

Предизвикателства в грижите за пациентите с тежка астма и решения от реалната практика

Проф. д-р Мария Стаевска



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

in adolescent and adult patients

Diagnosis and Management

A Short GINA Guide for Health Professionals

V4.0 August 2023

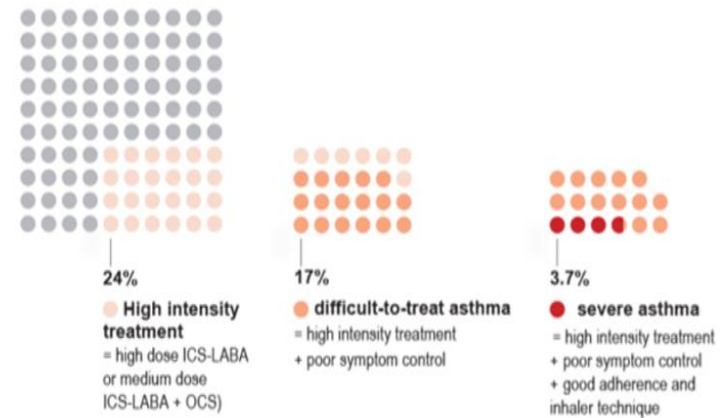
Тежка астма – дефиниция:

Астма, която е неконтролирана, въпреки придържането към максимално оптимизирана терапия с висока доза ICS-LABA при овладяване на всички придружаващи фактори, или която се влошава, когато се намали високата доза на ICS.

Тежката астма се определя **ретроспективно** на базата на терапията, необходима за постигане на контрол

Бронхиална астма

- Епидемиология: **400 000** астматици в България¹
- **55 839** пациенти с астма на терапия
- Тежка астма: **3,7%** от всички пациенти с астма



Data from Hekking et al, JACI 2015

ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta₂-agonist; OCS: oral corticosteroids

Предизвикателства в лечението на тежка астма

- Анамнеза



- **Терапия: Бреме на терапията за постигане на контрол (СКС)**



- **Ход на заболяването**



- **Оценка в експертен център за тежка астма – биологична терапия**



Придружаващи заболявания



Хроничен риносинуит



Сънна апнея



Ринит



ГЕРБ



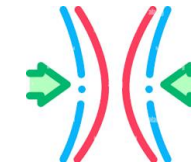
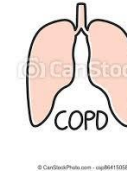
Депресия
Тревожност

>30% от пациентите с тежка астма

До 80% от пациентите с тежка астма имат 2 или повече придружаващи заболявания



Бронхиектазии



VCD



HEART FAILURE

Сърдечна недостатъчност



Obesity

Обезитет



Кифосколиоза



Дисфункционално дишане

Проблемът тежка астма

Медицинското обслужване на пациентите с тежка астма може да бъде до 5 пъти по-скъпо от това на пациентите с лека астма



Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment, Stephanie Chen
<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>

Проблемът тежка астма

Пациентите с тежка астма влизат два пъти по-често в болница от останалите пациенти с астма



Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment
Stephanie Chen <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>

Проблемът тежка астма

14% от пациентите с тежка астма са със 100% инвалидност,
а 38% не могат да изпълняват пълноценно трудовите си задължения
поради състоянието си



Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment
Stephanie Chen <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.150535>


Проблемът тежка астма

Пациентите с тежка неконтролирана астма на лечение с ОКС имат с 43% по-големи директни медицински разходи от пациентите, които не получават ОКС



Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment
Stephanie Chen <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.150535>

Употреба на системни кортикостероиди



Глобално, **20–60%**
От пациентите с тежка
астма имат **хронична**
употреба на ОКС¹

Кумулативна
доза ОКС от
**0.5–1 g/
2–4** може
да доведе
до **сериозни**
нежелани
реакции^{2*}



- Катаракта
- Пневмония
- ССС заболяване
- Бъбречно засягане
- Тип 2 диабет
- Остеопороза

Годишните разходи за
свързани с нежеланите
събития от ОКС при пациент
с тежка астма са
€1957³



ОКС=орални кортикостероиди

1. Bleecker ER, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:276–293; 2. Price DB, et al. J Asthma Allergy 2018;11:193–204;
3. Canonica GW, et al. World Allergy Organ J 2019;12:29–35

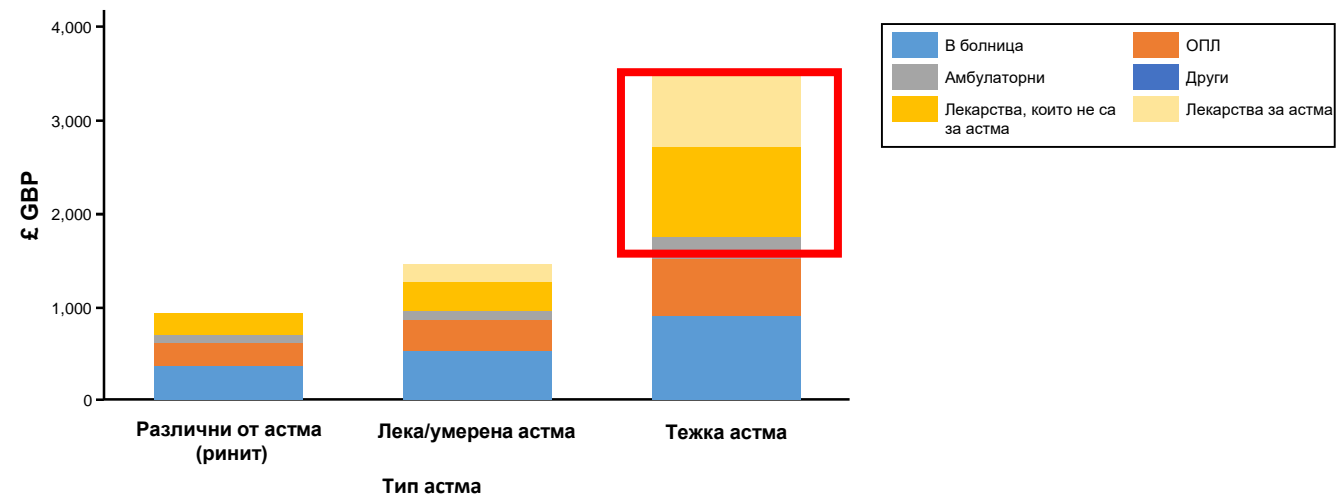


The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis

L. E. Barry^{1,2}, J. Sweeney², C. O'Neill^{1,3}, D. Price⁴ and L. G. Heaney^{2*}

Средна годишна дейност в системата на здравеопазване и разходи за лекарства по лекарско предписание*

Разходи за причинена от системни кортикостероиди заболеваемост при тежка астма: Здравно-икономически анализ



Средни годишни разходи на пациент за сценарии с най-висока и най-ниска цена в кохортите

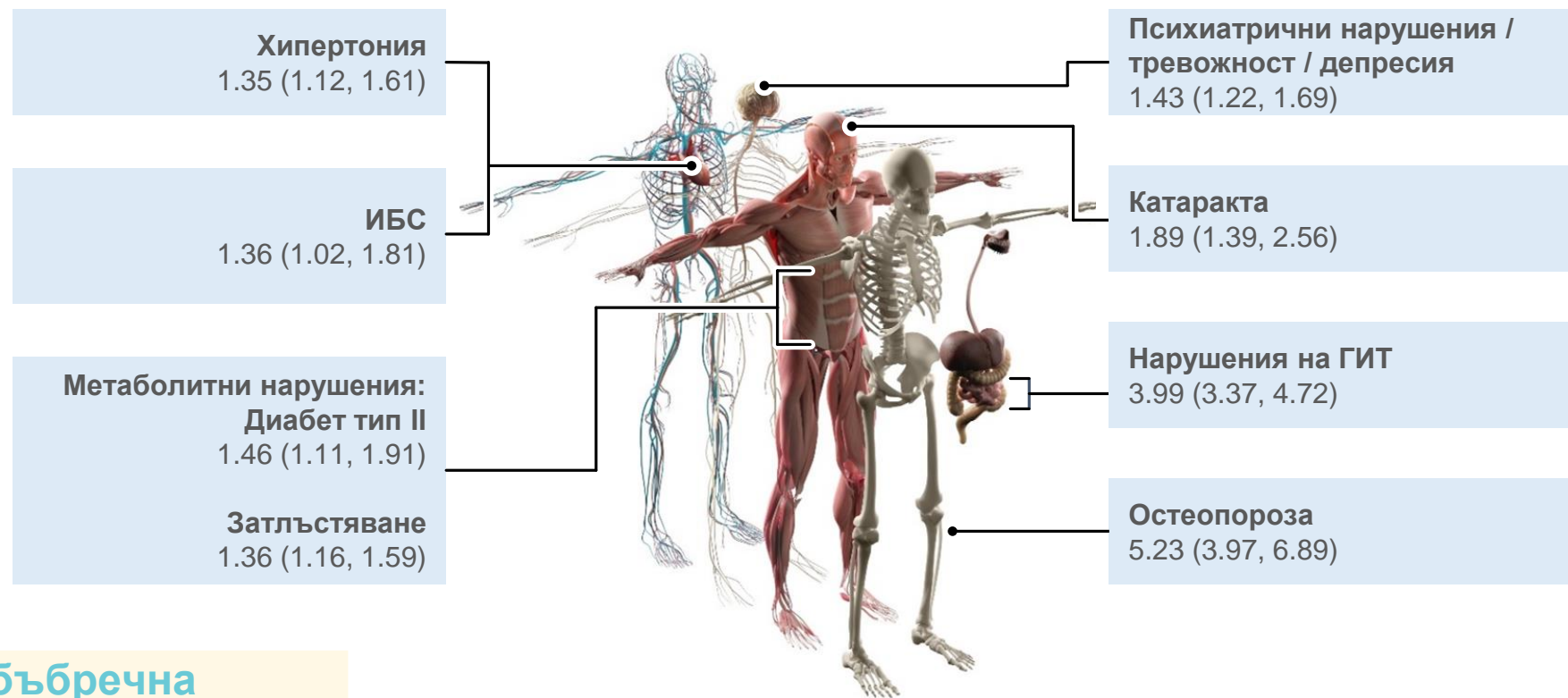
	Различни от астма (n = 2411)		Лека/умерена астма (n = 3975)		Тежка астма (n = 808)	
	Ниска цена	Висока цена	Ниска цена	Висока цена	Ниска цена	Висока цена
Клинична дейност ^a	£ 350 ± 546	£ 1111 ± 2372	£ 491 ± 630	£ 1579 ± 2902	£ 911 ± 907	£ 2799 ± 3705
Лекарства с рецепта ^a	£ 210 ± 790	£ 212 ± 700	£ 487 ± 957	£ 493 ± 947	£ 1692 ± 2369	£ 1734 ± 2346
Общо разходи	£ 560	£ 1324	£ 978	£ 2072	£ 2603	£ 4533

Създадени са шест сценария за клинични разходи, за да се обхване несигурността около цената на вероятната консултация (2 сценария) и медиана и IQ диапазони (3 сценария)

*данните са от Великобритания

^aСредно ± SD; IQ, интерквартили; SD, стандартно отклонение, £ - британски лири
Barry LE, et al. *Respir Research* 2017;129

Нежелани ефекти на ОКС при пациентите с тежка астма са чести (93%) и засягат множество системи и органи¹



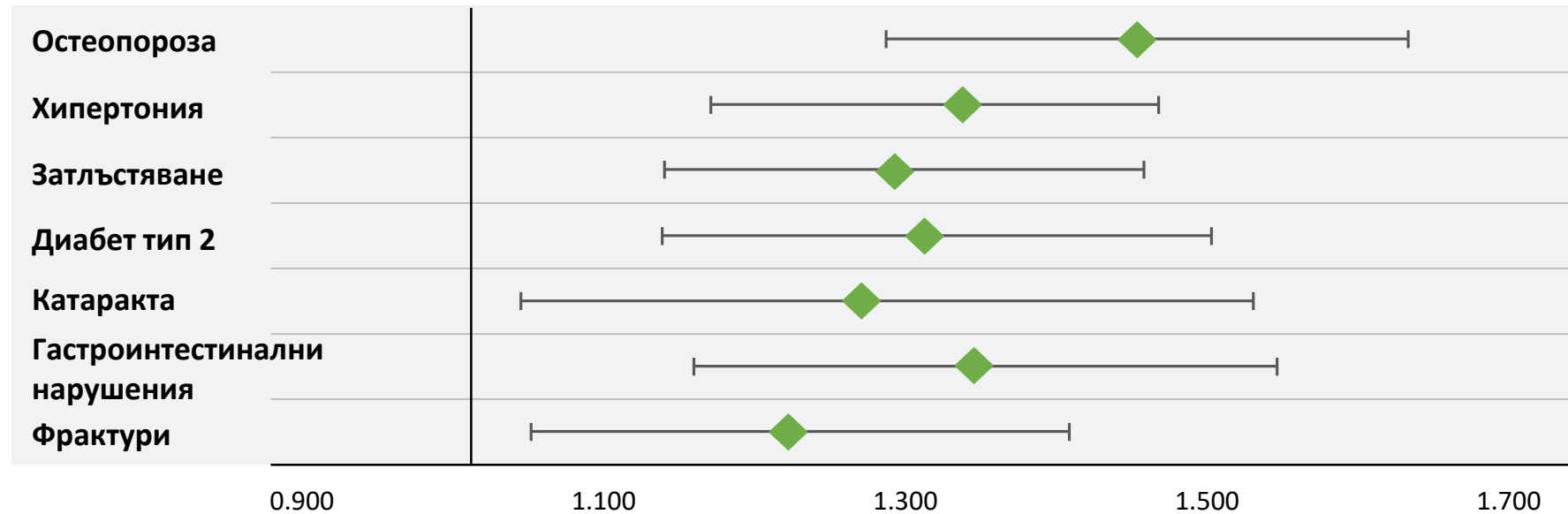
Надбъбречна недостатъчност

Пациентите с тежка астма имат значително по-висок риск ($OR > 1$) за развитие на свързаните с ОКС нежелани ефекти в сравнение с тези с лека/умерена астма.

1. Sweeney J, et al. Thorax 2016;71:339–346

Рискът от развитие на нежелани реакции, свързани с приема на ОКС, се увеличава при периодичната им употреба (≥ 4 назначени курса на година) при астма¹

Real World Evidence – Специфични НЛР, свързани с употребата на ОКС при ≥ 4 предписани рецепти през настоящата година^{a,b} (Отношение на шансовете - ORs)



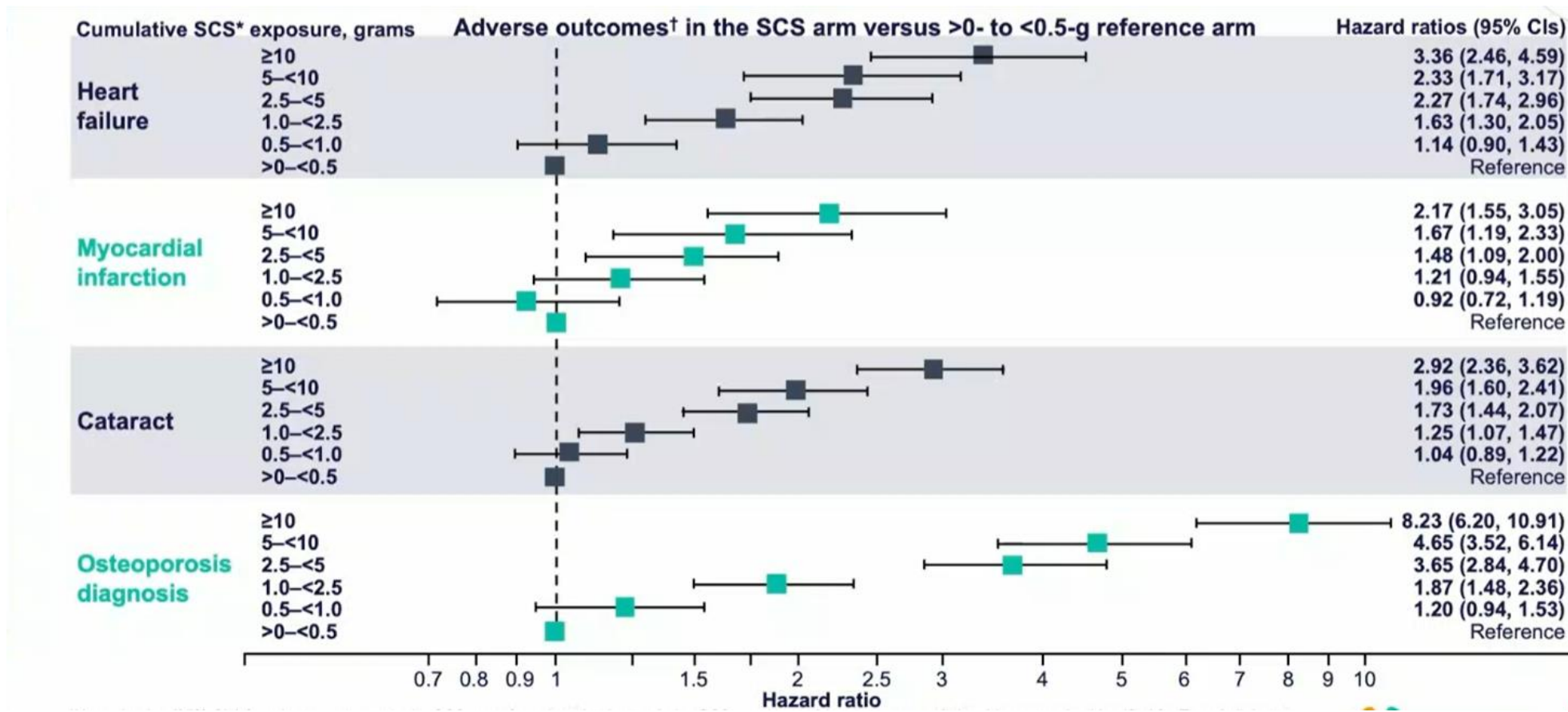
Logistic regression controlling for age, sex, geographic region, years since the index date, insurance type, use of immunosuppression medication (yes/no; not OCS), and general comorbidity burden.

Резултати от ретроспективно кохортно проучване при пациенти с диагностицирана астма^b от 2000 г. до 2014 г. (MarketScan) (N=228,436)

Note: Baseline OCS dose not provided. ^aA list of AEs associated with OCS was derived from previously published studies in asthma and other conditions. ^bPrevious exposure to OCS was also associated with increased odds of having a new AE in the current year for osteoporosis, hypertension, obesity, DM, dyslipidemia, and fractures. AE = adverse event; DM = diabetes mellitus; OR = odds ratio; prior = year or years before the year in which the adverse effect occurred; RWE = real world evidence.

1. Sullivan PW et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:110-116.

Рискът от нежелани реакции свързани с ОКС е дозо-зависим¹



1. Price DB et al., Journal of Asthma and Allergy 2018;11 193–204

Употреба на системни КС

- Недокументирана употреба
- Лесен достъп
- Приложение на КС с депо действие
- Неосъзнаване/непознаване на страничните ефекти
- Употребата на системни КС не се асоциира с тежка астма
- Кратките курсове със ОКС се приемат за безопасни дори и в медицинските среди, противно на данните



Опит на автора при пациенти с тежка еозинофилна астма

Примери от практиката

- ✓ Жена на 35 г.
- ✓ Диагноза БА от 12 години
- ✓ Често приложение на СКС в последните 4 години, в повечето случаи недокументирано
- ✓ **Катаракта**
- ✓ Ниски стойности при изследване на кортизол в кръвта

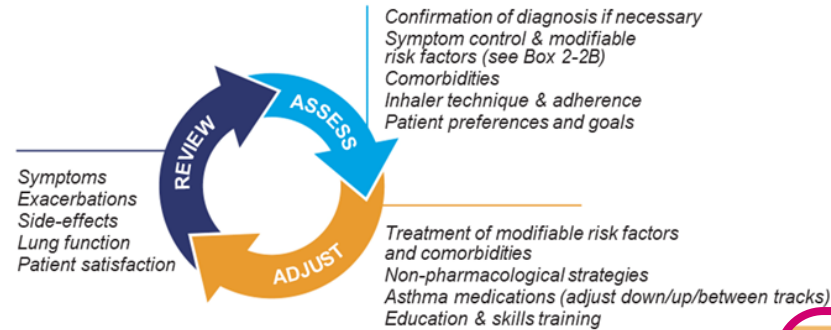
Примери от практиката

- ✓ Жена на 59 г.
- ✓ Диагноза БА от ранна детска възраст
- ✓ Често приложение на СКС в последните 10 години, в повечето случаи недокументирано
- ✓ **Спонтанна фрактура на десен глезен**
- ✓ Ниски стойности при изследване на кортизол в кръвта

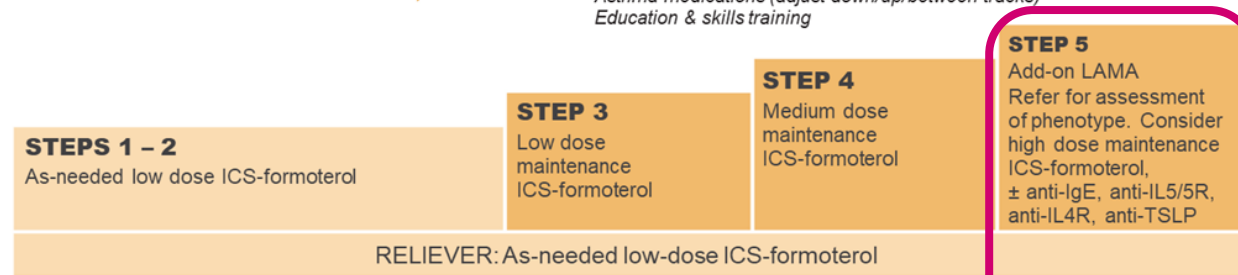
ОКС като допълнение към лечението би трябвало да бъдат ограничени до GINA стъпка 5 и да бъдат прилагани само като алтернатива на други предпочитани опции

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

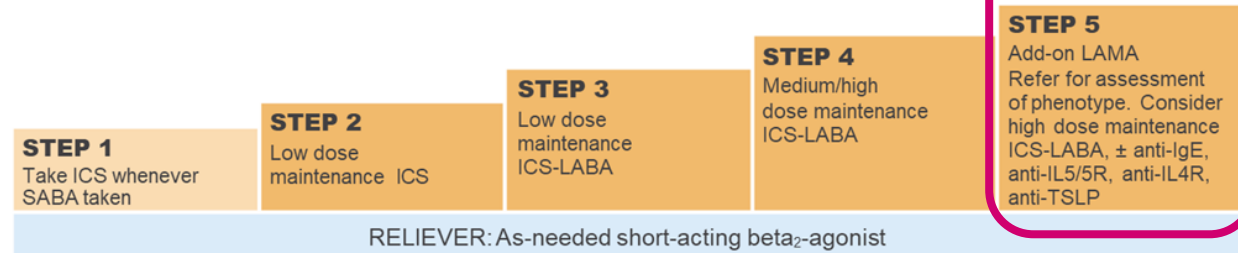


CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER
(Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



See GINA severe asthma guide

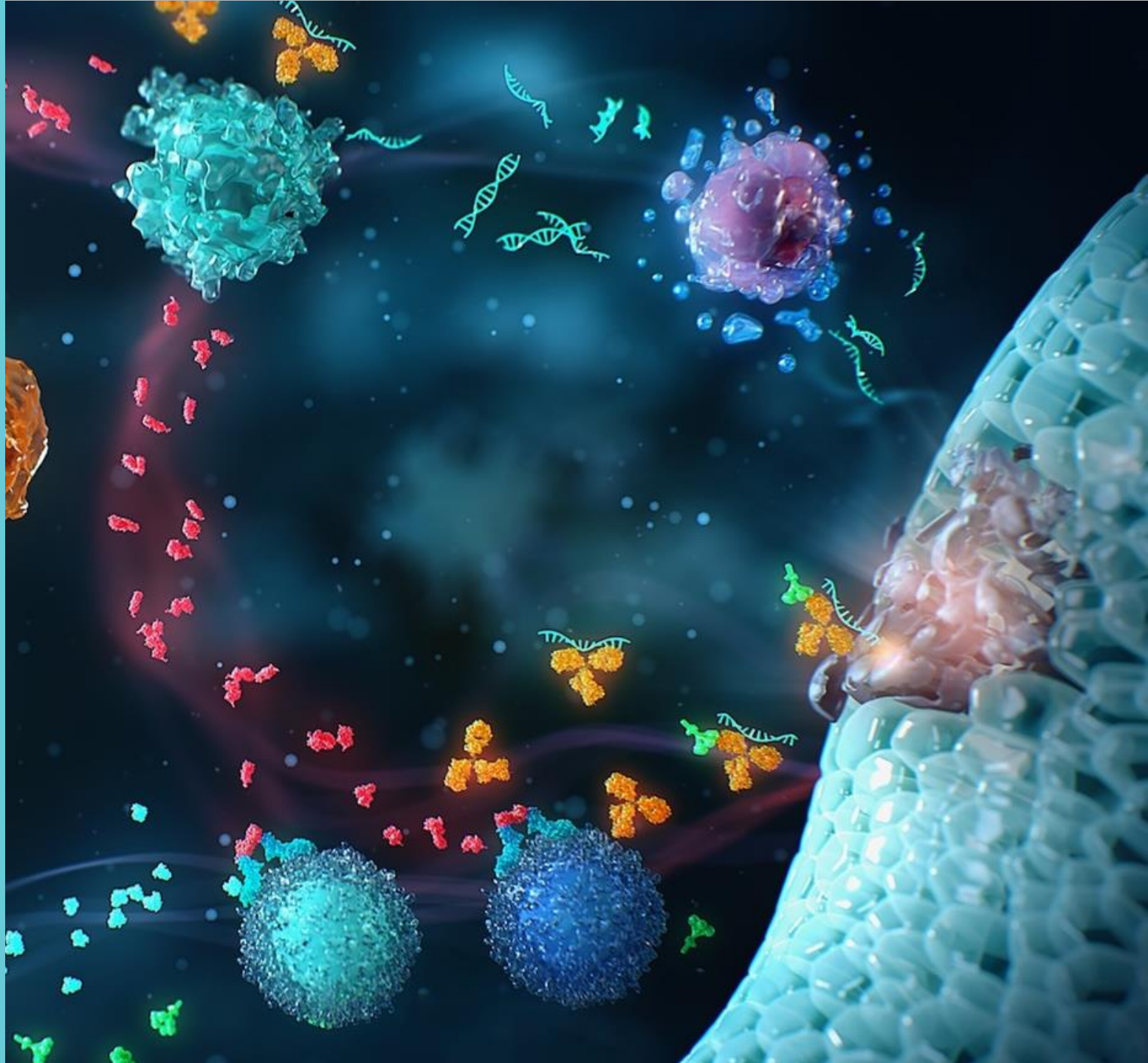
CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER
(Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

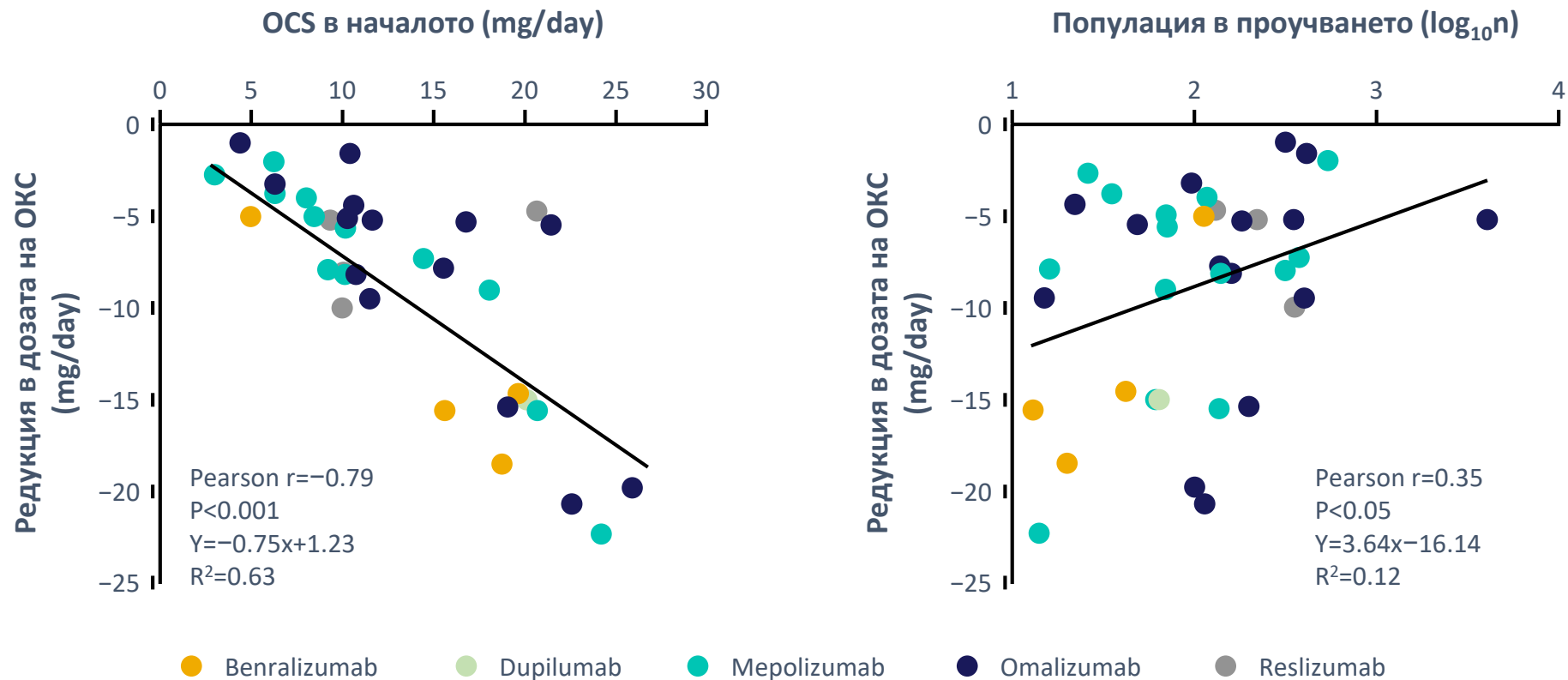
	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	--	---	--	--

Биологична терапия за тежка астма



Биологичните терапии биха могли да редуцират приема на ОКС при пациенти с тежка астма

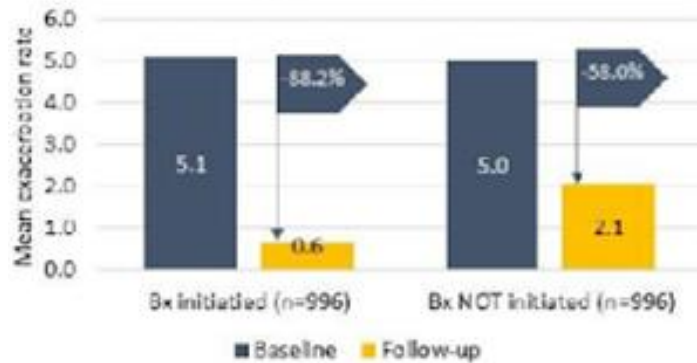
Линейна регресия и корелационен анализ на Пиърсън между редуцирането на дозата на ОКС, индуцирано от моноклонални антитела, и нивото на дозата на ОКС на изходно ниво или размера на изследваната популация*



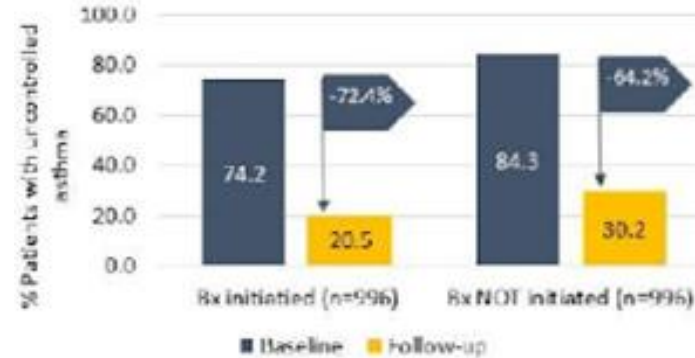
*The dose of OCS was reported as prednisone equivalent. Studies included in this systematic review were those carried out in real-world populations of patients with severe asthma
mAb, monoclonal antibody; OCS, oral corticosteroid(s)
Calzetta L, et al. Int J Mol Sci. 2021;22:7132

В проучването GLITTER – честотата на екзацербации, употребата на ОКС и на ресурси за здравеопазване (HCRU) са редуцирани при пациенти на лечение с биологична терапия*

Честота на екзацербации



Контрол на астмата

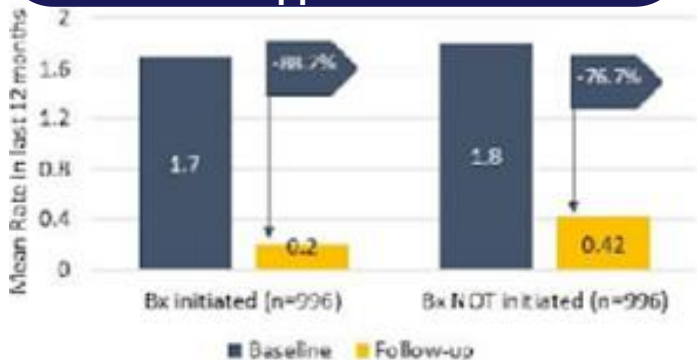


През първата година

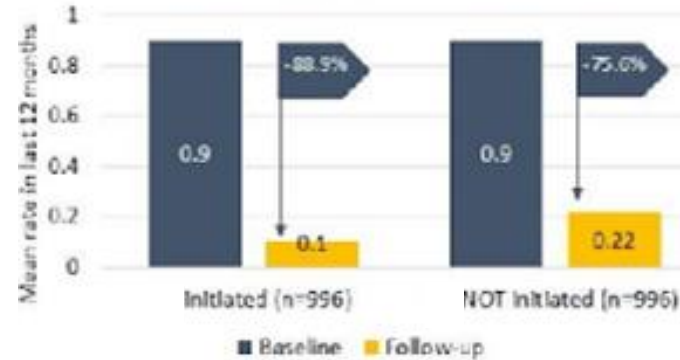
Пациенти на биологична терапия vs. Пациенти, които НЕ са на биологична терапия:

- Годишната честота на екзацербации е **69.2%** по-ниска
- Честотата на посещенията на спешното, свързани с астмата, е **52.2%** по-ниска
- Честотата на хоспитализациите, свързани с астма, е **57.3%** по-ниска
- Способността за редукция на дозата на ОКС до <5 mg/ден е **2.2 пъти** по-вероятна
- Оптимална редукция (>75%) в тоталния прием на ОКС е **4.01 пъти** по-вероятна

Посещения в спешно отделение



Посещения в болница



*Patients with severe asthma on long-term maintenance OCS use and/or ≥ 4 courses of rescue steroid bursts within 12 months were identified from the International Severe Asthma Registry (<http://isaregistry.org/>), and outcomes were compared with patients not initiated on biologics
Bx, biologic; HCRU, healthcare resource utilisation; OCS, oral corticosteroid(s)
Chen, W et al. Poster presented at ERS 2022 (Abstract 3405)

В ЕВРОПА % пациенти с тежка астма на биологична терапия варира от 5% до 60%

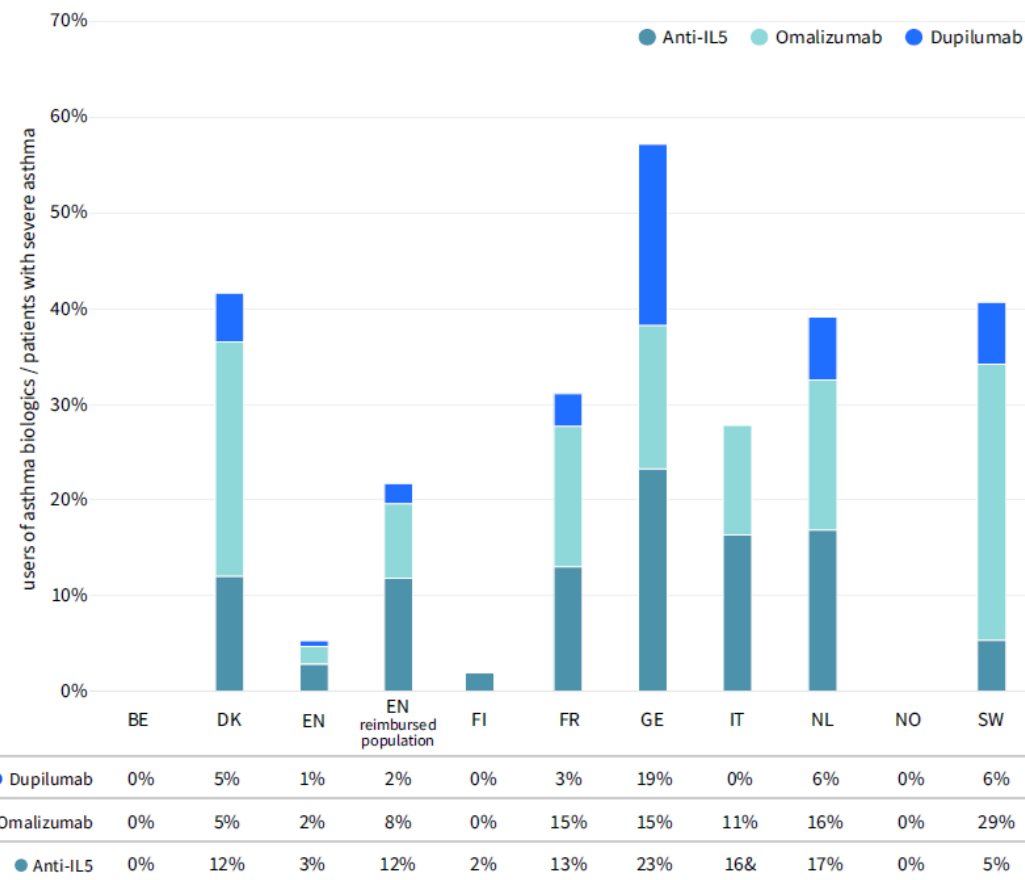
Германия е с най-висок ръст на пациентите с тежка астма на биологична терапия за периода 2019-2021г.

Ranking of the included countries based on their asthma biologics uptake in the severe asthma population using the mean uptake. Please note: an accurate ranking for countries with confidence intervals cannot be made and they should be viewed as ranked groups.

Ranking group	Ranking	2019	2020	2021
Upper	1	Germany	Germany	Germany
	2	Denmark*	Denmark**	Denmark***
Middle	3	The Netherlands*	The Netherlands**	Sweden***
	4	France	Sweden**	The Netherlands***
	5	Italy*	France**	France
	6	Sweden*	Italy**	Italy
Lower	7	England	England	England
	8	Finland	Finland	Finland

* Countries with overlapping confidence intervals in 2019,
 ** Countries with overlapping confidence intervals in 2020
 *** Countries with overlapping confidence intervals in 2021

Figure 5 Uptake of biologics in the severe asthma population in 2021. For the multi-indication drugs, the part accounting to severe asthma patients has been computed.



Критерии на НЗОК за започване на биологична терапия при пациенти с тежка астма

А. КРИТЕРИИ за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

№	МКБ J45.0, J45.1	
1	Доказана бронхиална астма и изключване на придружаващи състояния, които могат да наподобяват астма ^{1, 2}	
2	Задължителни критерии: а. лош контрол на проявите на болестта (резултат от Asthma control test (ACT) < 20 през последните 12 месеца) ^{1, 2} б. чести тежки изострения на заболяването (2 или повече курса със системни кортикостероиди (> 3 дни всеки) в последните 12 месеца) и/или системни кортикостероиди през 6 или повече месеца от последната година и/или сериозни изострения на болестта (поне една хоспитализация, престой в интензивно отделение или механична вентилация в последните 12 месеца) ^{1, 2, 3} в. редуцирана белодробна функция – форсиран експираторен обем (ФЕО1) < 60% от предвидения в последните 12 месеца ^{2, 3} г. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA, виж таблица 1) ^{1, 2} д. трети контролиращ медикамент – LAMA, за поне 3 месеца ^{1, 2} е. правилно приемано и постоянно спазвано през последните 4-6 месеца лечение от 4-5 стъпка според GINA ^{1, 2} ж. овладяване на съпътстващите коморбидности ^{1, 2} з. периферни еозинофили $\geq 0.3 \times 10^9 / \text{л}$ ^{2, 3} и. общи серумни IgE > 30 IU/ml или FeNO > 25 ppb ² к. положителни специфични IgE към целогодишни алергени (измерени чрез кожно-алергични проби или в серум през последната година) ²	
3	Липса на изключващи критерии по т. В ⁴	
4	Добра инхалаторна техника и сътрудничество на пациента ^{1, 2}	

Как изглежда пациентът с тежка астма?

**Ежедневни
симптоми**



**Чести екзацербации
и хоспитализации**



**Чести
КС курсове**



Проблемът тежка астма в реалната практика



- Често е неразпозната и неправилно диагностицирана
- Недокументирана употреба на системни КС
- Неосъзнаване на страничните ефекти на системните КС
- Липса на информираност за алтернативна терапия
- Мултидисциплинарен подход



Тежката астма

- Правилното и точно документиране на употребата на КС при пациентите с астма
- Преценка за кумулативната доза на КС и потенциалните рискове
- Биологичната терапия при тежка астма включена навреме може да подобри контрола на астмата, да ограничи употребата на КС и подобри качеството на живот на пациентите

Можем да помогнем на пациентите с тежка астма

... когато не забравяме, че те
съществуват

