

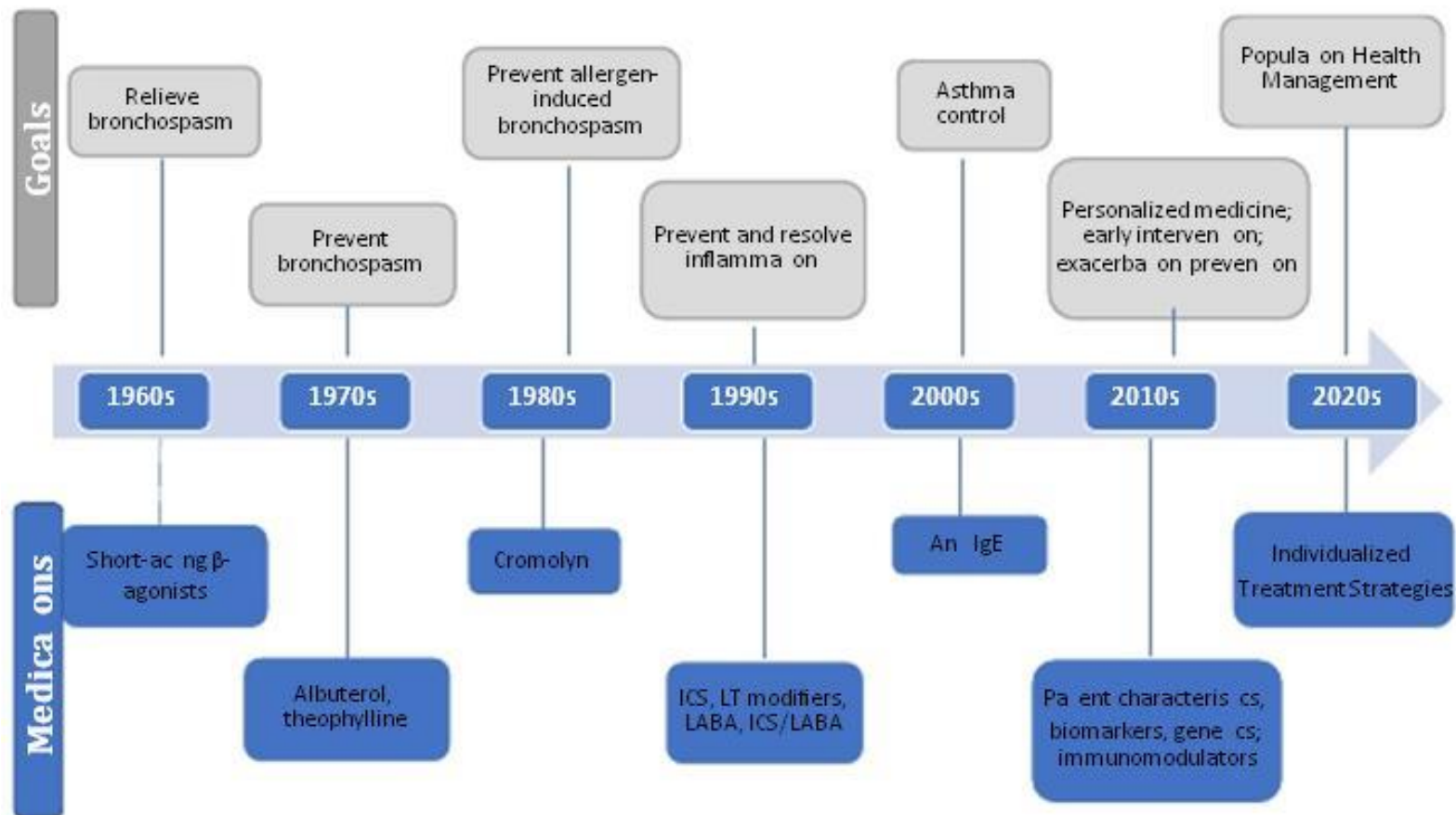


ASTHMA BRONCHIALE 2018

Csoma Zsuzsanna
Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
MTT
2019.01.25.

Asthma across the lifespan: Time for a paradigm shift

Evolving Patterns in Asthma Management



Global Initiative for Asthma (GINA)

(évente újítják.

bázis a nemzeti ajánlásokhoz)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (UK)

(2017 nov-ben aktualizálták)



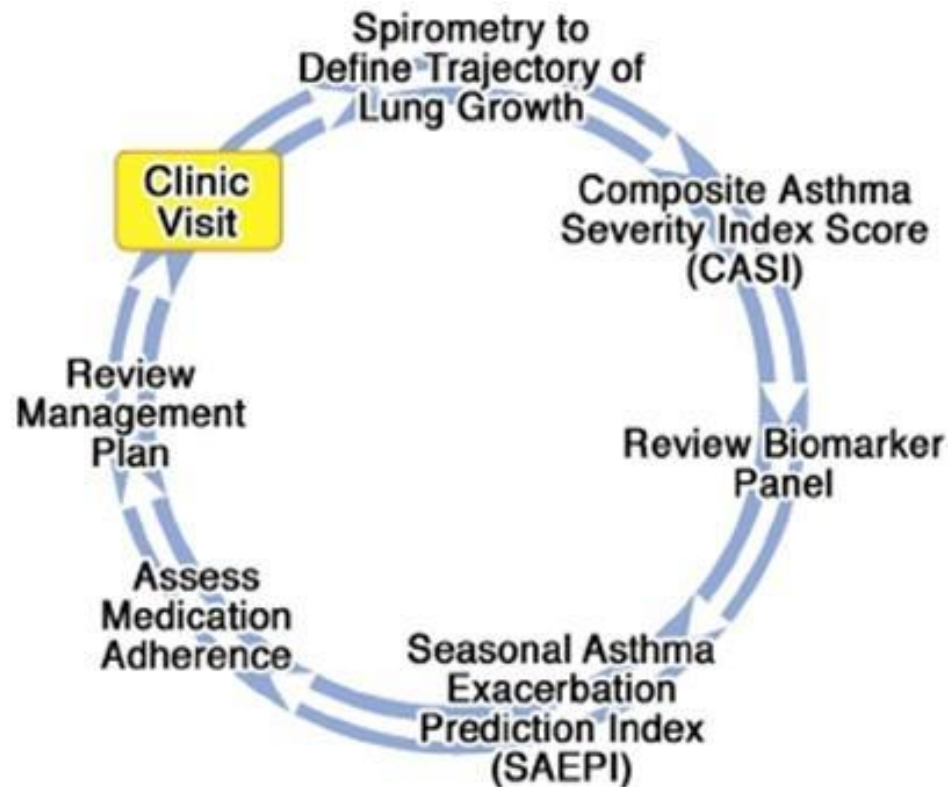
Háziorvosok,

főleg enyhe-középsúlyos asztma

2006: GINA paradigma váltás

2014: GINA-új szerkezet-gyakorlat

- új definíció-heterogenitás
- tünetek, rizikó faktorok egyéni értékelése, egyénre szabott ther-s döntés
- ICS csaknem a teljes populációnak (SABA csak <2/hónap, nincs éjszakai tünet, nincs exacerbáció rizikó).



National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) (US)

2007-ben újították.

Generating evidence to inform an update of
asthma clinical practice guidelines: Perspectives
from the National Heart, Lung, and Blood
Institute

Intermittáló ICS,

Hosszú hatású muscarin-antagonisták,

FENO a klinikai gyakorlatban,

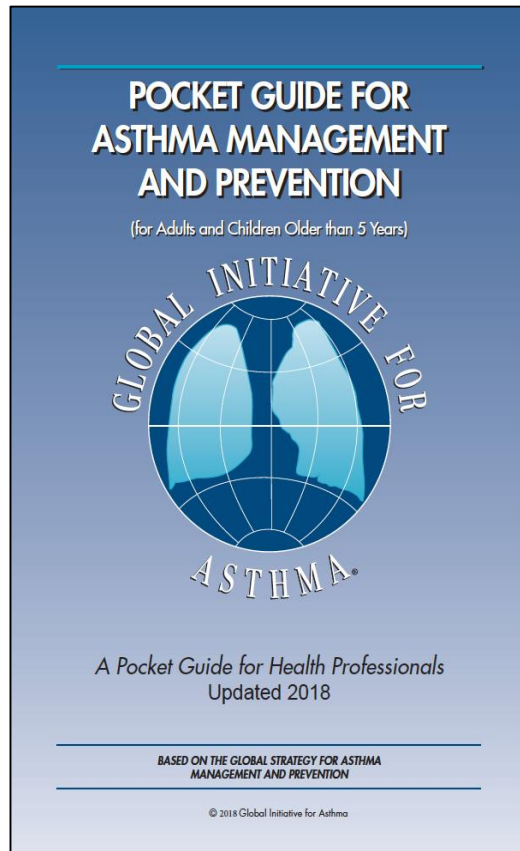
Allergének eliminálása,

Immuntherápia asztmában,

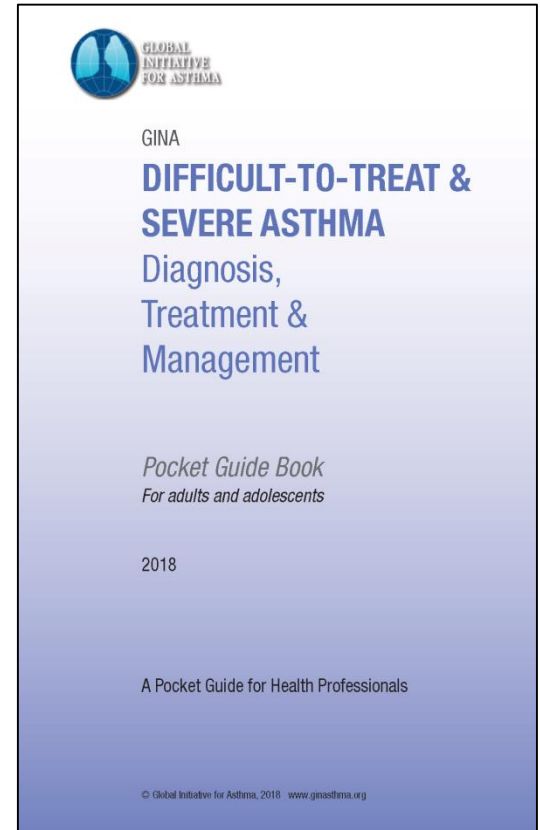
Bronchiális thermoplasztika.



167 oldal



29 oldal



32 oldal
(2018.11.19.)

DEFINÍCIÓ

- **Nem kontrollált asztma**

- Nem kielégítő kontroll, gyakori vagy súlyos exacerbációk vagy perzisztáló légúti obstrukció.

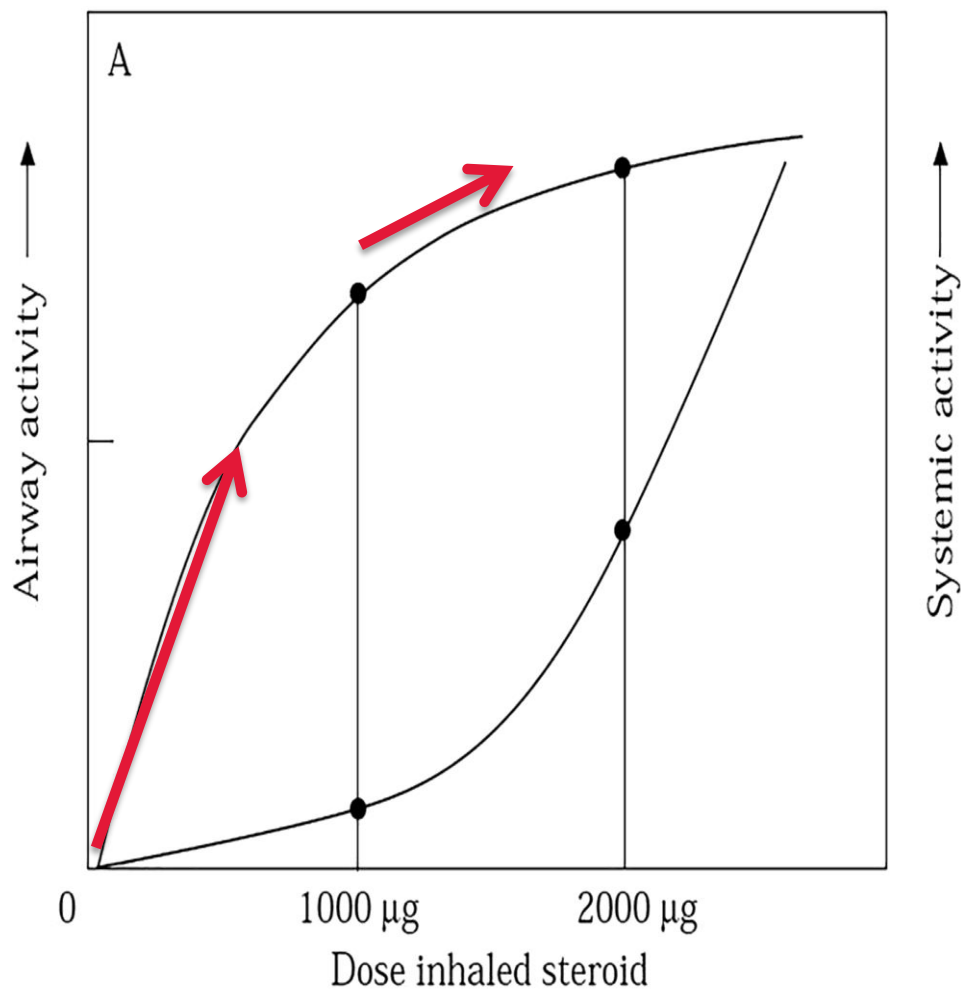
- **Nehezen kezelhető asztma**

- Nem kontrollált status vagy gyakori exacerbáció a GINA 4-es lépcső szerinti terapia (vagyis közepes, nagy dózisú kontrolláló) vagy fenntartó szisztémás szteroid mellett, vagy ez a kezelés szükséges a megfelelő kontroll eléréséhez.
- A háttérben sokszor beavatkozási pontot jelentő tényezők állnak, mint *nem megfelelő diagnózis, nem megfelelő belégzési technika, nem kielégítő adherencia vagy dohányzás.*

- **Súlyos asztma**

- Retrospektív megjelölés
- Asztma, amely a maximális gyógyszerelés és a járulékos tényezők kezelése mellett kontrollált, illetve romlik, ha a nagy dózisú kezelést redukáljuk.

ICS: DÓZIS-VÁLASZ GÖRBE

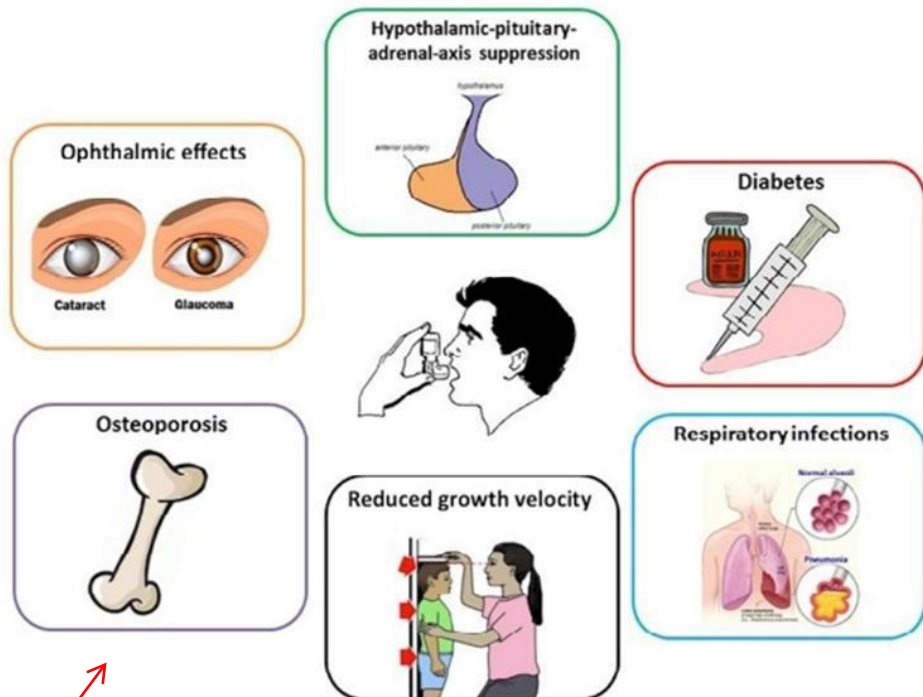


- A dózis-válasz görbe RCT-k alapján született, ahol az adherencia 80-90%.
- Az átlag beteg populációban az adherenceia ípusosan alacsonyabb (25-35%).
- Nincs adat az ICS+LABA kombinációkkal.

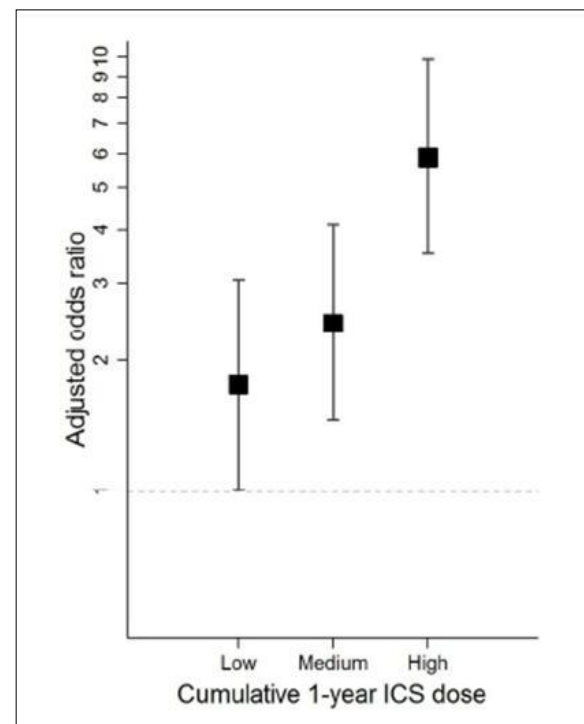
NAGY ADAG ICS DÓZISOK

	ATS	GINA
Beclometasone dipropionate	$\geq 2000\mu\text{g}$ (DPI, CFC MDI) $\geq 1000\mu\text{g}$ (HFA MDI)	$> 1000\mu\text{g}$ (CFC MDI) $> 400\mu\text{g}$ (HFA MDI)
Budesonide	$\geq 1600\mu\text{g}$ (MDI, DPI)	$> 800\mu\text{g}$ (DPI)
Ciclesonide	$\geq 320\mu\text{g}$ (HFA MDI)	$> 320\mu\text{g}$ (HFA MDI)
Fluticasone propionate	$\geq 1000\mu\text{g}$ (HFA MDI vagy DPI)	$> 500\mu\text{g}$ (DPI, HFA MDI)
Mometasone	$\geq 800\mu\text{g}$ (DPI)	$> 440\mu\text{g}$
Triamcinolone	$\geq 2000\mu\text{g}$	$> 2000\mu\text{g}$
Fluticasone furoate		200 μg

Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma



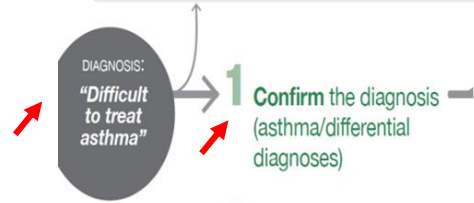
Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection



Heffler E. JACI, 2018, DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.025

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage



For adults and adolescents 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
- Modifiable risk factors and triggers, including smoking and environmental/allergic exposures
- Overuse of SABA relievers
- Medication side effects
- Anxiety, depression and social difficulties

Key



decision, filters



intervention, treatment



diagnosis, confirmation

For more details

→ pg 16~17

1. DIAGNÓZIS MEGERŐSÍTÉSE

Óvatos megközelítése ajánlott (nem asztmás esetek között 12-30%-ra teszik a tévedés arányát, vagyis a tényleges diagnózis helyett „nem kontrollált asztma” véleményezését.

Jellegzetes asztma tünetek.

Exacerbációt okozó trigger faktorok.

Légúti obstrukció reverzibilitásának igazolása.

Komplett funkcionális felmérés (egyéni mérlegelés alapján)

Speciális radiológiai vizsgálatok (egyéni mérlegelés alapján)

Atópia/allergia (allergiás mechanizmusok klinikai relevanciájának értékelése mellett)

Felnőtt

- Diszfunkcionális nehézlégzés/hangszalag diszfunkció
- Krónikus obstruktív légúti betegség
- Pánik roham hyperventilációval
- Bronchiolitis obliterans
- Congestív szívelégtelenség
- Gyógyszer melléhatás
(pl. angiotenzin-konvertáló enzim gátló)
- Bronchiectasia, cystas fibrosis
- Hiperszenzitív pneumonitis
- Hipereozinofil szindrómák
- Tüdőembólia
- Herpes tracheobronchitis
- Endobronchialis léziók/idegentest
(pl.: amyloid, carcinoid, tracheaszűkület)
- Allergiás bronchopulmonalis Aspergillozis
- Akvirált tracheobronchomalacia
- Churg-Strauss szindróma

2. A TÜNETEKET BEFOLYÁSOLÓ, ÉLETMINŐSÉGET BEFOLYÁSOLÓ, EXCARBÁCIÓT ELŐIDÉZŐ FAKTOROK

Nem megfelelő terápiás adherencia,

Nem megfelelő inhalációs technika,

Társbetegségek,

Dohányzás,

Környezeti kontroll,

Rövid hatású β 2-agonisták „túlhasználata”,

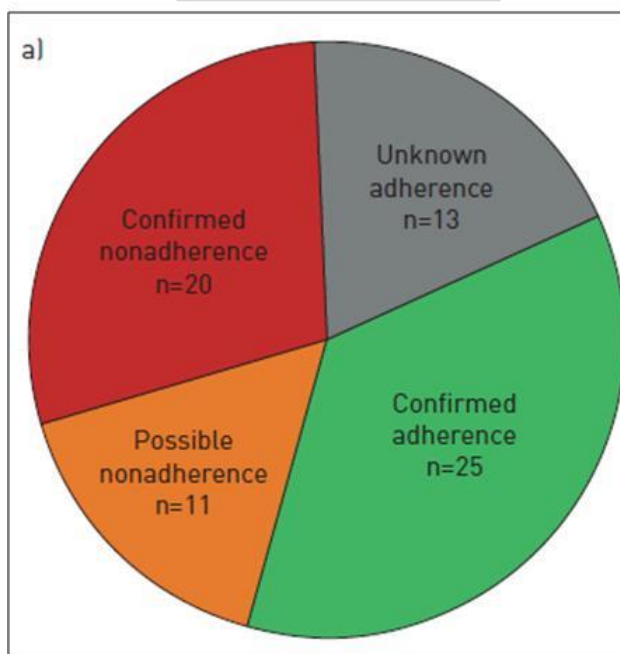
Gyógyszer mellékhatások (szisztémás szteroid).

- Rhinosinusitis/(felnőttek) orrpolyposis ↙
- Pszichológiai faktorok: személyiségi faktorok, tünet percepció, feszültség, depresszió ↙
- Hangszalag diszfunkció
- Elhízás
- Dohányzás
- Obstruktív alvási apnoe ↙
- Hyperventilációs szindróma
- Hormonális hatások: premenstruáció, menarche, menopauza, pajzsmirigy rendellenességek
- Gastro-oesophagealis reflux betegség (tünetes) ↙
- Gyógyszerek: aszpirin, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs), β -blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim gátlók

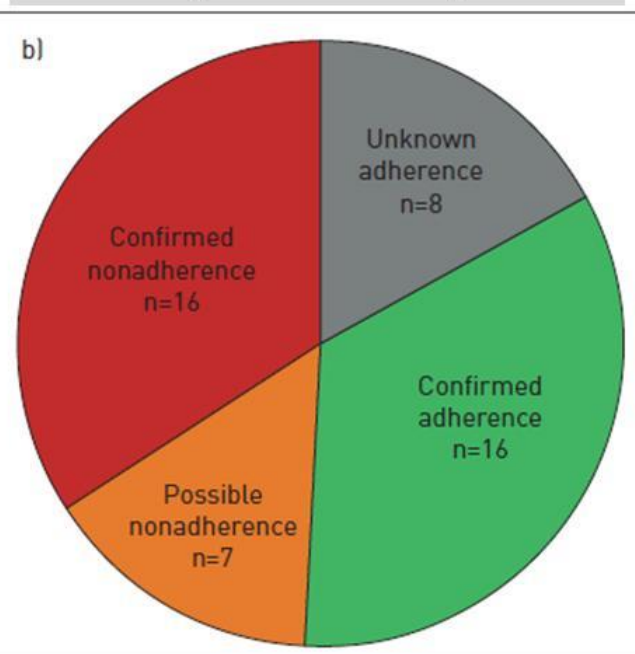
Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty

Joy Lee^{1,2}, Tunn Ren Tay¹, Naghmeh Radhakrishna¹, Fiona Hore-Lacy¹, Anna Mackay¹, Ryan Hoy^{1,2}, Eli Dabscheck^{1,3}, Robyn O'Hehir^{1,3} and Mark Hew^{1,2}

All patients, n=69



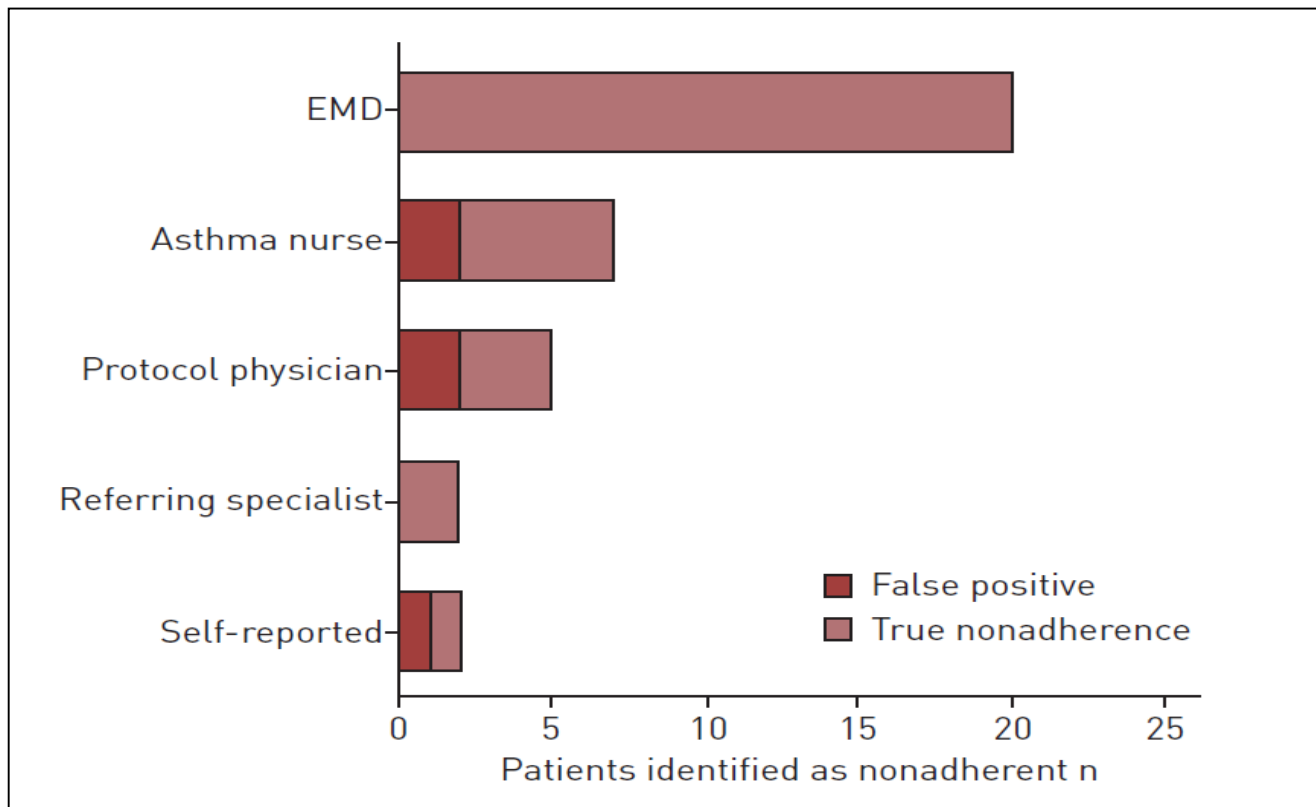
Patients eligible for novel Rx, n=47



Megelőző therápia-adhrencia legalább 50%-ban nem kielégítő azoknál a betegeknél, akiknél célzott ther.jönne szóba

Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty

Joy Lee^{1,2}, Tunn Ren Tay¹, Naghmeh Radhakrishna¹, Fiona Hore-Lacy¹, Anna Mackay¹, Ryan Hoy^{1,2}, Eli Dabscheck^{1,3}, Robyn O'Hehir^{1,3} and Mark Hew^{1,2}

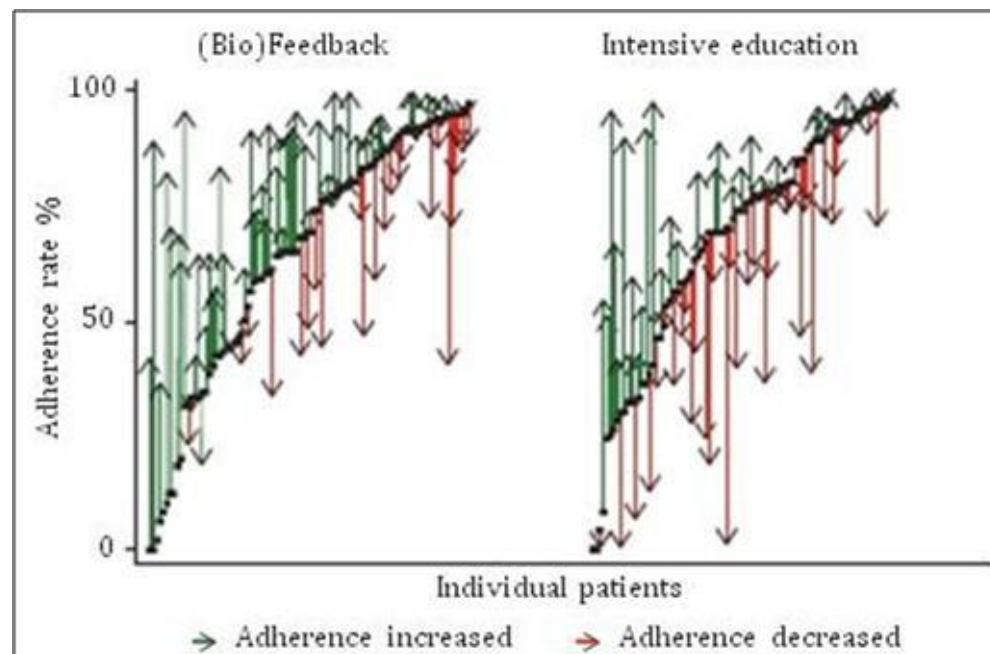


A nem megfelelő adherenciaára a klinikai vizsgálat során gyakran nem is derült fény.

A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma

Imran Sulaiman ¹, Garrett Greene¹, Elaine MacHale¹, Jansen Seheult¹, Matshediso Mokoka¹, Shona D'Arcy², Terence Taylor², Desmond M. Murphy^{3,4}, Eoin Hunt ^{3,4}, Stephen J. Lane⁵, Gregory B. Diette⁶, J. Mark FitzGerald⁷, Fiona Boland⁸, Aoife Sartini Bhreathnach¹, Breda Cushen¹, Richard B. Reilly ^{2,9,10}, Frank Doyle ⁸ and Richard W. Costello^{1,11}

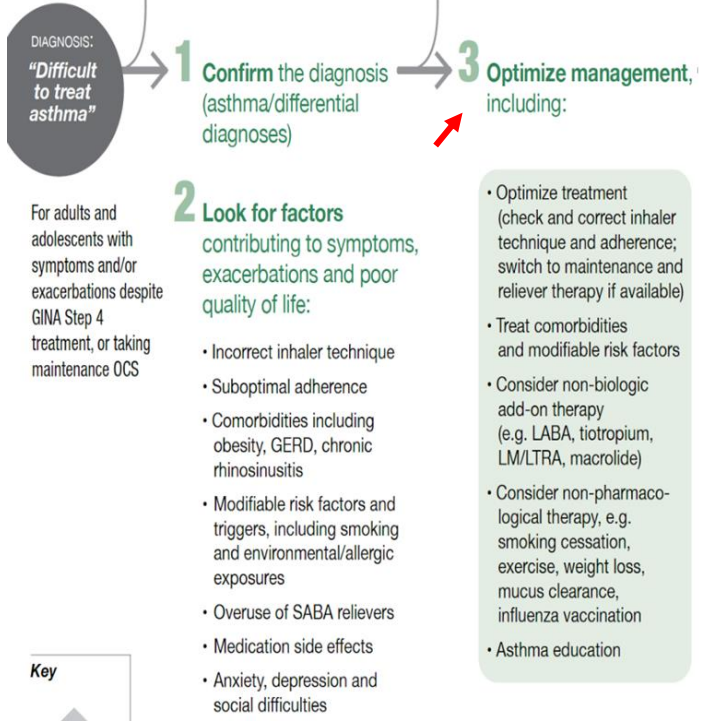
Ismételt vizuális (bio)feedback szignifikánsan javította az adherenciát. A therápiás adherencia és az inhalációs technika ellenőrzése mellett az esetek 27%-a maradt refrakter. A módszer hatékonyabbnak bizonyult, mint a rendszeres oktatás.



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



Key

- decision, filters
- intervention, treatment
- diagnosis, confirmation

For more details

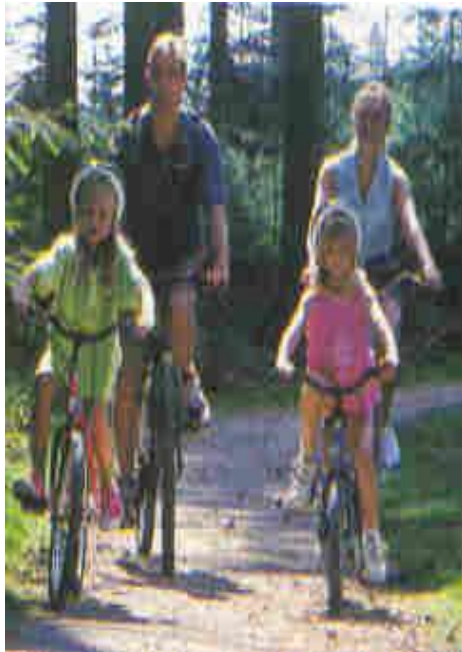
→ pg 16-17

→ pg 18

3. OPTIMALIZÁLÁS

- Beteg oktatás, self-management, asztma cselekvési/akció terv, ↙
- Társbetegségek kezelése,
- Triggerek kiiktatása,
- A beállított terápia revíziója,
 - Inhalációs technika,
 - Therápiás adherencia,
 - Therápia összetétele/dózisa: ICS/LABA, ↙
 - Theápiás protokoll fenntartó/rohamoldó egy eszközből vagy fix dózis ↙
jobb-e az adott esetben,
 - MDI (metered dose inhaler)/DPI (dry powder inhaler) jobb-e az adott esetben, ↙
- Kiegészítő- nem biológiai therápia (tiotropium, LTRA, theofillin), ha még nem próbálták, ↙
- Nagy adag ICS, ha még nem próbálták, ↙
- Nem farmakológiai therápia: pl. dohányzás leszoktatás, fizikai training, egészséges étrend, testsúly csökkentés, légzési fiziotherápia, influenza vaccináció.

„Self-management”



525,525
perc/év



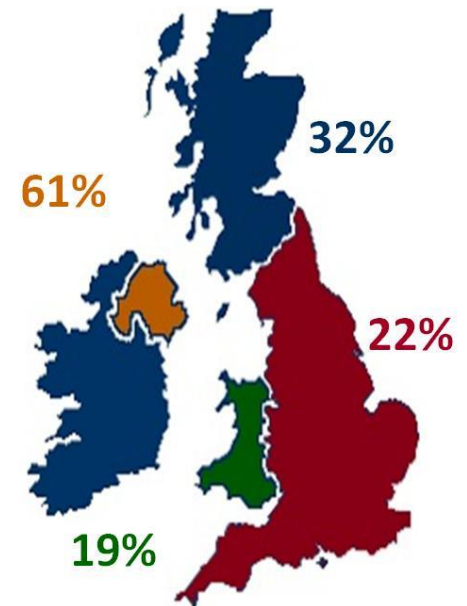
~ 45 perc/év



~ 30 perc/év

A betegek együtt élnek a betegséggel, „kezelik” azt...
... a mi dolgunk, hogy háttérrel adjunk ehhez.

- Információ
- Tanács (mi a teendő...)
- A szaktanácshoz való hozzáférés rugalmas formában
- Egyénre szabott (módszerében is)
- Modern technológia



„Akcióterv” világszerte”a felnőtt betegek 21-37%-nál

Mi az az Asztma Cselekvési Terv?

Az Asztma Cselekvési Terv olyan lépések sorozata, melyek segítenek, hogy tudja, hogy mi a teendő, ha az asztmája romlik, a kontrollált (tünetmentes állapot) megszűnik.

Miért használjam az Asztma Cselekvési Tervet?

A kutatási eredmények azt mutatják, hogy nagyon hasznos, ha az asztmás betegeknek van egy, orvosukkal egyeztetett cselekvési tervük, azért, hogy a betegségük kezelésébe saját maguk is beavatkozhasanak, ha erre szükség van.

Az Asztma Cselekvési Terv célja, hogy Ön felismerje a betegség korai figyelmeztető jeleit és időben megtegye azokat a Lépéseket, amelyek szükségesek.

Segít abban, hogy:

- „Kézben tartsa” a betegségét, hogy a kontrollált (stabil) szint elérhető/fenntartható legyen.
- Tudja mikor emelje vagy csökkentse a gyógyszerelését ahhoz, hogy a betegsége kontrollált (stabil) legyen/maradjon.
- Tudja, hogy mikor kell sürgős segítséget kérnie.

Ki tölti ki az Asztma Cselekvési Tervet Nelem?

A kezelő orvosa minden lépést meg fog beszélni Önnel.



Mit kell tennem, ha...?

Megfázott, sípoló a légzése, úgy érzi, hogy a szokásos tevékenységei nehézséget jelentenek. Múlt éjjel nehézlégzésre ébredt és nehezen tudott visszafeküdni. A rohamoldó/hörgőtágító belégzőjét mind többet és többet kell használnia.

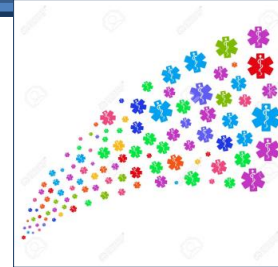
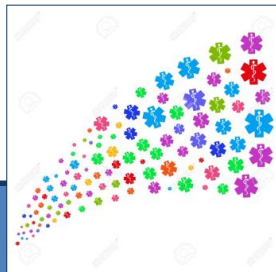
Tudja, hogy mit tegyen?

A légúti fertőzések gyakran okoznak asztma romlást, ami szükségessé teheti a beállított kezelés módosítását.

Ön is kerülhet olyan helyzetbe, hogy saját magának kell módosítania az a asztma gyógyszerelését, de nem tudja, hogy jól dönt-e.

Beszélgjen az orvosával, arról, hogy az Ön esetében milyen konkrét lépésekre van szükség, ha tünetei lennének.

Ami működik az egyik embernél, az nem biztos, hogy működik egy másiknál is. Első lépésként a legfontosabb, hogy megértse a lehetőségeit, aztán pedig, hogy iránymutatást kapjon orvostól arra vonatkozóan, hogy pontosan milyen lépéseket kell megtennie.



Az asztmája éppen olyan egyedi, mint Ön, maga.

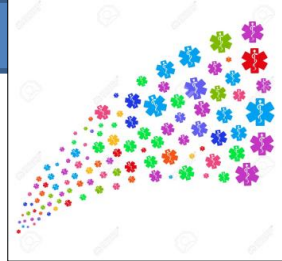
Az asztma időről –időre változik, és egyénenként is között is különböző lehet.

Ami működik az egyik embernél, az nem biztos, hogy működik egy másiknál is. ezért van az, hogy a kezelés egyénre szabott.

Ez a kiadvány magába foglal egy Asztma Cselekvési Tervet, amely Segítséget nyújt Önnek abban, hogy Elsajátítsa azokat a lépéseket, melyek révén részt vehet a betegsége kezelésében a lehető legjobb életminőséget és a legkevesebb tünetet biztosítva.



Asztma cselekvési terv



Név:

Mentők telefonszáma: 112, 104

Orvos neve:

Orvos telefonszáma:

Dátum:

Ez az akció terv csak egy útmutató.

Mindig vegye fel a kapcsolatot orvosával, ha bizonytalan, hogy mit csináljon,

Zöld sáv: tünetmentes vagyok

Nincs asztma tünetem:

- Nem köhögök, nem sípolok, nincs mellkasi feszülő érzésem vagy nehézlégzésem.
- Terhelés kapcsán vagy alvás alatt sem jelentkeznek ezek a tünetek.
- Minden szokásos tevékenységemet el tudom végezni.
- Nem kell a munkámból kimaradnom.

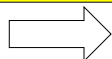
Ahhoz, hogy tünetmentes maradjak, az alábbi megelőző asztma gyógyszereket kell használnom minden nap

Gyógyszer neve	Mikor	Mennyit

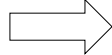
Sárga sáv: tünetes vagyok

- Köhögök, sípolok, feszül a mellkasom vagy nehézlégzésem van napközben, terhelés kapcsán vagy éjszaka.
- Úgy érzem, mintha megfáztam volna vagy influenzás lennék.
- A tüneteim miatt a rohamoldómat legalább háromszor kell használnom egy héten.

Emelmem kell a jelenlegi megelőző asztma gyógyszerem adagját vagy újabb kiegészítő kezelést kell kezdenem.



1. Lélegezzen be _____ -ből 2 adagot, minden _____ órában, amíg szükséges.
(rohamoldó)



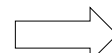
2. Növelje _____ -t _____ adagra _____ napra vagy addig, amíg vissza nem tér a zöld (megelőző, kontrolláló) zónába.

Ha Medrol/Methypred _____ mg-os tablettát kapott otthonra, vegyen be _____ -t, és szedje reggelente _____ napig.

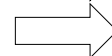
Piros sáv: veszélyben vagyok

- Ha az alábbiak közül bármelyik igaz::
- 24 órája a sárga zónában „vagyok”.
- Az asztma tüneteim romlanak.
- A rohamoldóm nem használ.
- Nem vagyok képes csinálni semmit.
- Nehéz a séta vagy a beszéd.
- Szédülök.
- Az ajkam vagy ujjaim kékek.
- Meg vagyok ijedve.
- Ez a roham hirtelen jött

Segítségem van szükségem: irányra legközelebbi járókocs, sürgősségi osztály vagy tüdőosztály!



1. Sürgős ellátást igényel, hívja a 112-öt vagy a 104-et.



2. Amíg a mentőre vár, lélegezzen be _____ -ből
(rohamoldó)

2 adagot, minden 10 percben



4. ELLENŐRZÉS 3-6 HÓNAPPAL KÉSŐBB

Ennek szempontjai:

- Tüneti kontroll: panaszok gyakorisága, rohamoldó használata, éjszakai asztma ébredések, fizikai aktivitás limitjei,
- Exacerbáció a legutóbbi megjelenés óta, annak kezelése (szisztémás szteroid, sürgősségi ellátás, kórház?),
- Gyógyszer mellékhatások,
- Inhalációs technika és therápiás adherencia,
- Légzésfunkció,
- Beteg elégedettsége, szempontjai,

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



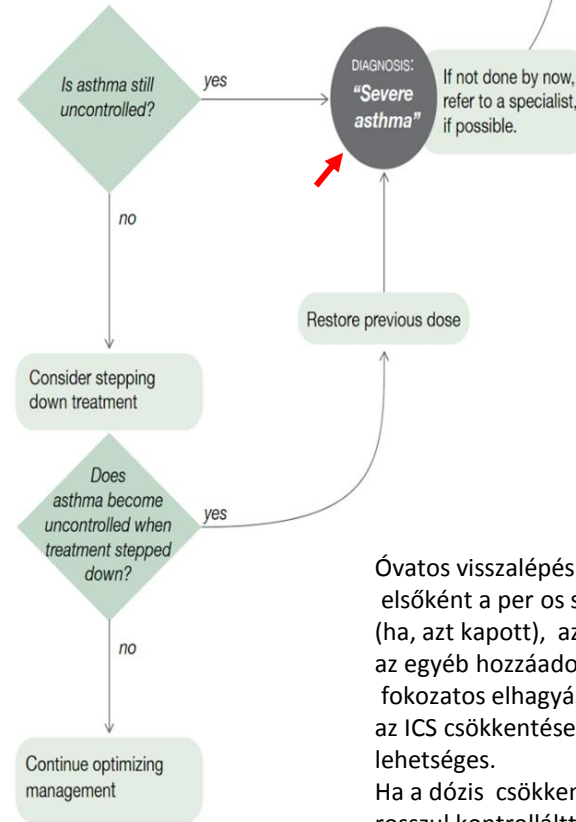
For adults and adolescents with symptoms and/or exacerbations despite GINA Step 4 treatment, or taking maintenance OCS



For more details

→ pg 16-17

→ pg 18



Óvatos visszalépés a kezelésben, elsőként a per os szteroid (ha, azt kapott), azt követően az egyéb hozzáadott gyógyszerelés fokozatos elhagyása jön szóba, az ICS csökkentése csak ezt követően lehetséges. Ha a dózis csökkentés során válik rosszul kontrollálttá, az SA mellett szól.

Assess and treat severe asthma phenotypes

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

5 Assess severe asthma phenotype and factors contributing to symptoms, quality of life and exacerbations

Assess severe asthma phenotype during high dose ICS treatment (or lowest possible dose of OCS)

Type 2 inflammation

Is patient likely to have residual Type 2 airway inflammation?

- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ and/or
 - FeNO ≥ 20 ppb and/or
 - Sputum eosinophils $\geq 2\%$
- (Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, on lowest possible OCS dose)
- Clinically allergen-driven asthma

yes

no

- Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate
 - Consider: CBC, ESR, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Aspergillus precipitins; CXR and/or HRCT chest; DLCO
 - Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens
 - Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echo) based on clinical suspicion
- Consider need for social/psychological support
- Involve multidisciplinary team care (if available)
- Invite patient to enroll in registry or RCT (if available)

For more details

→ pg 20

→ pg 21

5. FENOTIPIZÁLÁS (2-ES TÍPUSÚ GYULLADÁS).

Refrakter 2-es típusú gyulladásos fenotípusra lehet jellemző, ha *nagy adag ICS mellett* az alábbi kritériumok egyike érvényesül:

- A vér eozinofil sejtszám ≥ 150 / μ L és/vagy,
- A kilégzett nitrogén-monoxid (FENO) ≥ 20 ppb és/vagy,
- A köpet eozinofil sejtarány $\geq 2\%$ és/vagy,
- Allergia igazolható, ennek klinikai relevanciája is van.

Ezek a kritériumok a kezdeti *fenotípus besorolásnál* érvényesek, a biológiai kezelések bevezetésének szempontjai ettől eltérőek lehetnek.

A *szisztémás szteroid* kezelés erőteljesen befolyásolhatja a 2-es típusú gyulladásos folyamatokat (eozinofil, FENO), így a *fenti meghatározások a terapia bevezetése (szteroid lökésterápia vagy fenntartó kezelés) bevezetése előtt vagy a lehető legkisebb fenntartó szteroid dózis mellett ajánlott.*

5. FENOTIPIZÁLÁS (NEM 2-ES TÍPUSÚ GYULLADÁS) I.

Refrakter 2-es típusú gyulladásos fenotípus **nem** valószínű, ha nagy adag ICS mellett:

- A vér eozinofil sejtszám $<150 /\mu\text{L}$,
- A FENO < 20 ppb,
- A köpet eozinofil sejtarány $<2\%$,
- Allergia nem igazolható, vagy valamilyen formában igazolható, de ennek klinikai relevanciája nincs.

5. FENOTIPIZÁLÁS (NEM 2-ES TÍPUSÚ GYULLADÁS) II.

Az alábbiak szempontok mérlegelése szükséges:

- Tüneteket, exacerbációt okozó tényezők tisztázása, differenciál diagnosztikai szempontok áttekintése, therápiás adherencia, inhalációs technika ellenőrzése, társbetegségek, gyógyszer mellékhatások számbevétele.
- A lényeges „trigger” faktorok elkerülése, így dohányzás, levegő szennyező anyagok, irritánsok, infekciók kerülése (otthon, munkahelyen).
- Kiegészítő vizsgálatok, mint köpet indukció a gyulladásos fenotípus tisztázására, HRCT, bronchoscoopia ritka komorbidutások, differenciál diagnosztikai problémák kizárására, mint például tracheobronchomalacia, subglottikus stenosis

Fenotípus (klinikai jellemzők) és endotípus(biomarkerek) meghatározás



2-es típusú gyulladás
 (Atopia+, IgE >100 IU/mL, FENO ≥20 ppb,
 vér EOS ≥150 /μL, köpet EOS ≥2%)

Nem 2-es típusú gyulladás
 (Atopia-, IgE <100 IU/mL, FENO <20 ppb,
 vér EOS < 150 /μL, köpet EOS <2%)



Allergia predominancia → **omalizumab** | OCS
Eozinofil predominancia → **anti IL5** | OCS

Vér eoz.<150 μL → Makrolidok?

Neutrofil
 (köpet neutrofil >40%)

NSAID intolerancia
 →→→→→ LTRA

Dohányos → LAMA

Súlyos allergiás rhinitis

Allergiás/eozinofil ovelap → **omalizumab** vagy
anti-IL5
 OCS

Remodeling → Bronchiális thermopl.

BHR (?)

→→ LAMA

Fix obstrukció

Allergiás bronchopulm. mycosis
 (gomba specific IgE vagy bőrpróba+, bronchiectasia, vér eozinofília, jelentősen emelkedett IgE)
 → **OCS, gomba elleni kezelés, omalizumab ?**

Obezitás →→→ Testsúly csökkentés
 „Gyomor gyűrű?”

ACO

Granulocyta szegény
 (köpet neutr <40%, eoz <2%)

ALLERGIA ÉS EOZINOFIL PREDOMINANCIA

<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Allergia predominancia</p>	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Eozinofil predominancia</p>
Korai kezdet	Késői kezdet
Bőrpróba/allergén specifikus IgE pozitív, ennek klinikai relevanciája van*	Bőrpróba/allergén specifikus IgE negatív, vagy pozitív, de klinikai relevancia nélkül.
IgE >100 IU/mL	IgE <100 IU/mL
Allergiás rhinitis	Orrpolyposis
Magas FENO (20–50 ppb)	Nagyon magas FENO (>50 ppb)
Vér eozinofil <300 cells/μL	Vér eozinofil >300 cells/μL*
<p>FENO:kilégzett nitrogén-monoxid.</p> <p>Ha betegnél nagyobb arányban az „A” oszlop kritériumai teljesülnek, akkor nagyobb valószínűséggel korai kezdetű allergiás fenotípusa van, ha ugyanez a „B”oszlopra teljesül, akkora késői kezdetű eozinofil súlyos asztma fenotípus a valószínűbb.</p> <p>Amennyiben a beteg klinikai vonásai megoszlanak a két oszlopban felsorolt kritériumai között, allergiás/eozinofil ovetlap fenotípus valószínű.</p> <p>* obligát kritérium allergiás/eozinofil fenotípus esetén.</p>	

Assess and treat severe asthma phenotypes

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

5 Assess severe asthma phenotype and factors contributing to symptoms, quality of life and exacerbations

6a Consider *non-biologic* treatments

Assess severe asthma phenotype during high dose ICS treatment (or lowest possible dose of OCS)

Type 2 inflammation

Is patient likely to have residual Type 2 airway inflammation?

- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ and/or
- FeNO ≥ 20 ppb and/or
- Sputum eosinophils $\geq 2\%$
(Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, on lowest possible OCS dose)
- Clinically allergen-driven asthma

yes

no

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 mos
- Consider AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis (clinical Type 2 phenotypes with specific add-on treatment)

Is add-on Type 2 biologic therapy available/affordable?

no

If add-on Type 2 biologic therapy is NOT available/affordable

- Consider higher dose ICS
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LM/LTRA, macrolide)
- Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate

- Consider: CBC, ESR, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Aspergillus precipitins; CXR and/or HRCT chest; DLCO
- Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens
- Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echo) based on clinical suspicion

Consider need for social/psychological support

Involve multidisciplinary team care (if available)

Invite patient to enroll in registry or RCT (if available)

If no evidence of Type 2 inflammation:

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants, infections)
- Consider add-on treatments
 - Trial of tiotropium or macrolide (if not already tried)
 - Stop ineffective add-on therapies
- Consider investigations (if available & not done)
 - Sputum induction
 - High resolution CT chest
 - Tissue diagnosis (e.g. bronchoscopy)
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)

Not currently eligible for biologics

For more details

→ pg 20

→ pg 21

6/a NEM BIOLÓGIAI KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK I.

2-es típusú gyulladással járó fenotípusok

Nem biológiai therápiás lehetőségek a 2-es típusú gyulladással járó fenotípusoknál,
alcsoportoknál:

AERD → LTRA-k,

ABPA → per os szteroid ± gomba ellenes kezelés,

Rhinosinusitis polyposa → nasalis szteroid, műtéti megoldás, ha szükséges.

6/a NEM BIOLÓGIAI KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK II.

Nem 2-es típusú gyulladással járó fenotípusok

Kezelési lehetőségek.

Gyógyszeres terapia:

Kiegészítő tiotropium,

Kis dóziús makrolid („off label” alkalmazás, az eddigi klinikai vizsgálatok egységesen nem meggyőzőek, az antibiotikum rezisztencia kialakulásának kockázatával is számolni kell),

Bronchiális thermoplastica (a hatékonyságára és a hosszú távú biztonságosságára vonatkozó eredmények korlátozottan állnak rendelkezésre),

Obezitás esetén testsúlycsökkentés (ennek érdekében mechanikus megoldás, ha szükséges).

Ebben a betegcsoportban biológias therapiás lehetőség egyelőre nem áll rendelkezésre.

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 and allergic/eosinophilic biomarkers on high dose ICS-LABA, with/without daily OCS^(L)
- Consider **local payer eligibility criteria^(L)** 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)?

- Atopy on skin prick testing, or specific IgE^(L)
- Total serum IgE ≥ 30 IU/mL^(L)
- Weight within dosing range^(L)
- Exacerbations in last year^(L)

What factors predicts better response to anti-IgE?

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

no

no

Anti-IL5 / Anti-IL5R

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

- Exacerbations in last year^(L)
- Blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{l}$ ^(L)

What factors predicts better response to anti-IL5/5R?

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

Eligible for neither?
Return to section **6a**

^(L) Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

6/b BIOLÓGIAI THERÁPIA

A biológiai therápia választásánál az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

- A beteg paraméterei illeszkednek-e a biológiai kezelések bevezetésének kritériumaival,
- A therapiás válasz prediktorai,
- A gyógyszer ára,
- Adagolás gyakorisága,
- Adagolás módja (subcutan, intravénás),
- A beteg preferenciája.

A különböző biológiai therapiás készítmények klinikai hatékonyságának értékelésében nehézséget jelent, hogy *hiányoznak a direkt összehasonlító vizsgálatok.*

ANTI-IgE KEZELÉS

A kezelés eredményességének potenciális prediktorai:

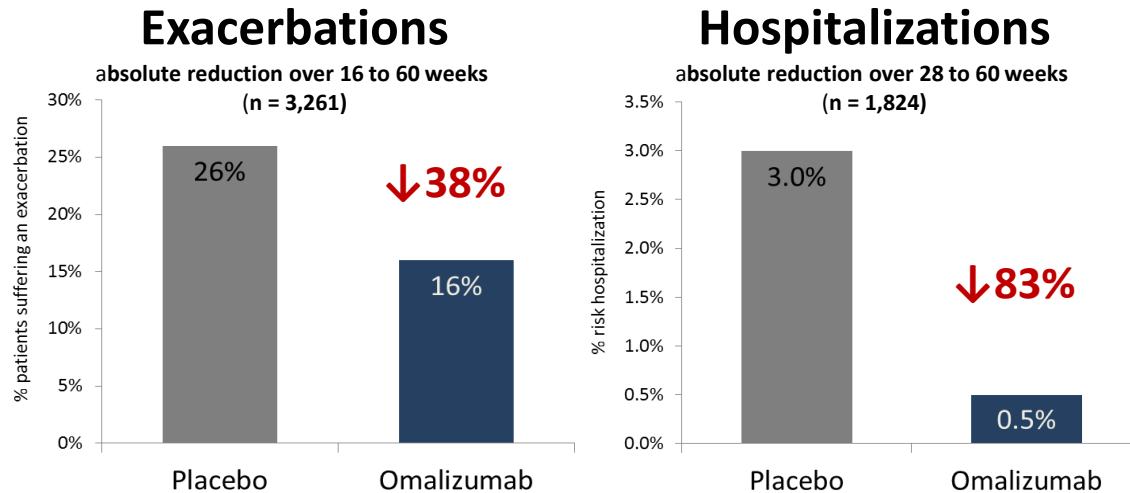
- *A kiindulási IgE szint nem függ össze a kezelés eredményességével,*
- *A radnomizált kontroll vizsgálatok eredményei szerint az exacerbációk csökkenése hangsúlyosabb, ha a vér eozinofil sejtszám $\geq 260 /\mu\text{L}$ vagy a FENO ≥ 20 ppb, egy nagy követéses vizsgálatban ugyanakkor a kezelés magasabb és alacsonyabb vér eozinofil sejtszám esetén is hatékonynak mutatkozott,*
- *Gyermekkori betegség kezdet,*
- *Allergiás háttér, ennek klinikai relevanciájával.*

Mellékhatások. általában helyi reakció, az anafilaxia gyakoriága ~0,2%.

A kezelés hatásának értékeléséhez legalább 4 hónapos kezelést javasolnak

AZ OMALIZUMAB HATÉKONYSÁGA ALLERGIÁS ASZTMÁBAN (COCHRANE REVIEW)

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



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

OMALIZUMAB HAZAI FELÍRTHATÓSÁGA

Az omalizumab (Xolair) felnőtt, serdülőkorú súlyos allergiás asztmás betegeknek akkor írható, ha:

- a betegségük egyértelműen IgE mediált,
 - pozitív bőrteszt vagy in vitro vizsgálat igazolja a perenniális aeroallergénnel szembeni reaktivitást;
 - a légzésfunkció limitált (FEV₁ <80%),
 - gyakori nappali tünetek vagy éjszakai ébredéseik vannak,
 - és nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és hosszú hatású inhalációs β 2 agonisták alkalmazása ellenére többszörösen dokumentált, súlyos asztma exacerbációk lépnek fel.
- Adagolási táblázat szerint: 76 NE/ml \leq össz IgE \leq 700 NE/ml, 20 kg \leq testsúly \leq 150 kg

ANTI-IL5 ÉS ANTI IL5R KEZELÉS

A kedvező therápiás válasz lehetséges prediktorai:

- *Magas vér eozinofil sejtszám* (erős prediktív érték),
- A megelőző évben a *súlyos exacerbációk* magasabb arányú előfordulása (erős prediktív érték),
- *Felnőttkori betegség kezdet,*
- *Orrpolyposis,*
- *Szisztémás szteroid fenntartó kezelés* a biológiai therápia indítása előtt.

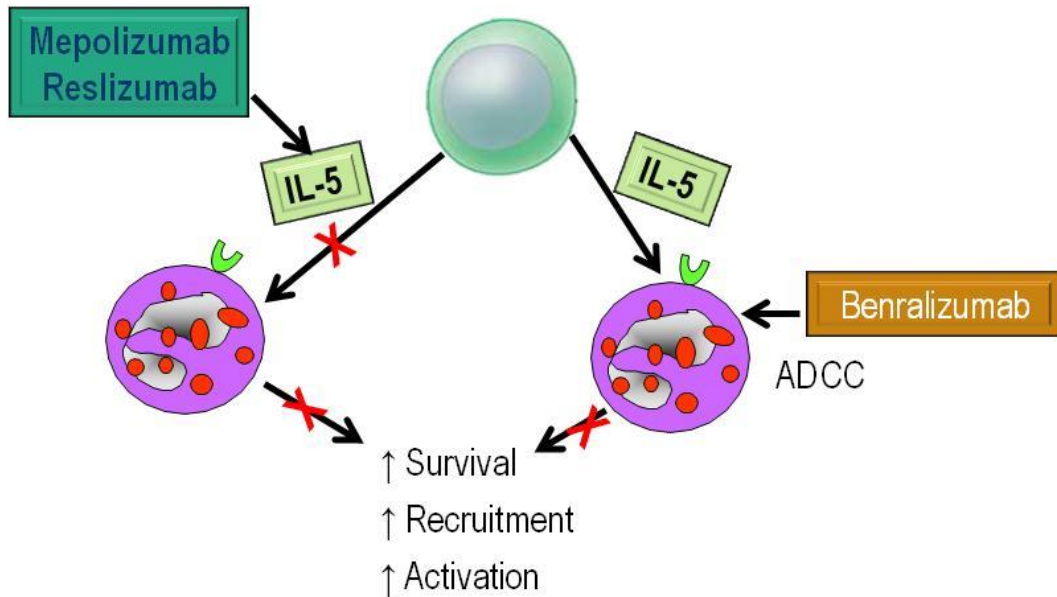
Mellékhatások: általában lokális reakció, az anafilaxia ritka.

A kezelés hatásának értékeléséhez *legalább 4 hónapos* kezelést javasolnak

MEPOLIZUMAB (anti IL5):
6 éves kortól, 100 mg s.c 4 hetente.

RESLIZUMAB (anti IL5):
18 éves kortól ,3mg/kg i.v., 4 hetente.

BENRALIZUMAB ((anti IL5R) :
12 éves kortól, 30 mg s.c.
3 adagig 4 hetente, majd 8 hetente.



Targeting the interleukin-5 Pathway for Treatment of eosinophilic Conditions Other than Asthma

Eosinophilic oesophagitis, chronic rhinosinusitis + polyposis,
hypereosinophilic syndrome, eosinophilic granulomatosis ,polyangiitis

BIOLÓGIAI THERÁPIA, T2 MARKEREK

		Köpte eo	Vér eo	FeNO
IL-5	mepolizumab	++	+++	-
	reslizumab	?	+++	?
	benralizumab	?	+++	-
IL-13	tralokinumab	-	-	+++
	lebrikizumab	?	-	+++
IL4/IL13	dupilumab	?	-	+++
TSLP	tezepelumab	+++	+++	+++



Nincs hatás



Van hatás

Bel E. ERS, 2018
 Corren NEJM 2011,
 Castro NEJM 2018.
 Bleecker Lancet 2016,,
 Fitzgerald Lancet 2016,
 Pannettieri LancetRM 2018,
 Pavord Lancet 2012; Ortega NEJM 2014,

BIOLÓGIAI KEZELÉSEK KLINIKAI HATÁSAI

		LAR	FEV1	Exacer- báció	OCS sspórol ás
IL-5	mepolizuamb	-	+	+++	+++
	reslizumab (iv)	?	+	+++	?
	benralizumab	??	+	+++	+++
IL-13	tralokinumab	?	+	-	-
	lebrikizumab	±	+	-	-
IL-4/IL- 13	dupilumab	?	+	+++	++
TSLP	tezepelumab	+++	+	++++	?

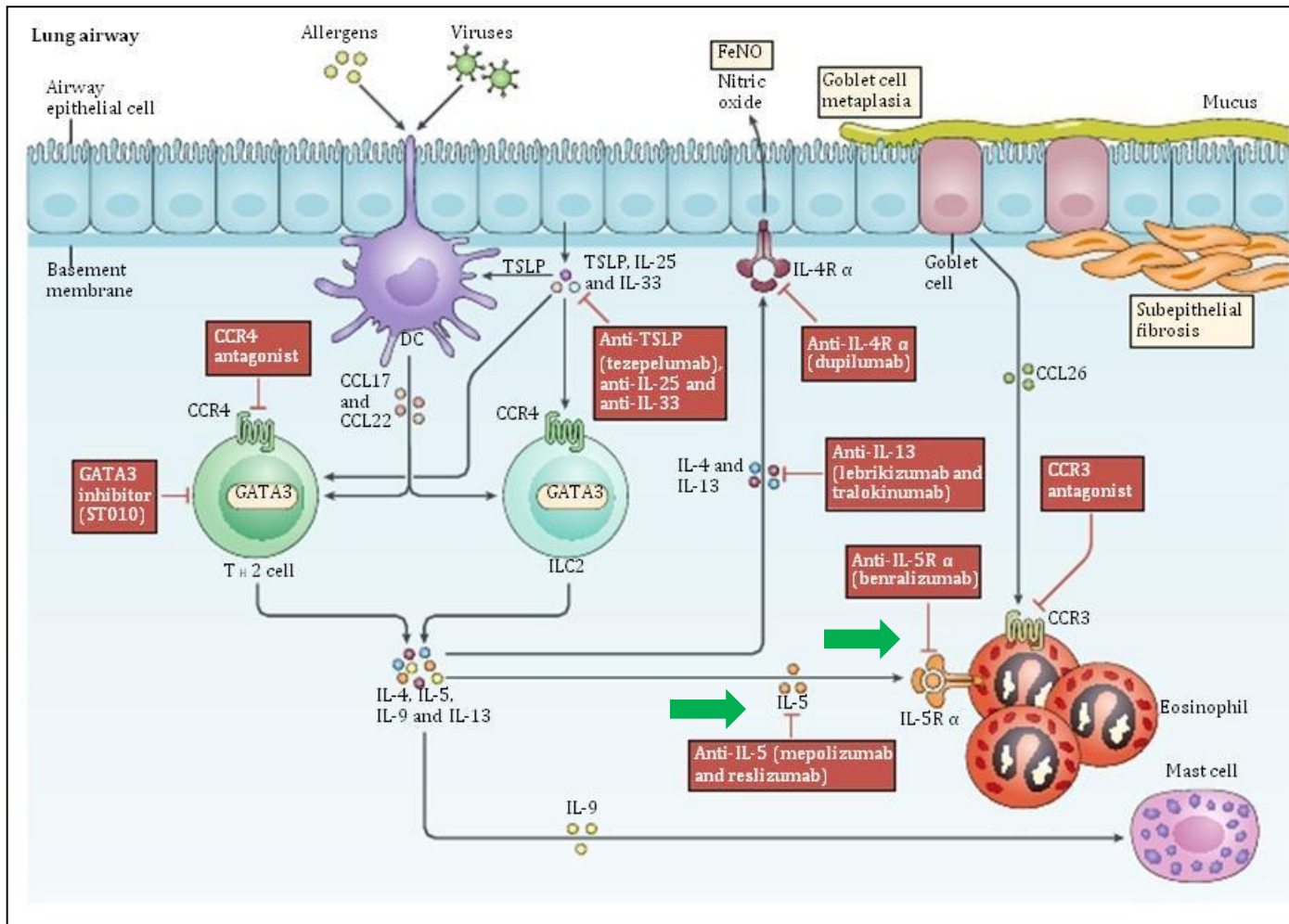


Nincs hatás

Van hatás

Bel EH 2018;
Rabe NEJM 2018
Nair NEJM 2017
Castro NEJM 2018;
Corren NEJM 2017
Corren NEJM 2011
Castro LancetRM 2015
Pannettieri LancetR M 2018
Ortega NEJM 2014; Bel NEJM 2014
Bleecker/Fitzgerald Lancet 2016

IL-5 GÁTLÁS



**HOSSZÚTÁVÚ HATÁS,
BIZTONSÁGOSSÁG:**

**MEPOLIZUMAB
COSMEX, 172 hét
(4,5 év)**

**BENRALIZUMAB
BORA, 104 hét**

ERS, 2018

~50%.os exacerbáció ↓

AZ ANTI-IL5 HAZAI FELÍRTHATÓSÁGA

- Laboratóriumi vérvizsgálat által kimutatott perifériás eozinofil sejtszám a terápia megkezdése előtt a készítmény alkalmazási előírásában definiáltnak megfelel, de legalább ≥ 300 sejt/ μ l,
- Szisztémás szteroid kezelés ellenére az asztma nem kontrollált, vagy az elmúlt 12 hónapban legalább 4 szisztémás szteroid kezelést igénylő asztma exacerbáció alakult ki,
- Nagydózisú ICS+LABA fenntartó terápia legalább 6 hónapos rendszeres használata ellenére a $FEV_1 < 80\%$ és az asztma nem kontrollált.

Az anti-IL5 kezelés akkor *folytatható*, ha az utolsó egy év során szisztémás szteroidot igénylő exacerbáció legfeljebb 2 alkalommal fordult elő.

A kezelés hatásának értékeléséhez *legalább 4 hónapos* kezelést javasolnak.

KORAI KEZDETŰ ALLERGIÁS-KÉSŐI KEZDETŰ EOZINOFIL FENOTÍPUS OVERLAP

1. OMALIZUMAB (10 éves, átfogóbb tapasztalatok),
2. IL5 gátló,

???

DE: szisztémás szteroid fenntartó kezelésben részesülő betegeknél az anti-IL5 vagy anti-IL5R kezelést helyezik előtérbe, azok szteroid terhelést csökkentő hatása miatt.

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 and allergic/eosinophilic biomarkers on high dose ICS-LABA, with/without daily OCS^(L)
- Consider **local payer eligibility criteria^(L)** 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)?

- Atopy on skin prick testing, or specific IgE^(L)
- Total serum IgE ≥30 IU/mL^(L)
- Weight within dosing range^(L)
- Exacerbations in last year^(L)

What factors predicts better response to anti-IgE?

- Blood eosinophils ≥260/μl ++
- FeNO ≥20 ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

If eligible, trial of **omalizumab** for 4-6 mos^(L)

Good response?

yes → Good response to T2-targeted therapy

STOP add-on

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

Anti-IL5 / Anti-IL5R

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

- Exacerbations in last year^(L)
- Blood eosinophils ≥300/μl^(L)

What factors predicts better response to anti-IL5/5R?

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

If eligible, trial of **anti-IL5 or anti-IL5R** for 6-12 mos^(L)

Good response?

yes → Good response to T2-targeted therapy

STOP add-on

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

Eligible for neither?
Return to section 6a

Little/
no response
→ to T2-targeted therapy

^(L) Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

7. A BIOLÓGIAI THERÁPIA HATÁSÁNAK ÉRTÉKELÉSE

A kezelés bevezetése után 4 hónappal, azt követően pedig 3-6 havonta javasolt:

- Tüneti kontroll, exacerbáció előfordulása,
- Kezelés (nem biológiai bázis terápia) intenzitása,
- Légzésfunkció,
- Mellékhatások,
- Beteg elégedettsége.

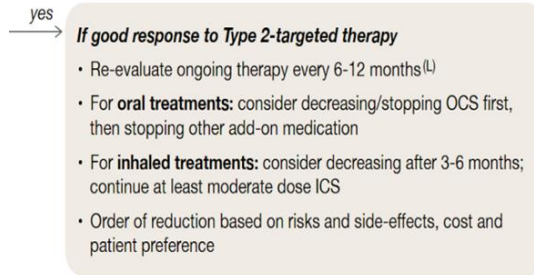
A BEÁLLÍTOTT BIOLÓGIAI/CÉLZOTT KEZELÉSNEK NINCS EGYÉRTELMŰ KEDVEZŐ HATÁSA

- Ha a hatás bizonytalan, 6-12 hónapos időtartamig a kezelés folytatható.
- Ha nincs hatása, a folytatás nem javasolt.
- Megfontolandó másik, a 2-es típusú gyulladásos folyamatokat célzó biológiai terápia bevezetése, ha a beteg kritériumai alapján arra kedvező válasz várható.

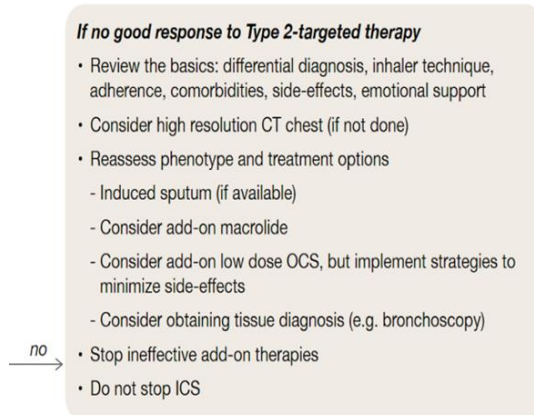
anti IgE-mepolizumab direkt váltás megengedett

Monitor / Manage severe asthma treatment

Continue to optimize management



Notes:



For more details

→ pg 25

→ pg 26

A BEÁLLÍTOTT BIOLÓGIAI/CÉLZOTT KEZELÉSNEK EGYÉRTELMIEN KEDVEZŐ HATÁSA VAN I.

A beállított bázis (nem biológiai) kezelés értékelése *3-6 havonta*: van-e lehetőség ennek csökkentésre (az ICS nem hagyható el!)

- A bázis terápia redukciójánál a sorrendiséget meghatározzák:
 - a beteggel kapcsolatos rizikó faktorok,
 - a mellékhatások,
 - az ár,
 - a beteg preferencia.

A BEÁLLÍTOTT BIOLÓGIAI/CÉLZOTT KEZELÉSNEK EGYÉRTELMŰEN KEDVEZŐ HATÁSA VAN II.

➤ A per os készítmények közül:

A szisztémás szteroid fokozatos dózis csökkentése, ha lehetséges elhagyása az elsődlegesen választandó.

A mellékvese elégtelenség kockázatával számolni kell.

A szisztémás szteroid elhagyását követően még 6 hónapon át szteroid pótlás szükséges sérülés, betegség és műtét esetén.

Az osteoporosis irányába a beteg további követése javasolt.

➤ Az inhalációs készítmények közül:

Az ICS dózis csökkentése 3-6 hónap kezelés után mérlegelhető.

Az ICS-t teljes elhagyása nem javasolt, a jelenlegi konszenzus szerint legalább közepes adag folytatása indokolt.

A BIOLÓGIAI KEZELÉS BEFEJEZÉSE

A biológiai kezelések befejezésével/optimális időtartamával kapcsolatban *a rendelkezésre álló vizsgálatok száma limitált.*

A jelenlegi konszenzus szerint:
minimum 1 év kezelés után a therápia felfüggesztése mérlegelhető,
ha a betegség közepes adag inhalált szteroid mellett teljesen
kontrollált és az allergiás esetekben a korábbról jól dokumentált, kóroki
szerepet játszó allergénnel történő expozíció megszűnt.

EGYIK (2-ES TÍPUSÚ GYULLADÁST CÉLZÓ) BIOLÓGIAI KEZELÉS SEM HATÉKONY

- A tüneteket, exacerbációt, rossz életminőséget okozó tényezők ismételt áttekintése.
 - Diagnózis;
 - Inhalációs technika;
 - Therápiás adherencia;
 - Módosítható rizikó és trigger faktorok, (mint dohányzás, otthoni és munkahelyi expozíció; társbetegségek);
 - Gyógyszer mellékhatások vagy gyógyszer interakciók;
 - Szociális és mentális status.

- Kiegészítő vizsgálatok mérlegelése: mint
 - Mellkasi CT,
 - Indukált köpet vizsgálata (a gyulladásos fenotípus),
 - Konzílium (alternatív diagnózis).

- Therápiás kiegészítés lehetőségeinek mérlegelése, mint:
 - Kis dózis makrolid (?);
 - Kis adag szisztémás szteroid, (lehetőség szerint másnaponta, mellékhatások követése, megelőzése szükséges)
 - Bronchiális thermoplastica (?).
 - A hatástalannak ítélt hozzáadott kezelés felfüggesztése (az ICS ne maradjon el!).

8. A SÚLYOS ASZTMÁS BETEG HOSSZÚ TÁVÚ GONDOZÁSA

Ellenőrzés *3-6 havonta* javasolt (kollaboráció szükséges a beteg, háziorvos, szakorvos és a társbetegségeket gondozó szakemberek között).

➤ A kontroll vizsgálat szempontjai:

- Klinikai status (asztma kontroll, exacerbáció, légzésfunkció),
- Társbetegségek,
- Exacerbáció rizikó,
- Kezelés (inhalációs technika, adherencia, terapia kiegészítés, ha szükséges, gyógyszer mellékhatások, társbetegségek kezelése, nem gyógyszeres beavatkozási lehetőségek),
- Szociális és mentális igények.

➤ A kontroll vizsgálatok optimális intervalluma függ:

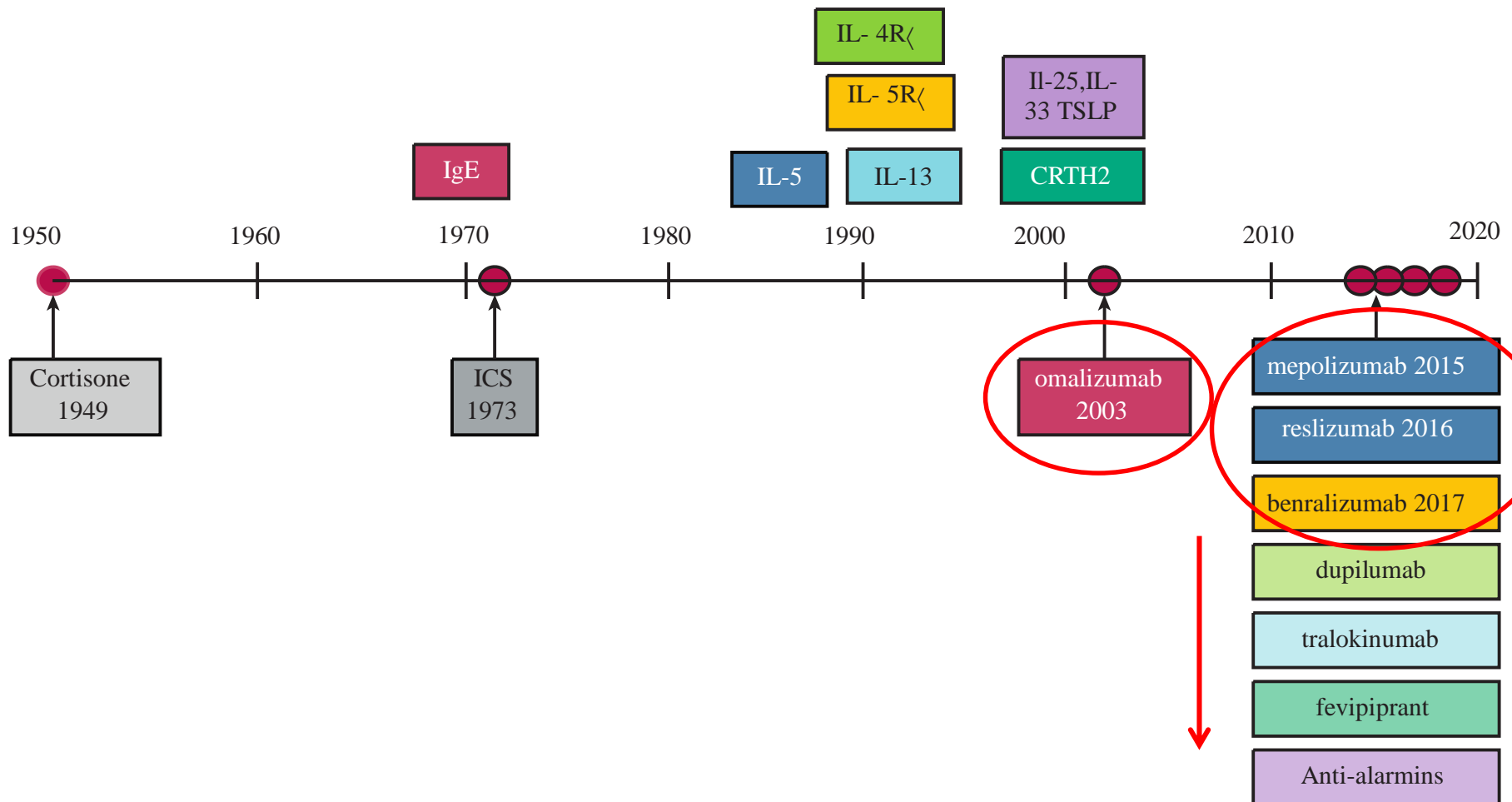
A betegség mennyire kontrollált,

Exacerbáció rizikótól,

Társbetegségek,

A beteg mennyire tudta a self-management szempontjait elsajátítani.

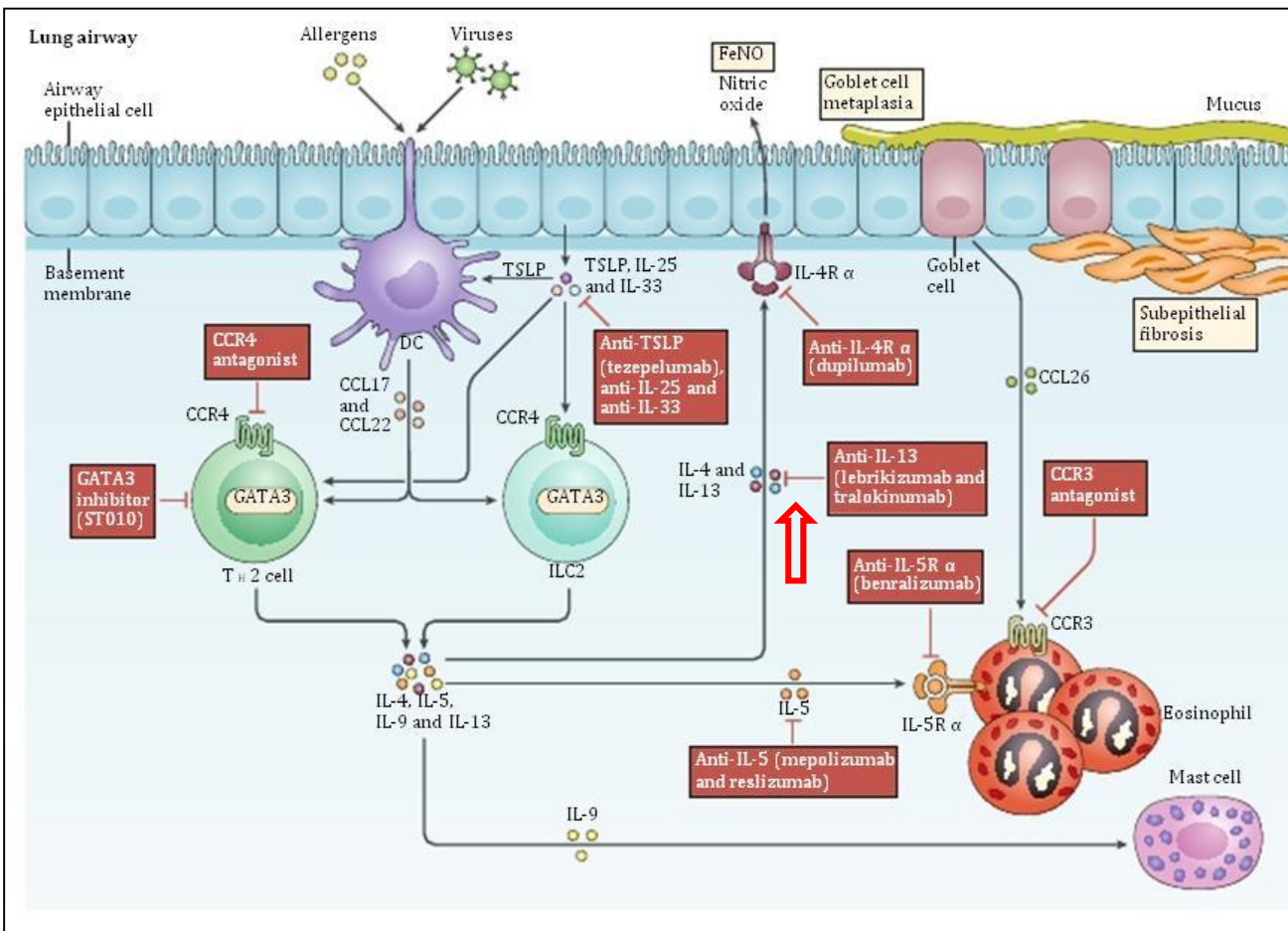
BIOLÓGIAI TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK T2 SÚLYOS ASZTMÁBAN



IL-13 GÁTLÁS

IL13:
 epithél sérülés, barrier diszfunkció
 fibrózis (direkt, indirekt)
 Goblet sejtek
 nyák termelődés
 sima izom (prolif, kaliber, $\beta 2$ rec.)

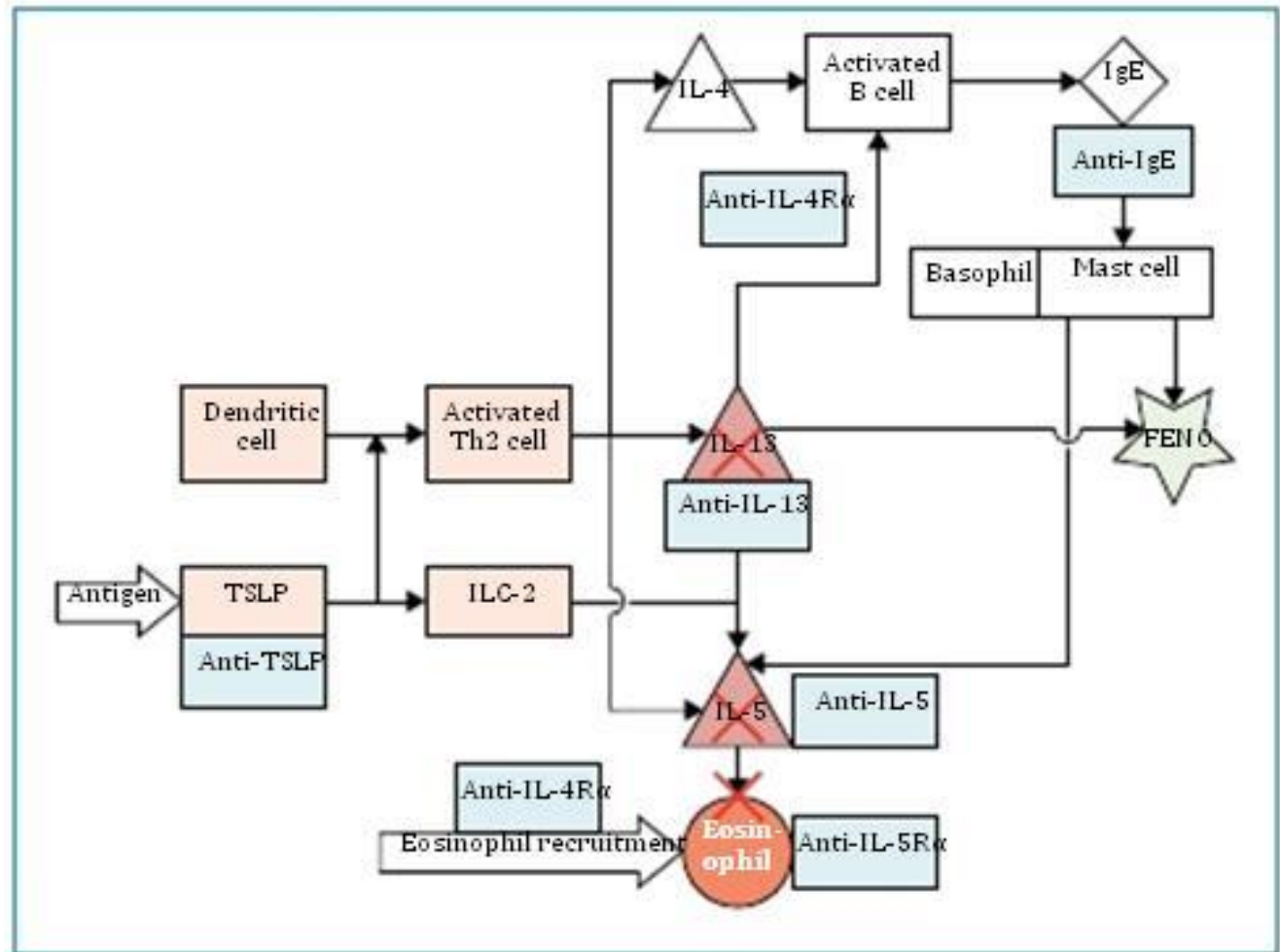
remodelling



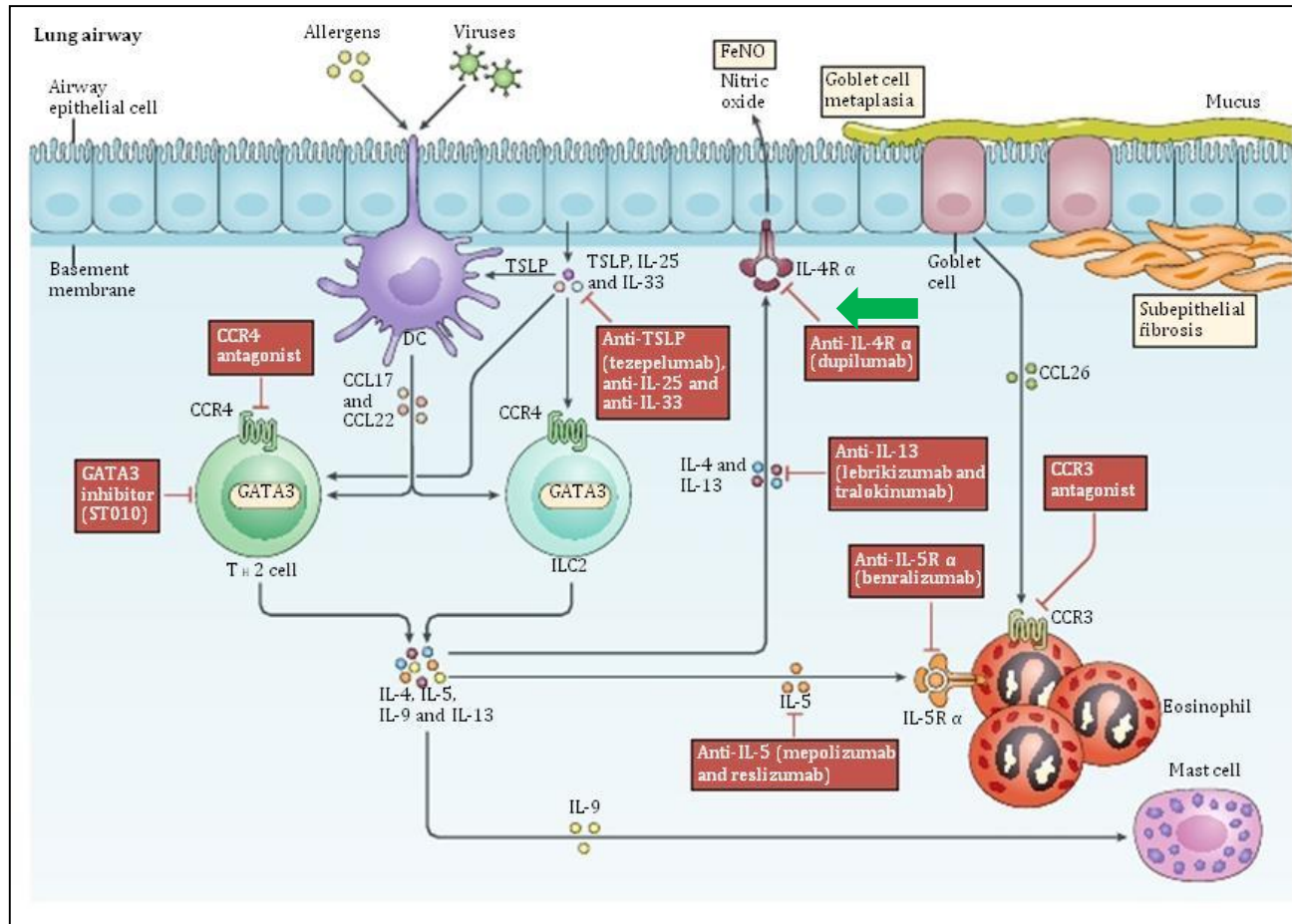
Cytokine target	Inhibitor	Delivery	Patients	Effects	Associated diseases	Biomarkers	Refs
IL-13	Lebrikizumab	Subcutaneous administration every 4 weeks	Severe type 2 asthma	Small effect on FEV1	ND	Serum periostin	581, 59
	Tralokinumab	Subcutaneous administration every 2 weeks	Severe type 2 asthma	No effect on exacerbations	ND	FeNO	60, 61

Anti-interleukin 13 for asthma: stick or twist?

Tralokinumab
+
Benralizumab

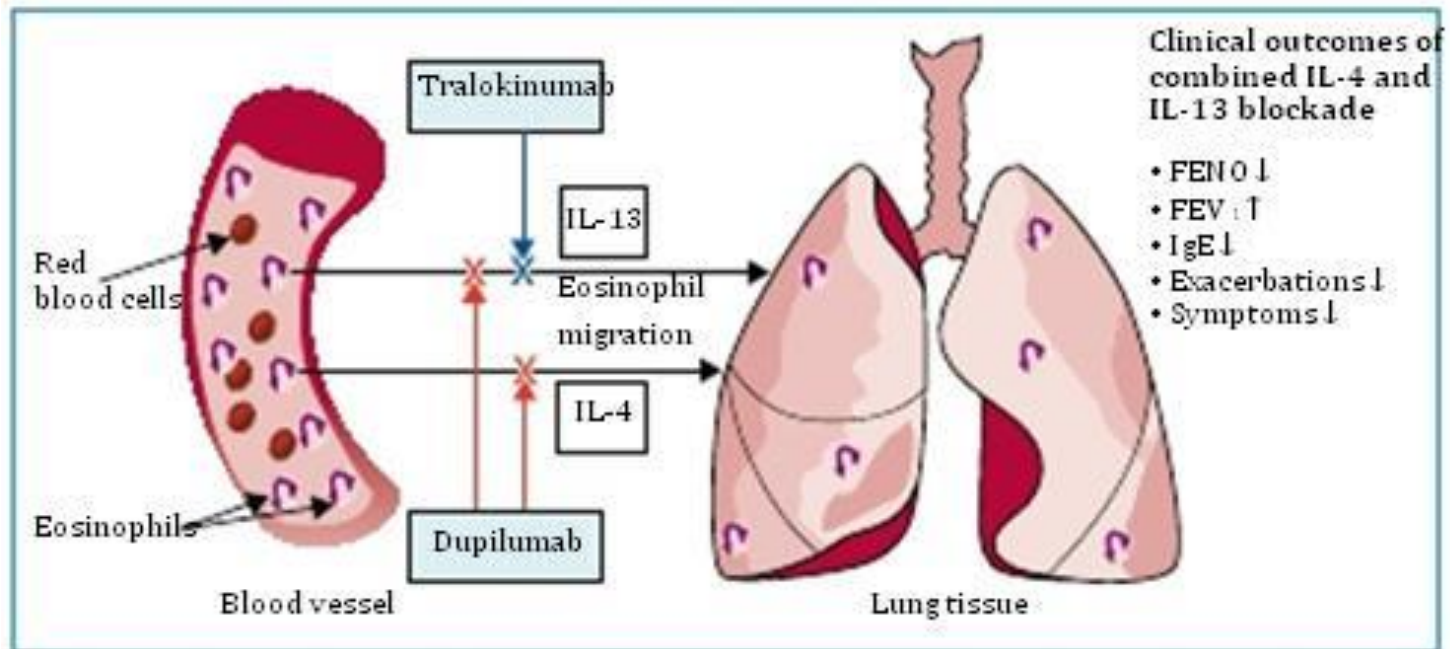


IL-4R α GÁTLÁS



IL-4R α	Dupilumab	Subcutaneous administration every 4 weeks	Severe asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced exacerbations • Reduced symptoms • Increased FEV1 	Atopic dermatitis, rhinosinusitis and nasal polyps	Blood eosinophils and FeNO	62 - 66
----------------	-----------	---	---------------	---	--	----------------------------	---------

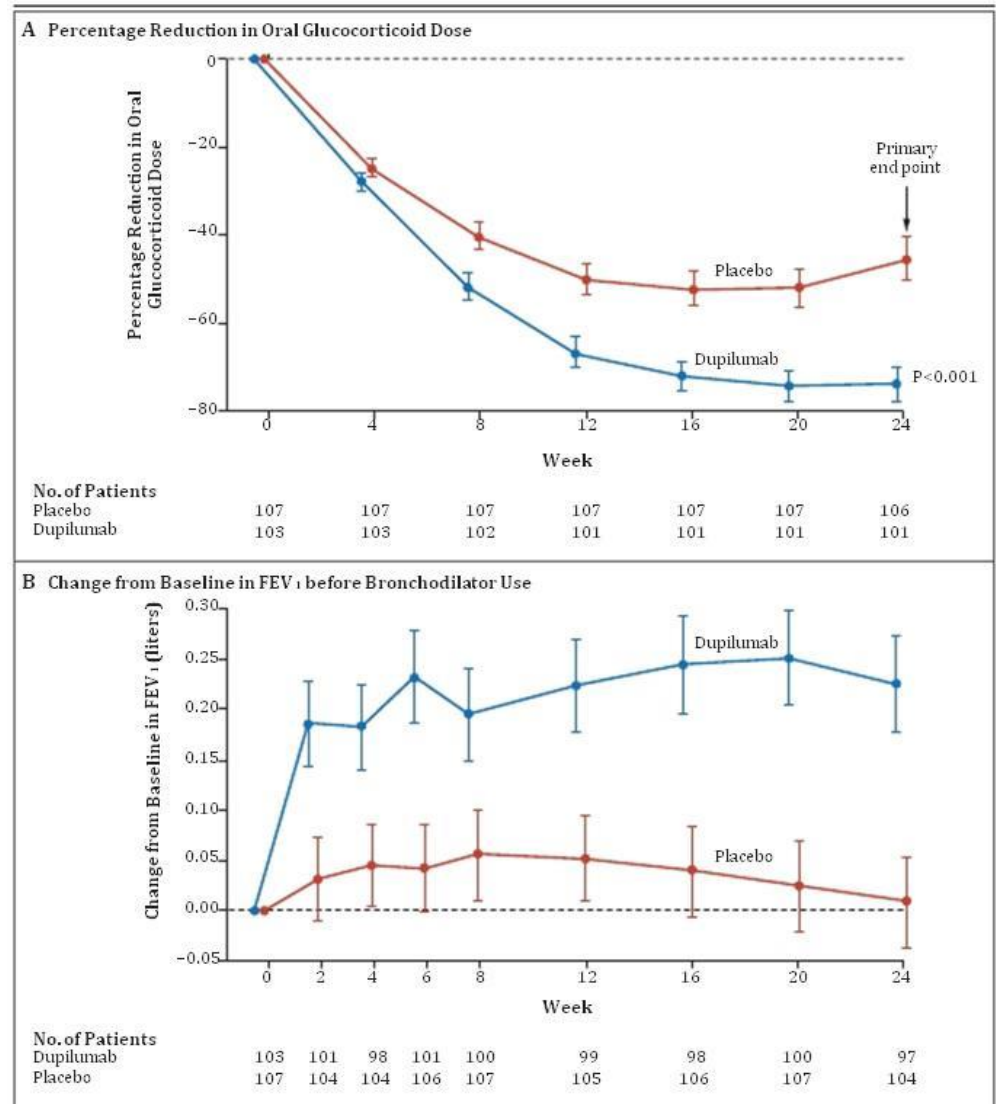
Anti-interleukin 13 for asthma: stick or twist?



IL4: B-sejt izotípus váltás, IgE termelődés
Epithel aktiváció, diszfunkció,
VCAM-1, eozinofil adhézió
iNOS

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma

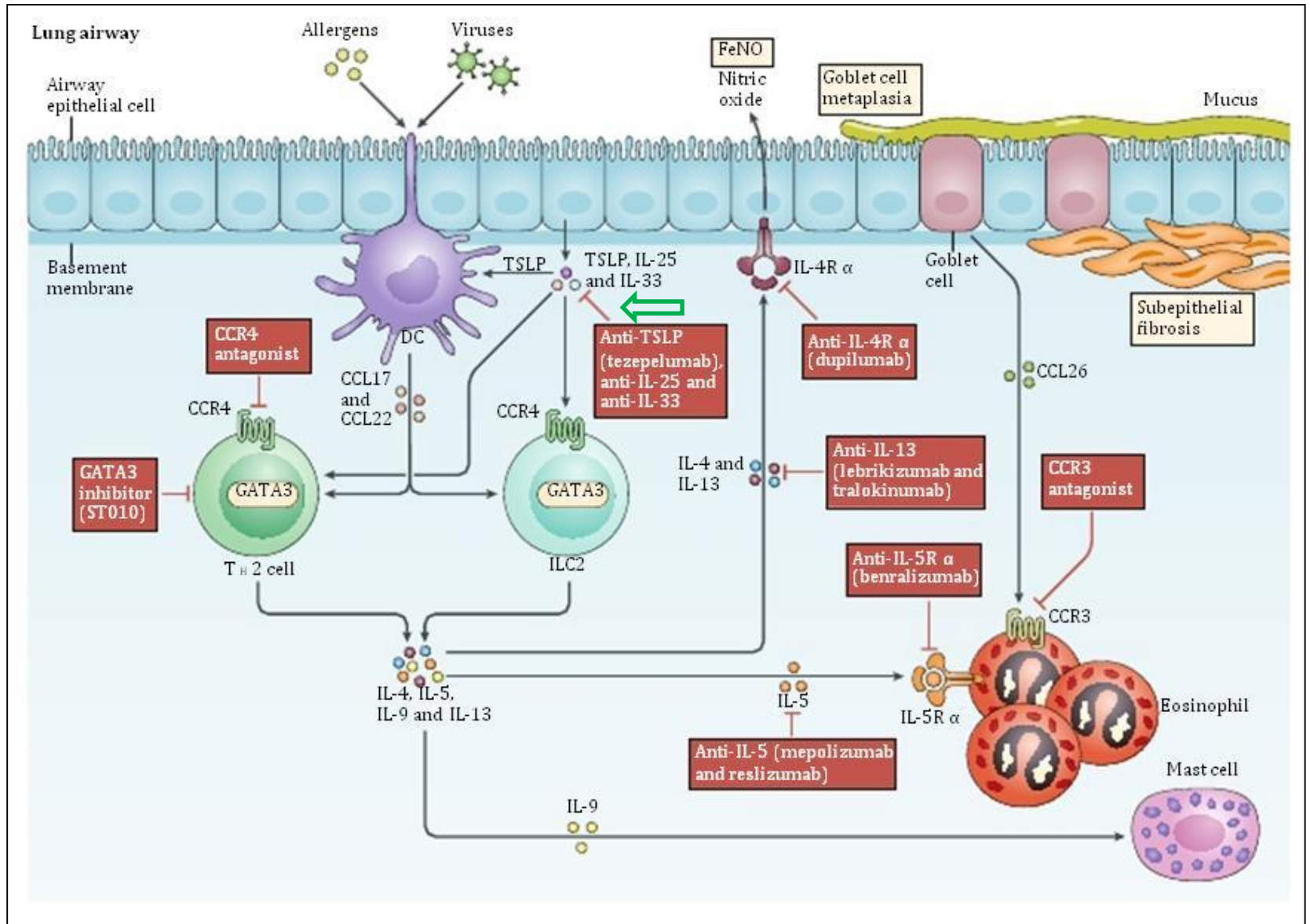
Exac ↓
47%



Dupilumab, asthma FDA

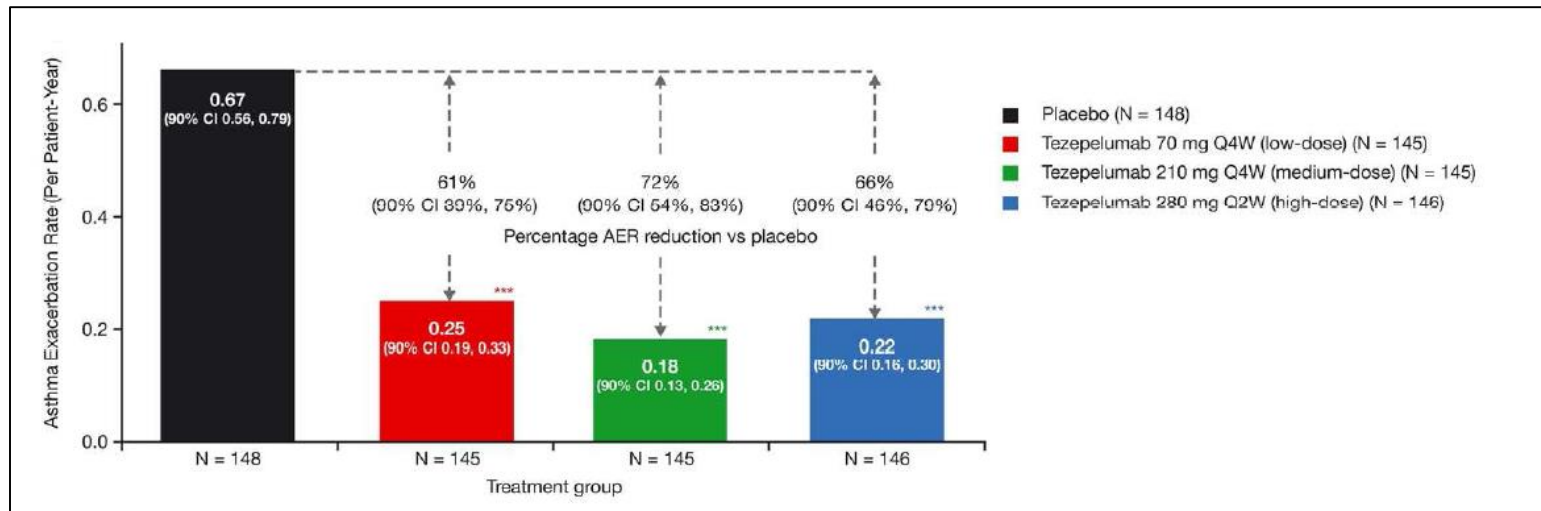
Rabe KF. N Eng J Med 2018 My.
DOI: 10.1056/NEJMoa1804093

TSLP GÁTLÁS



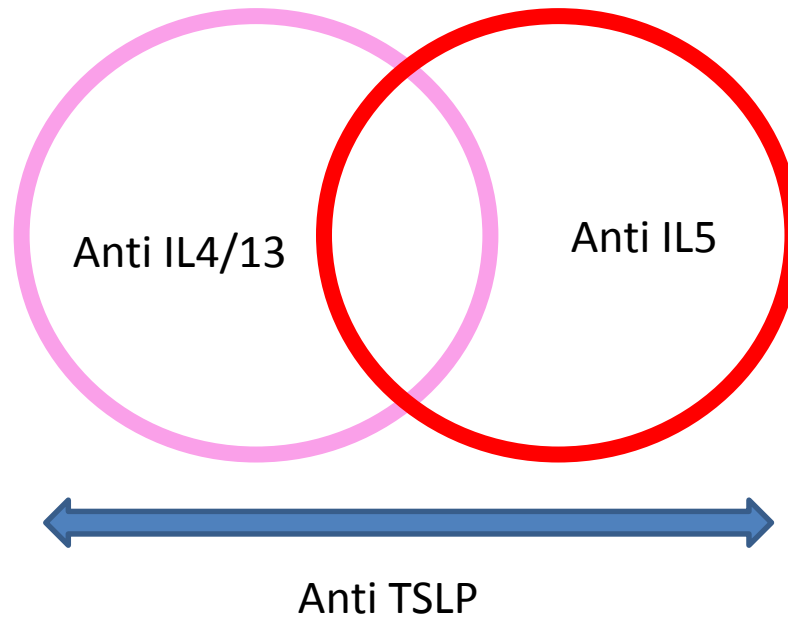
TSLP GÁTLÁS

Cytokine target	Inhibitor	Delivery	Patients	Effects	Associated diseases	Biomarkers	Refs
TSLP	Tezepelumab	Subcutaneous administration every 4 weeks	Severe asthma	<ul style="list-style-type: none"> Reduced exacerbations Reduced symptoms Increased FEV1 	Atopic dermatitis and rhinosinusitis	Blood eosinophils and FeNO	70



Barnes PJ. Nature Review Immunol. 2018 J8: 454-66.

Corren et al NEJM 2017



Nyitott kérdések:

Biomarkerek

Nincsenek direkt összehasonlító vizsgálatok (Belga súlyos asztma regiszter)

A jelenlegi biológiai szerek az exacerbációk megelőzésébe részleges eredményt adnak

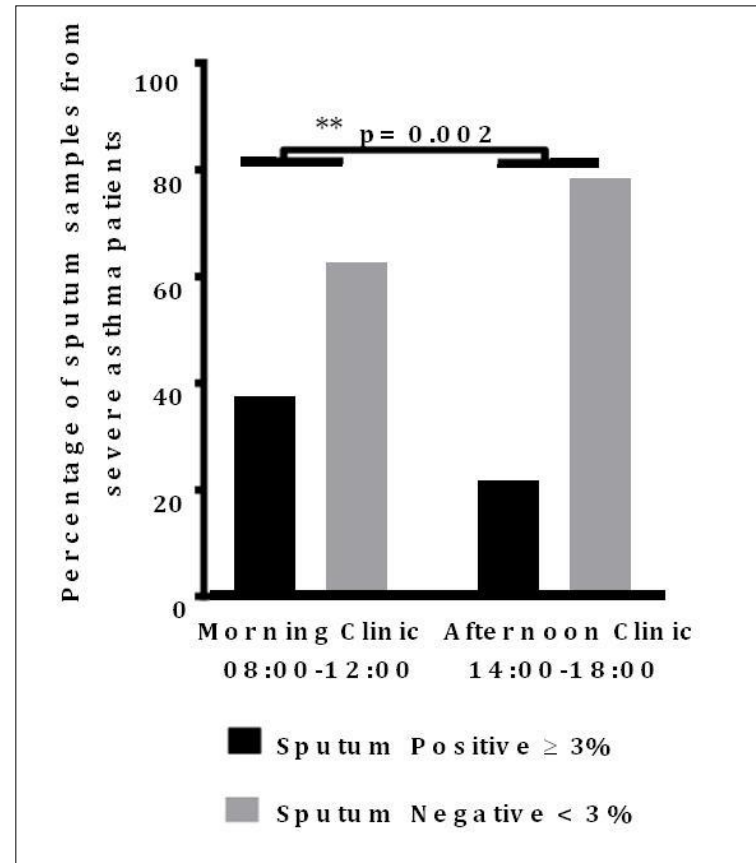
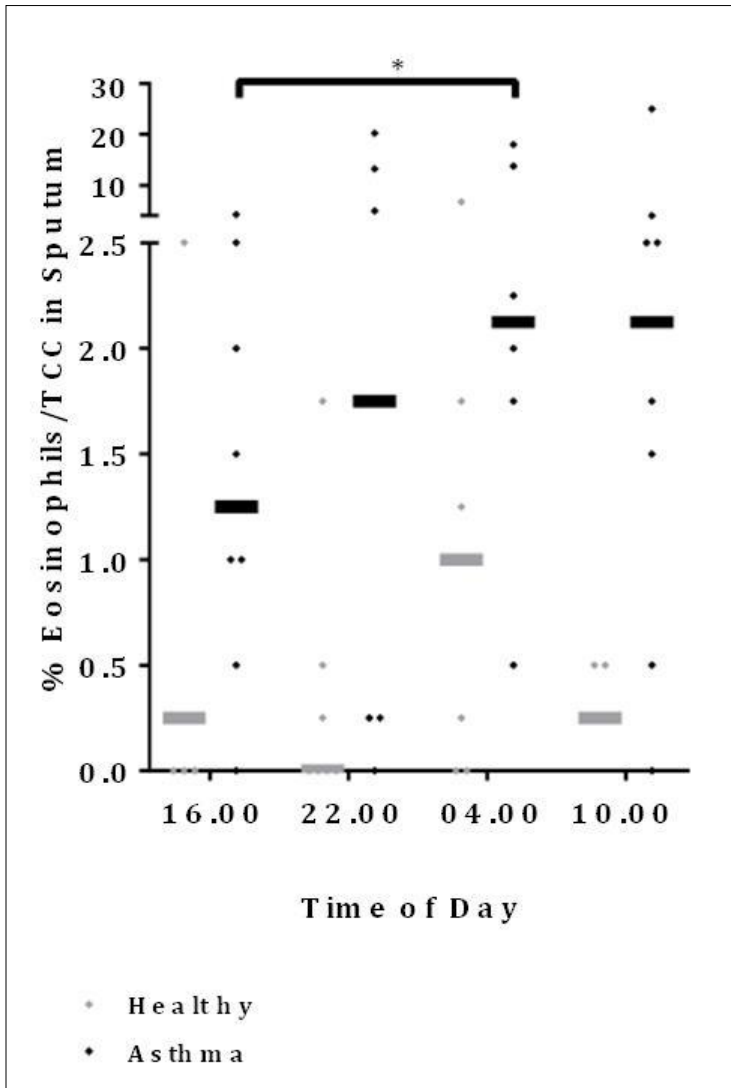
Nem 2-es típusú immunválasszal jellemzett csoportnál nincs therápiás lehetősége

Use of Biomarkers to Identify Phenotypes and Endotypes of Severe

Biomarker	Diagnostic	Predictive	Dynamic	Stable
IgE		x	x	
Specific IgE	x			
Eosinophils	x	x	x	
Neutrophils	x			
Fraction of exhaled nitric oxide		x	x	
Eosinophil peroxidase	x	x	x	
Bromotyrosine	x	x	x	
Stem cell factor/KIT		x		
Urinary Leukotriene E4	x	x	x	
Periostin		x		
Single Nucleotide Polymorphisms		x		x

Exacerbáció
LF sökkenés
Hospitalizáció

Time of day affects eosinophil biomarkers in asthma: Implications for diagnosis and treatment.



Generating evidence to inform an update of
asthma clinical practice guidelines: Perspectives
from the National Heart, Lung, and Blood
Institute

Intermittáló ICS,

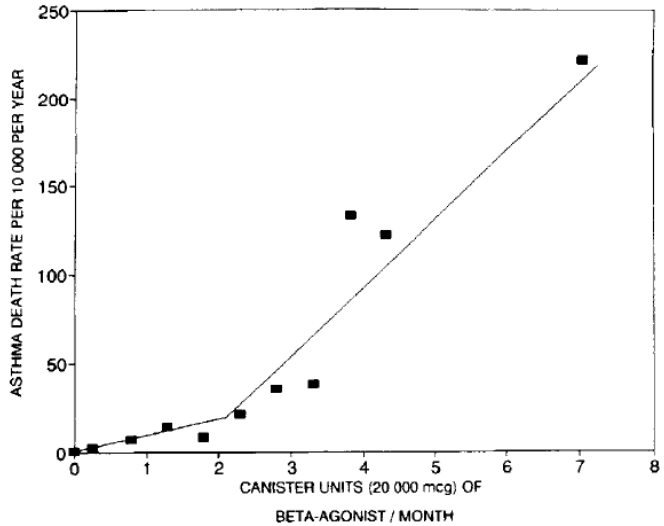
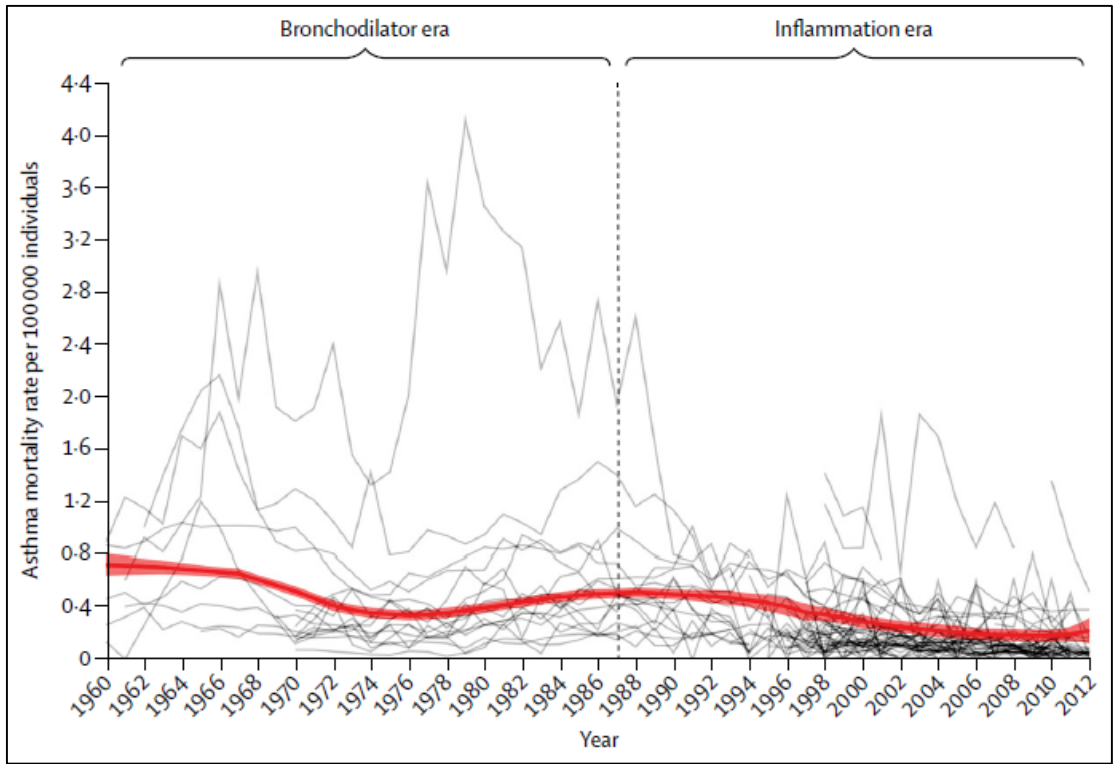
Hosszú hatású muscarin-antagonisták,

FENO a klinikai gyakorlatban,

Allergének eliminálása,

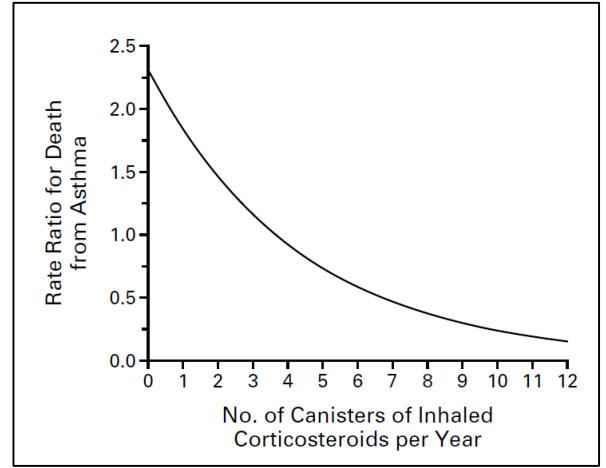
Immuntherápia asztmában,

Bronchiális thermoplasztika.



Ebmeier S. et al, Lancet 2017.
 Pavord I. et al, Lancet 2018.

2015-ben ~0.40
 millió ember halt
 meg asztma
 következtében



Suissa S. et al, AJRCCM 1994
 Suissa S. et al, NEJM 2000..

A. Symptom control

Level of asthma symptom control

In the past 4 weeks, has the patient had:

		Well-controlled	Partly controlled	Uncontrolled
• Daytime asthma symptoms more than twice a week?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	None of these	1-2 of these	3-4 of these
• Any night waking due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Reliever needed for symptoms* more than twice a week?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Any activity limitation due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			

B. Risk factors for poor asthma outcomes

- Assess risk factors at diagnosis and periodically
- Measure FEV₁ at start of treatment, after 3 to 6 months of treatment to record the patient's personal best, then periodically for ongoing risk assessment

ASSESS PATIENT'S RISKS FOR:

- Exacerbations
- Fixed airflow limitation
- Medication side-effects

Risk factors for exacerbations include:

- Uncontrolled asthma symptoms

Additional risk factors, even if the patient has few symptoms:

- High SABA use (≥ 3 canisters/year) ↙
- Having ≥ 1 exacerbation in last 12 months
- Low FEV₁; higher bronchodilator reversibility
- Incorrect inhaler technique and/or poor adherence ↙
- Smoking
- Obesity, chronic rhinosinusitis, pregnancy, blood eosinophilia ↙
- Elevated FeNO in adults with allergic asthma taking ICS ↙
- Ever intubated for asthma



- A nem kontrollált asztma az exacerbáció fontos rizikó faktora.
- A fentifaktorok bármelyike fokozza az exacerbáció rizikót, akkor is ha a betegnek tünetszegény.

Kontrollált asztma \neq Zéró exacerbáció rizikó!!

GINA: ASZTMA HALÁLOZÁS RIZIKÓJA

- Csaknem fatális asztma intubálással, lélegeztetéssel,
- Kórházi vagy sürgősségi asztma ellátás az utolsó 12 hónapban,
- Nem használ ICS-t vagy nem megfelelő az adherencia, ↙
- OCS használata vagy közelmúltban felfüggesztett kezelés,

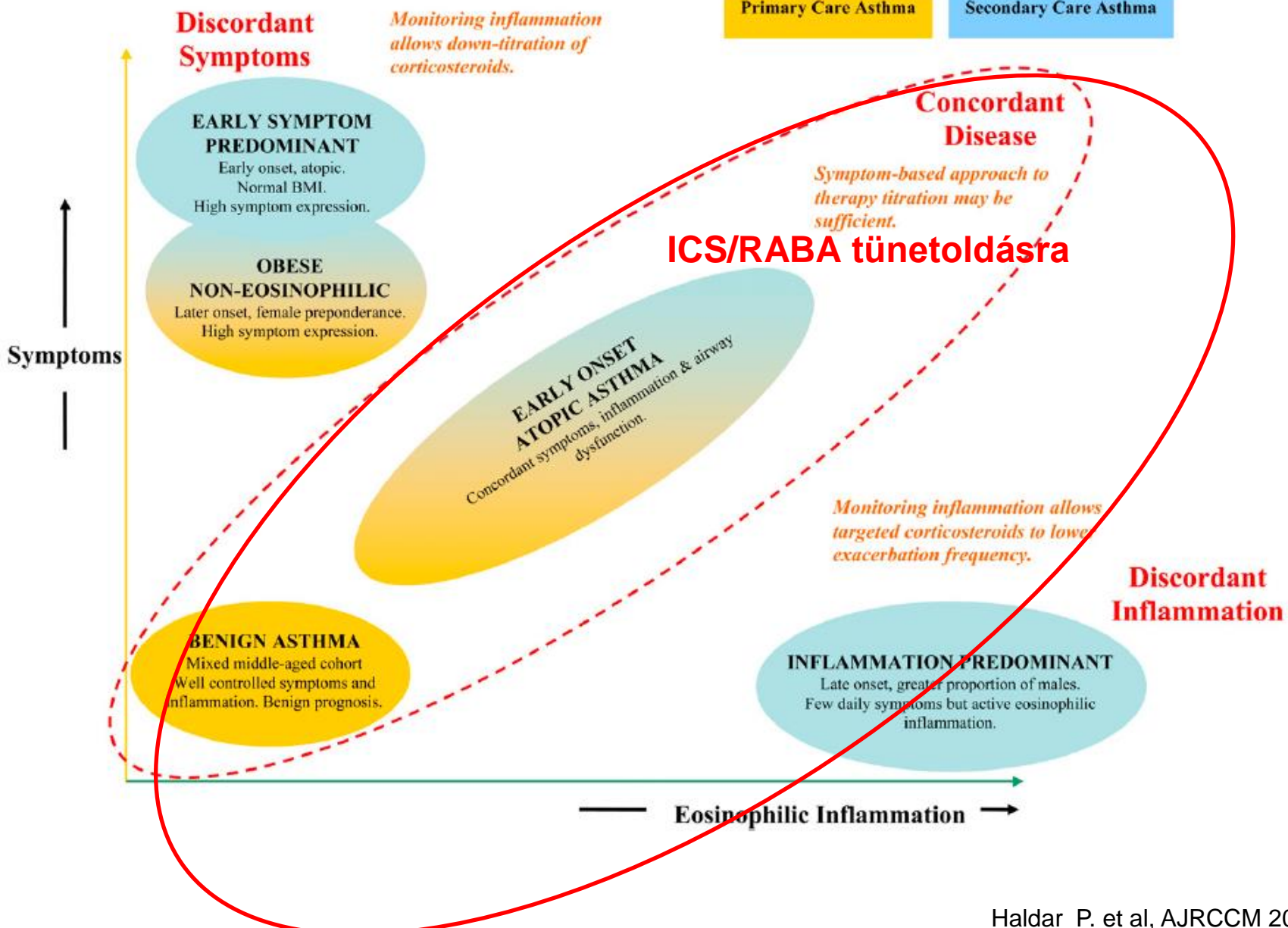
- SABA túlhasználat, főként, ha ez havi egy doboz meghaladó, ↙
- Nincs írásos cselekvési terv, ↙
- Pszichiátriai betegség vagy pszichológiai problémák,
- Asztmás beteg igazolt étel allergiája.

GINA1?

B₂-AGONISTA TOLERANCIA MEGELŐZÉSE: ICS

1. Helyreállítja a béta2-receptor korábbi szenzitív állapotát.
2. A gén transzkripció elősegítésével növeli a béta2-receptorok számát.

Primary Care Asthma Secondary Care Asthma



RABA: Rapid-Acting Beta2-Agonist (SABA or formoterol)

Haldar P. et al, AJRCCM 2008
Brusselle G, ERS 2018.



**PREFERRED
CONTROLLER
CHOICE**

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
		Low dose ICS	Low dose ICS/LABA	Med/high ICS/LABA	Refer for add-on treatment e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5, anti-IL5R
<i>Other controller options</i>	<i>Consider low dose ICS</i>	<i>Low dose ICS/formoterol as needed Leukotriene receptor antagonist (LTRA) Low dose theophylline</i>	<i>Med/high dose ICS Low dose ICS + LTRA (or + theoph)</i>	<i>Add tiotropium Med/high dose ICS + LTRA (or + theoph)</i>	<i>Add low dose OCS</i>

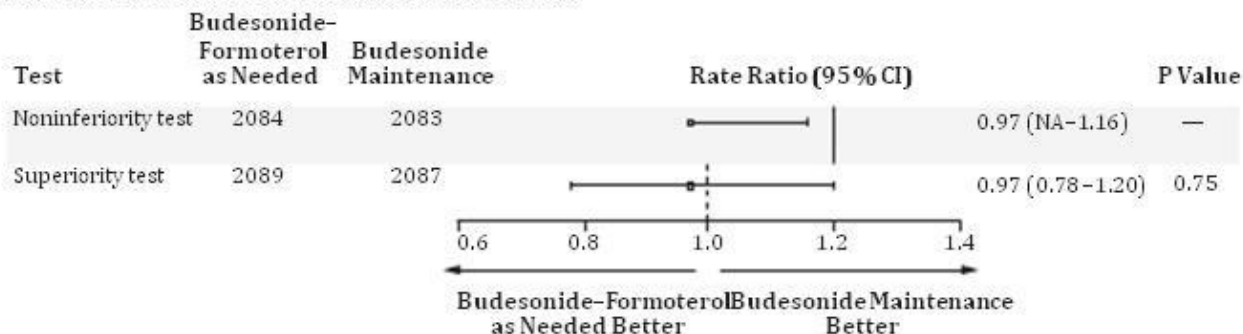
RELIEVER

As-needed short-acting beta₂-agonist (SABA) ¹
or as-needed low dose ICS/SABA ²
or as-needed low dose ICS/formoterol ²

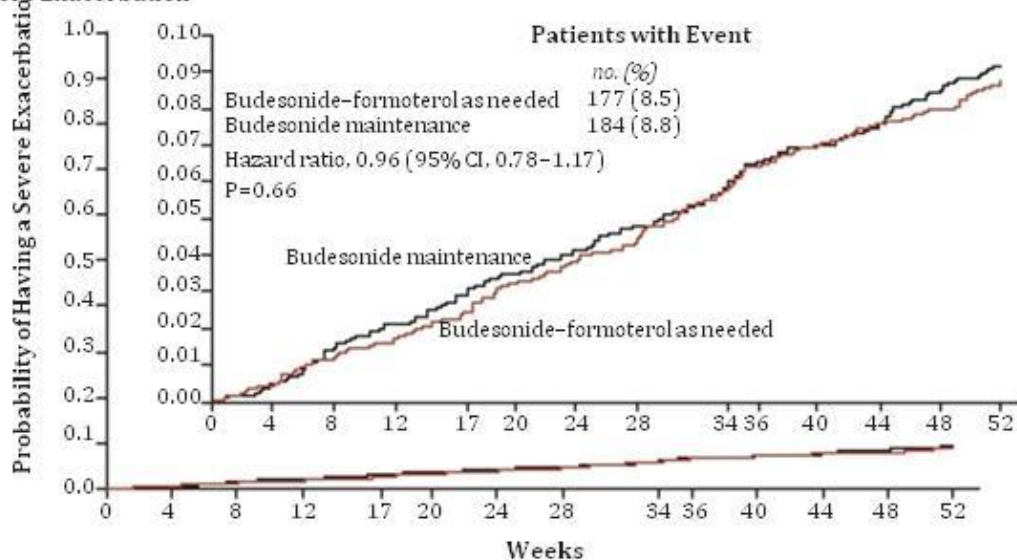
1 ALACSONY RIZIKÓ és nem 2-es típusú asztma: SABA tünetoldásra
2. MAGAS RIZIKÓ vagy 2-es típusú asztma: ICS/RABA tünetoldásra

As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

A Annualized Rate of Severe Asthma Exacerbations



B Time to First Severe Exacerbation



No. at Risk	0	4	8	12	17	20	24	28	34	36	40	44	48	52
Budesonide-formoterol as needed	2089	2065	2039	2012	1982	1944	1926	1904	1862	1840	1821	1799	1782	1208
Budesonide maintenance	2087	2060	2027	1987	1957	1929	1909	1883	1848	1826	1811	1786	1760	1222

Alacsonyabb szteroid terhelés

Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma

