



AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ



www.asyod.org • www.sbu.edu.tr

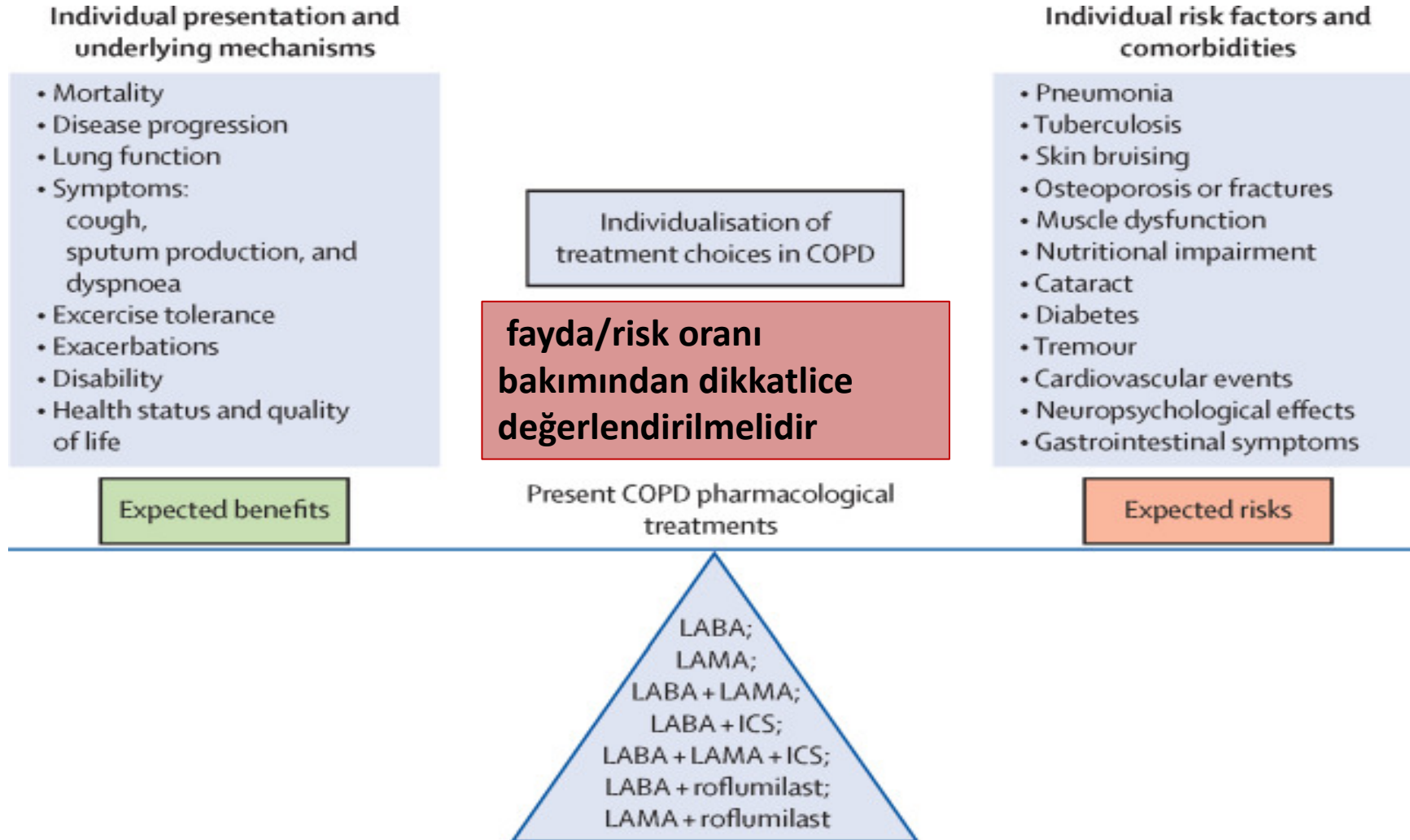
AKCİĞER HASTALIKLARI ve YOĞUN BAKIM GÜNLERİ: 3 Tanı ve Tedavide Son Gelişmeler Sempozyumu

08 Aralık 2018, Cumartesi
Fairmont Quasar, İstanbul

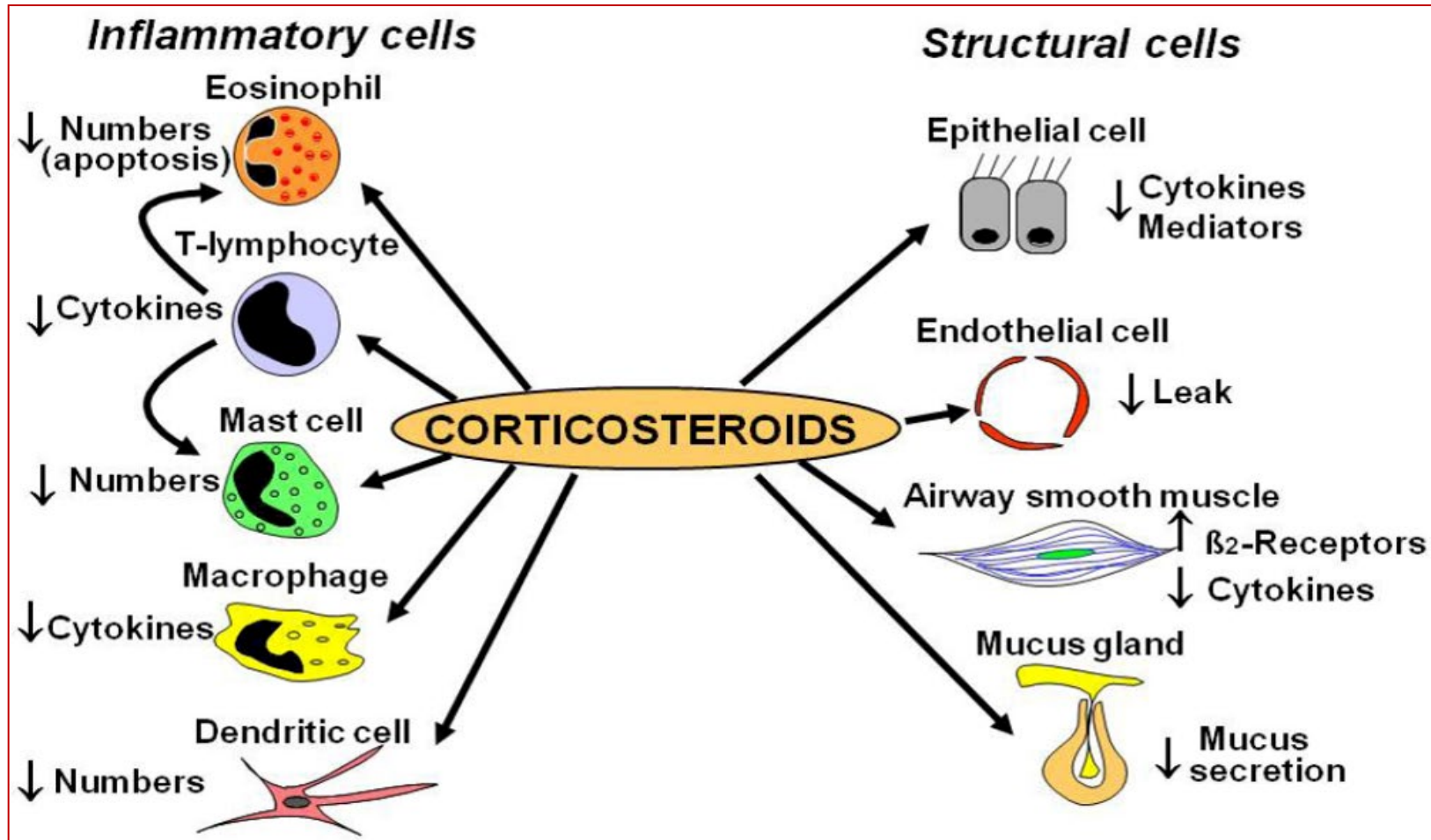
KOAH'da İnhaler Kortikosteroidler

Esra Ertan Yazar

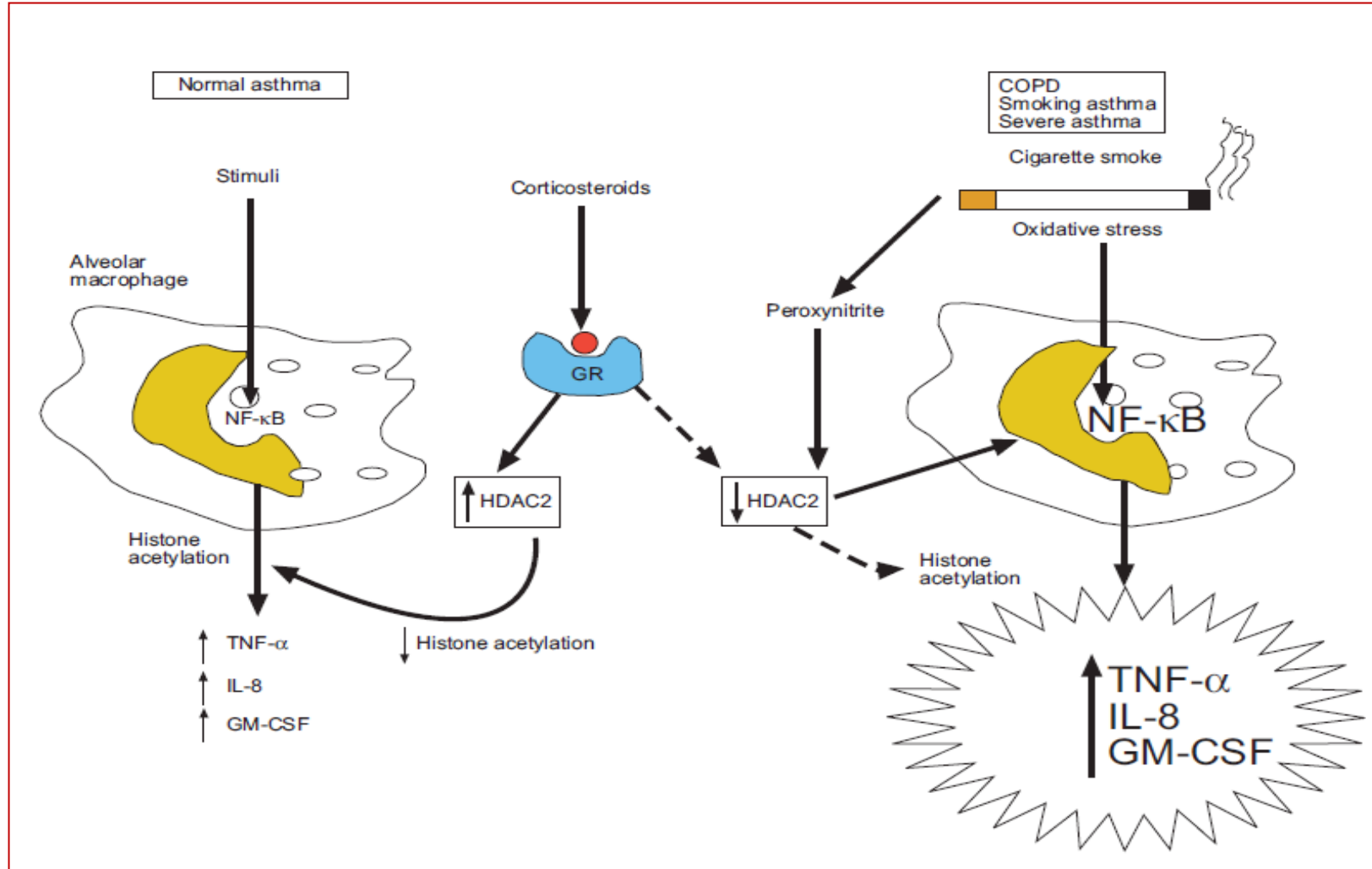
KOAH'da farmakolojik tedavi seçimi



Kortikosteroidlerin Hücresel Düzeyde Etkileri



KOAH'da kortikosteroid direnci



Kortikosteroidlerin gen transkripsiyonu üzerine etkisi

Increased transcription (*trans-activation*)

Annexin 1 (lipocortin-1, phospholipase A₂ inhibitor)
β₂-Adrenergic receptor
Secretory leukoprotease inhibitor
CC10 (phospholipase A₂ inhibitor)
IL-1 receptor antagonist
IL-1 receptor type II (decoy receptor)
IκB-α
GILZ
MKP-1
IL-10 (indirectly)

Decreased transcription (*trans-repression*)

Cytokines
IL-1 to IL-6, IL-9, IL-11 to IL-13, IL-16 to IL-18, TNF-α, GM-CSF, SCF
Chemokines
IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxins
Adhesion molecules
ICAM-1, VCAM-1, E-selectin
Inflammatory enzymes
iNOS, inducible COX-2, cPLA₂
Inflammatory receptors
Tachykinin NK₁ and NK₂ receptors, bradykinin B₂ receptors
Peptides
Endothelin-1

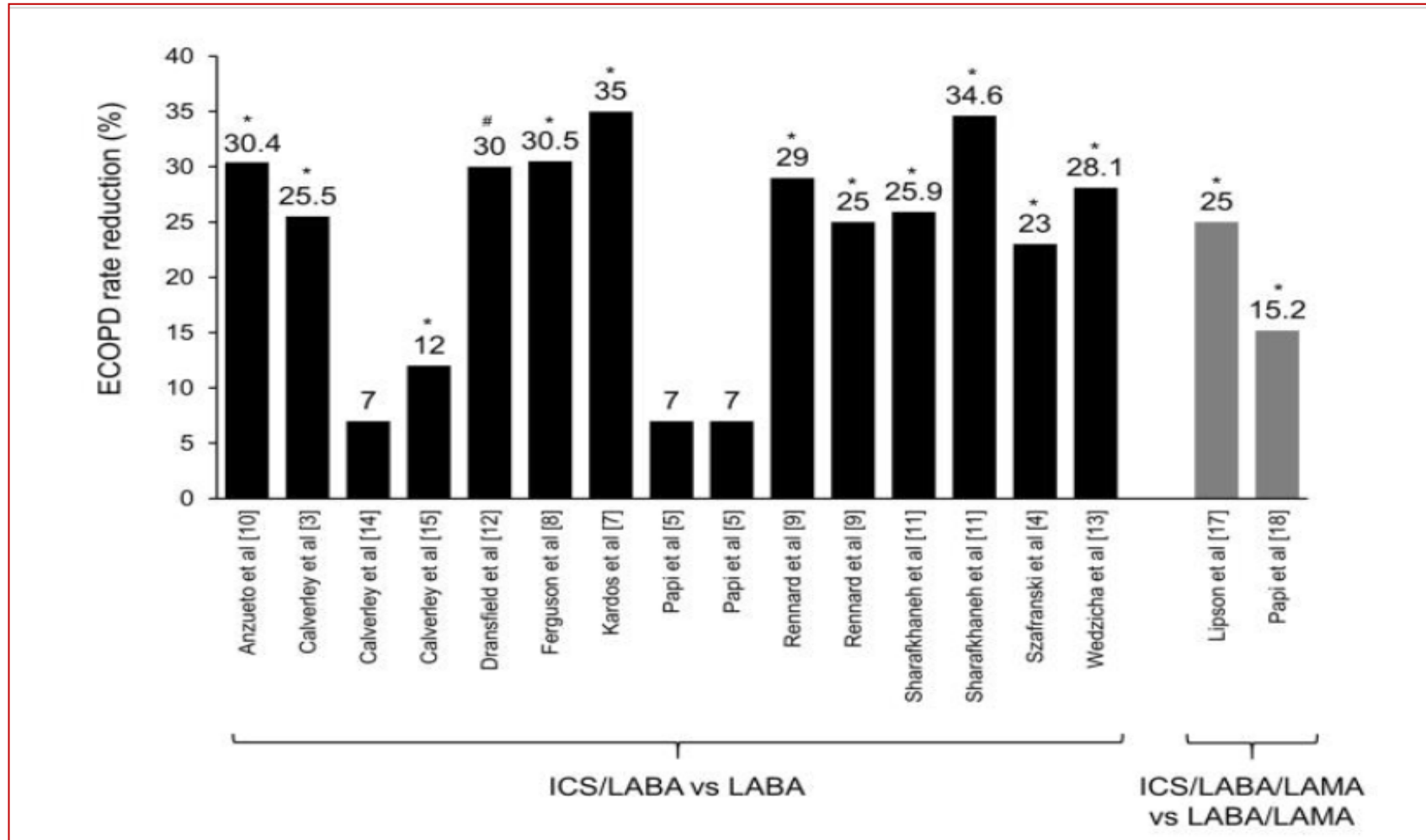
KORTİKOSTEROİDLER

- ❖ Monosit kemotaksisi
 - ❖ Bakterisidal aktiviteyi
 - ❖ IL-1 ve TNF alfa üretimini
 - ❖ T hücre aktivasyonunu
- bozabilirler

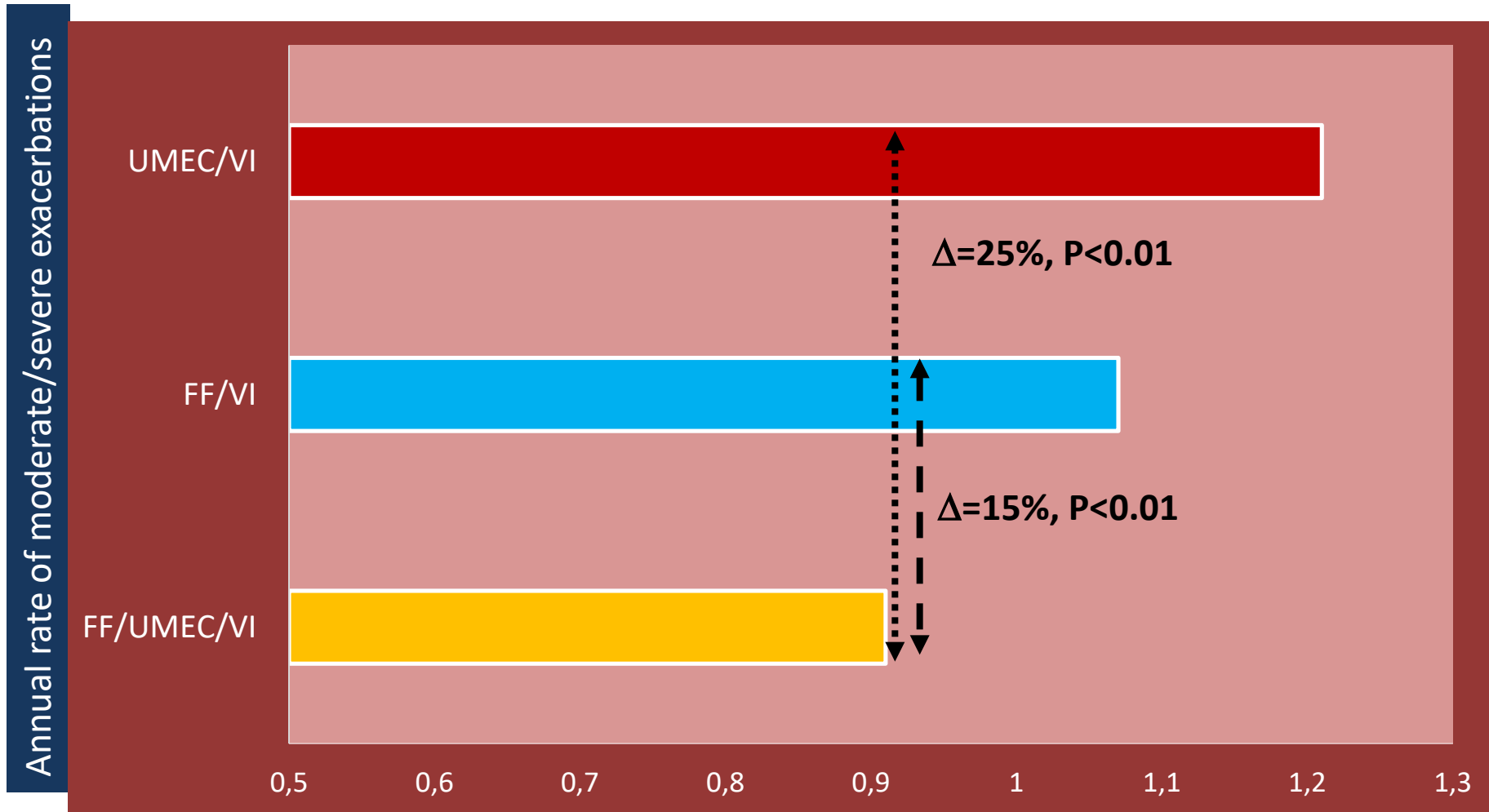
KOAH'da, ICS'li rejimlerin klinik sonuçlar üzerine etkisi

- Alevlenmeler
- Sağ kalım
- Yaşam Kalitesi
- Akciğer fonksiyonları

ICS ve Alevlenmeler



IMPACT: ancak yıllık alevlenme oranını anlamlı düzeyde azalttığını gösterdi



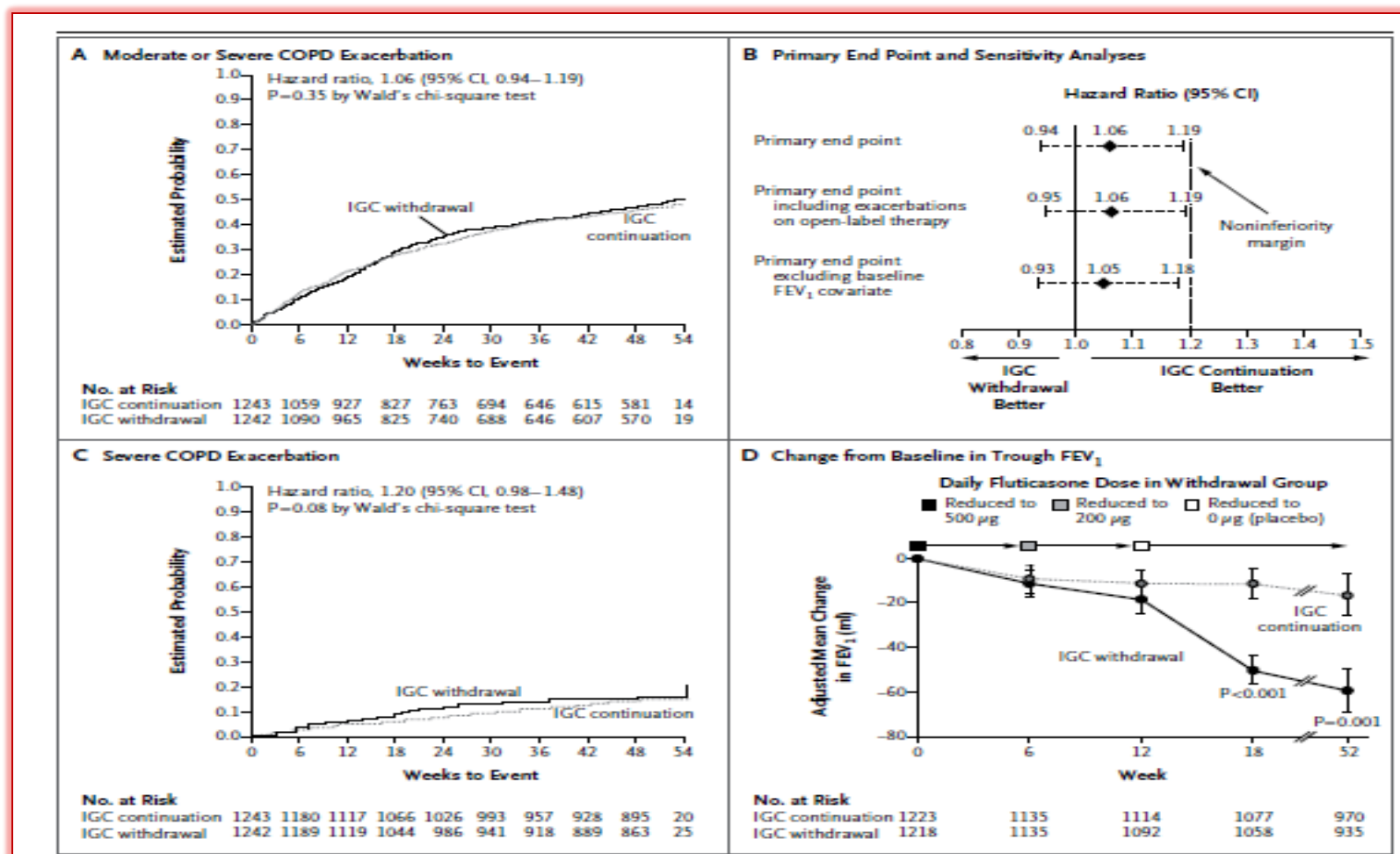
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 2, 2014

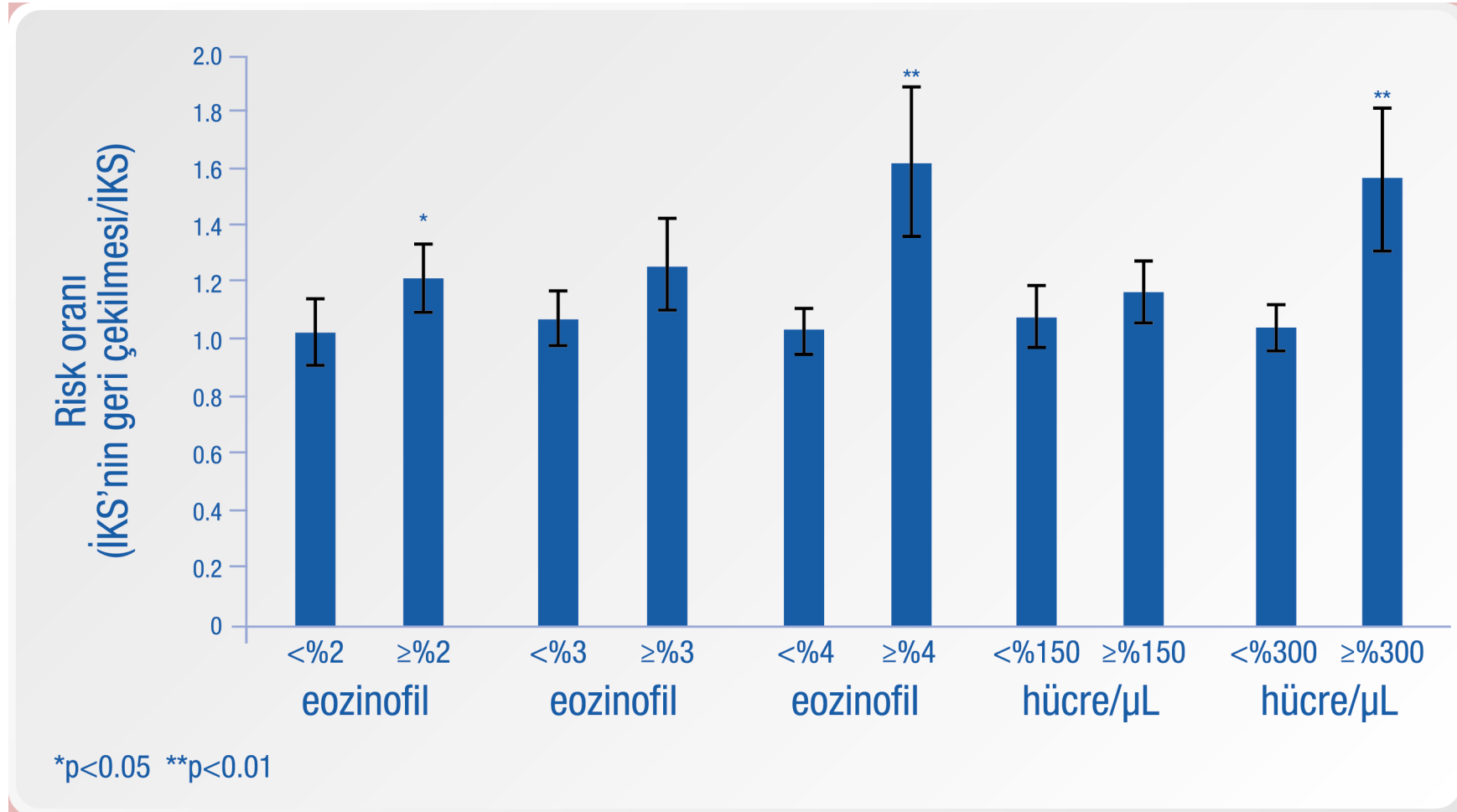
VOL. 371 NO. 14

Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD

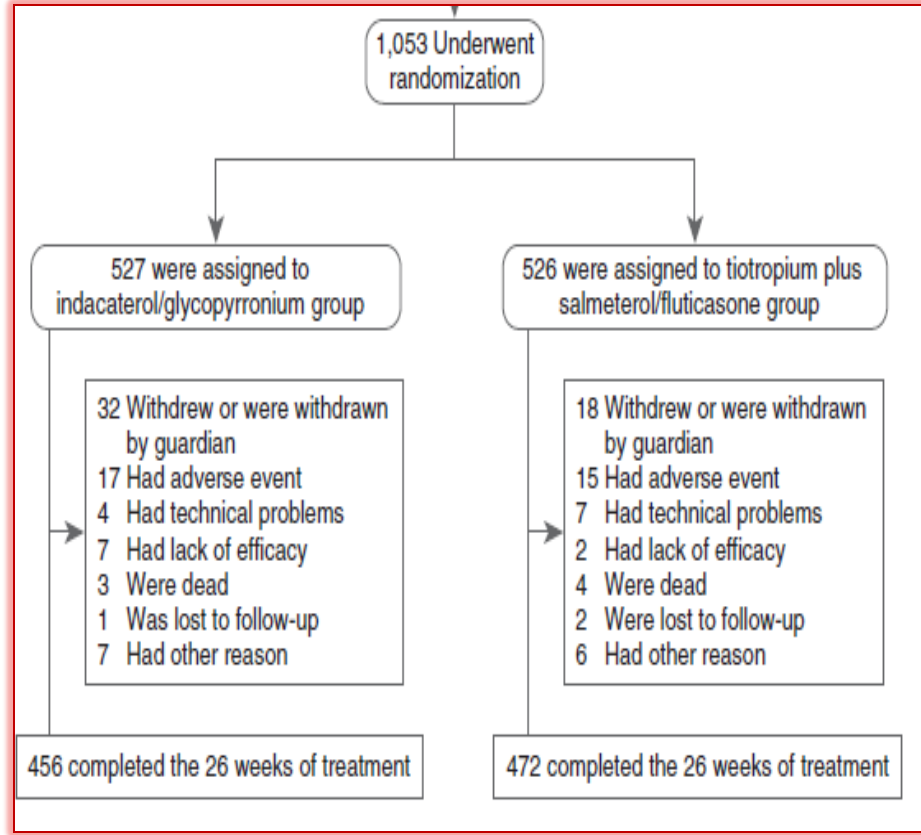


WISDOM Çalışması Post-Hoc Analizi

Eozinofil düzeyi >300 hücre/ μ L olan hastalarda
ICS kesilen kolda alevlenme riski daha yüksek



Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/ Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial

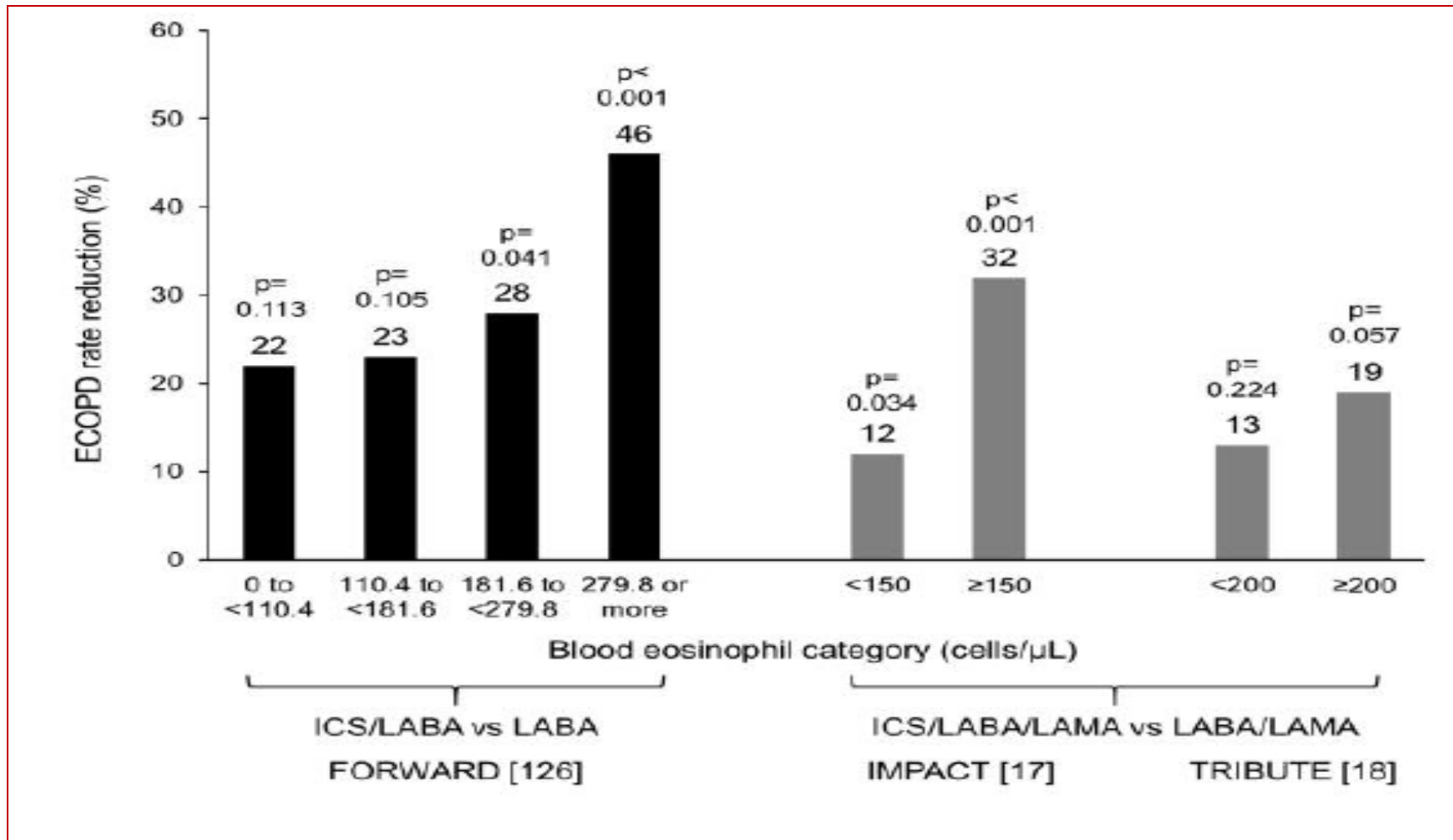


Sık alevlenmeyen KOAH'lılarda ICS'nin direkt kesilerek ind+glyp tedavisine geçilmesi **akciğer fonksiyonlarında küçük bir azalmaya yol açtı (noninferior) alevlenmeler bakımından fark yoktu**

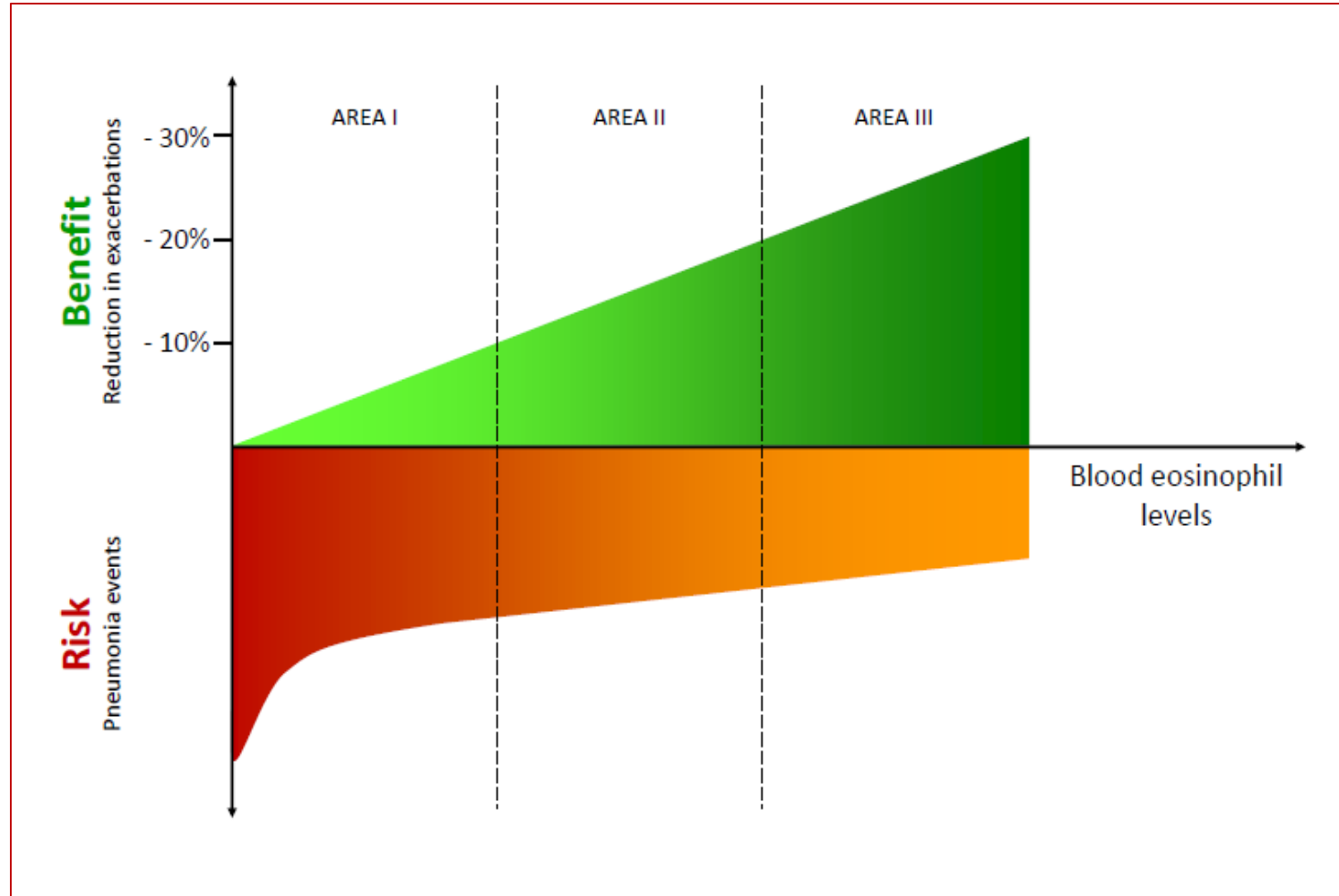
ICS kesilen hastaların %23'ünde (kan eozinofili $\geq 300/\text{mcL}$)

- ort FEV1 69ml daha düşük
- Alevlenmelerde %47 artış

Kan eozinofil düzeyinin ICS'nin alevlenmeler üzerine etkisi ile ilişkisi



Kan eozinofil düzeyi ile ICS'den fayda görme ve pnömoni gelişme riski arasındaki ilişki



Sonuç

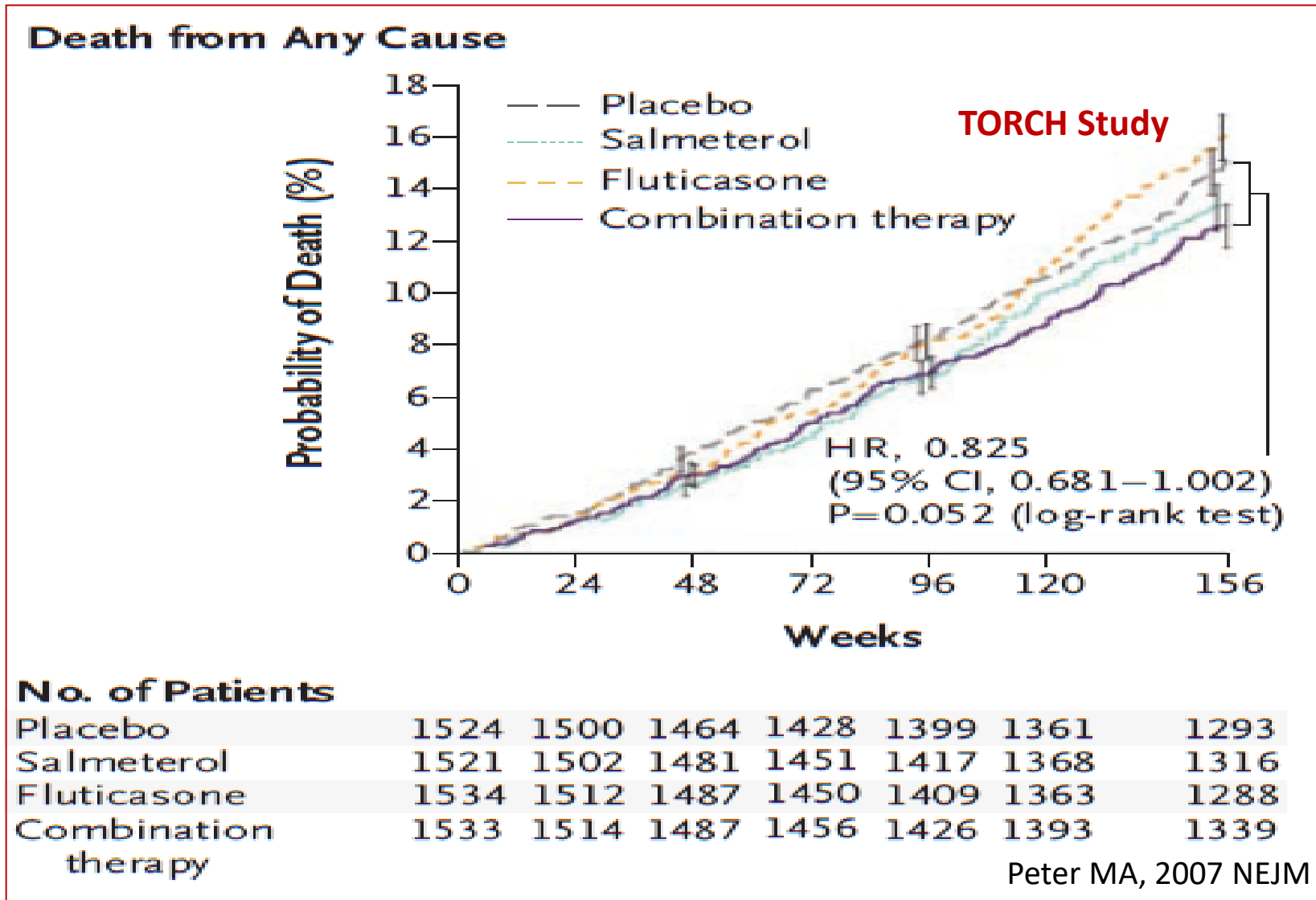
- ❖ Uzun etkili bronkodilatörle tedaviye rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda tedaviye ICS eklemenin gelecek alevlenme riskini azalttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur
- ❖ Özellikle periferik eozinofilinin, ICS yanıtı ön görmede bir belirteç olarak kullanılabileceği konusunda kanıtlar giderek artmaktadır

ICS'lerin sağ kalım üzerine etkisi

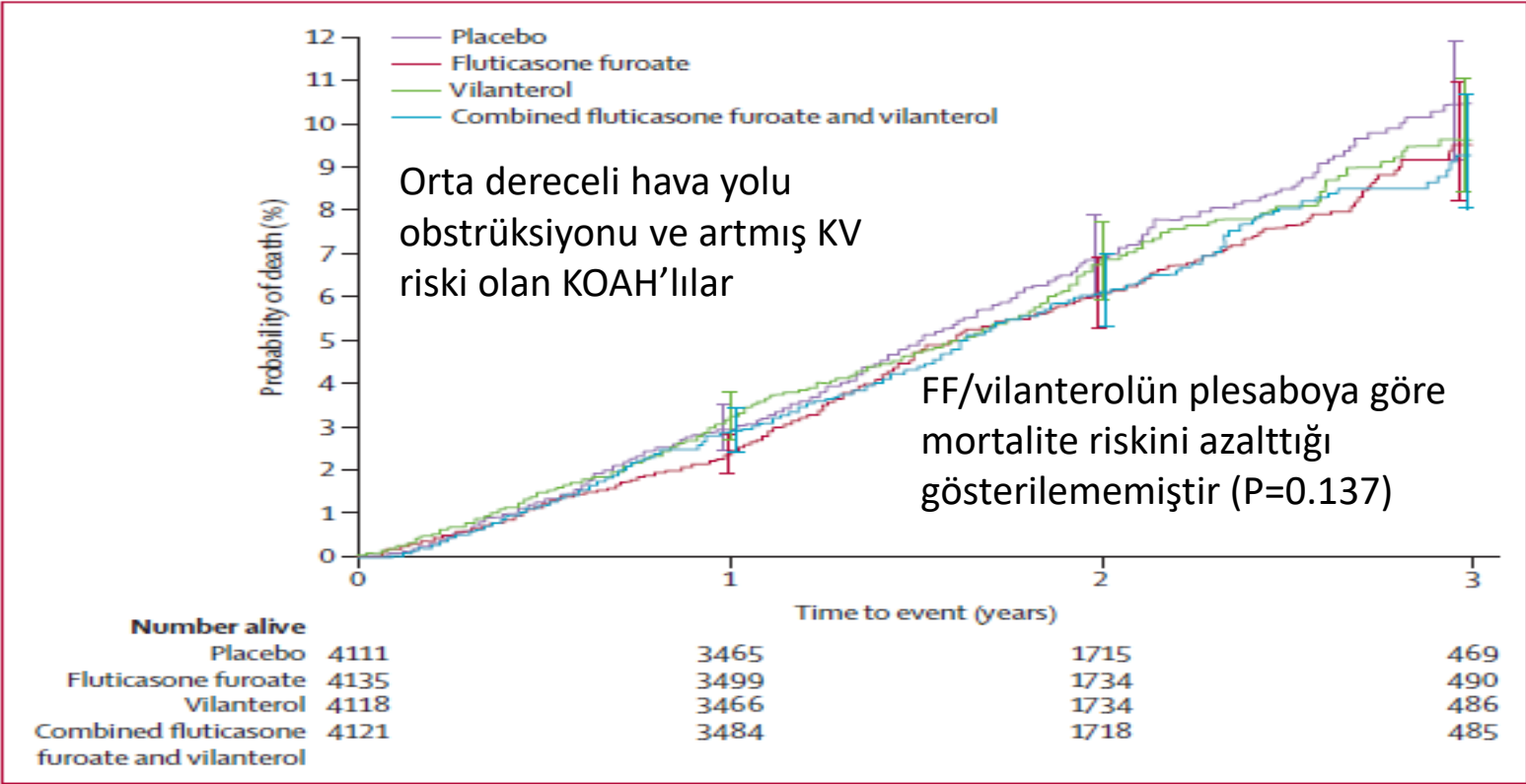
Bu konuyla ilgili mevcut bilgiler 3 farklı kaynaktan sağlanıyor:

1. Primer sonlanım noktası mortalite olan RCTs
2. Sekonder sonlanım noktası ya da güvenlik ölçümü mortalite olan RCTs
3. Gözlemsel alıřmalar

Primer sonlanım noktası mortalite olan RCTs



Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial



Sekonder sonlanım noktası ya da güvenlik analizi mortalite olan RCTs

- **INSPIRE**: ICS/LABA azalmış mortalite oranı ile ilişkili;
SFC % 3/ tio %6; p=0.03
- **IMPACT**: ICS içeren tedaviler daha düşük mortalite ile ilişkili;
triple vs LABA/LAMA HR 0.38-0.88; p=0.01
LABA/ICS vs LABA/LAMA HR 0.40-0.93; P=0.02
- **Post-hoc analiz (TRILOGY, TRINITY ve TRIBUTE)**
ICS içeren rejimler ile ICS içermeyenler arasında fetal olaylar bakımından fark saptanmamış;
triple vs LAMA veya LABA/LAMA HR 0.49-1.06; p=0.09

Gözlemsel ve registry çalışmaları

[COPD](#). 2016 Jun;13(3):293-302. doi: 10.3109/15412555.2015.1044881. Epub 2015 Oct 29.

The Effect on Total Mortality of Adding Inhaled Corticosteroids to Long-Acting Bronchodilators for COPD: A Real Practice Analysis in Italy.

[Di Martino M¹](#), [Agabiti N¹](#), [Cascini S¹](#), [Kirchmayer U¹](#), [Bauleo L¹](#), [Fusco D¹](#), [Belleudi V¹](#), [Pinnarelli L¹](#), [Voci C²](#), [Patomo E³](#), [Pistelli R⁴](#), [Davoli M¹](#); [OUTPUT Study Group](#).

⊕ Author information

Abstract

PURPOSE: Chronic therapy with long-acting bronchodilators (LB) is recommended to treat moderate-to-severe COPD. Although the benefits of adding inhaled corticosteroid (ICS) to LB are still unclear, patients who experience repeated exacerbations are suggested to add ICS to their LB treatment. The objective of this study is to analyze whether adding ICS to LB therapy reduces mortality.

METHODS: We identified a cohort of patients discharged from hospital with COPD diagnosis between 2006 and 2009. The first prescription for LB or ICS following discharge was defined as the index prescription. Only new users were included (no use of any study drug in the 6 months before treatment). A 4-day time window was used to classify patients into "LB alone" or "LB plus ICS" initiators. We used propensity score to balance the study groups. Sensitivity analyses were performed in patients with recent out-of-hospital exacerbations.

RESULTS: Among the 18615 adults enrolled, 12207 initiated "LB plus ICS" therapy and 6408 "LB alone." Crude mortality rates were 110 and 143 cases per 1000 person-years in the "LB plus ICS" and "LB alone" groups, respectively. The adjusted hazard ratio (HR) was 0.83 (95% CI: 0.72-0.97; p-value: 0.024). When analyzing patients with recent out-of-hospital exacerbations, the benefit of the combination therapy was more pronounced, HR = 0.63 (95% CI: 0.44-0.90; p-value: 0.012).

DISCUSSION: Our findings showed a beneficial effect on mortality of adding inhaled corticosteroids to long-acting bronchodilators. The advantage was much more pronounced in patients with frequent exacerbations.

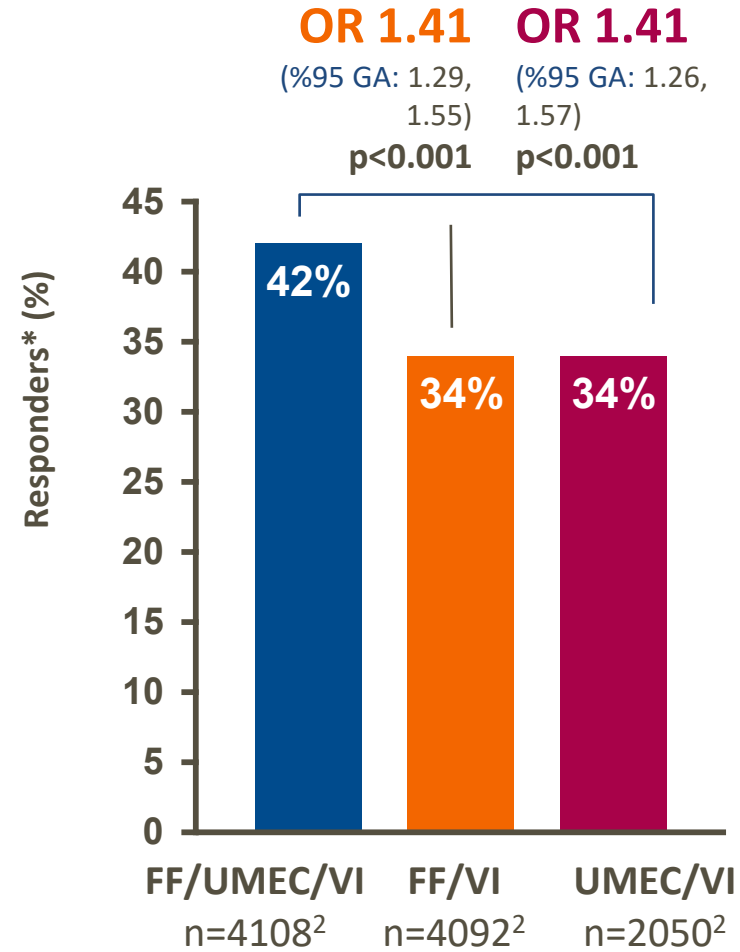
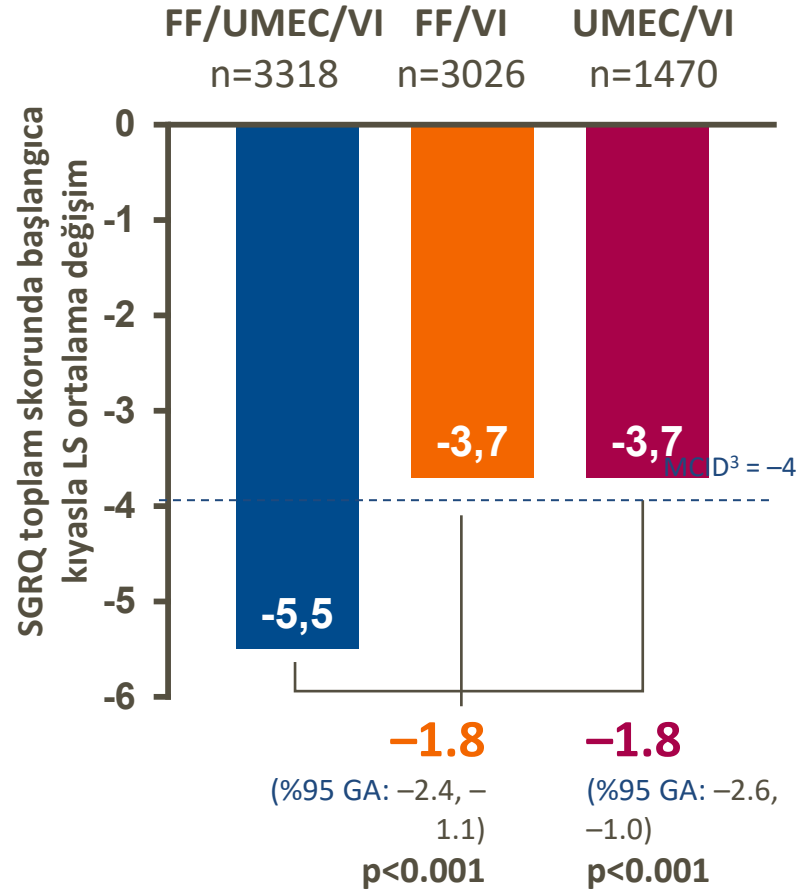
Sonuç

- ❖ Bugüne kadar yapılmış olan primer sonlanım noktası mortalite olan RCTs lar LABD tedaviye ICS eklemenin sağkalımda iyileşme sağladığını gösteremedi
- ❖ Güvenlik analizi veya sekonder sonlanım noktası mortalite olan çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar, özellikle **sık alevlenme geçiren, ağır hava akımı kısıtlaması, astım öyküsü veya birlikteliği** olan KOAH hastalarında sağ kalım avantajı sağlayabileceğine işaret etmektedir

ICS ve Yaşam Kalitesi

- Çok sayıda çalışma ICS'li rejimlerin yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir
- Ancak çalışmalarda yaşam kalitesi SGRQ ile değerlendirildiğinde bu iyileşme 1.5-2.5 ünite arasındadır ve bu değerler minimal klinik anlamlı farkın altında kalmıştır

IMPACT çalışmasında triple tedavi ile yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme



Sonuç

- ❖ ICS'nin HRQoL üzerindeki etkileri hastalar arasında önemli ölçüde değişmektedir
- ❖ KOAH'ta HRQoL cevabının belirleyicilerini tanımlamak ve onaylamak (valide etmek) bir sorun olmaya devam etmektedir

ICS ve Akciğer Fonksiyonları

- 6-12 ayda sonlanan çalışmalarda BD tedaviye ICS eklenmesi FEV₁'de 30-90ml iyileşme sağlamıştır
- Primer sonlanım noktası FEV₁ kaybı olan ve hastaların 3 yıl süreyle takip edildiği RCT, ICS monoterapinin FEV₁ kaybı üzerine etkisini göstermede başarısız oldu

ICS ve Akciğer Fonksiyonları

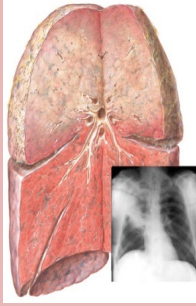
- Üç yıllık çalışmaların meta analizleri de bu konuda çelişkili sonuçlar vermektedir
- ISOLDE post-hoc analizi, **ICS'lerin daha yüksek eozinofili olan hastalarda, FEV₁ kaybını azaltma üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir**

Sonuç

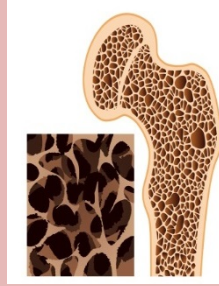
- ❖ ICS'lerin akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri, KOAH hastaları arasında değişken ve miktar olarak da küçüktür
- ❖ **İleri yaş, aktif sigara içimi, daha şiddetli hava akımı kısıtlaması ve daha düşük VKİ** olan hastalar daha az fayda gözlenmiştir

KOAH'da ICS Kullanımıyla İlişkili Riskler

ICS-temelli tedavi ajanları, hastalarda yan etki riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir



Pnömoni



Osteoporoz ve
Kemik kırıkları



Diyabet
başlangıcı ve
ilerlemesi

- Orofaringeal kandidiazis
- Mikobakteriyal infeksiyonlar
- Katarakt, glokom
- Kolay morarma

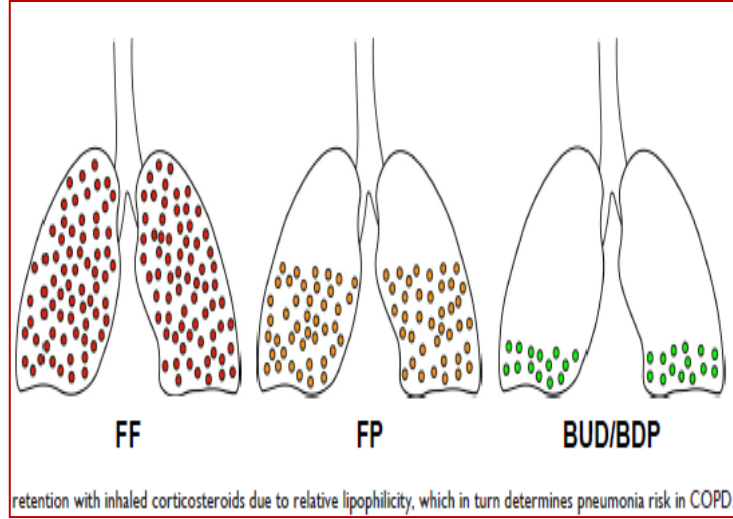
Referanslar:

1. Barnes P.J. Inhaled Corticosteroids in COPD: A Controversy. Respiration 2010; 80: 89–95.
2. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. Eur Respir J 2009; 34: 13–16.
3. Cates C. Inhaled corticosteroids in COPD: quantifying risks and benefits. Thorax 2013; 68: 499-500.
4. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD Prim Care Respir J 2013; 22(1): 92-100.
5. Suissa S, Kezouh A, Ernst E. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med 2010; 123: 1001-1006.

ICS'ye bağlı pnömoni gelişimi için risk faktörleri

- Aktif sigara içenler
- ≥ 55 yaş
- Düşük BMI
- Sık alevlenme ve pnömoni öyküsü
- Ağır hava akımı kısıtlaması
- Düşük kan eozinofili ($\leq 2\%$)

ICS ilişkili pnömoni riski



ICS lere bağlı pnömoni insidansı/riskindeki farklılıklar

- ❖ Çalışma dizaynlarının
 - ❖ Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun
 - ❖ Kullanılan ICS dozunun
 - ❖ Kullanılan ICS molekülünün
- farklı olmasından kaynaklanabilir**

- ❖ Budesonide için pnömoni riski daha düşük görünmekle beraber budesonide çalışmaları daha kısa süreli ve bu nedenle daha az duyarlı
- ❖ Öte yandan Cochrane derlemede yatış gerektiren ciddi pnömoni riski hem budesonid hem de flutikazon ile ilişkili bulunmuş
- ❖ ICS ile ilişkili pnömoni mortaliteyi arttırıyor mu bu hala açık değil

▶ INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT

≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 leading to hospitalization

Group C

LAMA

Group D LAMA or
LAMA + LABA* or
ICS + LABA**
*Consider if highly symptomatic (e.g. CAT > 20)
**Consider if eos ≥ 300

0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospital admission)

Group A

A Bronchodilator

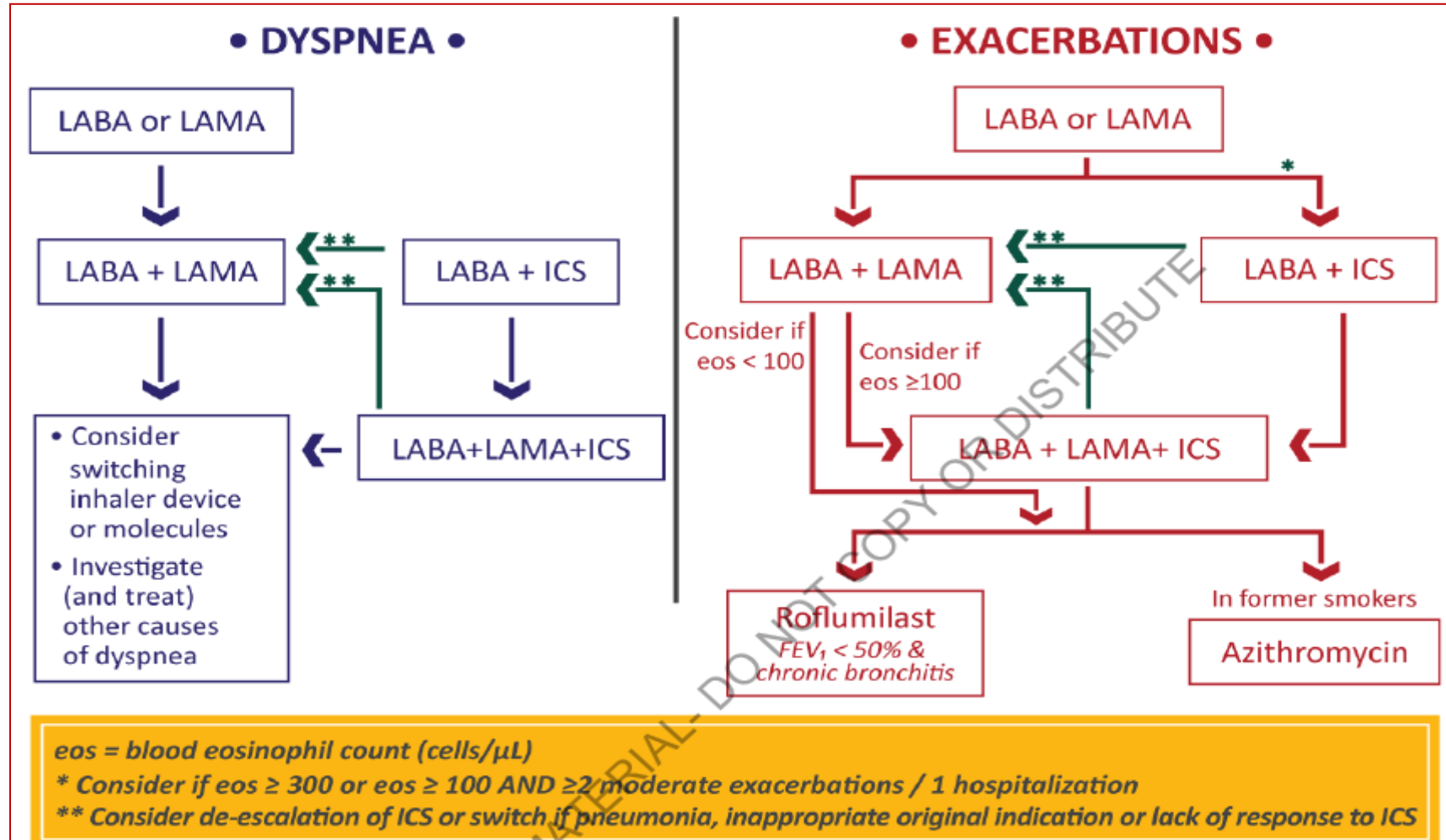
Group B

A Long Acting Bronchodilator (LABA or LAMA)

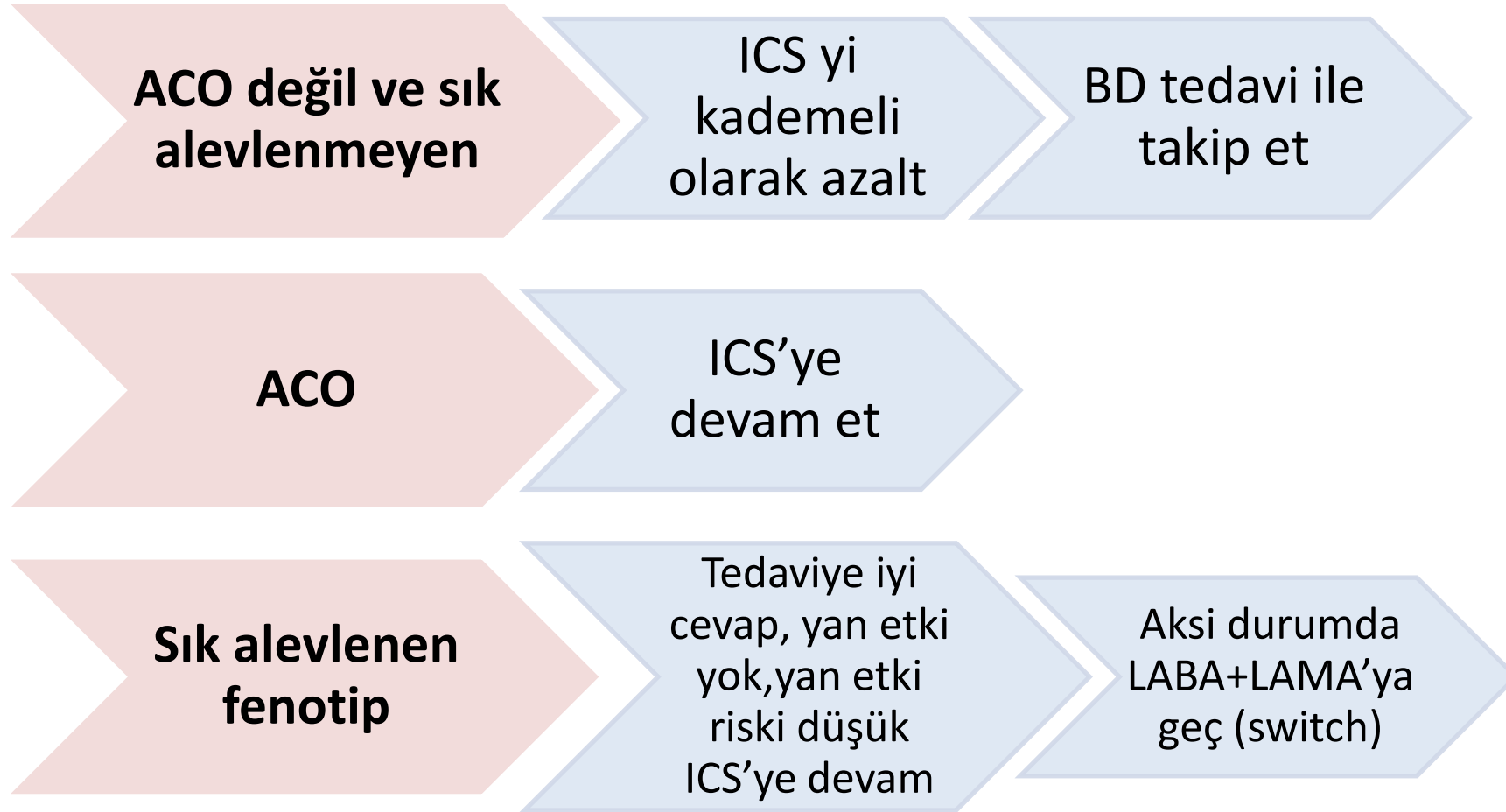
mMRC 0-1 CAT < 10

mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT



Stabil KOAH: Takipte ICS'ye devam mı? tamam mı?



ICS Tedavisi Başlamayı Düşündüren Faktörler

Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe?

Alvar Agusti, Leonardo M Fabbri, Dave Singh, Jørgen Vestbo, Bartolome Celli, Frits ME Franssen, Klaus F. Rabe, Alberto Papi

European Respiratory Journal 2018; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018

GÜÇLÜ DESTEK	KULLANMAYI DEĞERLENDİR	KULLANMAKTAN KAÇIN
Yatış gerektiren alevlenme öyküsü		Tekrarlayan pnömoni
≥ 2 orta alevlenme	1 orta alevlenme	
Kan eozinofi sayı >300	Kan eozinofil sayısı 100-300	Kan eozinofil sayısı <100
Astım öyküsü veya birlikteliği		Mikobakteriyal infeksiyon öyküsü



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS