Pulmonoloogia UPDATE 2019

Pille Mukk

5. detsember 2019
Swissôtel Tallinn konverentsikeskus

Majanduslike huvide informatsioon

- Loengutasud:

  AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Sandoz, Berlin Chemie, Roche
- Sponsorlus:

  AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Roche
- Nõuandva kogu liige:

  AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline,Novartis
- Ravimfirmade juhtkonda

  ei kuulu
- Ravimfirmade aktsiaid:

  ei oma



- Astma

Uuenenud ravisoovitused. GINA 2019.a.

- Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kolmikravi (LAMA+LABA+ICS)

- Antifibrootiline ravi

Laienevad ravinäidustused



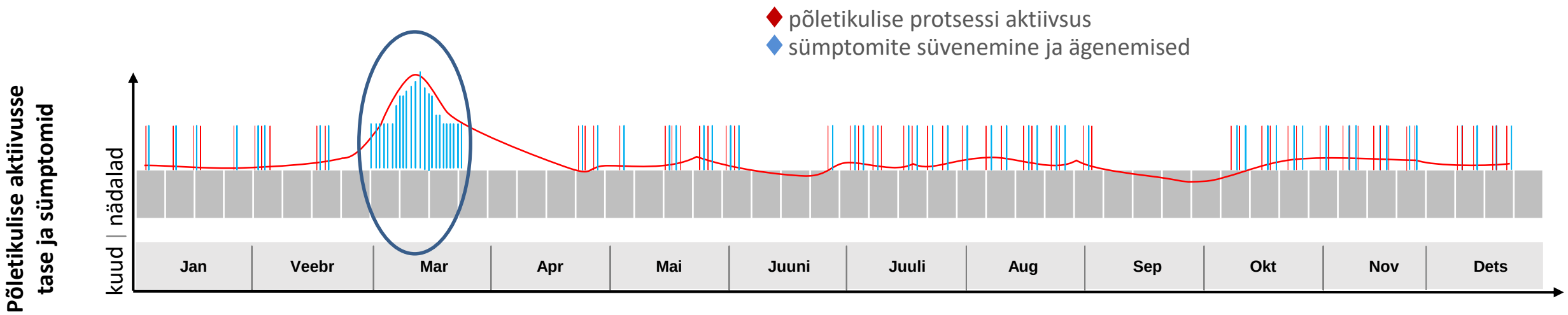
- Astma

Uuenenud ravisoovitused. GINA 2019.a.

- Anamneesis raske astma, mis vajas intubatsiooni või juhitavat ventilatsiooni
- Hospitaliseerimine või erakorralise vastuvõtuosakonna visiidid viimase aasta jooksul
- Süsteemne GKS sagedaste kuuridena
- Hiljuti lõpetanud süsteemse GKS-i
- Ebaregulaarne inhlaleeritava GKS-i kasutamine
- Sõltuvus lühitoimelisest bronhilõõgastist
- Psühhiaatriline haigus, psühhosotsiaalsed probleemid
- Halb ravisoostumus
- Kaasuvad haigused

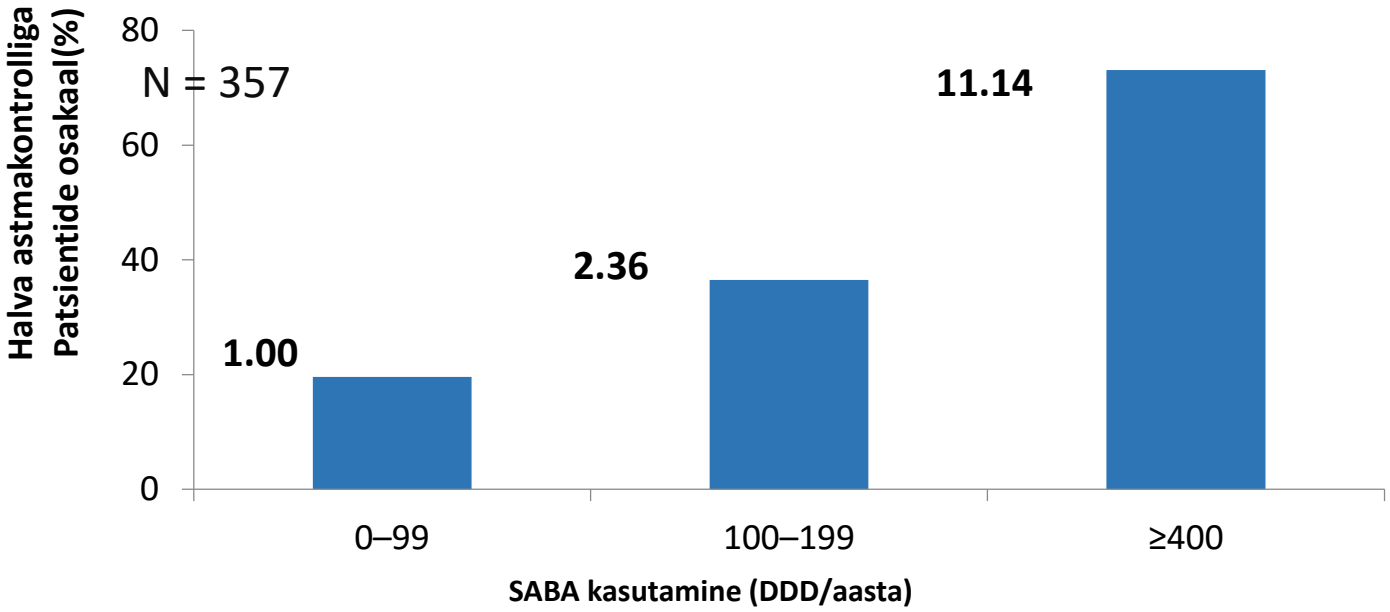


Nii kaebused kui ägenemised on seotud põletikulise protsessi aktiivsusega



Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

Lühitoimelise bronhilõõgasti (hooravimi) liigne kasutamine viitab halvale astmakontrollile*



*ACQ score ≥1.50; DDD- defined daily dose;
ACQ, Asthma Control Questionnaire;
SABA, lühitoimeline beeta-2-agonist

Davidsen JR, et al. Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: A cross-sectional study. Pulm Pharmacol Ther. 2011 Dec;24(6):647-53.

The paradoxes of asthma management: time for a new approach?

Paul M. O'Byrne

Affiliations: [1]Fireston
School of Medicine, I
Sy
Af

Asthma paradoxes: time for a new approach across the spectrum of asthma severity

G DeGroote
bal Health,
own, South

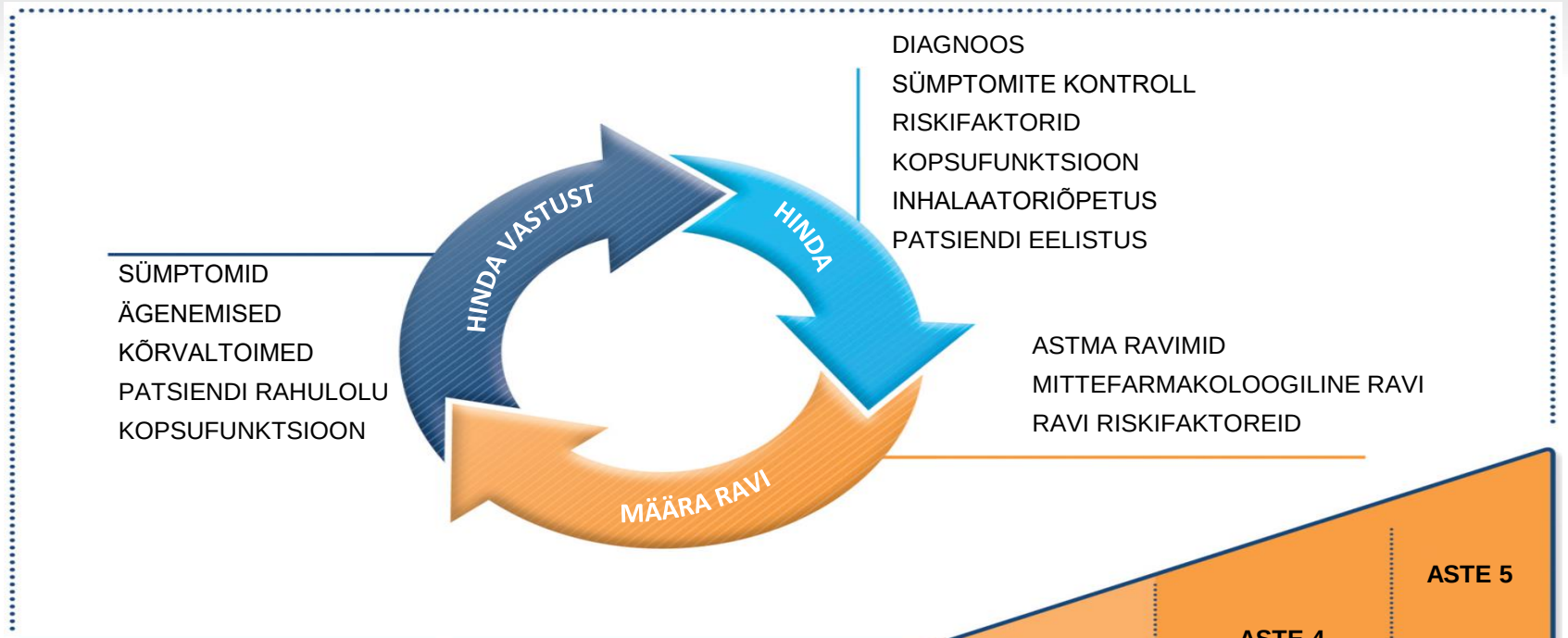
Luis J. Nannini
Pulmonary Section, Hospital E Perón de G Baigorria, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Commentary | Open Access | Published: 14 August 2019

It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019

Jaya Muneswarao ✉, Mohamed Azmi Hassali, Baharudin Ibrahim, Bandana Saini, Irfhan Ali Hyder Ali & Ashutosh Kumar Verma

ASTMA FARMAKOTERAAPIA - ASTMELINE RAVI. GINA 2018



	ASTE 1	ASTE 2	ASTE 3	ASTE 4	ASTE 5
EELISTATUD KONTROLLIV RAVI		MADALAS DOOSIS ICS	Madalas doosis ICS/LABA**	Keskmises/ kõrges doosis ICS/LABA	Kaalu lisamist: tiotropium,*† anti-IgE, anti-IL5*
TEINE KONTROLLER	*Kaalu madalas doosis ICS*	*LTRA Madalas doosis teofülliin **	*Kesk./kõrge doos ICS Madal doos ICS + LTRA (või + teofülliin*)*	*Lisa tiotroopium*† Kesk./kõrge doos ICS + LTRA (või + teofülliin*)*	*Lisa madalas doosis OCS*
SÜMPTOMI LEEVENDAJA	Vajadusel lühitoimeline beeta2-agonist (SABA)		Vajadusel SABA või madalas doosis ICS/formoterol#		

*mitte lastele <12 a.

**lastele 6-11 a.eelistatud keskmine doos

#BDP/formoterol or BUD/ formoterol nii püsi- kui hooravimina

† Tiotropium ≥12 a. Ägenemiste koraal

© Global Initiative for Asthma

EDITORIAL
GINA 2019

GINA 2019: a fundamental change in asthma management

Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents

Helen K. Reddel [1], J. Mark FitzGerald [2], Eric D. Bateman [3], Leonard B. Bacharier [4], Allan Becker [5], Guy Brusselle [6], Roland Buhl [7], Alvaro A. Cruz [8], Louise Fleming [9], Hiromasa Inoue [10], Fanny Wai-san Ko [11], Jerry A. Krishnan [12], Mark L. Levy [13], Jiangtao Lin [14], Søren E. Pedersen [15], Aziz Sheikh [16], Arzu Yorgancioglu [17] and Louis-Philippe Boulet [18]

GINA 2019

Täiskasvanud ja lapsed +12



Ravivalikud

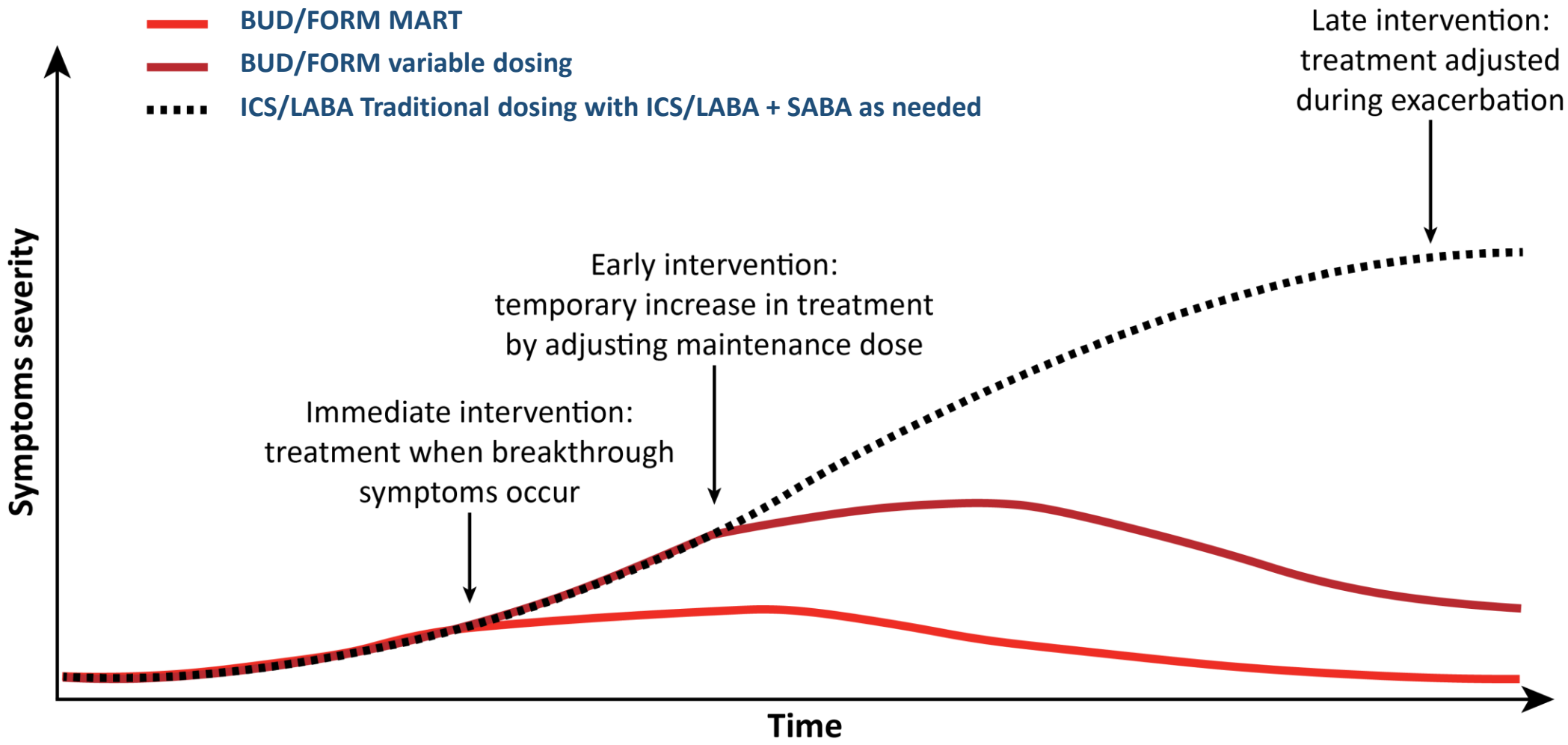
	ASTE 1	ASTE 2	ASTE 3	ASTE 4	ASTE 5
Eelistatud kontroller Ennetamaks ägenemisi ja kontrollimaks sümptomeid	**Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol** *	**Püsivalt madalas doosis inhal.hormoon(ICS) või vajadusel madalas doosis ICS-formoterol** *	**Madalas doosis ICS-LABA**	**Keskmises doosis ICS-LABA**	**Kõrge doosi ICS-LABA** **Saada fenotüpi-seerimisele** *± add-on therapy:* tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
Teised kontrollerid	*Madalas doosis ICS millal iganes SABA on võetud*	*Leukotrieenide retseptori antagonis (LTRA), või madalas doosis ICS millal iganes SABA on võetud* †	*Mõõdukas doosis ICS või madalas doo-sis ICS+LTR*	*Kõrge doosi ICS, add-on tiotropium, või add-on LTRA #*	***Lisa madalas doosis oraalne steroid, kaalu kõrvaltoimeid***
Eelistatud sümptomite leevendaja	Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol *		Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol * ‡		
Teised leevendajad	*Vajadusel lühitoimeline β_2 -agonist (SABA)*				

* *Off-label;* andmed vaid budesonide-formoterol (bud-form)

† *Off-label*; eraldi või kombinatsioonis ICS + SABA

‡ madalas doosis ICS-form on leevendaja patsientidele kellele on see preparaat nii püsi- kui hooravimina

Varane muutus ravis (IKS/formoterool)vajadusel dooside tõstmisega võib ennetada ägenemisi

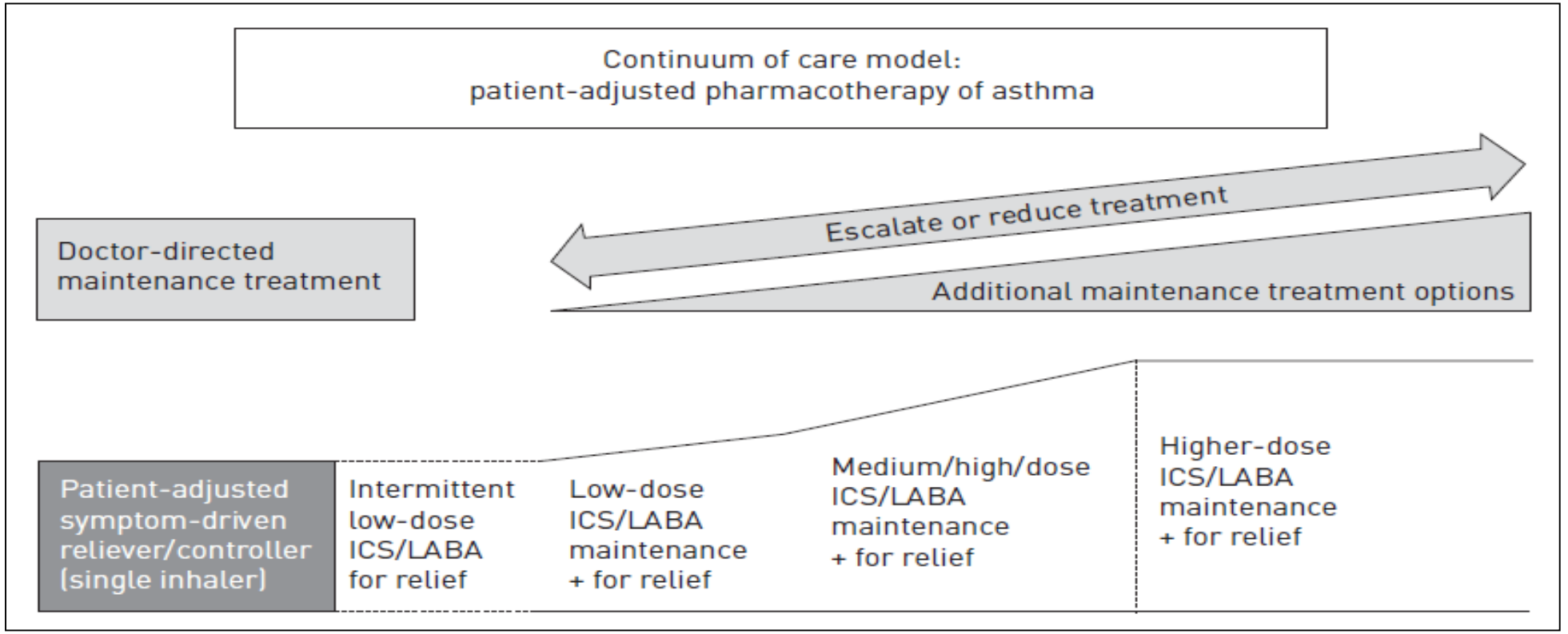


BUD/FORM, budesonide/formoterol

1. Ankerst J et al. J Asthma 2005;42: 15–24; 2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available at: www.ginasthma.org

The paradoxes of asthma management: time for a new approach?

Paul M. O'Byrne[1], Christine Jenkins[2] and Eric D. Bateman[3]



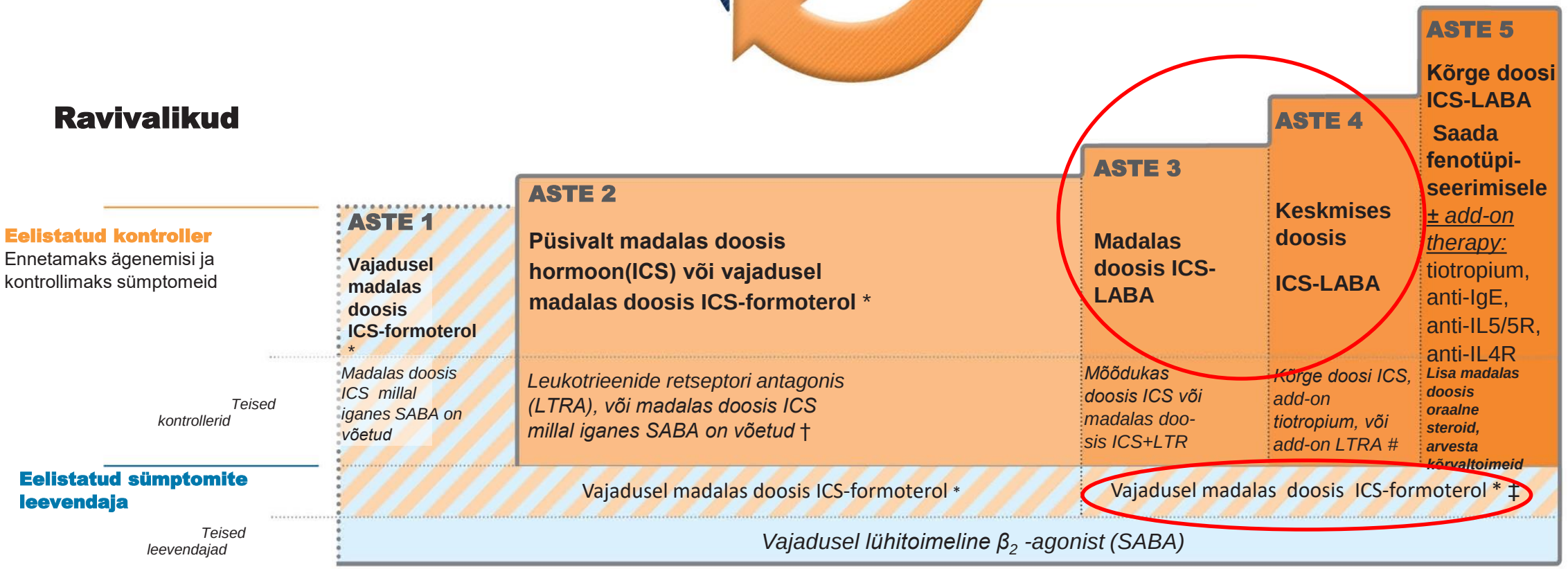
O'Byrne PM, et al. Eur Respir J 2017; 50:1701103.

GINA 2019

Täiskasvanud ja lapsed +12



Ravivalikud



* *Off-label;* andmed vaid budesonide-formoterol (bud-form)
† *Off-label*; eraldi või kombinatsioonis ICS + SABA

‡ madalas doosis ICS-form on leevendaja patsientidele kellele on see preparaat nii püsi- kui hooravimina

Raske astma definitsioon

Astma, mis vajab kõrget inhaleeritava korstikosteroidi doosi koos teise astmat kontrolliva raviga ja/või süsteemset kortikosteroidi (>50% eelmisel aastal) selleks, et hoida haigust kontrolli all või astma, mis jääb kontrollimatuks vaatamata sellisele ravile.

Esinemissagedus ei ole täpselt teada

- < 5-10%

TABLE 3 Definition of severe asthma for patients aged ⩾6 years

Asthma which requires treatment with guidelines suggested medications for GINA steps 4–5 asthma (high dose ICS# and LABA or leukotriene modifier/theophylline) for the previous year or systemic CS for ⩾50% of the previous year to prevent it from becoming "uncontrolled" or which remains "uncontrolled" despite this therapy

Uncontrolled asthma defined as at least one of the following:

1) Poor symptom control: ACQ consistently >1.5, ACT <20 (or "not well controlled" by NAEPP/GINA guidelines)
2) Frequent severe exacerbations: two or more bursts of systemic CS (>3 days each) in the previous year
3) Serious exacerbations: at least one hospitalisation, ICU stay or mechanical ventilation in the previous year
4) Airflow limitation: after appropriate bronchodilator withhold FEV_1 <80% predicted (in the face of reduced FEV_1/FVC defined as less than the lower limit of normal)

Controlled asthma that worsens on tapering of these high doses of ICS or systemic CS (or additional biologics)

Chung *et al*, ATS/ERS severe asthma guidelines ERJ 2014

GINA 2019

Täiskasvanud ja lapsed +12



Ravivalikud

Eelistatud kontroller
Ennetamaks ägenemisi ja kontrollimaks sümptomeid

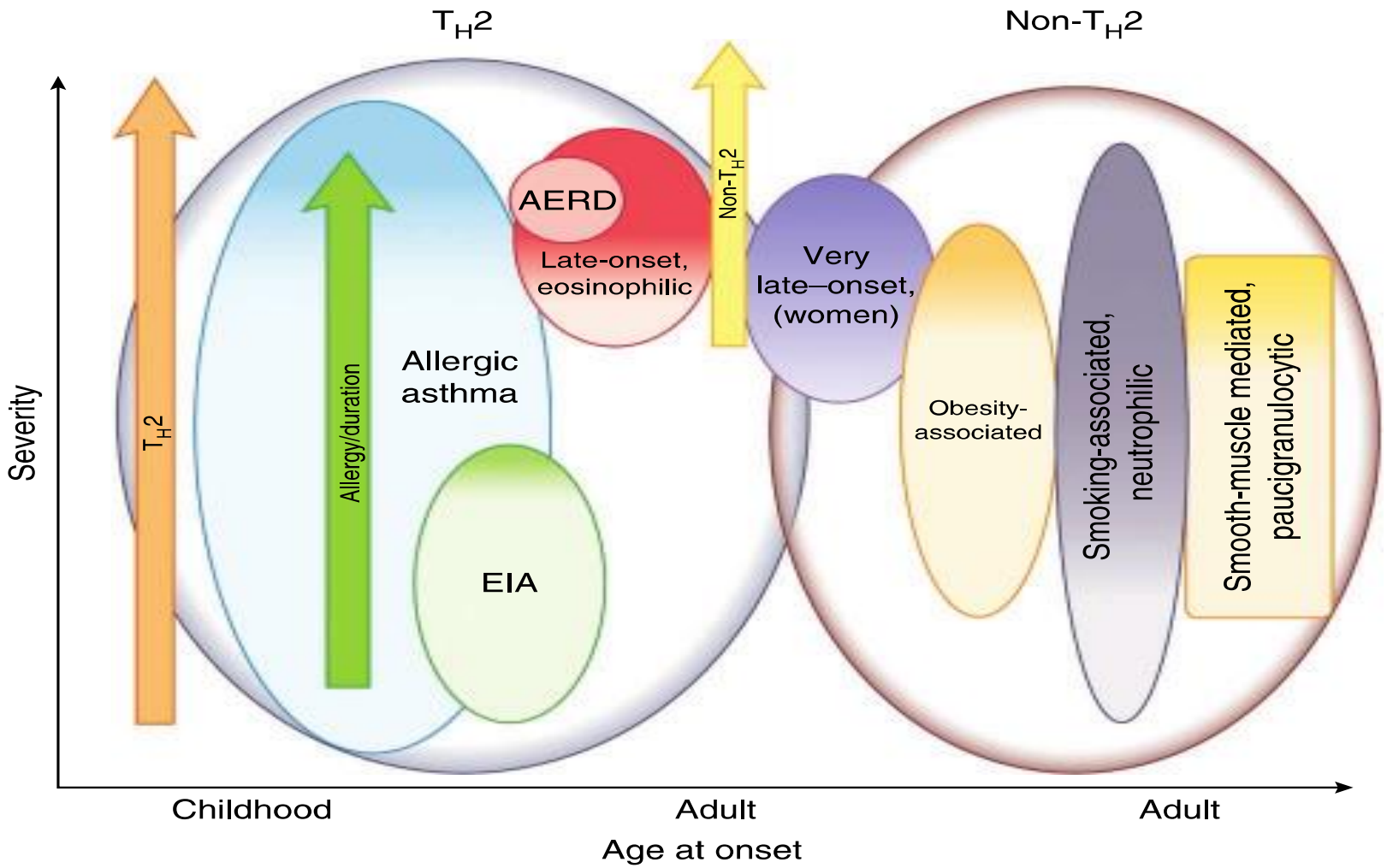
Eelistatud sümptomite leevendaja

	ASTE 1	ASTE 2	ASTE 3	ASTE 4	ASTE 5
	Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol *	**Püsivalt madalas doosis hormoon(ICS) või vajadusel madalas doosis ICS-formoterol** *	**Madalas doosis ICS-LABA**	**Keskmises doosis ICS-LABA**	**Kõrge doosi ICS-LABA** **Saada fenotüpi-seerimisele** *± add-on therapy:* tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
Teised kontrollerid	*Madalas doosis ICS millal iganes SABA on võetud*	*Leukotrieenide retseptori antagonis (LTRA), või madalas doosis ICS millal iganes SABA on võetud* †	*Mõõdukas doosis ICS või madalas doo-sis ICS+LTR*	*Kõrge doosi ICS, add-on tiotropium, või add-on LTRA #*	***Lisa madalas doosis oraalne steroid, arvesta kõrvaltoimeid***
	Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol *		Vajadusel madalas doosis ICS-formoterol * ‡		
Teised leevendajad	*Vajadusel lühitoimeline β_2 -agonist (SABA)*				

* *Off-label;* andmed vaid budesonide-formoterol (bud-form)
† *Off-label*; eraldi või kombinatsioonis ICS + SABA

‡ madalas doosis ICS-form on leevendaja patsientidele kellele on see preparaat nii püsi- kui hooravimina

Astma fenotüübid



Wenzel Nat Med 2012

- Astma ravi ei alga lühitoimelise bronhilõõgastiga monoteraapiana
- Eelistatuim ravim kasutamiseks sümptomi leevendajana vajadusel on ICS/formoterol
- Igas astmes inhaleeritav GKS
- Teofülliini ei ole üheski raviastmes
- ICS/formoterol põhi- + hooravimina (on eelistatud ICS/LABA + SABA ees)
- Astmes 4 ei ole enam kõrges doosis ICS-LABA
- Kõrges doosis ICS/formoterool püsiravis + vajadusel lisaks enne ravi lisamist
- Kõrges doosis ICS-LABA on astmes 5 koos selge soovitusega suunata patsient spetsialisti vastuvõtule individuaalseks fenotüübipõhiseks käsitluseks
- Suukaudne GKS madalas doosis (püsiravi riskide arvestamine)



- Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kolmikravi (LAMA+LABA+ICS)

KOKi
käsitlus on multikomponentne



GOLD – individuaalne käsitlus

- Sümptomite raskus
- Obstruktsiooni raskusaste
- Ägenemiste raskus

Ägenemised ja sümptomite kontroll

Stabiilse KOKi esmane ravi

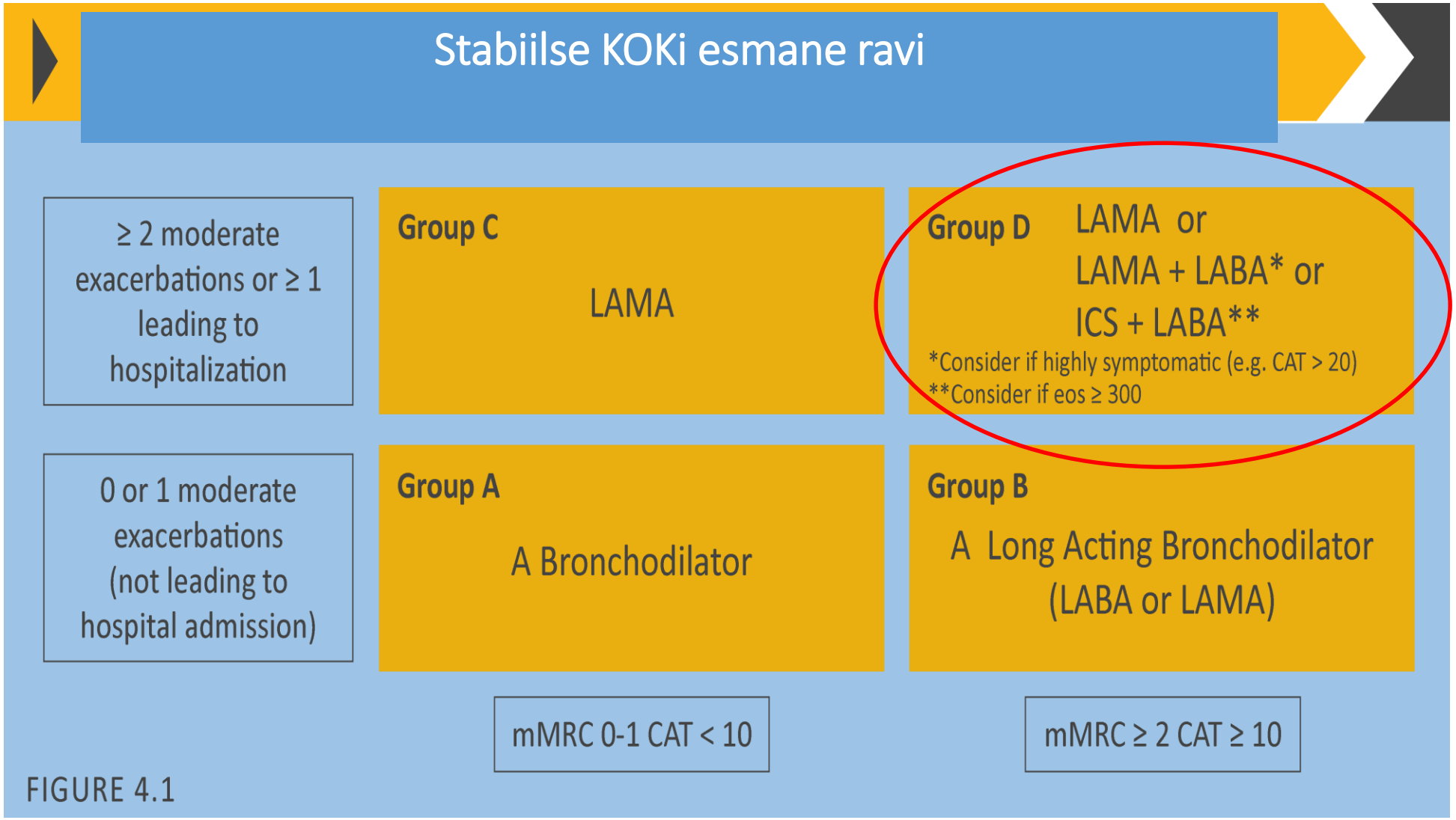
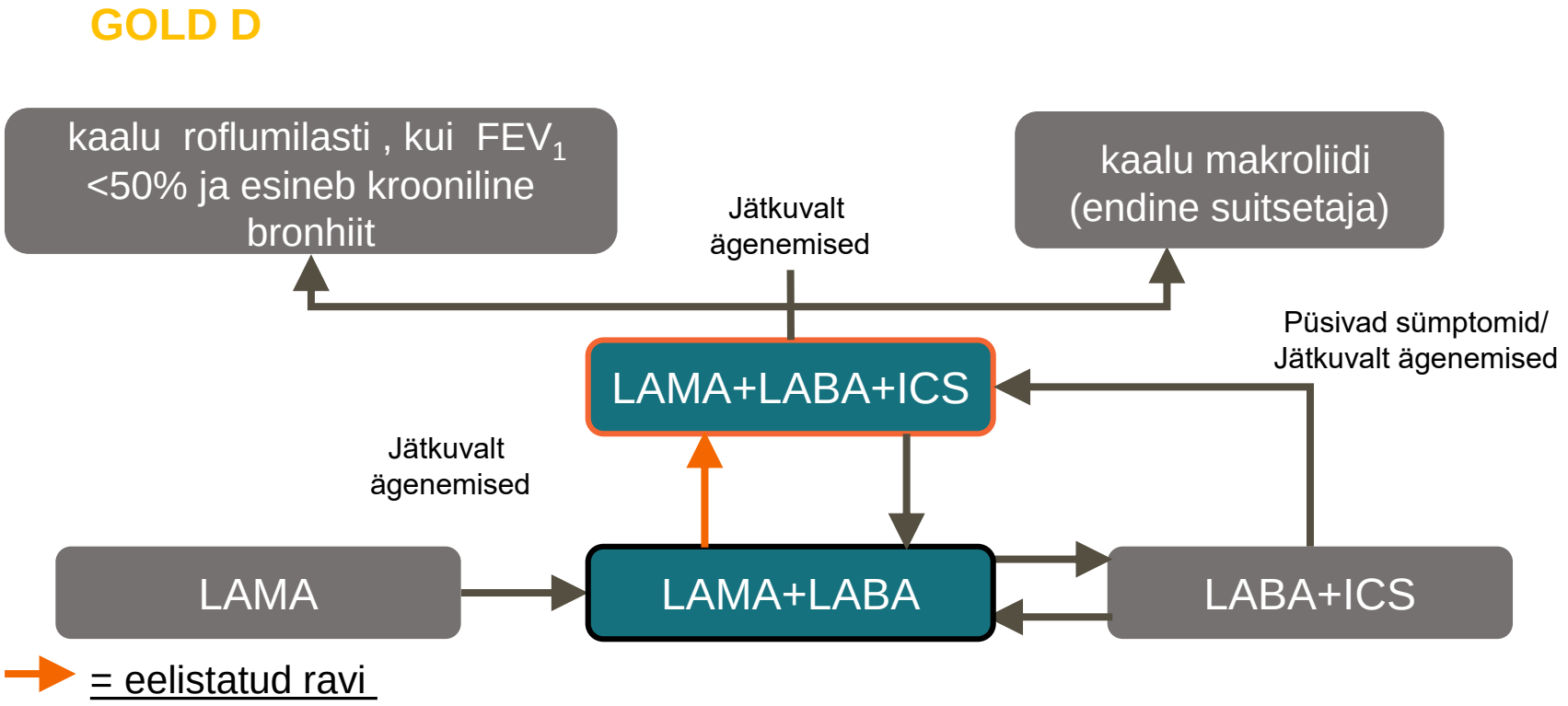


FIGURE 4.1

Definition of abbreviations: eos: blood eosinophil count in cells per microliter; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2019:
Kõrge ägenemisriskiga patsientide käsitlus



- *FEV_1, forced expiratory volume in one second; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist.*

© 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, all rights reserved. Use is by express license from the owner
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report 2018. Available at: http://goldcopd.org. Accessed March 2018.





TSÜKLILINE JUHTIMINE

VAATA ÜLE
- sümptomid
- ägenemised

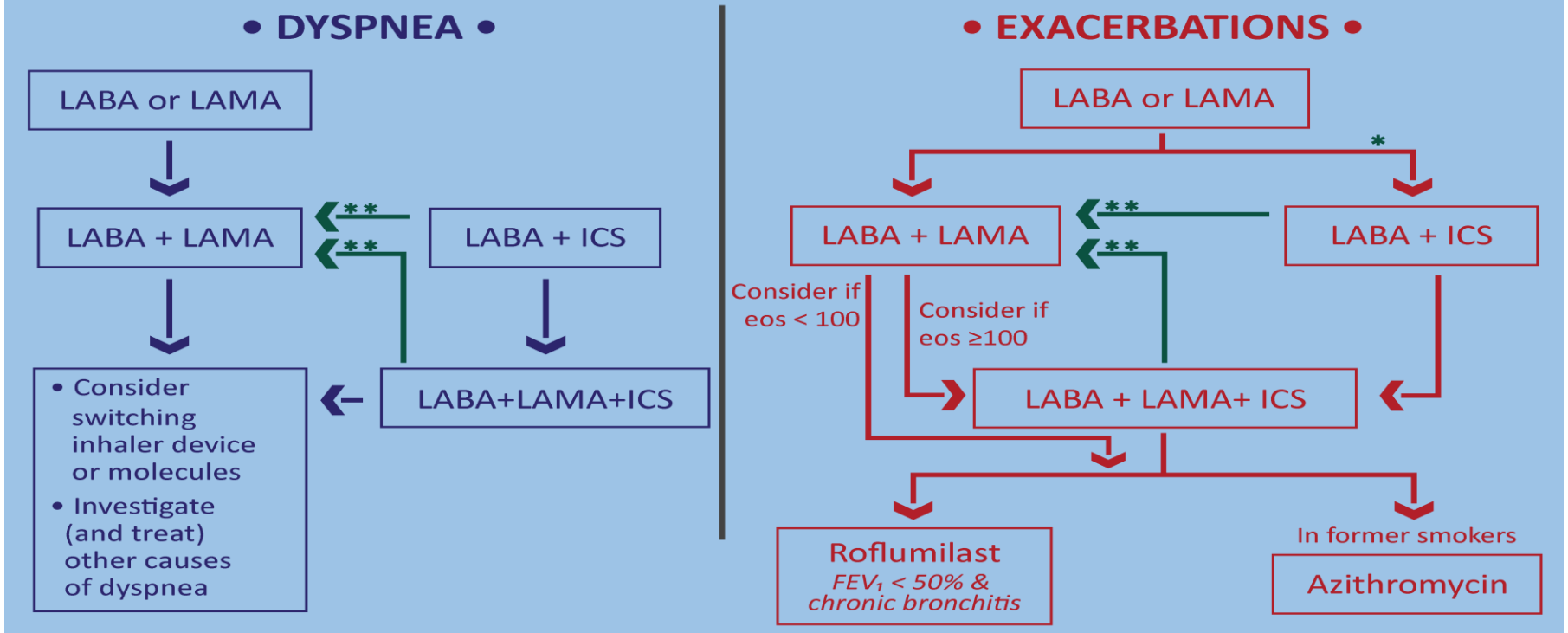
HINDA
- inhalatsioonitehnika
- ravisoostumus
- mittefarmakoloogiline ravi

KORRIGEERI
- *step up*
- vaheta inhal.seade
- vaheta toimeaine
- *step down*

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT

1. **IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.**
2. **IF NOT:**
   - ✓ Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
     - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
   - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
   - ✓ Assess response, adjust and review
   - ✓ These recommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis



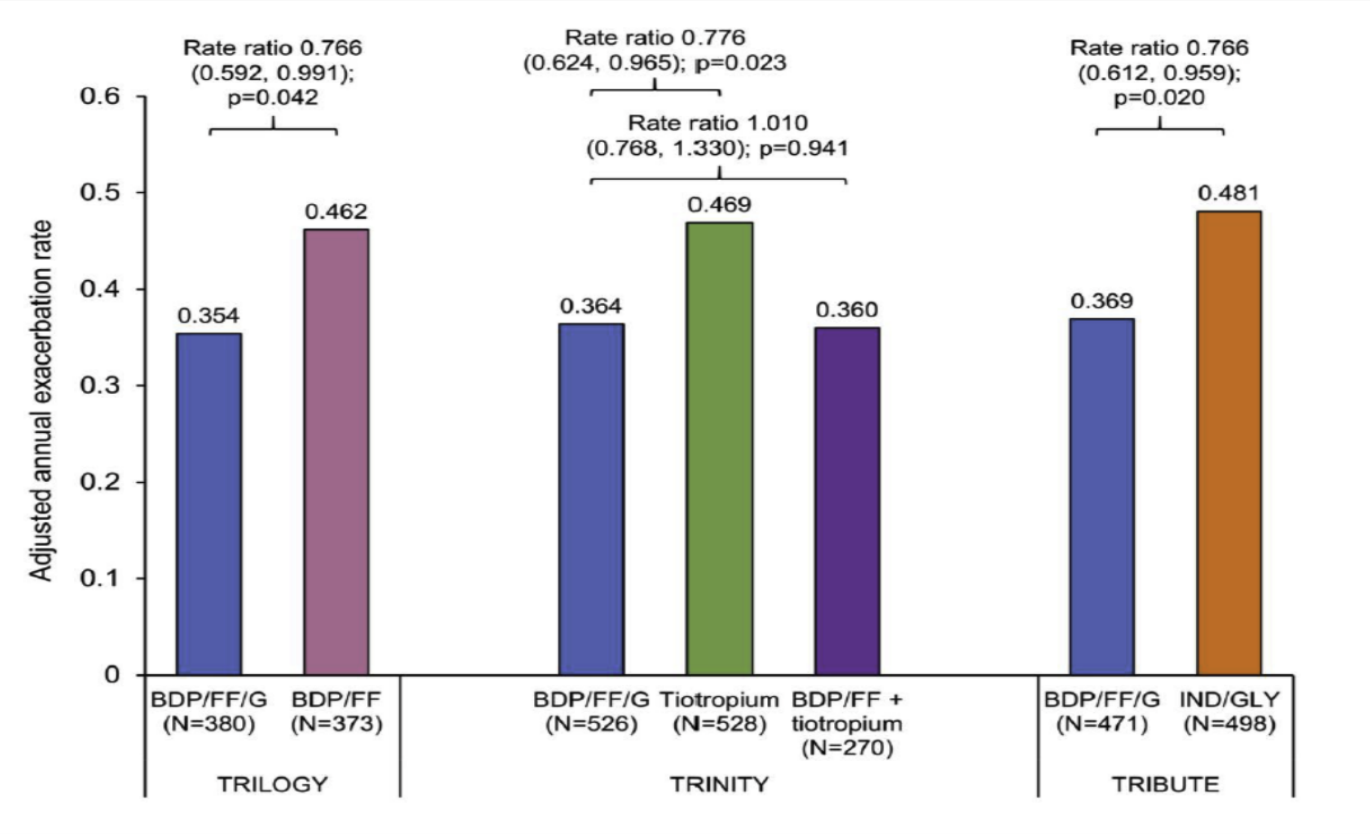
eos = blood eosinophil count (cells/µL)
** Consider if eos ≥ 300 or eos ≥ 100 AND ≥2 moderate exacerbations / 1 hospitalization*
*** Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS*

FIGURE 4.3

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

LABA/LAMA/ICS

BDP/FF/G in patients with 1 exacerbation



Singh et al. Eur Respir J 2019; in press

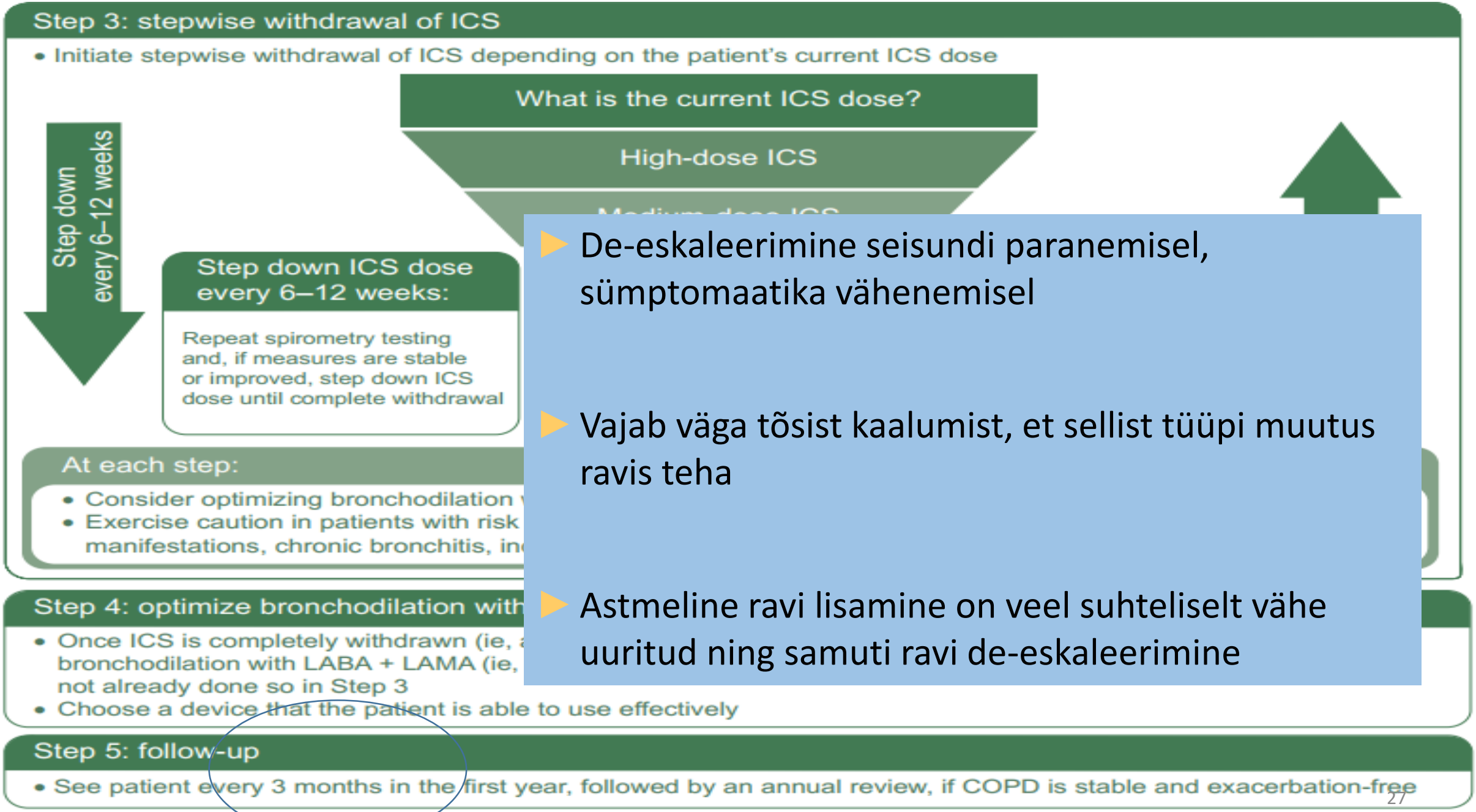
Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe?

Factors to consider when *initiating* ICS treatment (in combination with long-acting bronchodilators) in COPD patients

STRONG SUPPORT	CONSIDER USE	AVOID USE
History of hospitalisation(s) for ECOPD*		Repeated pneumonia events
≥2 moderate ECOPD/year*	1 moderate ECOPD/year*	
Blood eosinophils >300 cells/μL	Blood eosinophils 100–300 cells/μL	Blood eosinophils <100 cells/μL
History of, or concomitant, asthma		History of mycobacterial infection

*despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy

Agusti A, et al. Eur Respir J. 2018; 52.: 1801219.



- De-eskaleerimine seisundi paranemisel, sümptomaatika vähenemisel
- Vajab väga tõsist kaalumist, et sellist tüüpi muutus ravis teha
- Astmeline ravi lisamine on veel suhteliselt vähe uuritud ning samuti ravi de-eskaleerimine





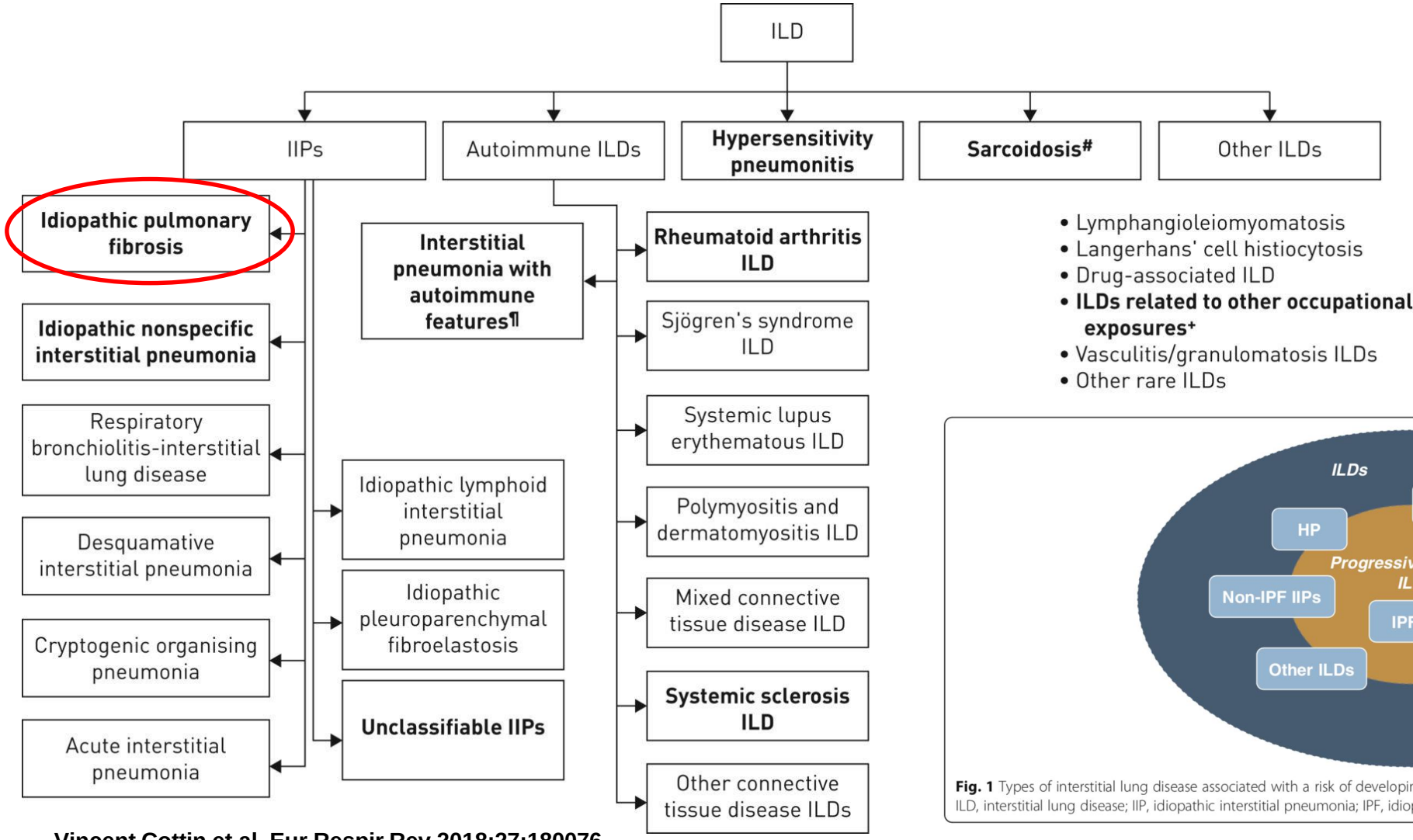
KOK

- kolmikravi vähendab ägenemiste riski võrreldes LAMA/LABA ja LABA/ICS kombinatsiooniga
- Kopsufunktsiooni ja terviseseisundi paranemine võrreldes LAMA/LABA ja LABA/ICS kombinatsiooniga (IMPACT)
- Suremuse vähenemine võrreldes LABA/ICS-ga (IMPACT)
- Erinevused ravimuuringutes ja reaalses elus patsientide valikus
- Varane ravi õigele patisendile võib olla kulutõhus
- Ravisoostumus ravile ühes inhalaatoris parem
- Kolmikravi deeskaleerimine vajadusel LAMA/LABA kombinatsioonile

- Antifibrootiline ravi

Laienevad ravinäidustused

Interstitsiaalsed kopsuhaigused
(tõenäoline progresseeruv-fibroseeruv fenotüüp)



Vincent Cottin et al. Eur Respir Rev 2018;27:180076

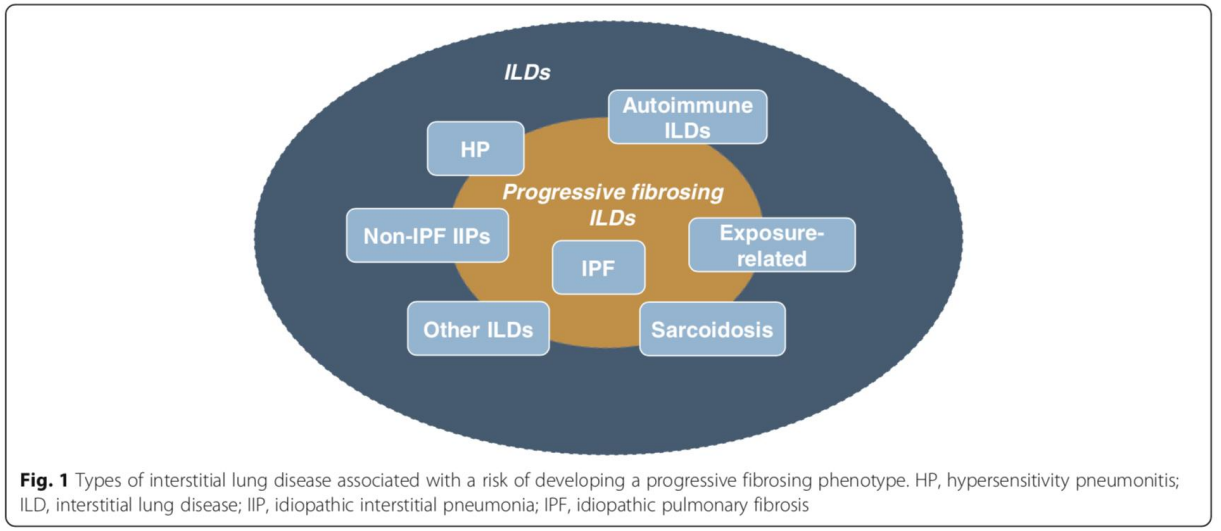


Fig. 1 Types of interstitial lung disease associated with a risk of developing a progressive fibrosing phenotype. HP, hypersensitivity pneumonitis; ILD, interstitial lung disease; IIP, idiopathic interstitial pneumonia; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis

Kolb and Vašáková Respiratory Research (2019) 20:57

- Osadel patsientidel interstitsiaalse kopsuhaigusega (muuga kui IPF) kujuneb välja progresseeruv fibrootiline fenotüüp, mida iseloomustavad :

  väljendunud fibrootilised muutused kopsudes kompuutertomograafilisel uuringul,

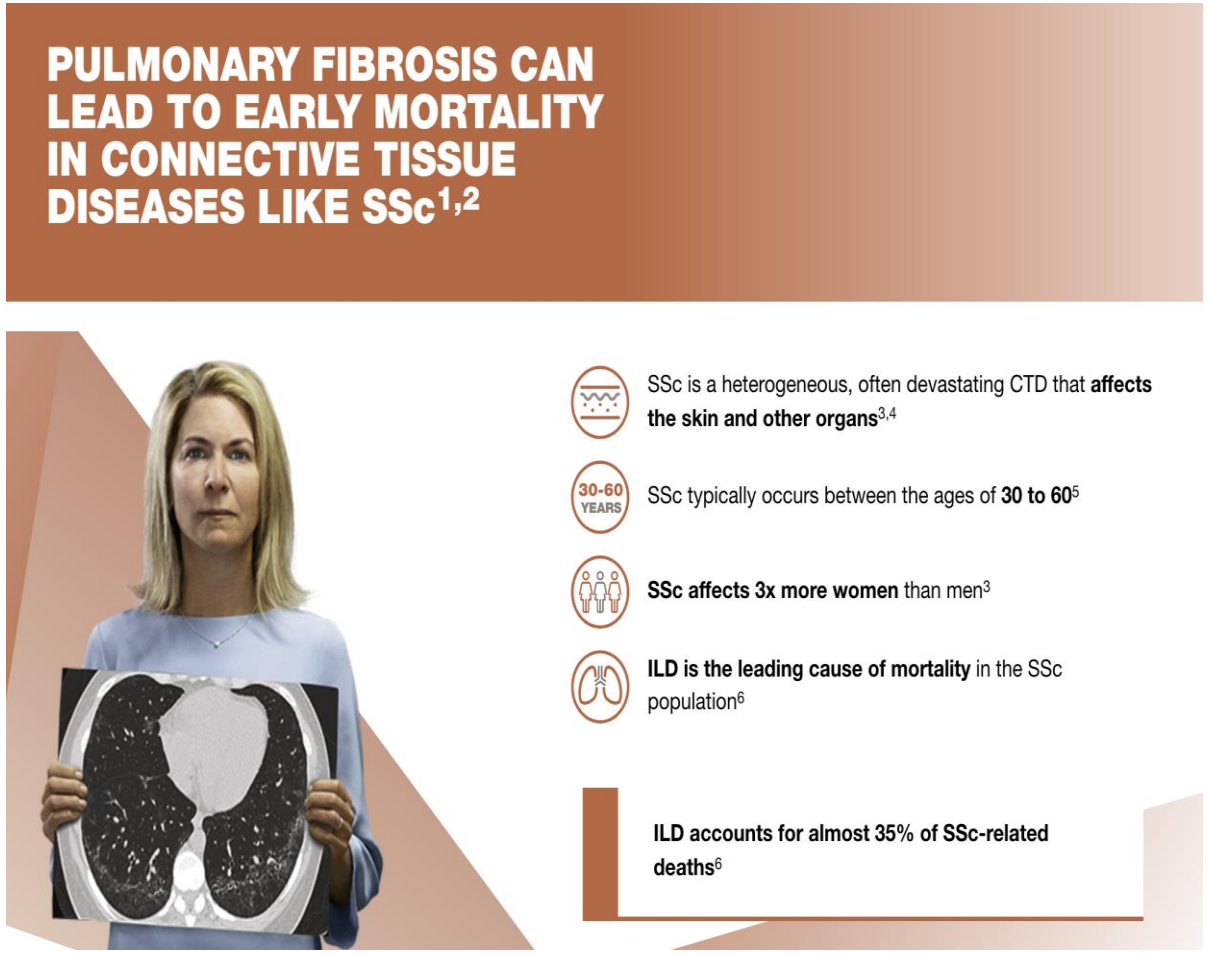
  kopsufunktsiooni langus,

  süvenev sümptomatoloogia (düspnoe ja mitteproduktiivne köha),

  halvenenud elukvaliteet ja varasem suremus

- Sellistel intersitsiaalsetel kopsshaigustel on sarnasusi idiopaatilise pulmonaalfibroosiga (IPF)

1. Wells AU, et al. Eur Respir J 2018;51(5). pii:1800692. 2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev 2019; 28(151). pii:180100. 3. Kolb & Vašáková. Respir Res 2019;20:57. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1..



- SSc-l on hetrogeensed organmanifestatsioonid
- Interstitsiaalne kopsuhaigus on levinuim organmanifestatsioon ja juhtiv põhjus varasemaks surmaks

- FVC langus on seotud suremusega
- Tüüpiline on restriktiivset tüüpi ventilatsioonifunktsiooni langus ja madal DLCO

- Prognoos mõnevõrra parem kui IPF-l (enam NSIPi)
- Fibroosi ulatus HRCT-l on iseseisev prognostiline faktor

Interstitsiaalse kopsuhaiguse progressioon SSc korral

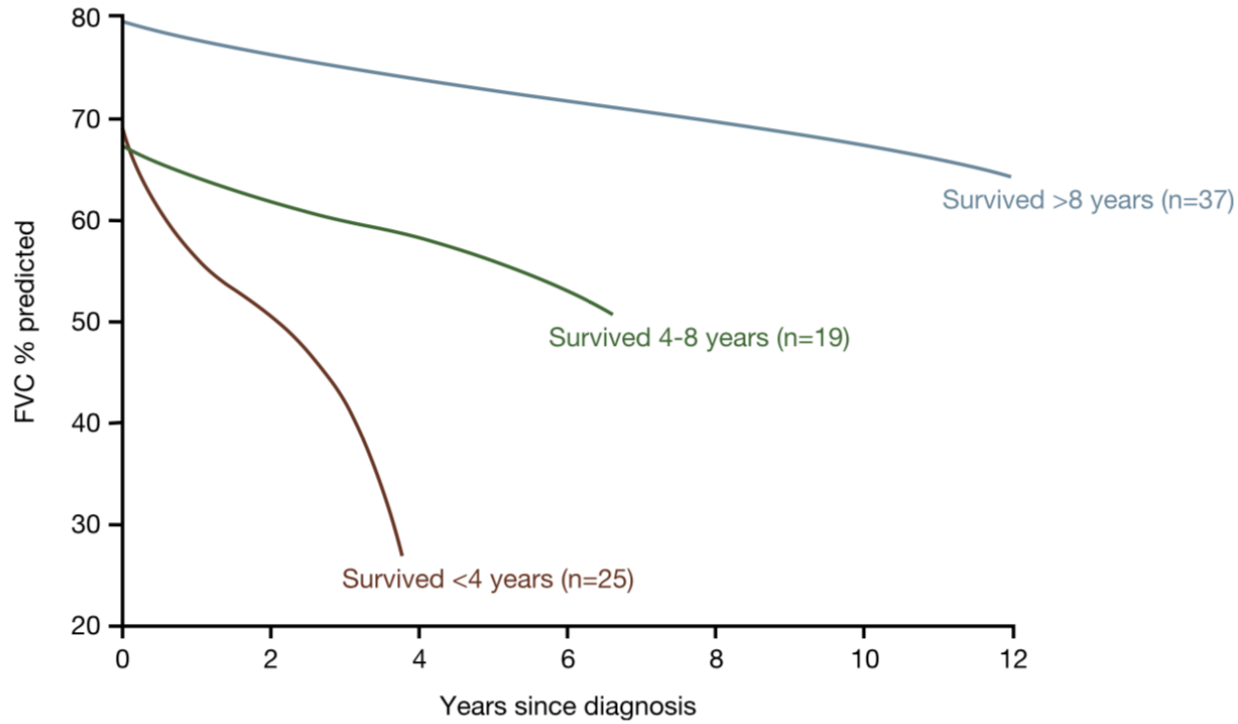


Fig. 3 Decline in FVC % predicted in patients with SSc-ILD categorized by survival time from diagnosis of ILD. Adapted from [31]. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright© 2019 American Thoracic Society. Guler SA et al. 2018. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. Ann Am Thorac Soc 2018;15:1427–1433. *Annals of the American Thoracic Society* is an official journal of the American Thoracic Society

Kolb and Vašáková Respiratory Research (2019) 20:57

INBUIld

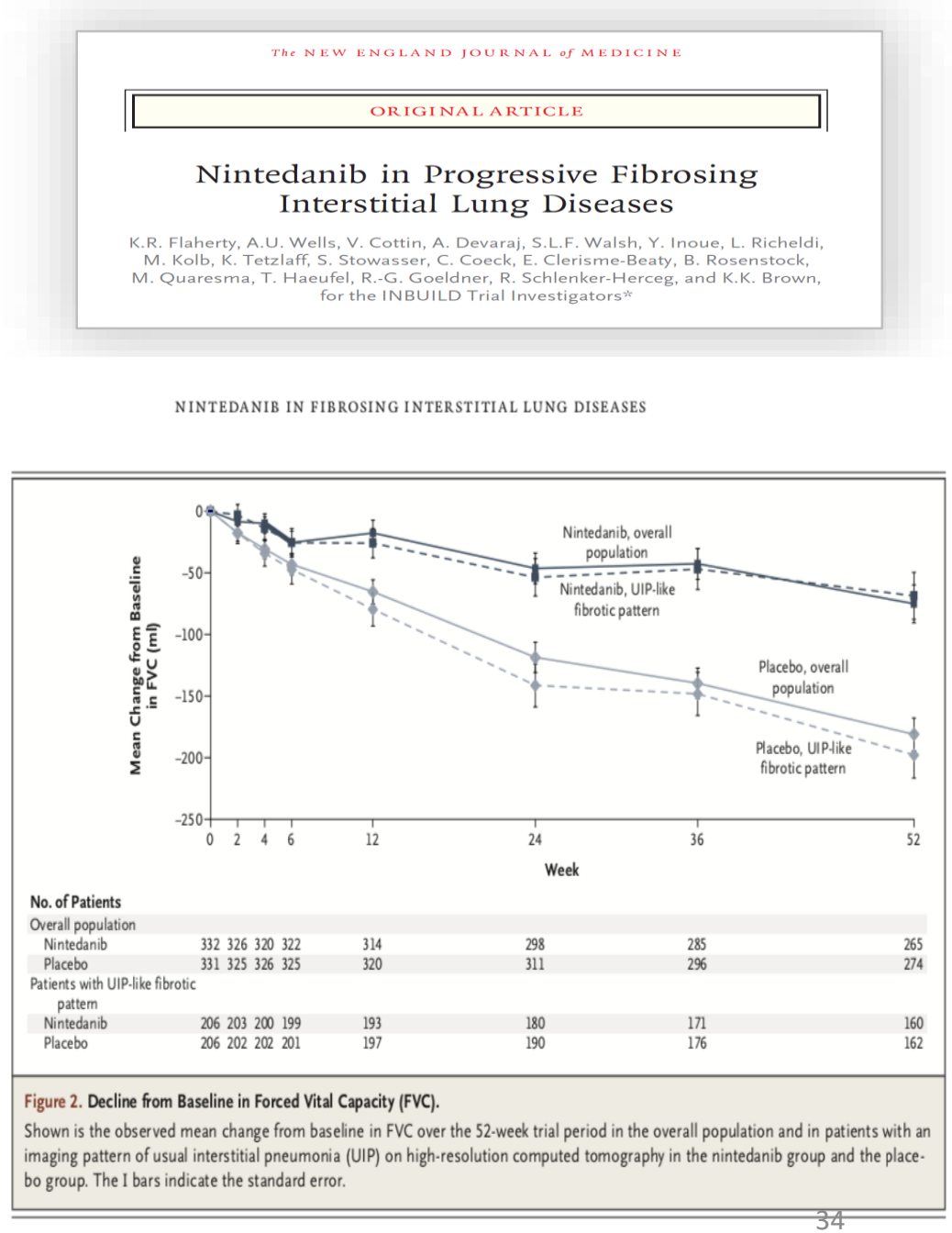
Progresseeruva fibroosiga interstitsiaalne kopsuhaigus (muu kui IPF)

Nintedaniib mõjutas progresseerumist, tehes seda aeglasema FVC langusega ning see toime oli sarnane nii UIP-taolise fibrootilise mustri kui ka teiste HRCT-l fibrootiliste mustritega patsientide puhul

Nintedaniibiga oli seotud madalam ägenemiste risk ja vähenes risk surra ägenemise järel

Muutused tervisega seotud elukvaliteedis ei olnud kahe ravigrupi vahel märkimisväärsed

Kõrvaltoimed olid samad, mis IPFi patsientidel



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

K.R. Flaherty, A.U. Wells, V. Cottin, A. Devaraj, S.L.F. Walsh, Y. Inoue, L. Richeldi, M. Kolb, K. Tetzlaff, S. Stowasser, C. Coeck, E. Clerisme-Beaty, B. Rosenstock, M. Quaresma, T. Haeufel, R.-G. Goeldner, R. Schlenker-Herceg, and K.K. Brown, for the INBUILD Trial Investigators*

NINTEDANIB IN FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES

No. of Patients								
Overall population								
Nintedanib	332	326	320	322	314	298	285	265
Placebo	331	325	326	325	320	311	296	274
Patients with UIP-like fibrotic pattern								
Nintedanib	206	203	200	199	193	180	171	160
Placebo	206	202	202	201	197	190	176	162

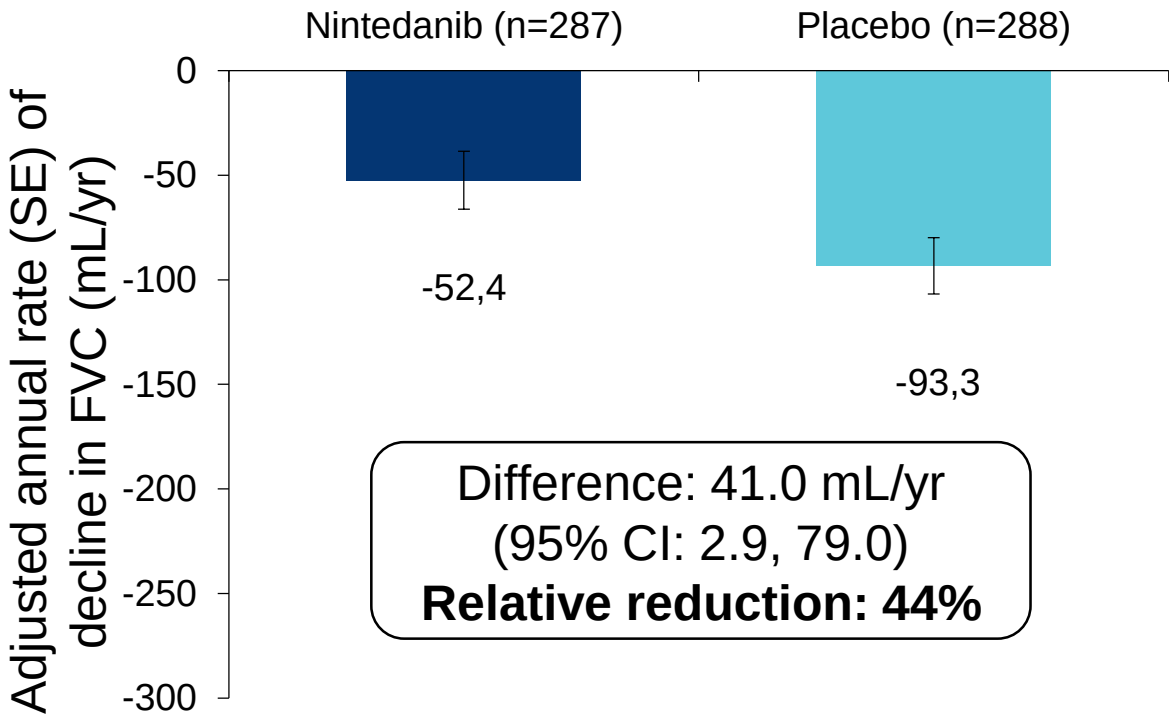
Figure 2. Decline from Baseline in Forced Vital Capacity (FVC).

Shown is the observed mean change from baseline in FVC over the 52-week trial period in the overall population and in patients with an imaging pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) on high-resolution computed tomography in the nintedanib group and the placebo group. The I bars indicate the standard error.

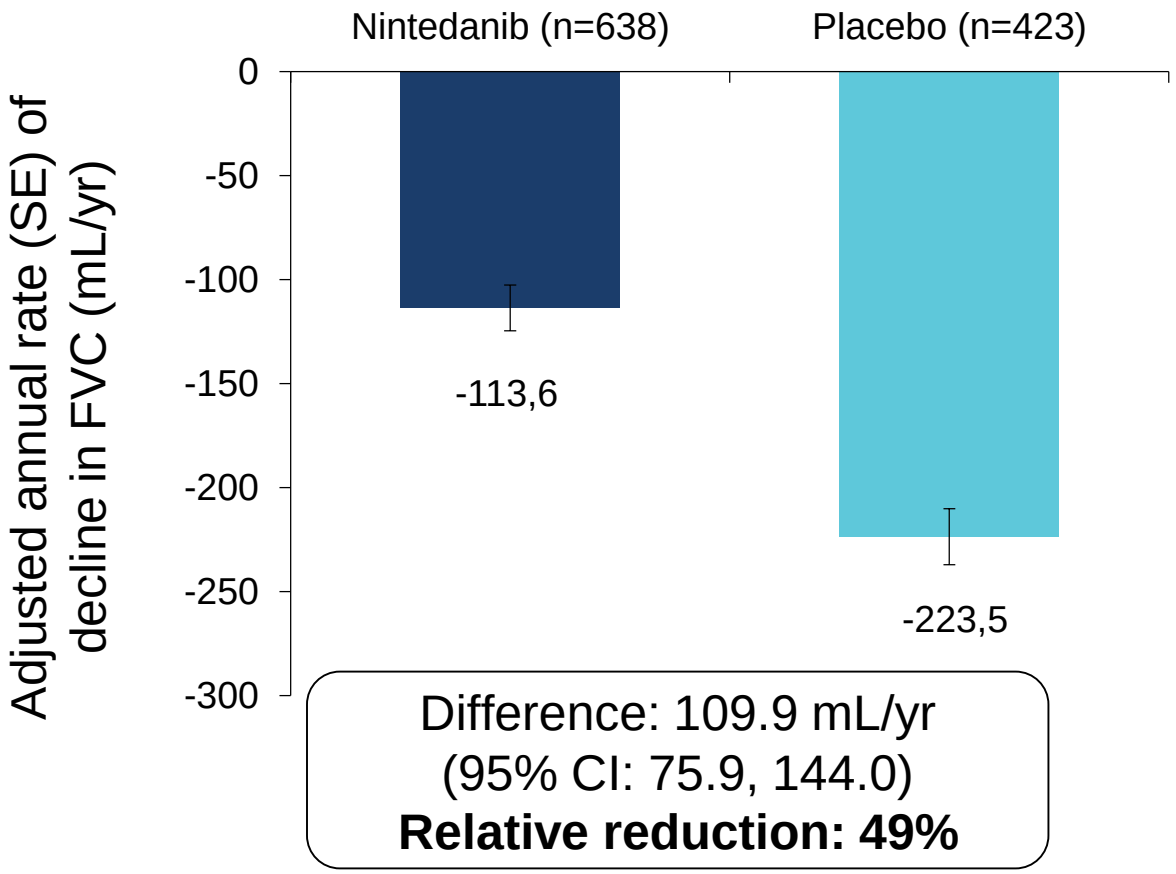
SENSCIS
Aastane FVC langus (mL/aastas)



SENSCIS



INPULSIS (IPF)[1]



1. Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

KOKKUVÕTTEKS



- Astma

Uuenenud ravisoovitused. GINA 2019.a.

Ravi kohe põletikku. Fenotüpiseerimine.

- Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kolmikravi (LAMA+LABA+ICS)

Õige patsiendi valik. Vajadusel ka ravi vähendamine.

- Antifibrootiline ravi

Laienevad ravinäidustused.

SSc. Fibroos üldisemalt?

Tänan!