szükség esetén</i>	<b>SABA</b> <b>SAMA</b> <b>SABA+SAMA</b>
-----------------------	--

**” lack of evidence of the effectiveness  
of a particular treatment**

**is not the same as evidence that is not  
effective ”**

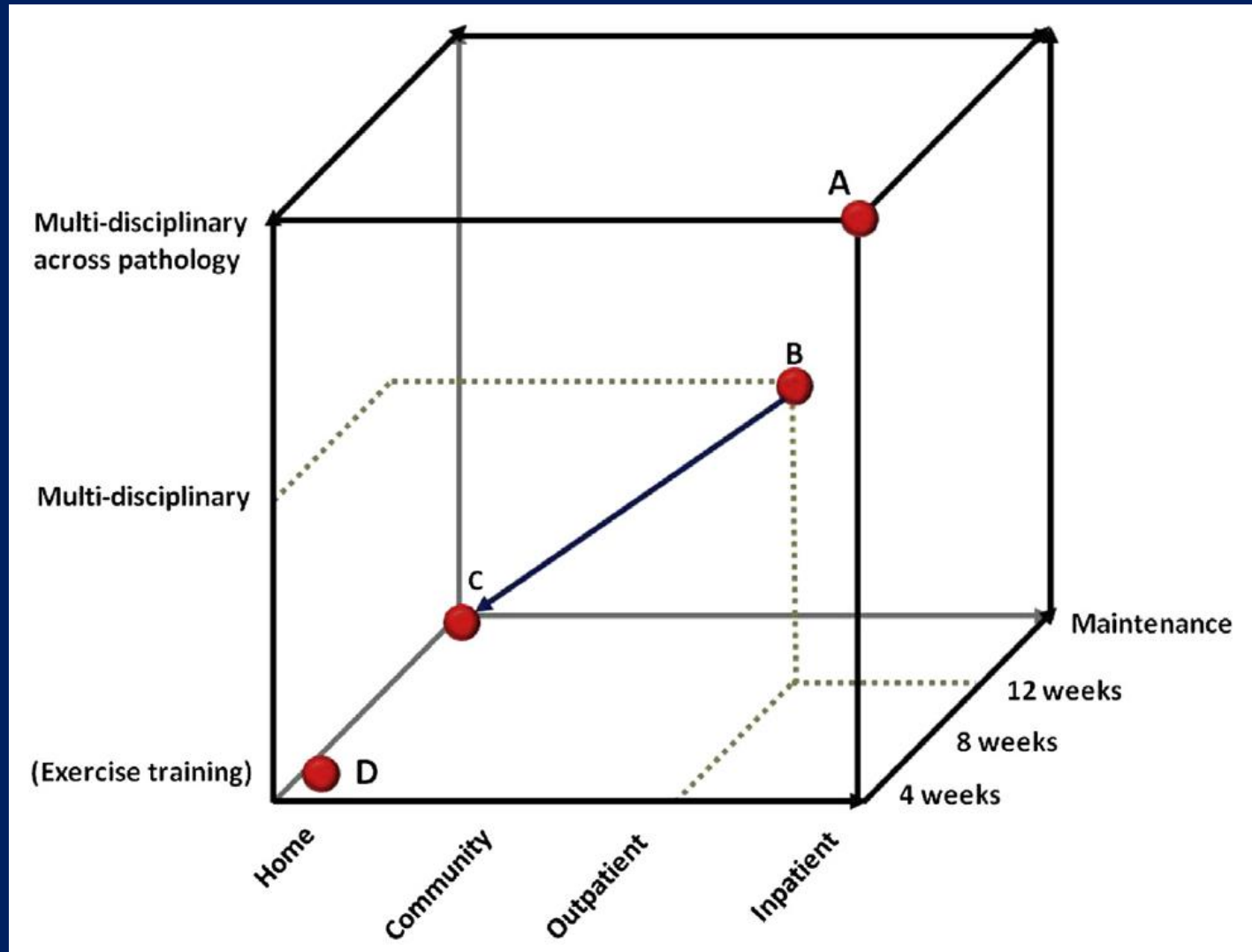
# Korai intenzív terápia hatásos ?

Decramer, Resp Med 2011



# A rehabilitáció helyszínei

Troosters, Clin Chest Med 2014



**ORIGINAL RESEARCH**

**An International Comparison of Pulmonary Rehabilitation:  
A Systematic Review**

Laura Desveaux,<sup>1,2</sup> Tania Janaudis-Ferreira,<sup>2,3</sup> Roger Goldstein,<sup>1,2,4,5</sup> and Dina Brooks<sup>1,2,4,5</sup>

- Elektronikus adatbázisok 2013 szeptemberig
- 7 review: USA, UK, Kanada, Irország, Ausztrália, Új-Zéland, Svédország
- ambuláns (55-99%), terheléses tréning (77-100%), oktatás (74-100%)

**„The current availability of PR services  $\leq$ 1.2% of  
individuals with COPD”**