

# KOAH'da Uzun Sürelili İlaç Tedavileri

Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ

Global Initiative for  
Chronic Obstructive  
Lung Disease

2023  
REPORT



Global Strategy for the Diagnosis, Management, and  
Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease



## İlaç tedavisinin hedefleri

- Semptomları azaltmak
- Egzersiz toleransını iyileştirmek
- Genel sağlık durumunu iyileştirmek
- Alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak
- FEV<sub>1</sub>'de düşmeyi azaltmak
  - Bronkodilatörlü rejimler plaseboya göre %4,9 mL/yıl
  - IKS'li rejimler plaseboya göre 7,3 mL/yıl
- Mortaliteyi azaltmak

# Elimizdeki ilaçlar

- Beta<sub>2</sub> agonistler
- Antikolinergikler
- SABA+SAMA
- LABA+LAMA
- Metilksantinler
- LAB+IKS
- LABA+LAMA+IKS
- Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri
- Mukolitik, antioksidan ajanlar
- Antibiyotikler
- Alfa-1 antitripsin
- Antitusifler
- Vazodilatörler
- Diğer ilaçlar
  - Mepolizumab, benralizumab, nedokromil, antilökotrienler, metoprolol, simvastatin, vitamin D

# İlaç seçimi

- Ulaşılabilirlik
- Maliyet
- Etki/yan etki dengesi
  - Komorbiditeler
- Bireyselleşmiş tedavi
  - Semptom, alevlenme sıklığı ve şiddeti, fonksiyonel kısıtlılık

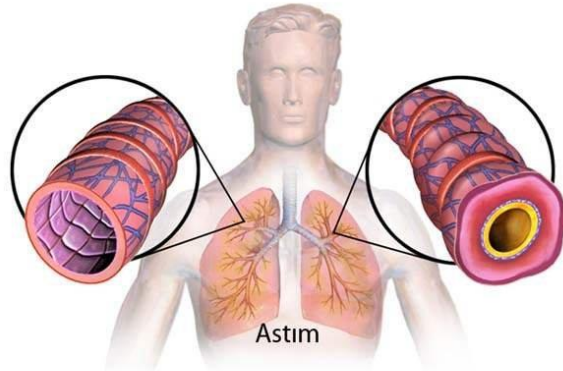


# İnhaler tedavi



- İnhaler yolu tercih et
- Hasta için uygun olan cihazı seç
  - Ulaşılabilirlik, maliyet, hekim ve hastanın tercihi, becerisi, önceki deneyimi, inançları, taşınabilirlik, büyüklük
  - Kurutoz: güçlü ve derin inspirasyon
  - Ölçülü doz: yavaş ve derin inspirasyon ve el/nefes koordinasyonu, spacer
- Olabildiğince tek tip cihaz kullan
- Eğitim ver, göster, uygulat, her vizitte kontrol et
- Tedavi yetersiz ise önce tedavi uyumu ve inhaler tekniği kontrol et
- Klinik neden, yeterli bilgi ve eğitim verip izlemeden cihaz değişikliği yapma

# Bronkodilatörler



- $FEV_1$  vd spirometik değerleri yükseltir
- Havayolu düzkası tonusunu değiştirerek havayollarını genişletir
- İstirahat ve egzersizdeki dinamik hiperinflasyonu azaltır, egzersiz performansını artırır
- Bu etkileri -özellikle ağır ve çok ağır KOAH'lılarda- istirahat  $FEV_1$ 'i ile öngörülemez
- Etkileri ve toksisiteleri dozla ilişkili
- Semptomları önlemek veya azaltmak için kullanılırlar
- Kısa etkililerin düzenli kullanımı önerilmez

# Beta<sub>2</sub>-agonistler, etkiler

- Siklik AMP'yi artırarak beta reseptör üzerinden havayolu düz kasını gevşetir
  - SABA'lar 4-6 saat; LABA'lar 12 saat veya daha uzun süre etkili
- LABA etkisi sürerken LH'de SABA kullanımını ilave etki sağlayabilir
- Formoterol/salmeterol
  - FEV1 ve akciğer volümlerini, dispneyi, genel sağlık durumunu, alevlenme sayılarını ve hospitalizasyon sayılarını iyileştirir
  - Mortalite ve akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kaybı etkilemez
- Indakaterol
  - Günde 1 kez nefes darlığı, genel sağlık durumu, alevlenme oranlarını iyileştirir
  - Bazı hastalarda öksürüğe neden olabilir
- Oladaterol/vilanterol
  - Günde 1 kez akciğer fonksiyonlarını ve semptomları iyileştirir



# Beta<sub>2</sub>-agonistler, yan etkiler

- Sinüs taşikardisi, aritmi
- Tremor
- Hipokalemi (thiazit)
- Oksijen ihtiyacında artış (KY), PaO<sub>2</sub>'de düşme
- Astımlılarda olduğu gibi akciğer fonksiyon kaybı ve artmış mortalite KOAH'da rapor edilmemiş





# Antikolinergikler, etkiler

- Asetilkolinin bronkokonstruktör etkisini M3 reseptör üzerinden bloke eder
- Kısa etkili ipratropium ve oxitropium
  - SABA üzerine SAMA etkisi: akciğer fonksiyonları, genel sağlık durumu ve OKS ihtiyacı üzerine küçüktür
- Uzun etkili tiotropium/umeclidinium günde 1 kez, aklidinium günde 2 kez, glikopironyum günde 1 veya 2 kez
  - Dispne, ösürük, balgam gibi semptomları iyileştirir, pulmoner rehabilitasyonun etkilerini artırır, alevlenme ve hastane yatışlarını azaltır
  - Tiotropium'un alevlenmeler üzerindeki etkileri LABA'lardan daha fazla

# Antikolinergikler, yan etkiler

---

- Oldukça güvenli sistemik yan etkiler çok sınırlı
- Ağız kuruluğu en sık
- Bazen üriner semptomlar bildiriliyor
- Metalik tad
- Standart kullanımda kardiyovasküler etkiler görülmüyor
- Akut glakom



# Kombine bronkodilatör tedaviler



- Tek bronkodilatörün dozunun artırılmasına oranla LABA+LAMA kombinasyonu etkinliği artırır, yan etkiyi azaltır
- SABA+SAMA kombinasyonu
  - FEV1 ve semptomları SABA ve SAMA monoterapilerine göre daha fazla iyileştiriyor
- LABA+LAMA kombinasyonu
  - Semptom, akciğer fonksiyonu, alevlenme ve yaşam kalitesindeki düzelleme monoteraplere göre daha yüksek
- Tek inhaler cihaz, multi inhalerlerden daha etkili

# Kombine bronkodilatörler

- SABA, SAMA arasıra dispnesi olan hastalarda veya LABA, LAMA kullanmakta iken semptom giderici olarak
- LABA+LAMA kombinasyonu başlangıç tedavisinde tercih edilir
- Tek uzun etkili bronkodilatör kullanmakta iken inatçı dispnesi olanlarda LABA+LAMA
- Kombinasyon tek cihaz veya iki cihazla yapılabilir

# Anti-enflamatuvarlar

- IKS
  - IKS+LABA, IKS+LABA+LAMA
- OKS
- PDE4 inhibitörleri
- Antibiyotikler
  - Azitromisin, eritromisin
- Mukoregülatör ve antioksidanlar
  - Erdosteine, karbosistein, N-asetilsistein,
- Diğerleri
  - Simvastatin, antilökotrienler

# Antienflamatuvarlar

- IKS monoterapisi önerilmez
- IKS gerekli ise IKS+LABA değil LABA+LAMA+IKS tercih et
- KOAH'lı hastanın astımı varsa IKS sürekli almalı
- Ağır veya çok ağır havayolu obstrüksiyonu olan KOAH hastasının kronik bronşiti varsa ve alevlenmeler geçiriyorsa PDE4 inhibitörünü IKS'li veya değil uzun etkili bronkodilatör tedaviye ilave et
- Tedaviye rağmen alevlenmeleri olan hastalara azitromisin
- Sitositatinler ve beta-blokerler önerilmez

# IKS

- KOAH'daki enflamasyon kortikosteroidlere sınırlı yanıt verir
- Beta-agonistler, teofilin ve makrolid gibi bazı ilaçlar KOAH'da kortikosteroid duyarlılığını etkiler
- IKS kullanımında doz cevap eğrisi ve uzun süreli güvenliği belirsizdir
- Sigara içen ve bırakmış olan KOAH'lılar IKS'den yarar görüyor
- IKS monoterapisi KOAH'da FEV1 kaybı veya mortaliteyi değiştirmiyor
- Mortalite ve pnömoni riskinde artış bildirilmiş



# IKS+LABA

- İçerdiği ilaçların monoterapisinden daha güçlü akciğer fonksiyonları, genel sağlık durumu, alevlenmeler üzerinde etkili
- Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmıyor
- Orta-ağır alevlenmeleri azaltıyor
- CAT skorunu iyileştiriyor
- Alevlenmeler üzerindeki etkisi kan eozinofil sayısı ile ilişkili
  - Eozinofil < 100  $\mu$ l ise etkisi çok az veya yok
  - Düşük eozinofil artmış bakteriyel enfeksiyon ve pnömoni ile ilişkili
  - Eozinofil > 300  $\mu$ l ise IKS'den en büyük yararı görür
- KOAH'da kan eozinofil sayısı akciğer eozinofil sayısı ve havayollarında tip-2 enflamasyonla ilişkili

# IKS içeren kombine tedaviler

- IKS içeren ikili veya ul kombinasyonlar, **alevlenme riski yüksek hastalarda** (nceki yılda 2 veya daha fazla alevlenme veya bir hospitalizasyon) hastalarda daha etkili
- **Sabit ul kombinasyon** (IMPACT ve ETHOS alışmaları) ikili bronkodilatör tedaviye göre **mortaliteyi azaltıyor**

# IKS riskler

- Havayolu mikrobiyomunu değiştirir, oral kandidiyazis, ses kısıklığı, deri kırışıklığı, pnömoni ile ilişkili
- Düşük dozlarda bile risk var
- Pnömoni riski: aktif sigara içen, yaşı 55 veya üstü, önceden alevlenme veya pnömoni öyküsü, VKİ<25, dispne indeksi kötü, ağır havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda daha fazla
- Orta KOAH'lılarda IKS pnömoniyi artırmıyor
- Kan eozinofil sayısı<%2 ise pnömoni riski yüksek
- Kemik dansitesinde azalma?, kırık? Diyabet, katarakt, mikobakteriyel enfeksiyon

# IKS'nin kesilmesi

- Sonuçlar belirsiz
- Semptom ve alevlenmelerde artış
- FEV1'de orta derecede (40 mL) dūřme
- Kan eozinofil sayısında artış
- Kan eozinofil sayısı 300/ $\mu$ l veya ūstū hastalarda IKS kesilmesi alevlenmede artıř ve FEV1 kaybı ile birlikte

# Uzun etkili bronkodilatöre IKS eklemek

## STRONGLY FAVORS USE

History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD<sup>#</sup>

≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year<sup>#</sup>

Blood eosinophils ≥ 300 cells/μL

History of, or concomitant asthma

## FAVORS USE

1 moderate exacerbation of COPD per year<sup>#</sup>

Blood eosinophils 100 to < 300 cells/μL

## AGAINST USE

Repeated pneumonia events

Blood eosinophils < 100 cells/μL

History of mycobacterial infection

# OKS

- Akut atakta yatan veya acile başvuran hastalarda yararlı
- Uzun süreli günlük tedavide yarar/zarar oranı olumsuz
- Myopati hareketliliđi ve solunum yetmezliđini artırabilir

# Metilksantinler, etkiler

- Oral yavaş salınımlı teofilin, aminofilin
- Nonselektif fosfodiesteraz inhibitörü
- İspiratuvar kas fonksiyonunu artırır
- Hafif/orta bronkodilatasyon
- Salmeterole eklenmesi, tek başına salmeterole göre daha fazla FEV<sub>1</sub>'i iyileştiriyor
- Alevlenmeler üzerine etkisi görülmemiş



# Metilksantinler, yan etkiler

- Toksikite dozla ilişkili, terapötik marjı düşük
- Atriyal ventriküler aritmiler
- Grand mal konvulsiyonlar
- Baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, göğüs ağrısı
- İlaç etkileşimleri önemli
  - Eritromisin, siprofloksasin, simetyidin, allopurinol, fluvoksamine zileuton...

# Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri

- Hücreiçi siklik AMP'nin yıkımını azaltır
- Roflumilast günde 1 kez doğrudan bronkodilatör etkisi yok
- Kronik bronşitli, ağır/çok ağır KOAH'lı veya alevlenme öyküsü olan hastalarda OKS ile tedavi gerektiren orta ağır alevlenmeleri azaltır
- Sabit doz IKS+LABA kullanan kontrolsüz hastalarda ve uzun etkili bronkodilatöre ilave edildiğinde akciğer fonksiyonlarına etkili
- Önceden akut alevlenme ile hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda etkili
- IKS ile karşılaştırmalı çalışması yok
- Diyare, bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozukluğu, baş ağrısı
- Zayıf ve depresif hastalarda dikkatli kullanılmalı

# Antibiyotikler

- İlk alışmalar olumsuz, yeniler alevlenmelerde azalma gösterdi
- Azitromisin 250 mg/gun veya 500 mg haftada 3 gün bir yıl süreyle alevlenmeleri azalttı
- Bakteriyel direnç, QTc interval uzaması, işitme kaybı
- Aktif sigara içenlerde etki daha az
- Daha uzun süre tedavinin etkinlik ve güvenlik bilgileri yok
- Her 8 haftada 5 gün 400 mg moksifloksasin kronik bronşitte alevlenmelere etkili çıkmamış

# Mukoregülatör, antioksidanlar

- IKS almayan KOAH hastalarında N-asetilsistein ve karbosistein alevlenmeleri azaltıyor ve genel sağlık durumunu iyileştiriyor
- Erdostein IKS'den etkilenmeksizin hafif alevlenmeleri azaltıyor
- Bu ilaçların dozu, hedef popülasyon (eşlik eden ilaçlar, vb) hakkında yeterli bilgi yok

# Alfa-1 antitripsin eksikliği

- Alfa-1 antitripsin tedavisi, ilgili hastalarda amfizem progresyonunu yavaşlatıyor
- Özellikle FEV1 %35-49 olan hastalarda spirometrik progresyonu azaltıyor
- FEV1 %35-60 arasındaki hiç sigara içmemiş veya sigarayı bırakmış hastalara önerilir
- Çalışmalar ZZ genotipi ile yapılmış, Z/null, null/null hastalara da öneriliyor
- FEV1>%65 ancak progressif akciğer hastalığı olanlara da öneriliyor

# Diğer ilaçlar

- Mepolizumab (anti-IL-5 monoklonal antikor) ve benralizumab (anti-IL-5-alfa reseptör antikor)
  - Eozinofilik enflamasyon periferik kan periferik eozinofili olan hastalarda alevlenmelerde %15-20 azaltıyor, ancak çalışmaların tümünde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil
  - FEV1 üzerine yaşam kalitesi üzerine etkisi yok
  - Tedavi yanıtı ile eozinofil sayısı arasında ilişki yok
  - Eozinofilik ve sık OKS kullanması gereken hastalarda etki artıyor
- Nedokromil ve antilökotrienler için bilgi yok
- Inflixumab etkisiz, kanser ve pnömoniye neden oluyor
- Metoprolol etkisiz
- Simvastatin kardiyovasküler endikasyon yoksa etkisiz
- Vitamin-D eksiklik yoksa yararsız
- İnhalasyon NO, sildenafil, tadalafil kullanılmamalı
- Antitussifler önerilmez
- Düşük doz oral veya parenteral opioidler şiddetli dispne tedavisinde düşünülmeli

# Stabil KOAH tedavi hedefleri

- Relieve Symptoms
- Improve Exercise Tolerance
- Improve Health Status



**REDUCE SYMPTOMS**

**AND**

- Prevent Disease Progression
- Prevent and Treat Exacerbations
- Reduce Mortality



**REDUCE RISK**

ROUTE



≥ 2 moderate exacerbations or  
≥ 1 leading to hospitalization

**GROUP E**

**LABA + LAMA\***

*consider LABA+LAMA+ICS\* if blood eos ≥ 300*

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

**GROUP A**

**A bronchodilator**

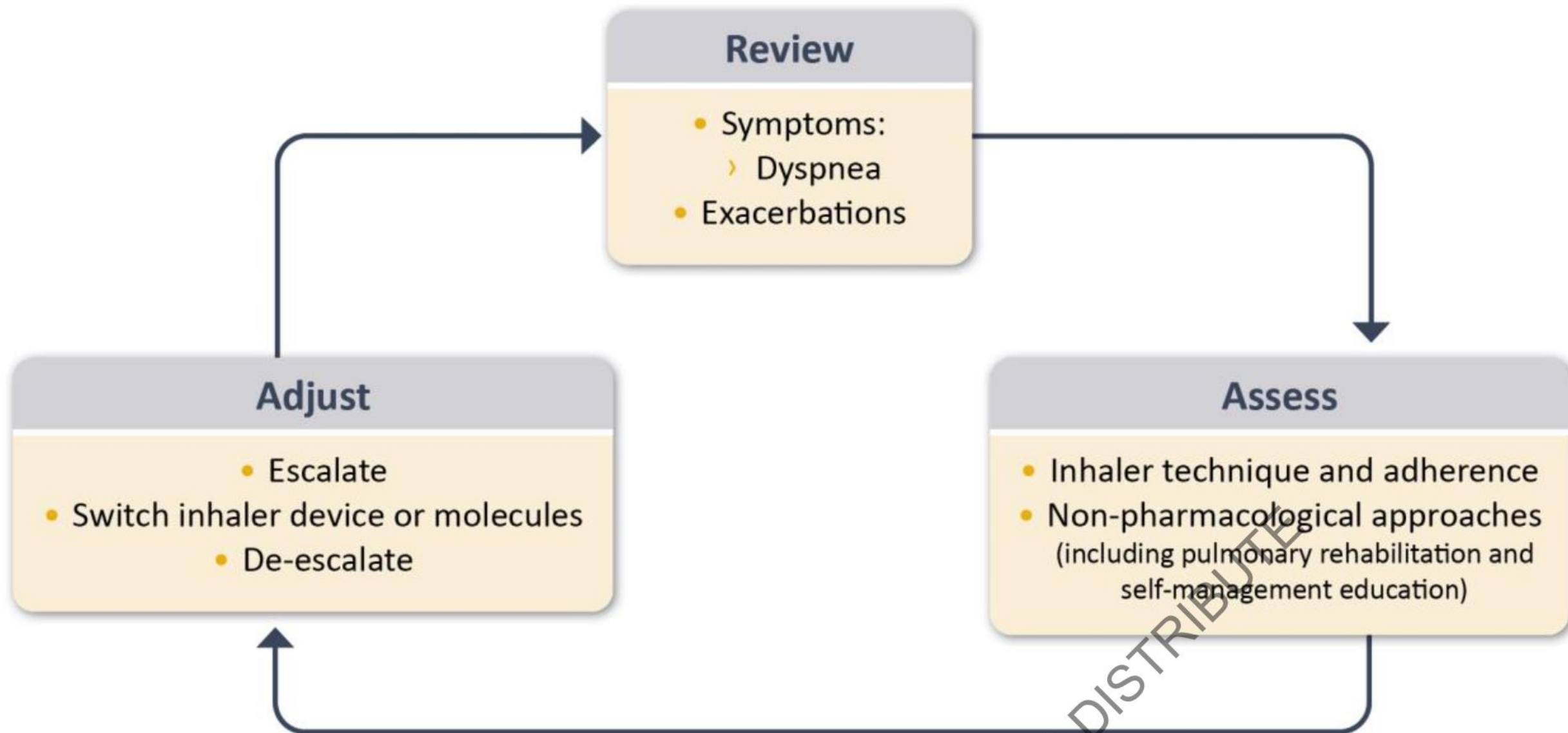
mMRC 0-1, CAT < 10

**GROUP B**

**LABA + LAMA\***

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

\*single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers



© DISTRIBUTED

## DYSPNEA

LABA or LAMA

LABA + LAMA\*

- Consider switching inhaler device or molecules
- Implement or escalate non-pharmacologic treatment(s)
- Investigate (and treat) other causes of dyspnea

## EXACERBATIONS

LABA or LAMA

LABA + LAMA\*

LABA + LAMA + ICS\*

Roflumilast

*FEV1 < 50% & chronic bronchitis*

Azithromycin

*Preferentially in former smokers*

\*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

\*\*Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos  $\geq 300$  cells/ $\mu$ l de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations

# Özetle...

- Uzun etkili bronkodilatörler tedavinin asıl ögesi
- Kısa etkililer ve OKS ataklar sırasında ve semptom giderici olarak
- Bireyselleştirilmiş ve hastaya/yanıtına göre farklı kombinasyon tedavileri
  - Semptom
  - Alevlenme durumu
  - Eozinofil sayısı
  - Astım birlikteliği
  - Tedaviye yanıtı
  - Komorbiditeler ve olası yan etkiler
- İnhaler ilaçlar ve tek tip inhaler cihaz önerilir
- Tedavi uyumu, cihaz kullanımı





[www.tevfikozlu.com](http://www.tevfikozlu.com)  
[info@tevfikozlu.com](mailto:info@tevfikozlu.com)  
[www.twitter.com/drtevfikozlu](https://www.twitter.com/drtevfikozlu)  
[www.facebook.com/drtevfikozlu](https://www.facebook.com/drtevfikozlu)  
[www.instagram.com/drtevfikozlu](https://www.instagram.com/drtevfikozlu)  
[www.youtube.com/c/TevfikOzlu](https://www.youtube.com/c/TevfikOzlu)

esekkürler