

**Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda
İnhale Kortikosteroid İçeren Rejimlerin
Farmakolojik Tedavideki Önemi**

**Esra Ertan Yazar
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD**

Stabil KOAH'da Tedavinin Hedefleri



**Semptomların
Azaltılması**

Semptomları azaltmak

Egzersiz toleransını arttırmak

Sağlık durumunu iyileştirmek



**Riskin
Azaltılması**

Alevlenmeleri azaltmak

Hastalığın progresyonunu önlemek

Mortaliteyi azaltmak

GOLD

KOAH'da Farmakolojik Tedavi Seçimi

Bireysel Prezantasyon ve Altta Yatan Mekanizmalar

- Mortalite
- Hastalığın Gidişi
- Akciğer Fonksiyonları
- Semptomlar
 - ✓ Öksürük
 - ✓ Balgam
 - ✓ Dispne
- Egzersiz Toleransı
- Alevlenmeler
- Morbidite
- Sağlık Durumu ve Yaşam Kalitesi

KOAH'ta Bireyselleştirilmiş Tedavi Seçimleri

Her bir hasta için ICS nin tedaviye eklenmesi ya da tedaviden geri çekilmesi fayda/risk oranı bakımından değerlendirilmelidir

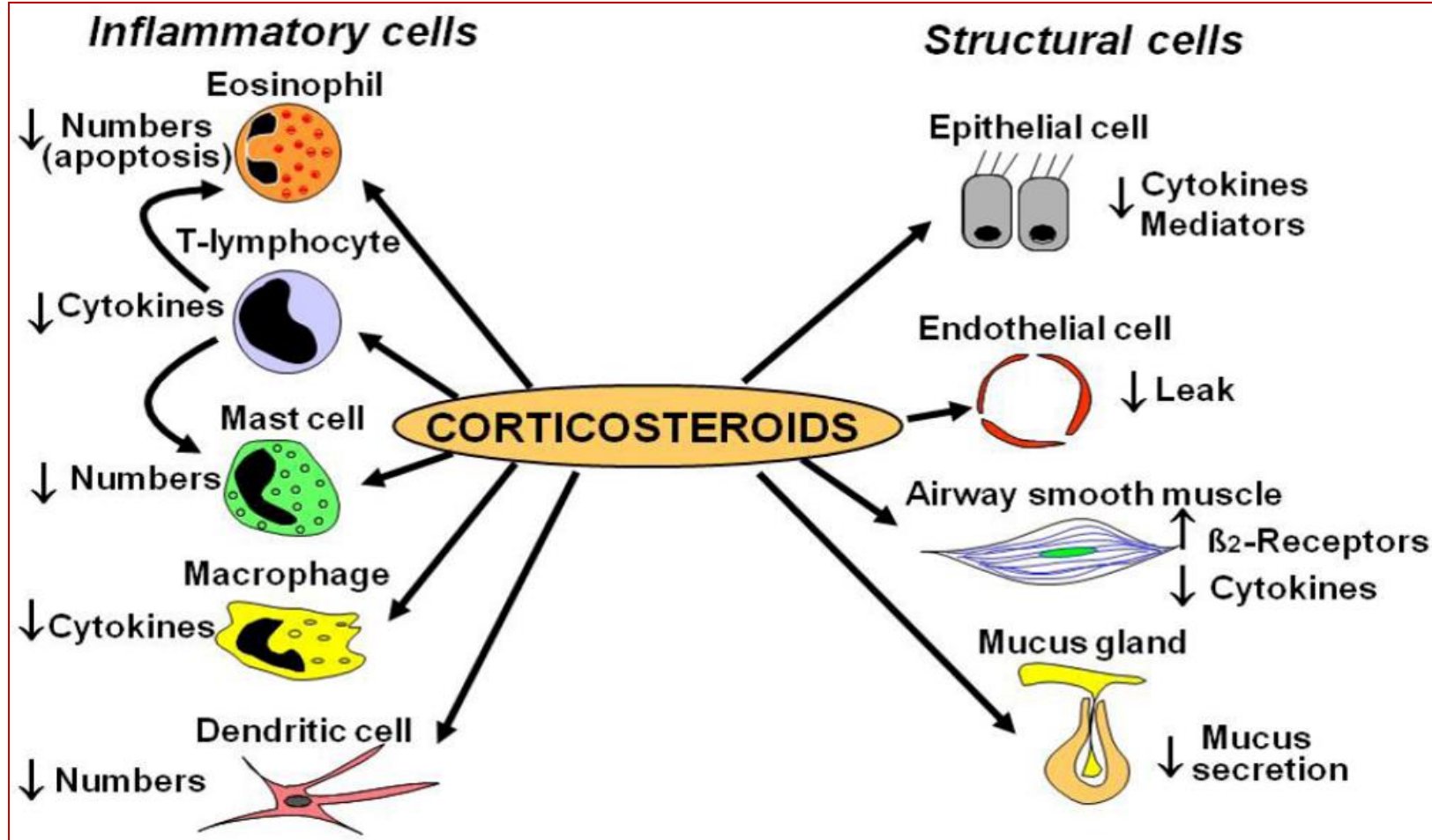
Kişisel Risk Faktörleri ve Komorbiditeler

- Pnömoni
- Tüberküloz
- Morarma
- Osteoporoz veya Kırıklar
- Kas Disfonksiyonu
- Beslenme Bozukluğu
- Katarakt
- Diyabet
- Tremor
- Kardiyovasküler Olaylar
- Nöropsikiyatrik Durumlar
- GİS Semptomları

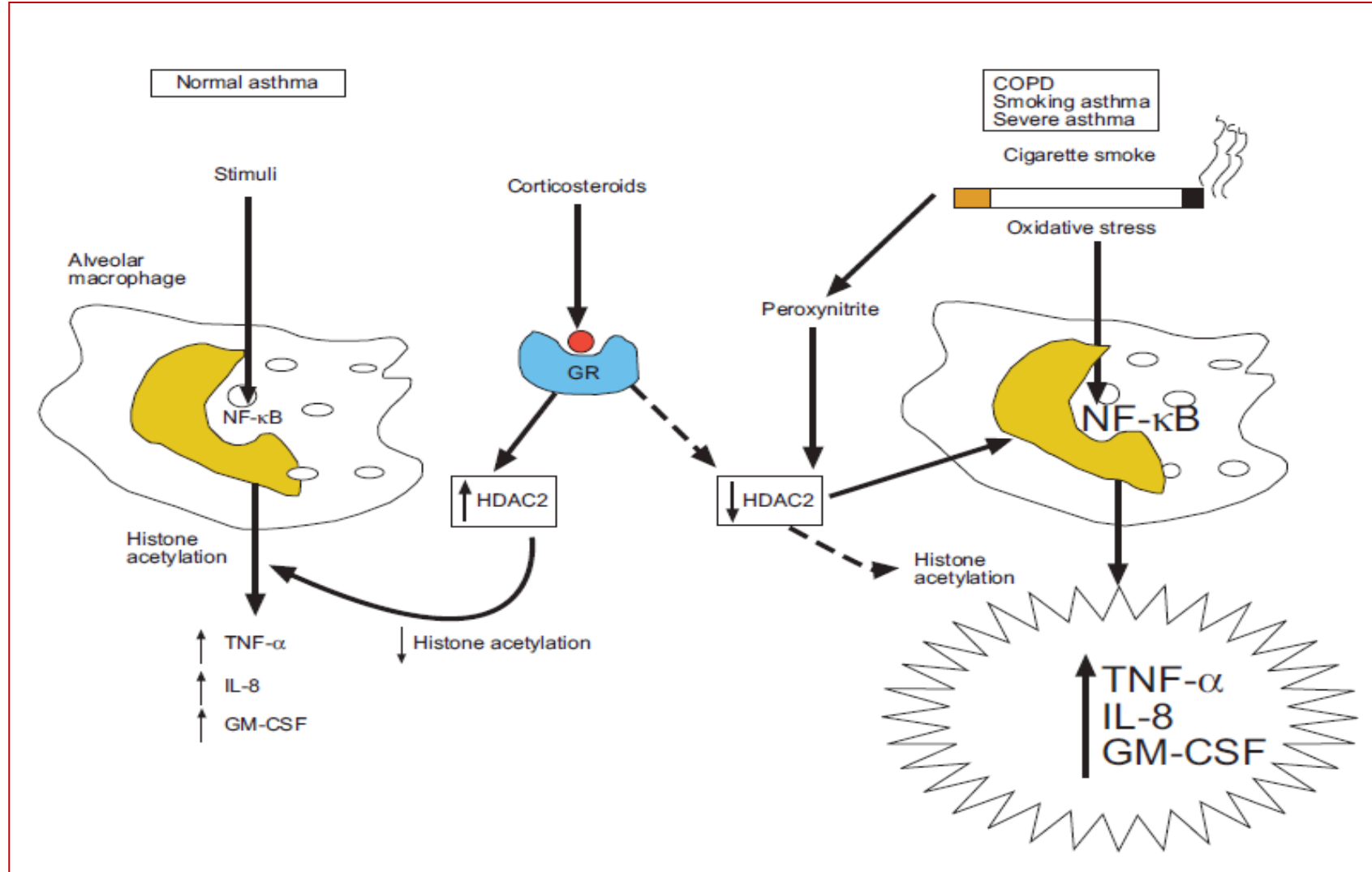
LABA;
LAMA;
LABA + LAMA;
LABA + ICS;
LABA + LAMA + ICS;
LABA + roflumilast;
LAMA + roflumilast

GOLD

Kortikosteroidlerin Hücresel Düzeyde Etkileri



KOAH'ta Kortikosteroid Direnci



İnhale Kortikosteroidlere Duyarlı (Naive) Hastalar

Eozinofilik inflamasyon?

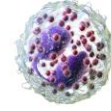
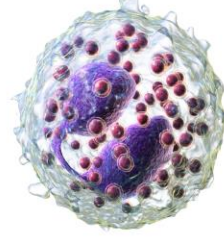
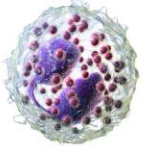
Sık alevlenme?

Hızlı yıllık FEV1 kaybı?

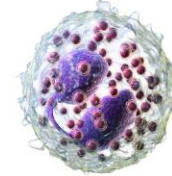
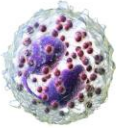


Eozinofil sayısı

breQUAL
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT



Alevlenmelerin önlenmesinde
İKS tedavisinden fayda görebilecek
hastaları belirlemede yararlı olabilir.





Kan eozinofil seviyesi;
>150 hücre/ μ L KOAH hastalarında,



Eozinofilik
alevlenme
görülme sıklığı



9 kat
daha fazladır.

1 yıl süreli, 127 KOAH hastası üzerinde yapılmış, prospektif, gözlemsel kohort çalışması olan AERIS çalışmasının verileriyle yapılan analiz çalışmasında KOAH'ta eozinofilik inflamasyonun alevlenmeler ve enfeksiyonlarla olan ilişkisi araştırılmıştır.



Alevlenmeler sırasında

BREQUAL
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT



*Kandaki eozinofil seviyesi.

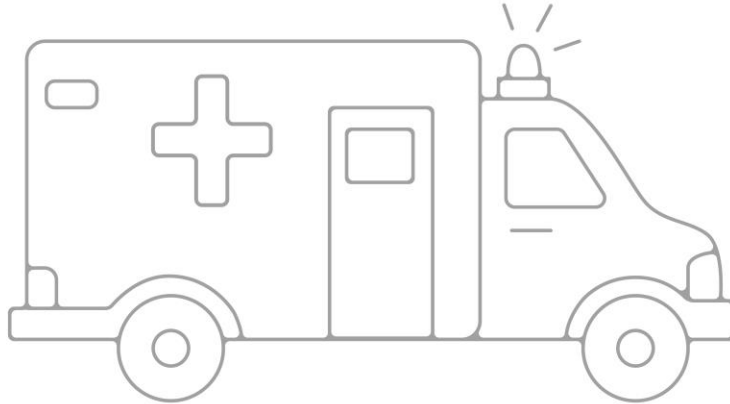
Referans: 1) Kim VL et al. Eur Respir J. 2017 Oct 12;50(4). pii:1700853. 2) Jeong H. Yun et al. J Allergy Clin Immunol. 2018 June ; 141(6): 2037-2047.e10.



Eozinofil sayısı* ≥ 300 hücre/ μ L olan hastalarda **hospitalizasyon**;

bREQUAL
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT

90 GÜN
İÇİNDE



%35

**daha
yüksektir.**

*Kandaki eozinofil sayısı.

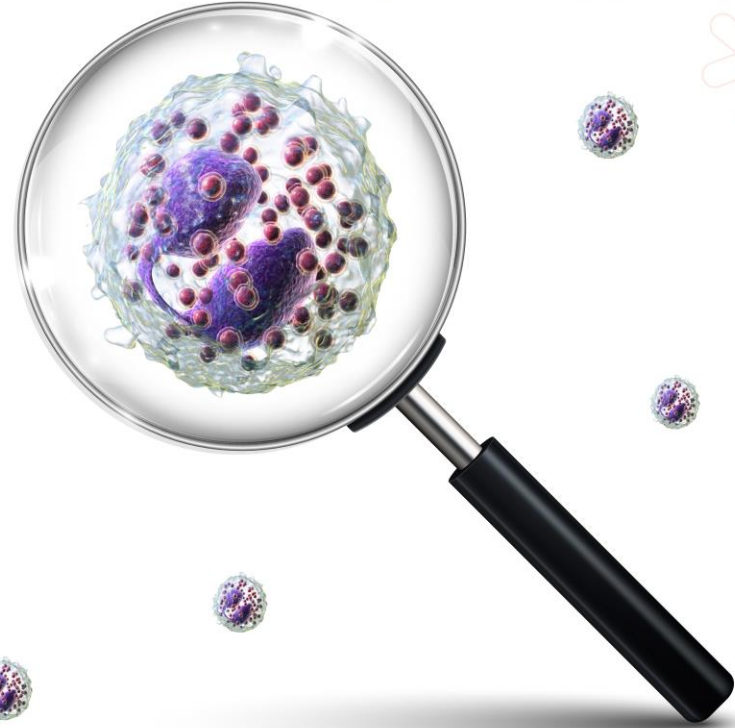
Referans: Matthew J Hegewald et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Oct 23;15:2629-2641.



Stabil **KOAH** hastalarının yaklaşık

brequal
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT

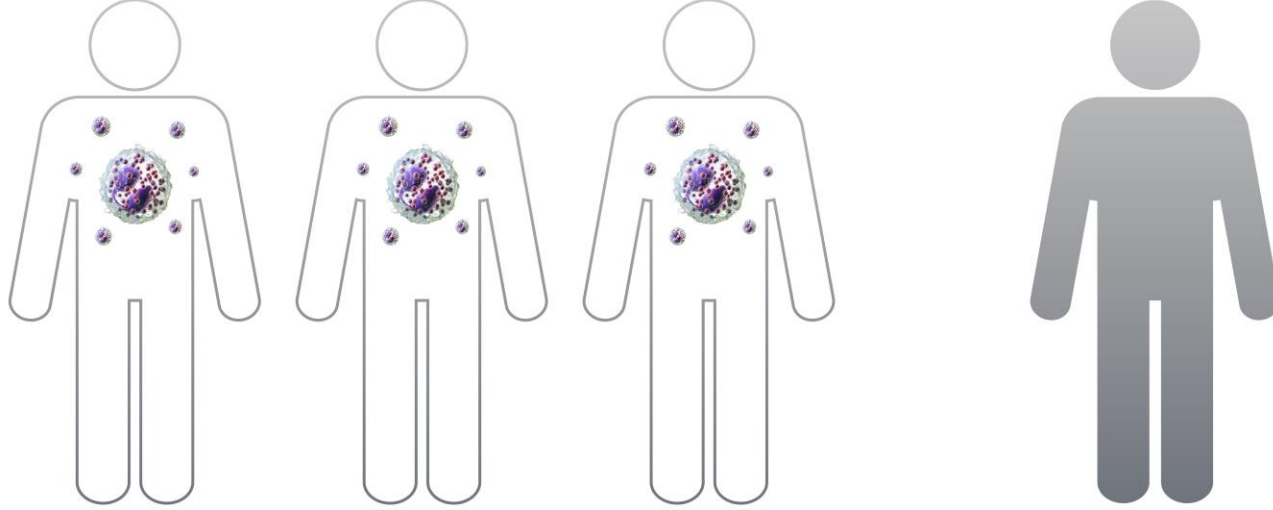
3' te **1'** inde
eozinofilik inflamasyon
görölmektedir.





KOAH'lı hastaların **%75**'inde

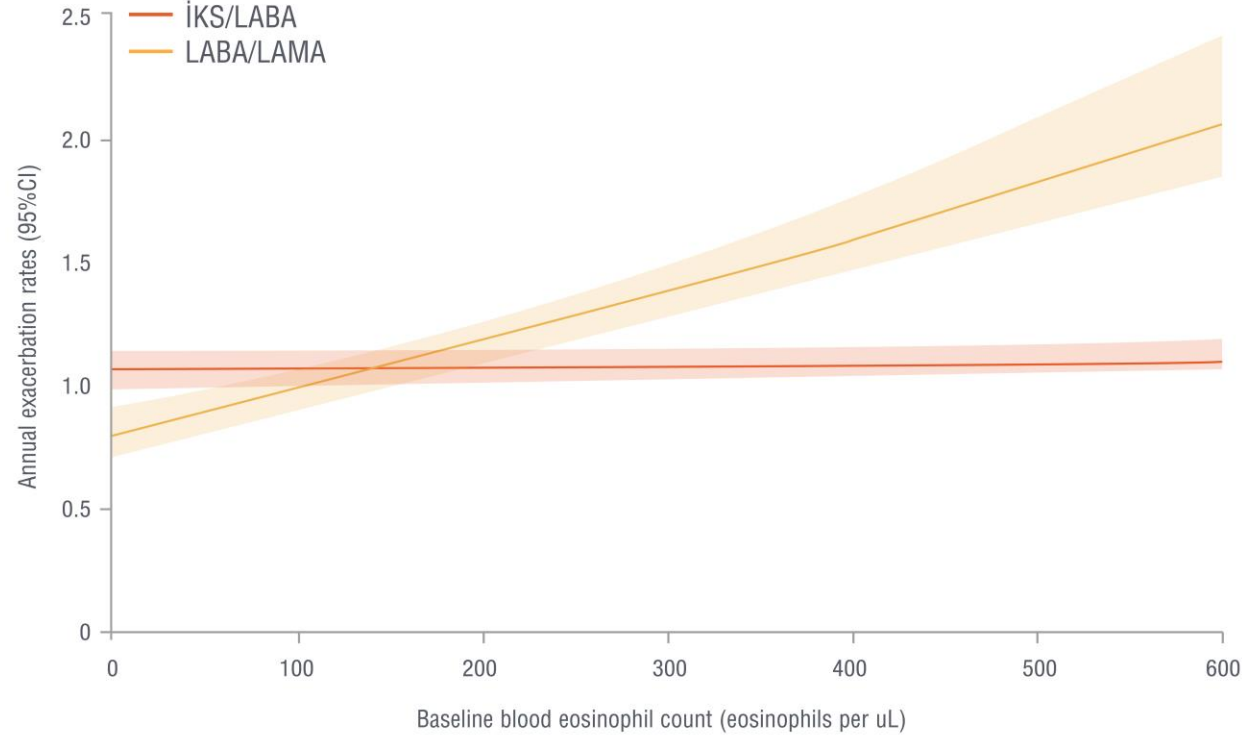
BREQUAL
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT



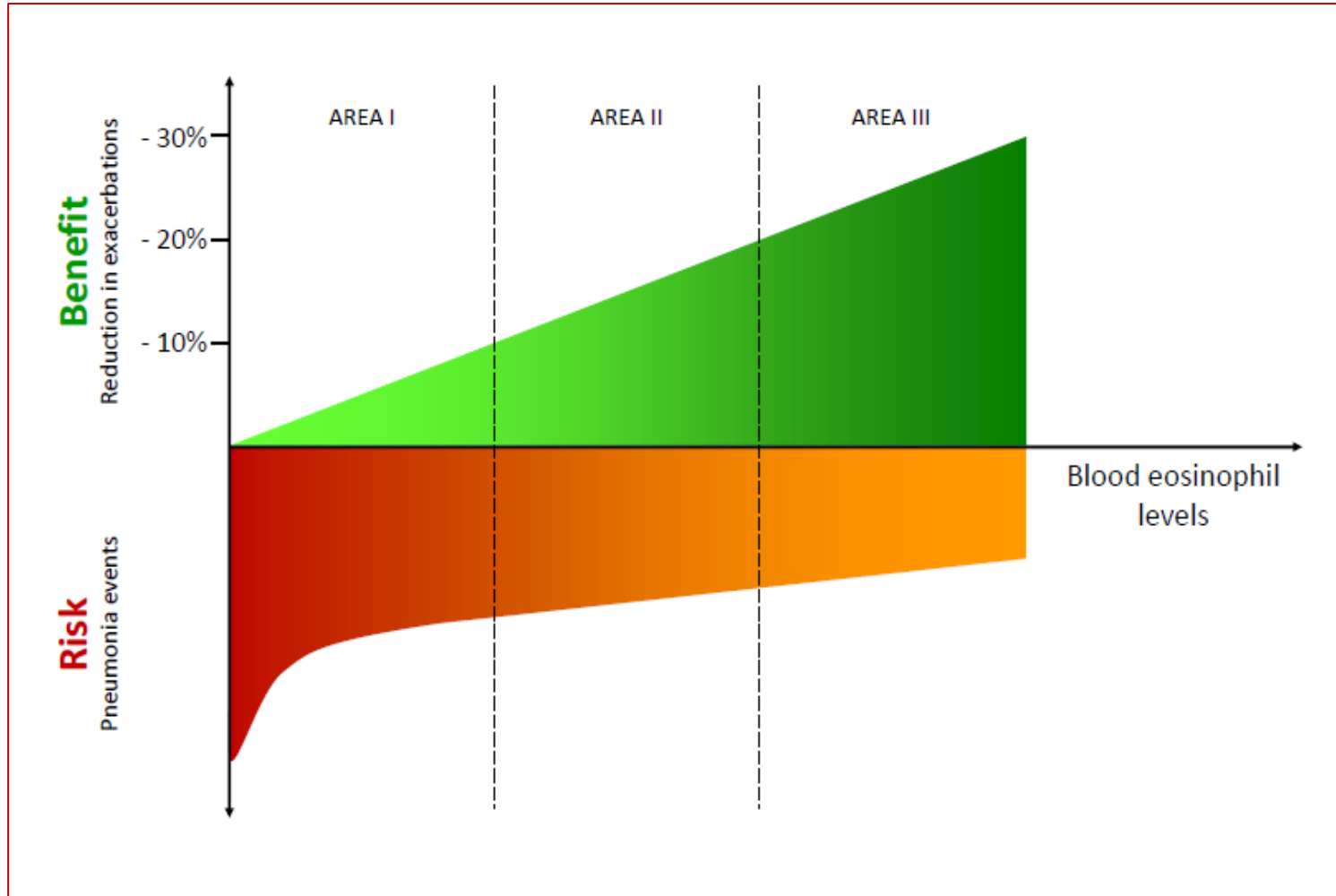
yılda en az bir kez kan **eozinofil** sayısı
≥150 hücre/μL olarak bulunmuştur.



Eozinofilik hastalar **İKS** içeren **tedavi** rejimlerinden **daha fazla fayda** sağlamaktadır.



Eozinofilisi olan hastalar ICS'den daha fayda görürken daha az pnömoni gelişme riski taşıyorlar





SAL/FP ile LABA/LAMA'ya kıyasla

brequal
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT

Eozinofil seviyesi* **>300 hücre/ μ L**
olan KOAH hastalarında

%70 daha az
alevlenme

*Kandaki eozinofil seviyesi.

Referans: Wedzicha A pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE eur. respir. j. 46 2015.



Eozinofil sayısı* ≥ 150 hücre/ μ L
olan hastalarda **SAL/FP** ile;

b@ BREQUAL
SALMETEROL / FLUTİKAZON PROPİYONAT

INSPIRE
ÇALIŞMASI

LAMA'ya kıyasla

%25

TRISTAN
ÇALIŞMASI

Plasebo'ya kıyasla

%37

daha az
alevlenme



*Kandaki eozinofil sayısı.

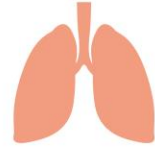
Referans: Ian D Pavord et al. Thorax. 2016 Feb;71(2):118-25.



Eozinofil seviyesi yüksek hastalarda **SAL/FP** ile;



Alevlenme oranları
anlamlı şekilde **azalır.**



Solunum fonksiyon
değerleri **artar.**



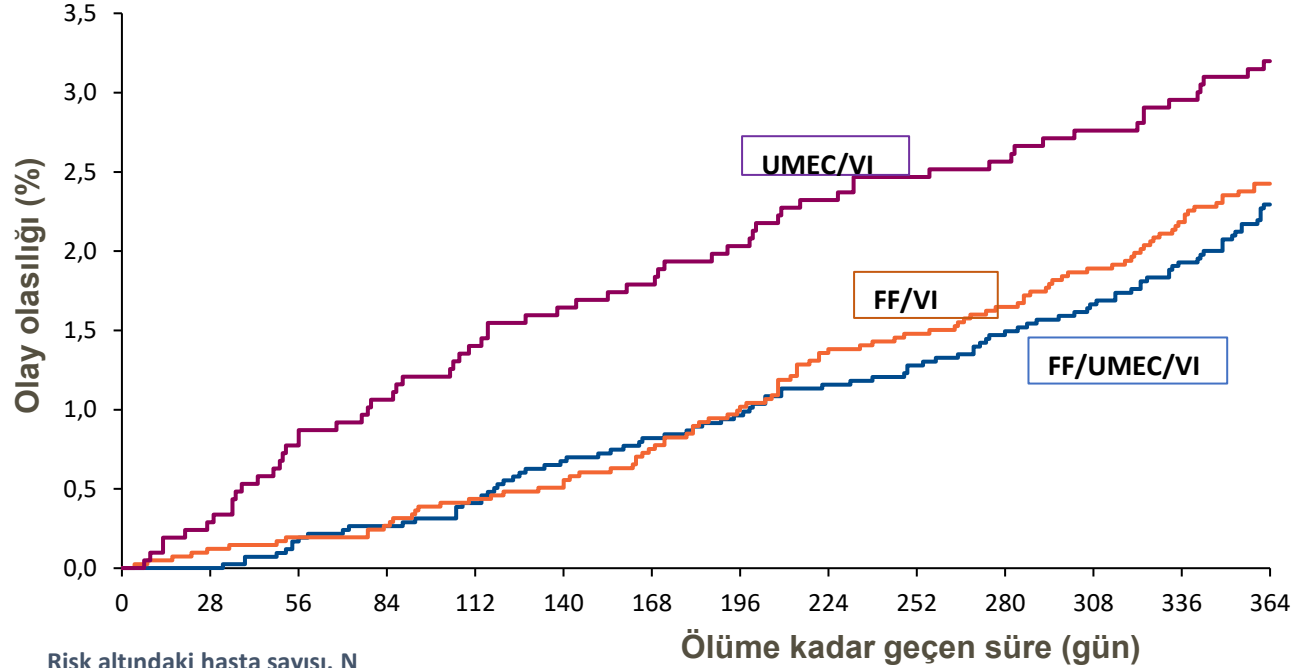
Yaşam kalitesi **artar.**



İnhale kortikosteroid içeren rejimlerin MORTALİTE üzerine etkileri

❖ Son yıllarda ICS içeren rejimlerin sağ kalımı arttırdığı ve mortaliteyi azalttığını gösteren RCTs'lerin sayısı giderek artmaktadır

IMPACT Study: Tedavili/Tedavisiz Dönemde Tüm Nedenlere Bağlı Mortalitenin *Post Hoc* Analizi



Risk altındaki hasta sayısı, N

	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
FF/UMEC/VI	4,151	4,150	4,142	4,137	4,131	4,119	4,113	4,107	4,097	4,092	4,082	4,073	4,062	3,919
FF/VI	4,134	4,129	4,123	4,118	4,111	4,106	4,095	4,082	4,065	4,060	4,050	4,040	4,027	3,848
UMEC/VI	2,070	2,063	2,052	2,045	2,037	2,030	2,027	2,021	2,013	2,008	2,004	1,999	1,995	1,914

% Mortalite

2.36 (n = 98)

2.64 (n = 109)

3.19 (n = 66)

Riske rölatif azalma

UMEC/VI'ye göre FF/UMEC/VI

(%95 GA: 1, 47); $p=0.042$

Mutlak risk farkı = %0.83

UMEC/VI'ye göre FF/VI

%18

(%95 GA: -11, 40); $p=0.190$

Mutlak risk farkı = %0.55

ETHOS Study: IKS'li Rejimler Tüm Nedenlere Bağlı Mortaliteyi Dual Bronkodilatörlere Göre Azaltmış

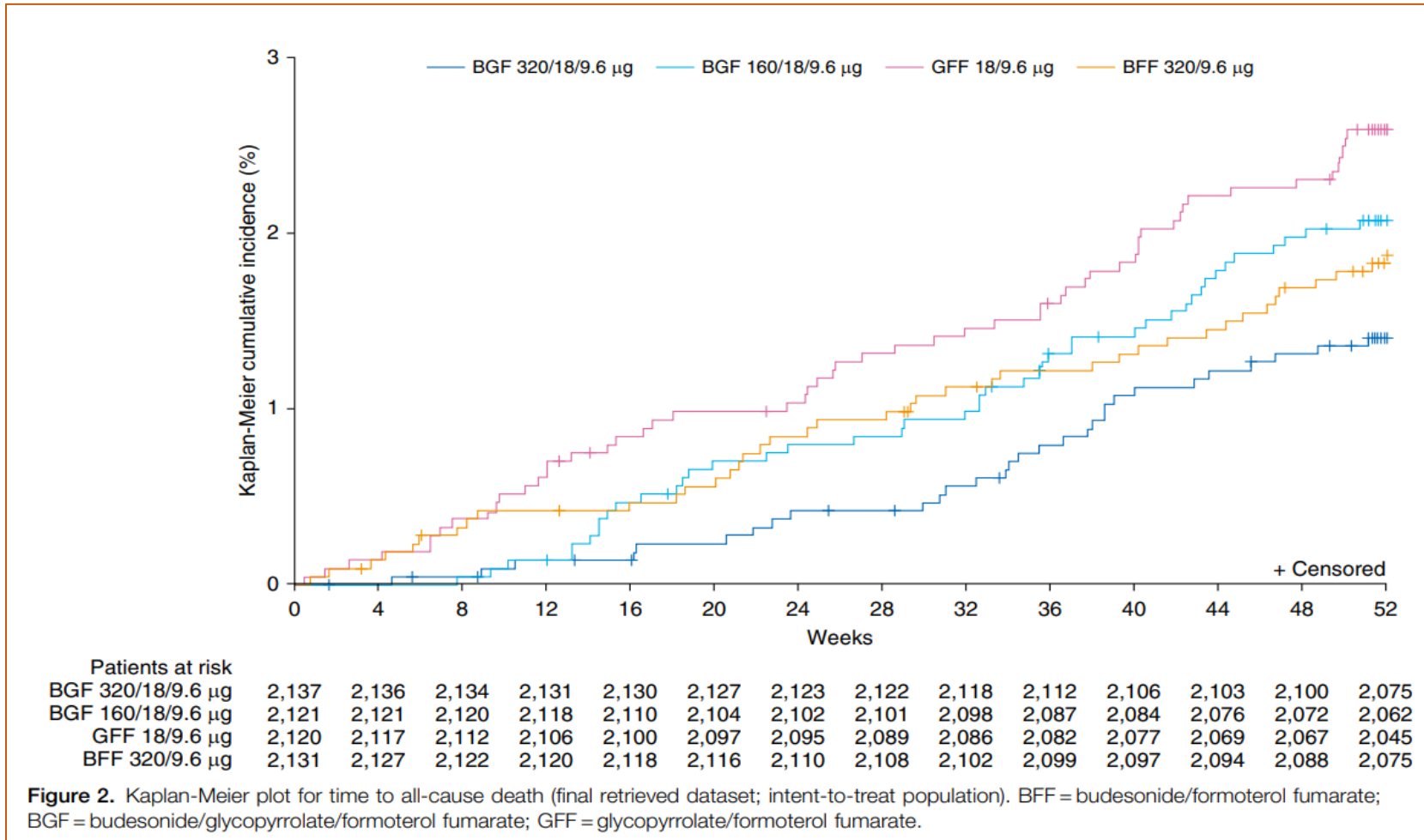
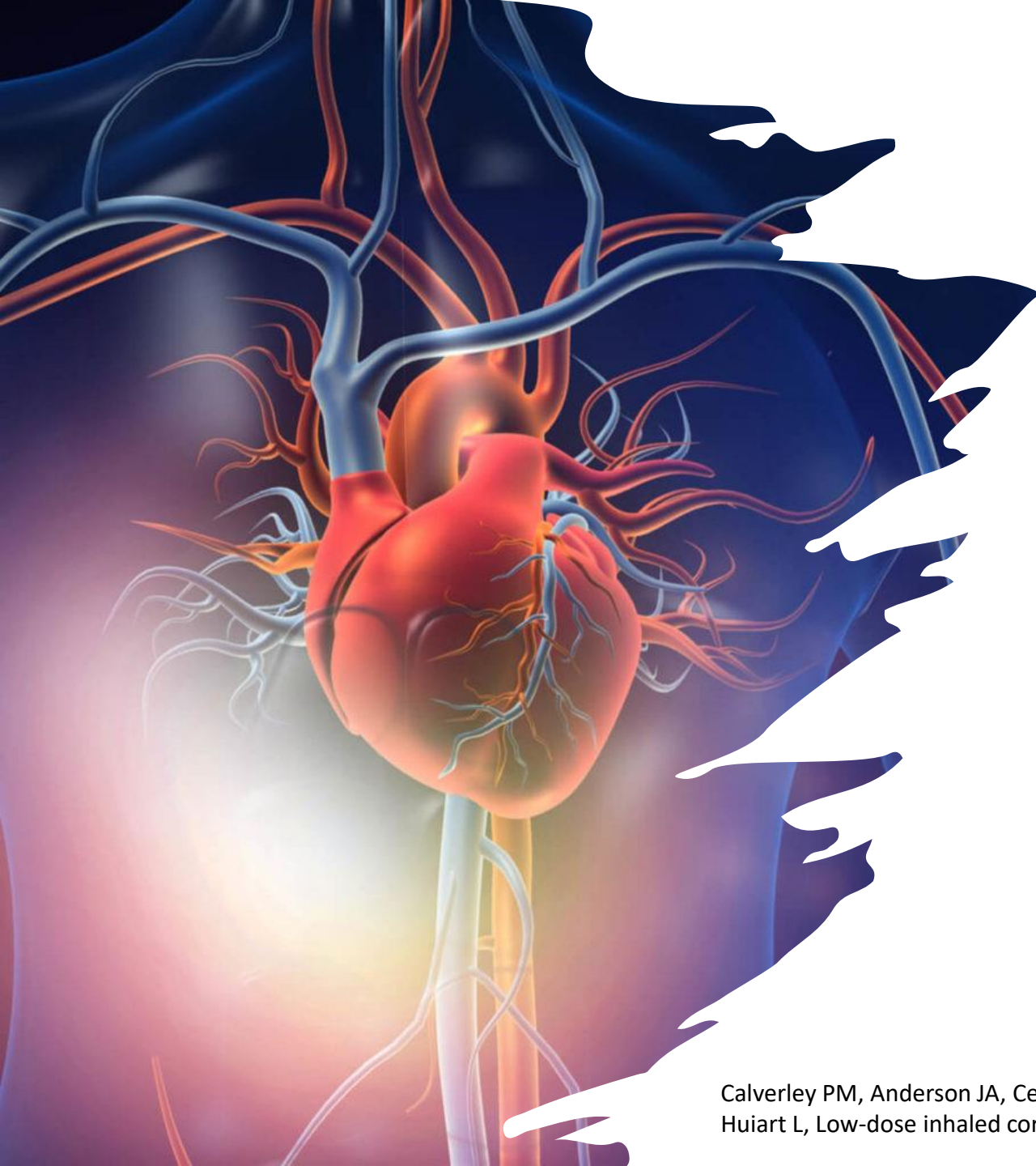


TABLE 1 Patients with fatal events and hazard ratios for the treatment group comparisons in TRILOGY [5], TRINITY [6] and TRIBUTE [7]

	Test	Comparator	Patients with fatal events n (%)		Hazard ratio (95% CI)	p-value
			Test	Comparator		
Single studies						
TRILOGY	BDP/FF/G (N=687)	BDP/FF (N=680)	15 (2.2%)	16 (2.4%)		
TRINITY	BDP/FF/G (N=1077)	TIO (N=1076)	20 (1.9%)	29 (2.7%)		
		BDP/FF+TIO (N=537)		8 (1.5%)		
TRIBUTE	BDP/FF/G (N=764)	IND/GB(N=768)	16 (2.1%)	21 (2.7%)		
Pooled analysis (all events)						
TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE	BDP/FF/G, BDP/FF, BDP/FF+TIO (N=3745)	TIO, IND/GB (N=1844)	75 (2.0%)	50 (2.7%)	0.71 (0.50–1.02)	0.066
	BDP/FF/G (N=2528)	TIO, IND/GB (N=1844)	51 (2.0%)	50 (2.7%)	0.72 (0.49–1.06)	0.096
Pooled analysis (non-respiratory events)						
TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE	BDP/FF/G, BDP/FF, BDP/FF+TIO (N=3745)	TIO, IND/GB (N=1844)	56 (1.5%)	41 (2.2%)	0.65 (0.43–0.97)	0.037
Pooled analysis (respiratory events)						
TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE	BDP/FF/G, BDP/FF, BDP/FF+TIO (N=3745)	TIO, IND/GB (N=1844)	19 (0.5%)	9 (0.5%)	1.01 (0.45–2.22)	0.989

BDP: beclometasone dipropionate; FF: formoterol fumarate; G: glycopyrronium; TIO: tiotropium; IND: indacaterol; GB: glycopyrronium bromide.



İnhale Kortikosteroidlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olumlu Etkileri

- ❖ ICS'lerin bir miktar kardiyoprotektif etkilerinin olabileceğine uzun zamandır işaret edilmektedir
- ❖ Bununla birlikte, bu korumanın hangi dozda ICS'lerle elde edilebileceği henüz belirlenmemiştir

İnhale Kortikosteroidlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olumlu Etkileri

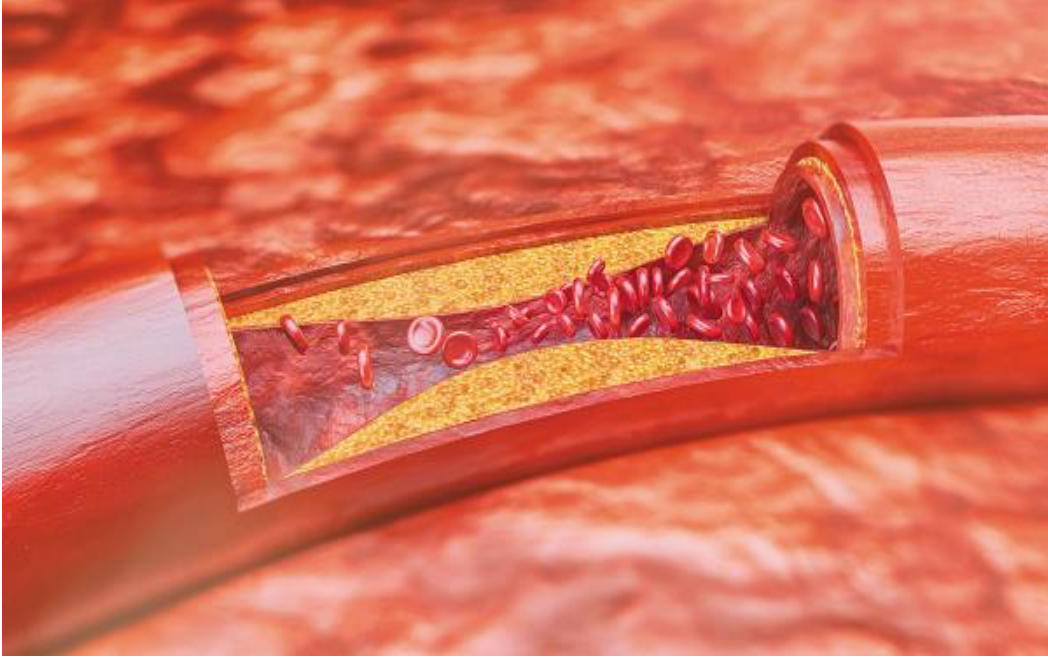


KOAH hastalarında ICS'ler, uzun etkili bir bronkodilatör ile kombine edildiğinde, ST-eleve miyokard enfarktüsünün klinik etkisini azaltabilir



Bu koruyucu etki, KOAH'lı hastalarda, ICS'lerin endotel disfonksiyonunun başlangıcında bir kofaktör olan sistemik inflamasyonu ve aterosklerotik süreçteki artışı baskılama yeteneğinden kaynaklanabilir

İnhale Kortikosteroidlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olumlu Etkileri



- ❖ ICS'lerin kan damarı fonksiyonunu olumlu yönde etkileyerek IL-6, TNF- α , MMPs ve NO gibi farklı medyatörlerin modülasyonu ile iskemik olay riskini azalttığı öne sürülmüştür

İnhale Kortikosteroidlerin Akciğer Kanseri Üzerine Etkileri

- Kanıtlar, KOAH'lı hastalarda tamamen sigara içmeye bağlı olmayan bazı mekanizmalar yoluyla artmış akciğer kanseri riski olduğunu göstermektedir ve ICS'lerin bu riski azaltabileceğine işaret edilmektedir
- Kore'deki Kohort'dan elde edilen verilerin analizi, ICS kullanımının KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri riskini azalttığını göstermiştir
- ICS'nin kümülatif dozundaki artışla ilişkili bir etkidir
- Erkeklerde, sigarayı bırakan hastalarda daha belirgindir





Tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine **en etkili kombinasyon**



208
klinik çalışma

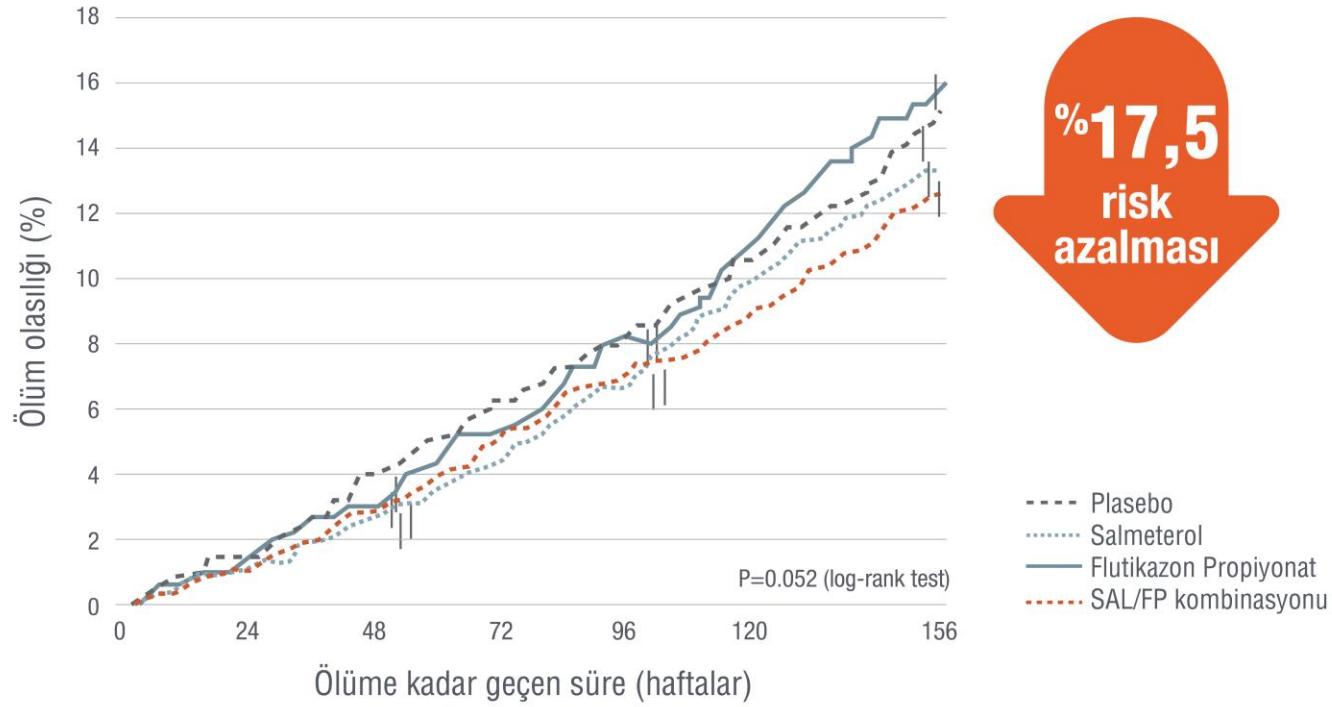


134.692
hasta



KOAH'da tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma

3 yıl sonunda tüm nedenlere bağlı ölümler



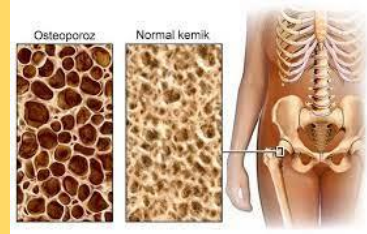
i

KOAH'da ICS Kullanımıyla İlişkili Riskler

ICS-temelli tedavi ajanları, hastalarda bazı yan etki risklerinin artışıyla ilişkilendirilmiştir



Pnömoni



Osteoporoz ve
Kemik kırıkları



Diyabet
başlangıcı ve
ilerlemesi

- Kolay morarma
- Orofaringeal kandidiazis
- Tüberküloz
- Katarakt, glokom

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.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

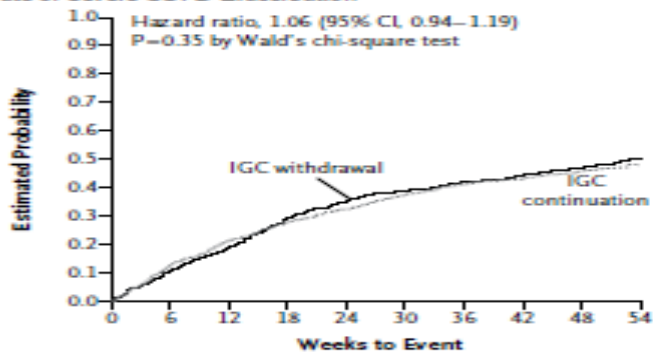
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 2, 2014

VOL. 371 NO. 14

Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD

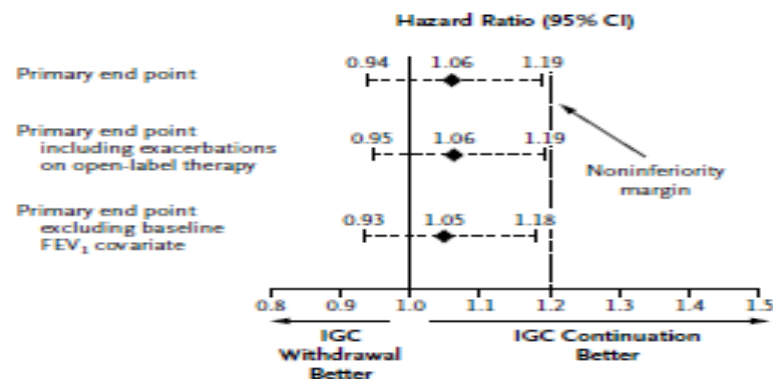
A Moderate or Severe COPD Exacerbation



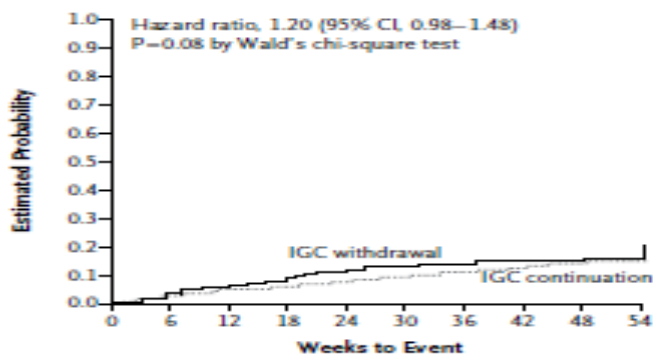
No. at Risk

IGC continuation	1243	1059	927	827	763	694	646	615	581	14
IGC withdrawal	1242	1090	965	825	740	688	646	607	570	19

B Primary End Point and Sensitivity Analyses



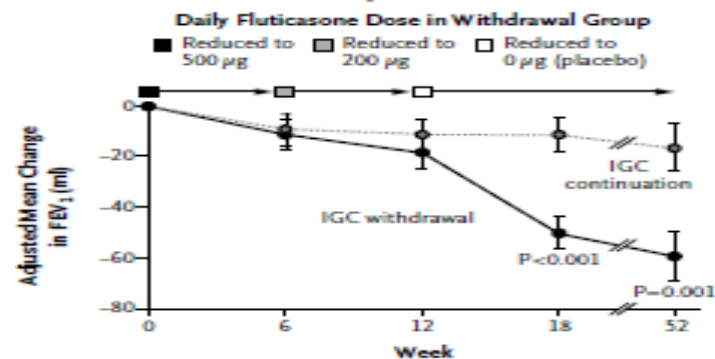
C Severe COPD Exacerbation



No. at Risk

IGC continuation	1243	1180	1117	1056	1026	993	957	928	895	20
IGC withdrawal	1242	1189	1119	1044	986	941	918	889	863	25

D Change from Baseline in Trough FEV₁

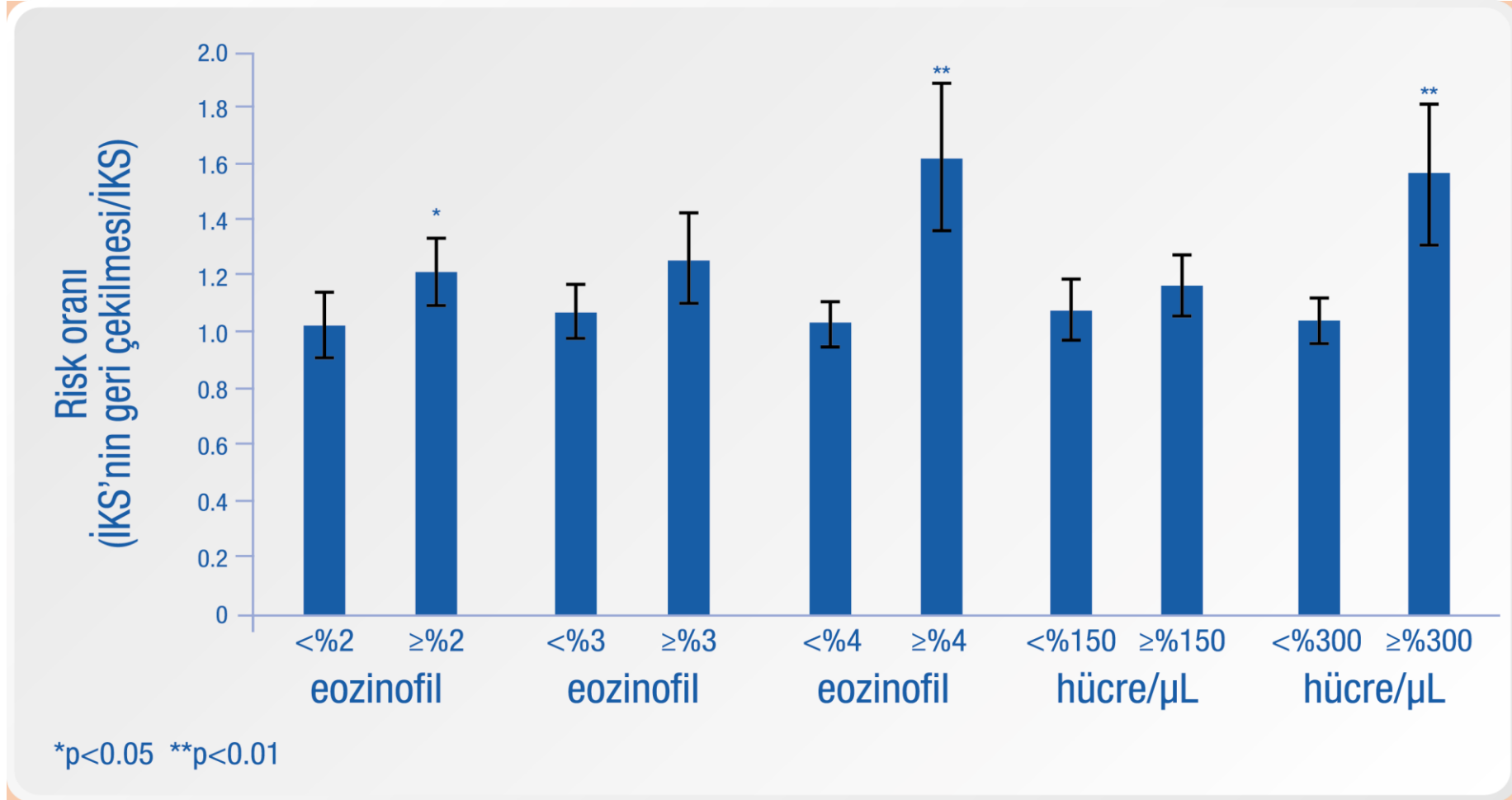


No. at Risk

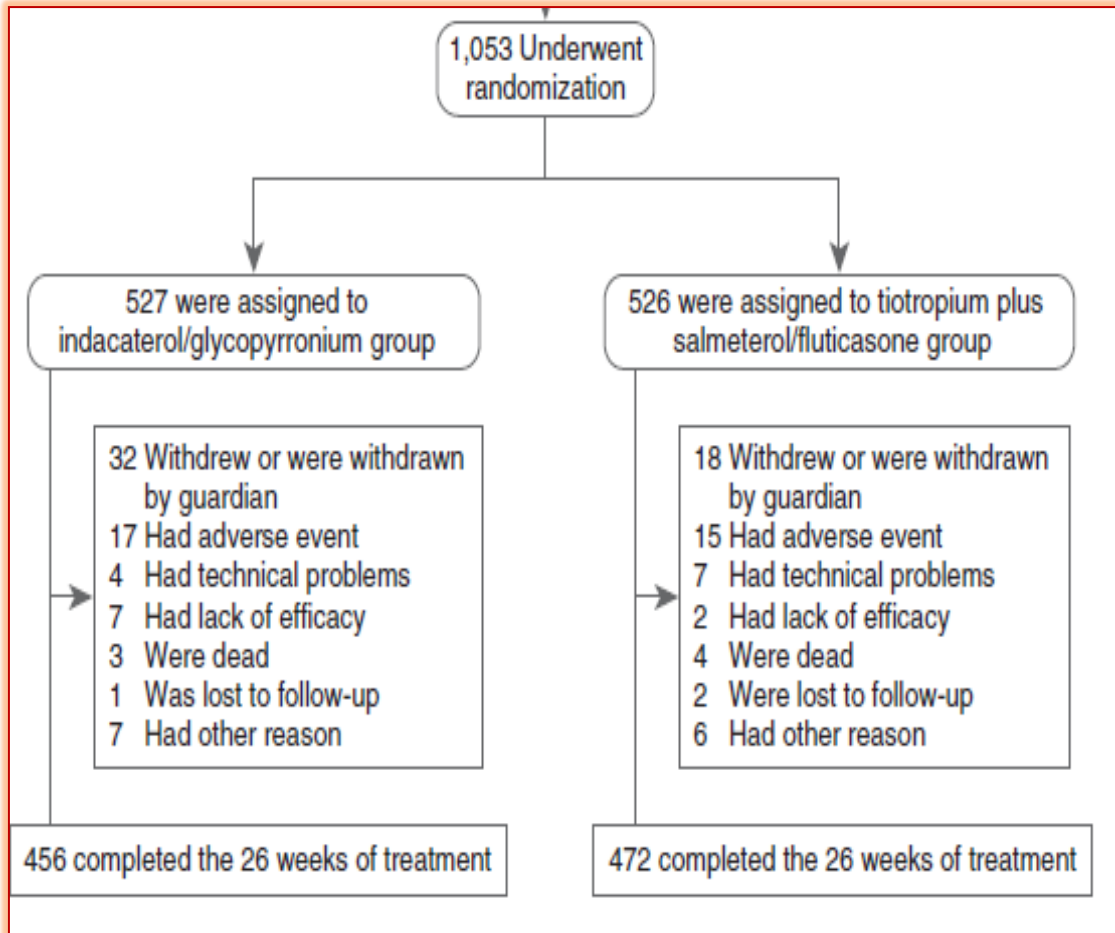
IGC continuation	1223	1135	1114	1077	970
IGC withdrawal	1218	1135	1092	1058	935

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**



Charles Everett Koop (1916 – 2013)

“Drugs do not work in patients
who do not take them”


KOAH'da Tedavi Uyumunun Belirleyicileri



İlaç ve rejim ile ilgili faktörler



Hasta ile ilgili faktörler



Sağlık bakımı sağlayan yada bakım verenler ile ilgili faktörler



Hekimlerin **inhaler cihaz** **seçiminde** göz önünde bulundurduğu kriterler:



**HASTANIN
YAŞI**



**CİHAZ KULLANMA
BECERİSİ**



**FİZİKSEL
YETERLİLİK**



Kuru toz inhaler cihazlar



EL BECERİSİ



**KOGNİTİF
FONKSİYON**



KAS GÜCÜ

gibi parametrelerden en az etkilenir.

- ✓ **Daha kolay**
- ✓ **Hata riski daha düşük**
bir tedavi sağlar.

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