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

Проф. д-р Мария Стаевска

BG-8300/11.2023

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.

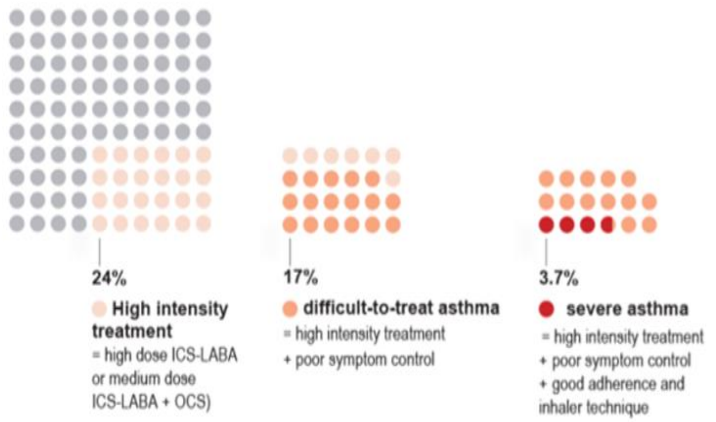
Тежката астма се определя **ретроспективно** на базата на терапията, необходима за постигане на контрол

Бронхиална астма

- Епидемиология: **400 000 астматици** в България[1]

- **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 $beta_2$-agonist; OCS: oral corticosteroids

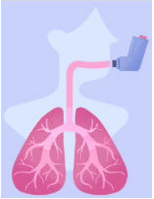
VI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС на БЪЛГАРСКИ ЛЕКАРСКИ СЪЮЗ

1. ФТР по алергология, ФТР по белодробни болести, 2. www.nhif.bg, септември 2023

Предизвикателства в лечението на тежка астма

- Анамнеза

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



- Ход на заболяването

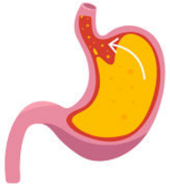
- Оценка в експертен център за тежка астма – биологична терапия

Личен опит на автора при пациенти с поставена диагноза тежка еозинофилна астма

Придружаващи заболявания

Хроничен риносинуит

Ринит



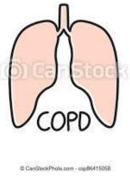
ГЕРБ

Сънна апнея

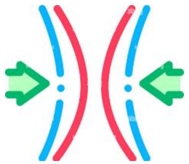
Депресия
Тревожнос
т

>30% от пациентите
с тежка астма

Бронхиектазии



Обезитет



VCD

Кифосколиоза

Сърдечна недостатъчност

Дисфункционално дишане

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

Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, et al. Respir Med 2016; 117: 166-173; Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Respirology 2016; 21: 1384-1390; Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 315-323..Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et alJ Allergy Clin Immunol 2007; 119: 405-413; de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, et al. Respir Med 2012; 106: 47-56.

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 дирекни медицински разходи от пациентите, които не получават ОКС

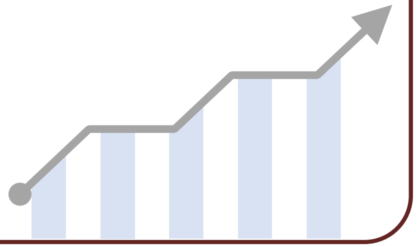
Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment
Stephanie Chen https://doi.org/10.1080/03007995.2018.150535

Употреба на системни кортикостероиди

Глобално, **20–60%** От пациентите с тежка астма имат **хронична употреба** на ОКС[1]

Кумулативна доза ОКС от **0.5–1 g/ 2–4 може да доведе до сериозни нежелани реакции**[2*]

Годишните разходи за свързани с нежеланите събития от ОКС при пациент с тежка астма са **€1957**[3]



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

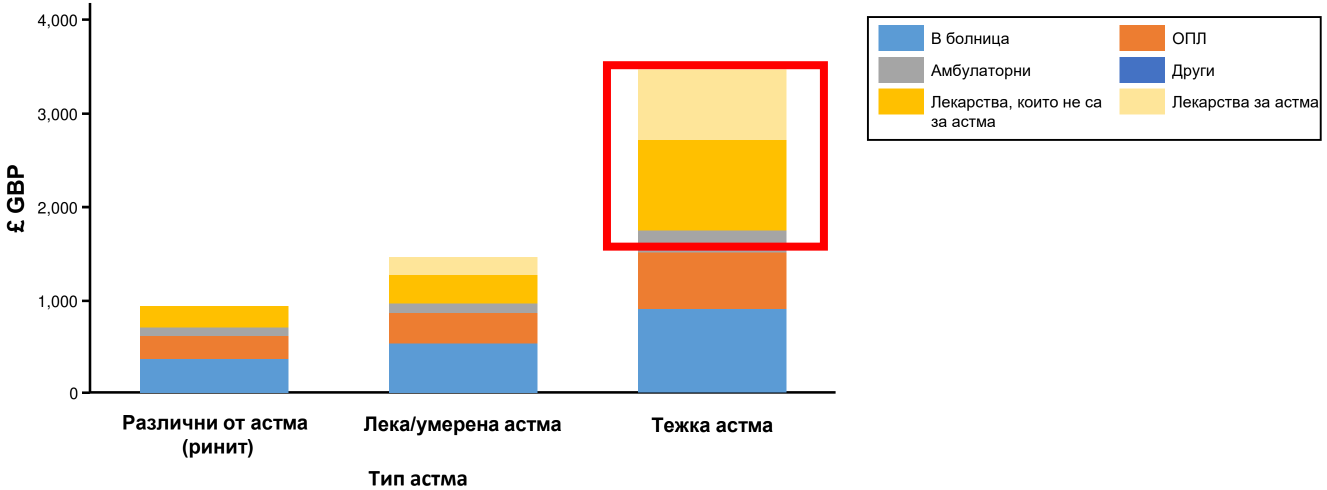
RESEARCH Open Access

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

L. E. Barry[1,2], J. Sweeney[2], C. O'Neill[1,3], D. Price[4] 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

[a]Средно ± SD; IQ, интерквартили; SD, стандартно отклонение, £ - британски лири
Barry LE, et al. *Respir Research* 2017;129

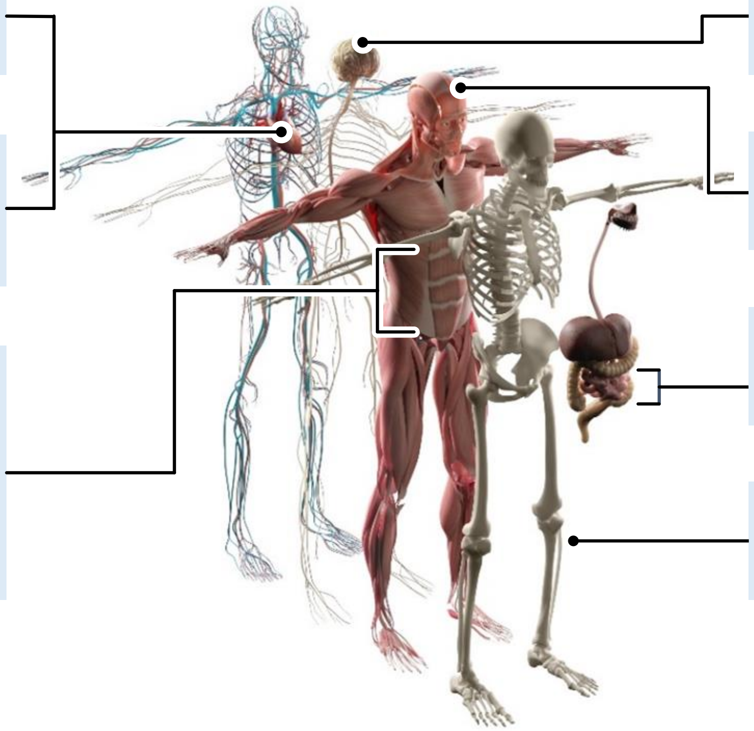
Нежелани ефекти на ОКС при пациентите с тежка астма са чести (93%) и засягат множество системи и органи[1]

Хипертония
1.35 (1.12, 1.61)

ИБС
1.36 (1.02, 1.81)

Метаболитни нарушения:
Диабет тип II
1.46 (1.11, 1.91)

Затлъстяване
1.36 (1.16, 1.59)



Психиатрични нарушения / тревожност / депресия
1.43 (1.22, 1.69)

Катаракта
1.89 (1.39, 2.56)

Нарушения на ГИТ
3.99 (3.37, 4.72)

Остеопороза
5.23 (3.97, 6.89)

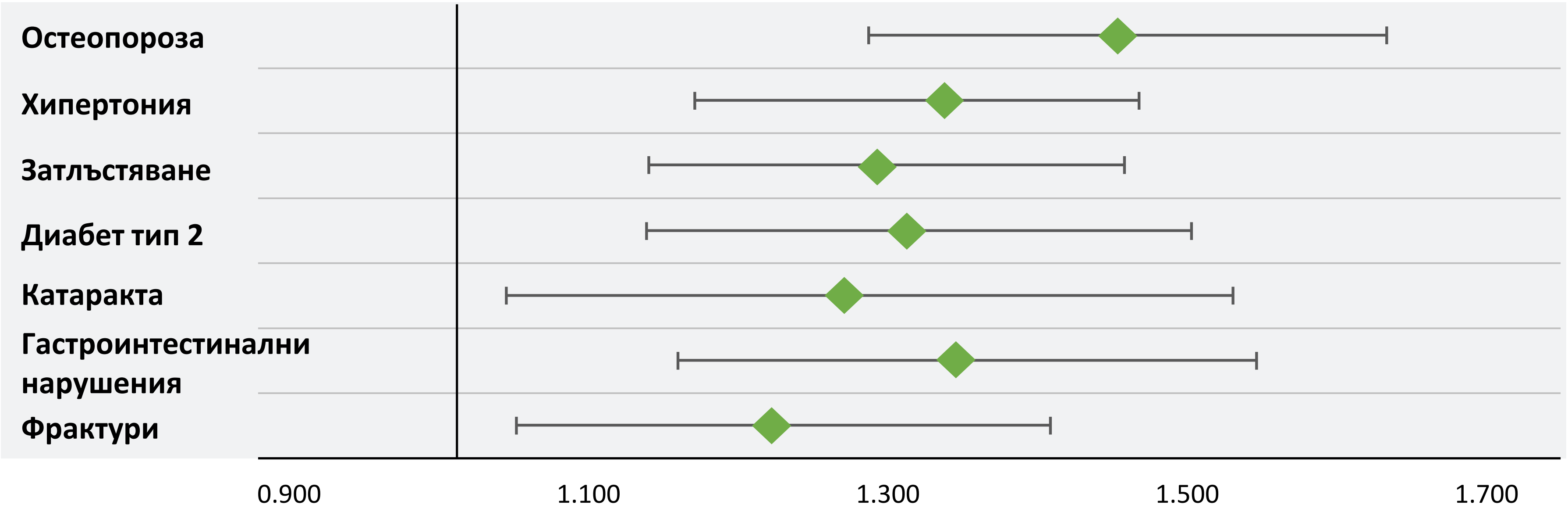
Надбъбречна недостатъчност

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 астма[1]

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



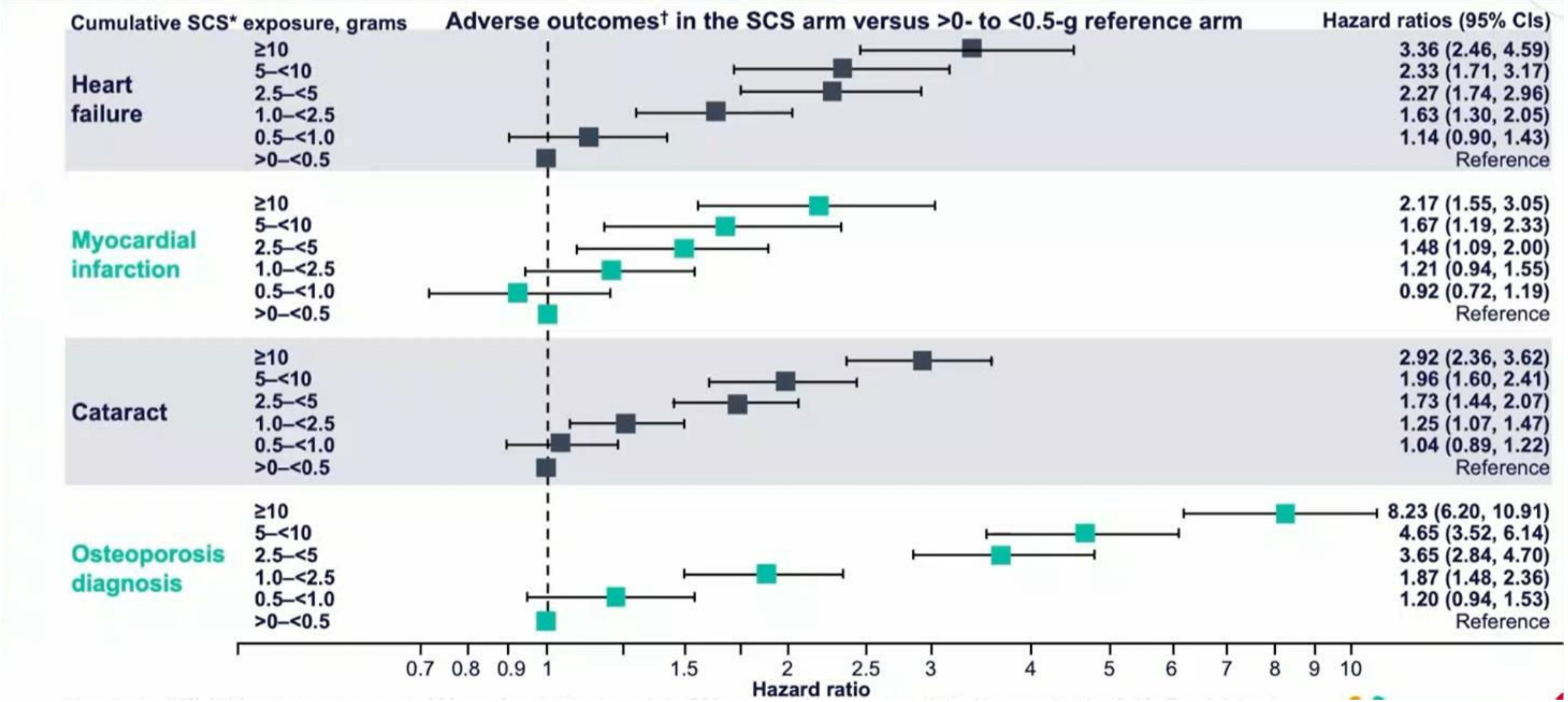
Logistic regression controlling for age, sex, geographic region, years since the index date, insurance type, use of immunosuppression medication (yes/no; not OCS), and general comorbidity burden.

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. [a]A list of AEs associated with OCS was derived from previously published studies in asthma and other conditions. [b]Previous 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-зависим[1]



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

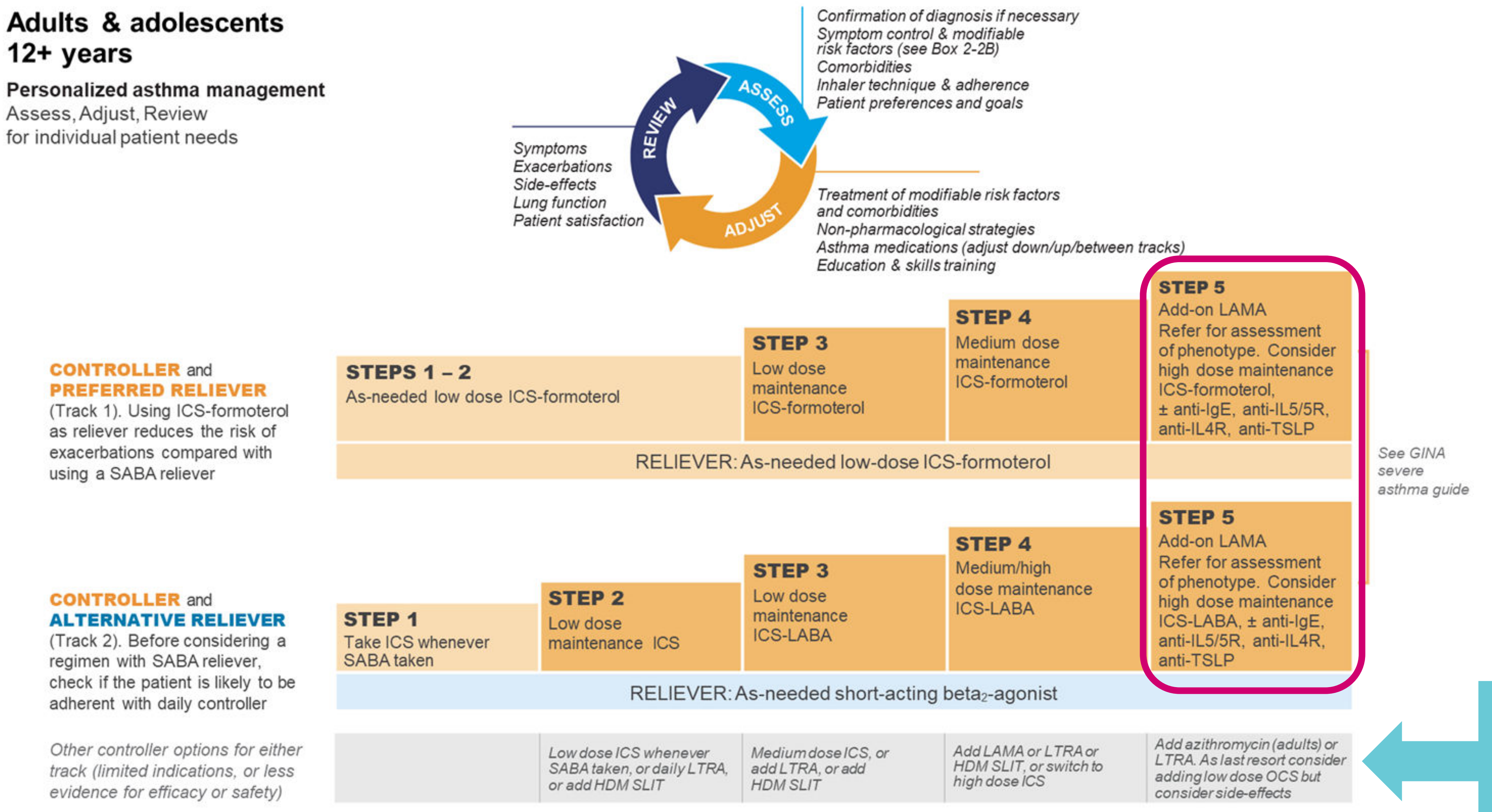
Примери от практиката

- ✓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

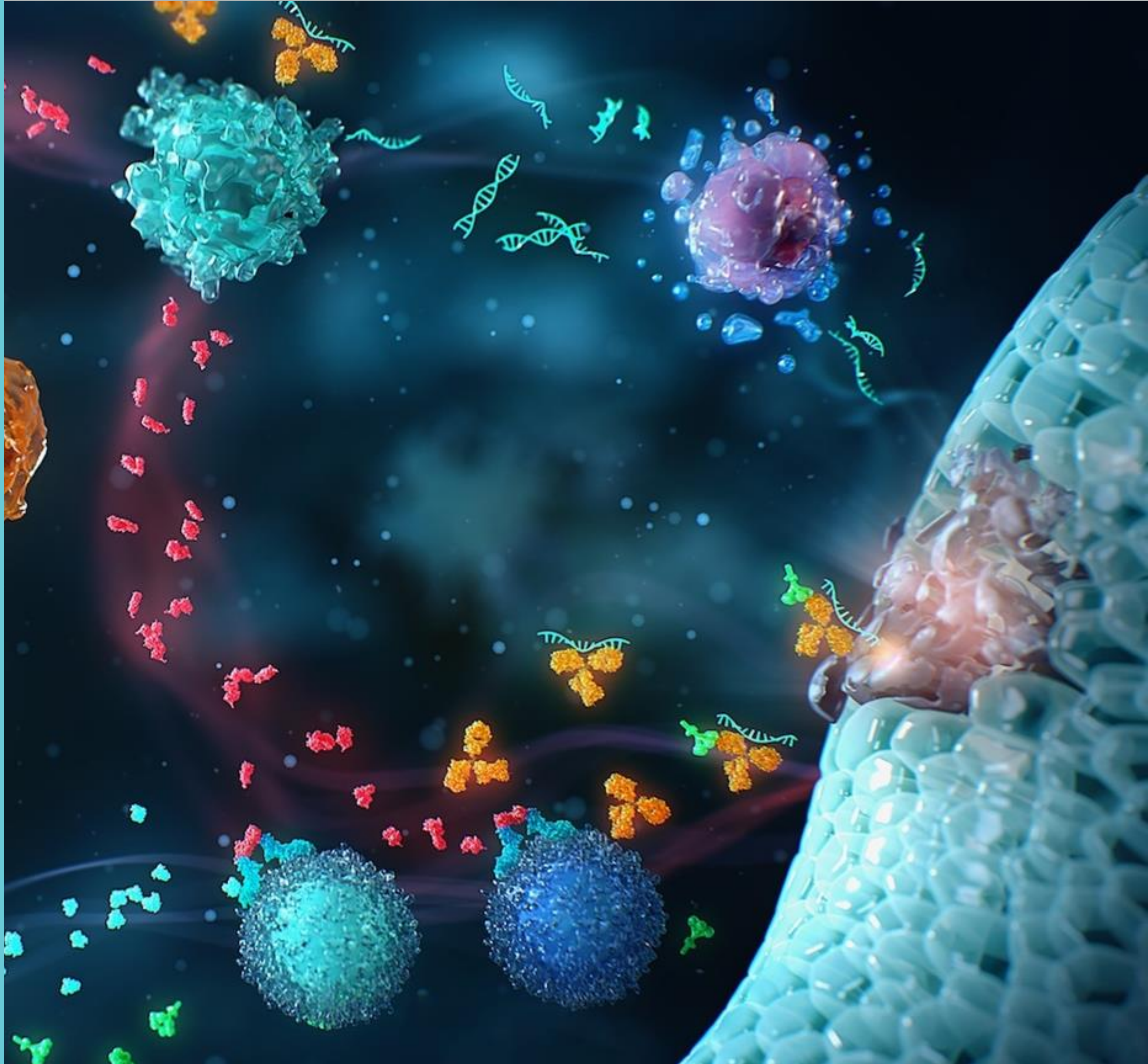
ОКС като допълнение към лечението би трябвало да бъдат ограничени до GINA стъпка 5 и да бъдат прилагани само като алтернатива на други предпочитани опции



GINA, Global Initiative for Asthma; HDM, house dust mite; ICS, inhaled corticosteroid(s); IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; LABA, long-acting β_2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist; OCS, oral corticosteroid(s); R, receptor; SABA, short-acting β_2-agonist; SLIT, sublingual immunotherapy; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

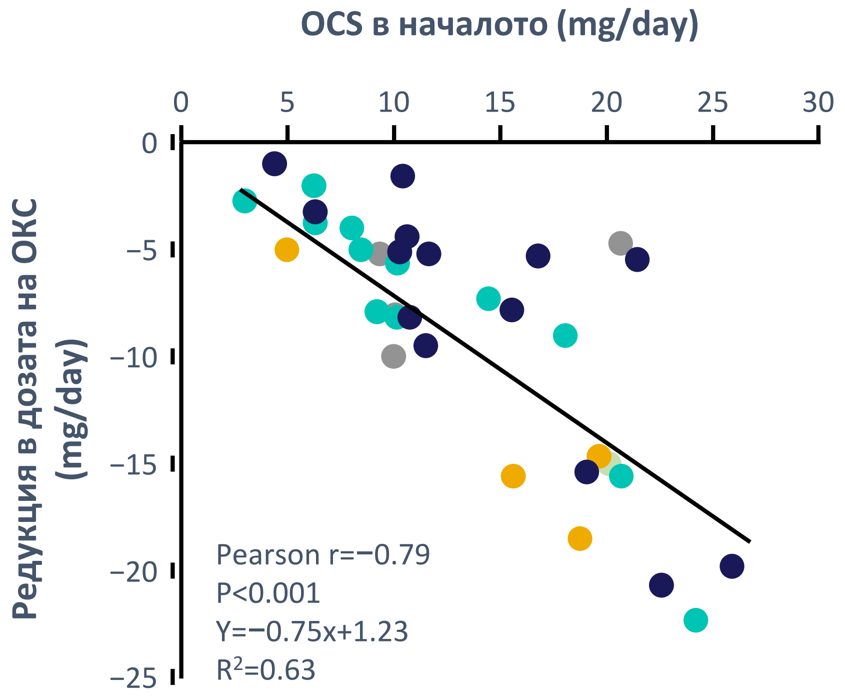
Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022. Available from: www.ginasthma.org (Accessed 10 May 2023)

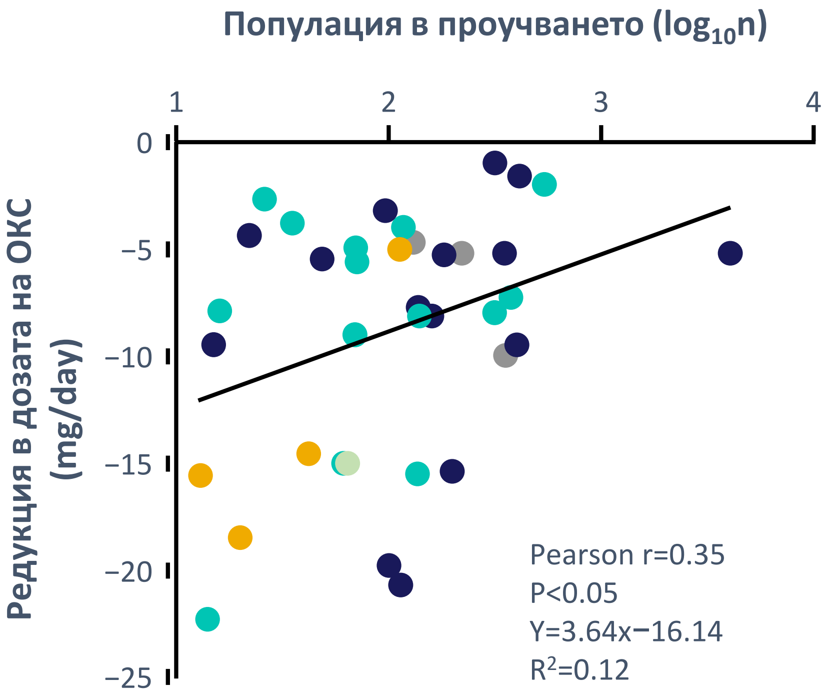
Биологична терапия за тежка астма



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*



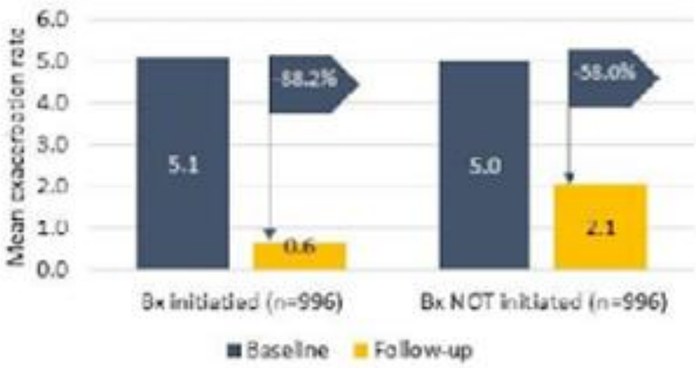


Benralizumab Dupilumab Mepolizumab Omalizumab Reslizumab

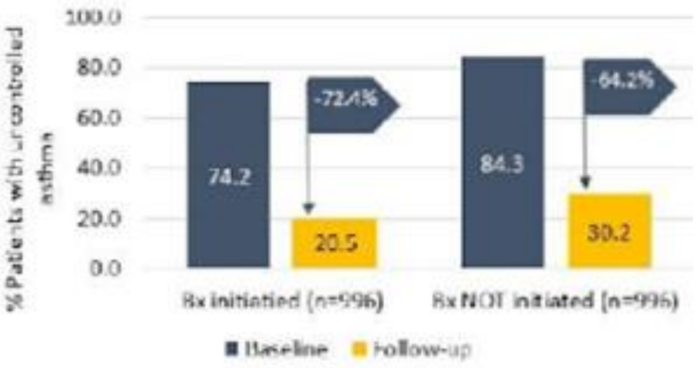
*The dose of OCS was reported as prednisone equivalent. Studies included in this systematic review were those carried out in real-world populations of patients with severe asthma
mAb, monoclonal antibody; OCS, oral corticosteroid(s)
Calzetta L, et al. Int J Mol Sci. 2021;22:7132

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

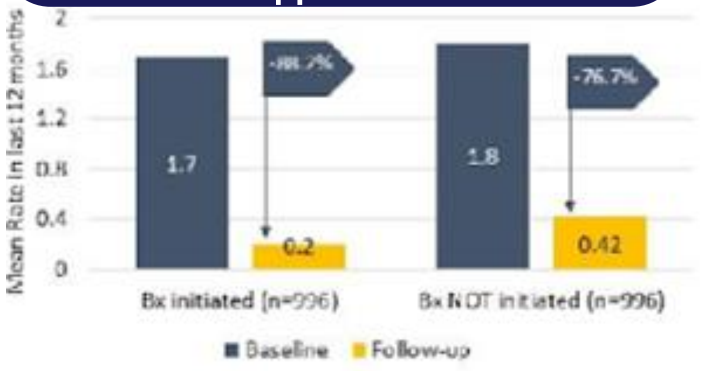
Честота на екзацербации



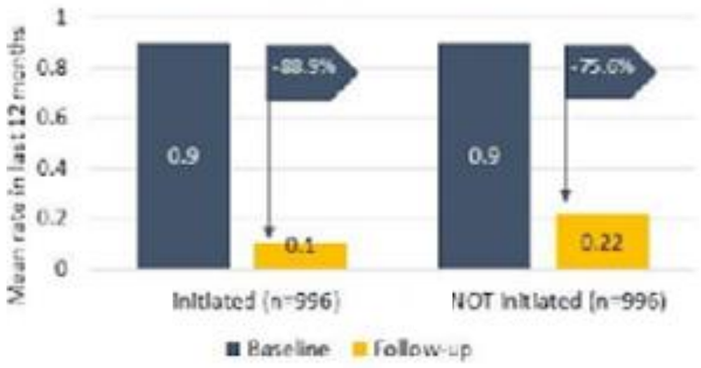
Контрол на астмата



Посещения в спешно отделение



Посещения в болница



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

*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://isaregistries.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%

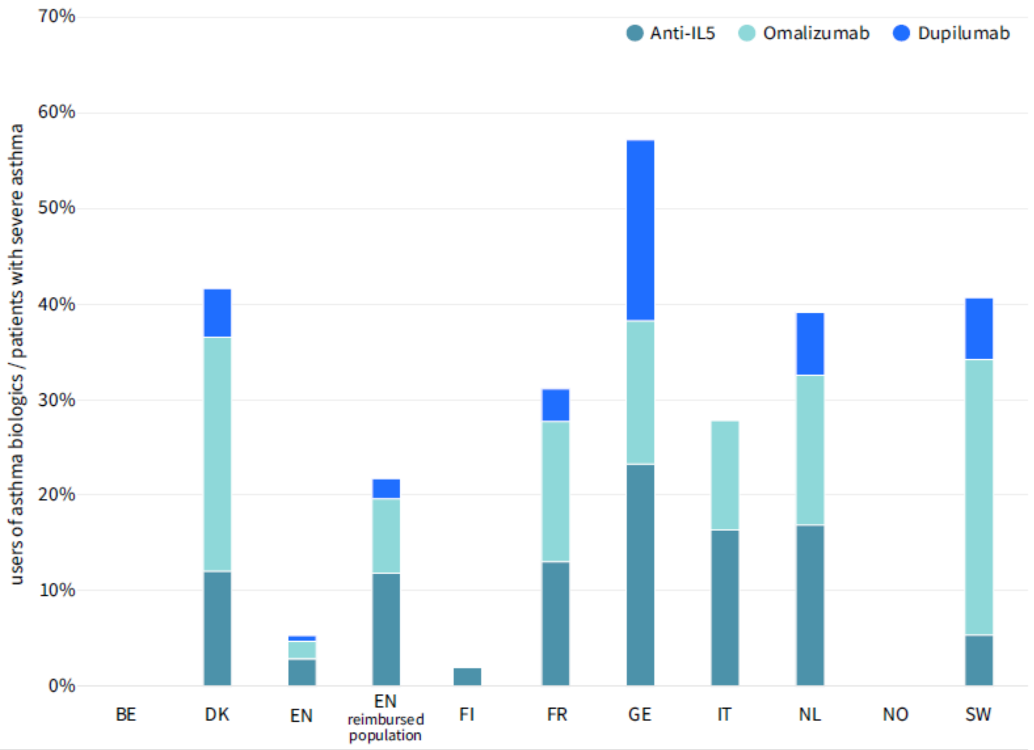
Германия е с най-висок ръст на пациентите с тежка астма на биологична терапия за периода 2019-2021г.

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.*



	BE	DK	EN	EN reimbursed population	FI	FR	GE	IT	NL	NO	SW
Dupilumab	0%	5%	1%	2%	0%	3%	19%	0%	6%	0%	6%
Omalizumab	0%	5%	2%	8%	0%	15%	15%	11%	16%	0%	29%
Anti-IL5	0%	12%	3%	12%	2%	13%	23%	16&	17%	0%	5%

https://logex.com/company/news-press/

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

A. 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: a. лош контрол на проявите на болестта (резултат от Asthma control test (ACT) < 20 през последните 12 месеца) [1, 2] b. чести тежки изостряния 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 изостряния на болестта (поне една хоспитализация, престой в интензивно отделение или механична вентилация в последните 12 месеца [1, 2, 3] c. редуцирана белодробна функция – форсиран експираторен обем (ФЕО1) < 60% от предвидения в последните 12 месеца [2, 3] d. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA, виж таблица 1) [1, 2] e. трети контролиращ медикамент – LAMA, за поне 3 месеца [1, 2] f. правилно приемано и постоянно спазвано през последните 4-6 месеца лечение от 4-5 стъпка според GINA [1, 2] g. овладяване на съпътстващите коморбидности [1, 2] h. периферни еозинофили ≥ $0.3x10^9$ /л [2, 3] i. общи серумни IgE > 30 IU/ml или FeNO > 25 ppb [2] k.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]	

https://www.nhif.b

Как изглежда пациентът с тежка астма?

Ежедневни симптоми

Чести екзацербации и хоспитализации

Чести КС курсове

*изображенията не са на реални пациенти

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

*изображението не е на реален пациент