

Az inhalációs kortikoszteroidok használatának szempontjai a háziorvosi gyakorlatban

Dr. Nyíró Melinda

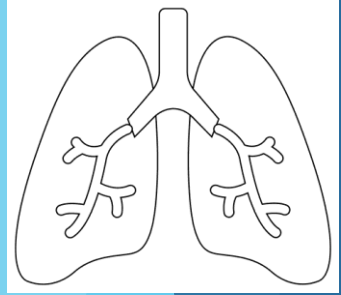
Tüdőgyógyász

Háziorvos

Neuráalterápiás orvos

Az előadás a Sager Pharma felkérésére készült,
mely saját véleményét és gondolatot tartalmaz.

Inhalációs terápia egyedülálló a tüdőgyógyászatban



Lokális kezelés „rendszerbetegségben”.

Szerepe van a molekulának és az eszköznek is.

- Fejlesztés folyamatos (pl.erőfeszítés, hogy a bevált per os molekulát esetleg hatékony inhalátorban juttassák be).

Receptorok, amiken hatunk a tüdőben (béta, muszkarin, kortikoszteroid).

Rövidítések, a molekulák és kombinációik:

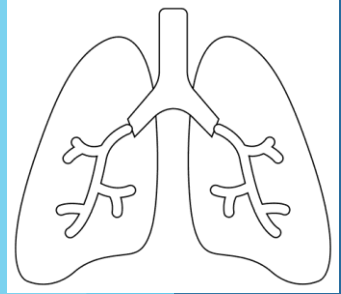
- SABA, SAMA, LABA, LAMA, ICS
- és a kombinációk: SABA/SAMA, ICS/LABA, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS.

A sokféle eszköz még sokszínűbbé teszi a terápiás lehetőséget.

ICS önmagában csak asztmában.

ICS/LABA asztmában és COPD-ben is adható.

ICS szerepe COPD-ben

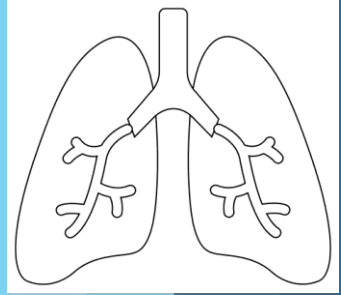


ICS szerepe az utóbbi években megváltozott COPD-ben.

- TORCH vizsgálat után az ICS használatot összefüggésbe hozták a gyakoribb pneumonia kialakulásával .
- Bevett szokás volt és ez a GOLD guideline-ban is megjelent, hogy visszaléptethető a beteg ICS/LABA-ról LABA/LAMA-ra (bronchodilatatio maximalizálása).
- Az exacerbatio sok esetben megszorodott. (Exacerbatio sűrűbben fordul elő, megrövidítheti az életet.)
- Az utóbbi években rehabilitálódott az ICS a COPD-ben.

A 2023-as GOLD guideline megváltozott szenzációs felfedezés miatt. Mortalitás csökkentés gyógyszerrel is, nemcsak dohányzás abbahagyásával! (Tripletek)

ICS szerepe asztmában



Asztma halálozás / ICS használat összefüggése 1*

ICS-nek hörgőtágító hatása is van 2*

Asztma kezelés alapja az ICS, ne vegyük e !!Önmagában SABA nem elég.

- Kontrolláltság indikátora: pl. Ventolin használat 2-nél több évente (feladat a gyógyszereléssel)

Asztma protokollok az évek során: 3*

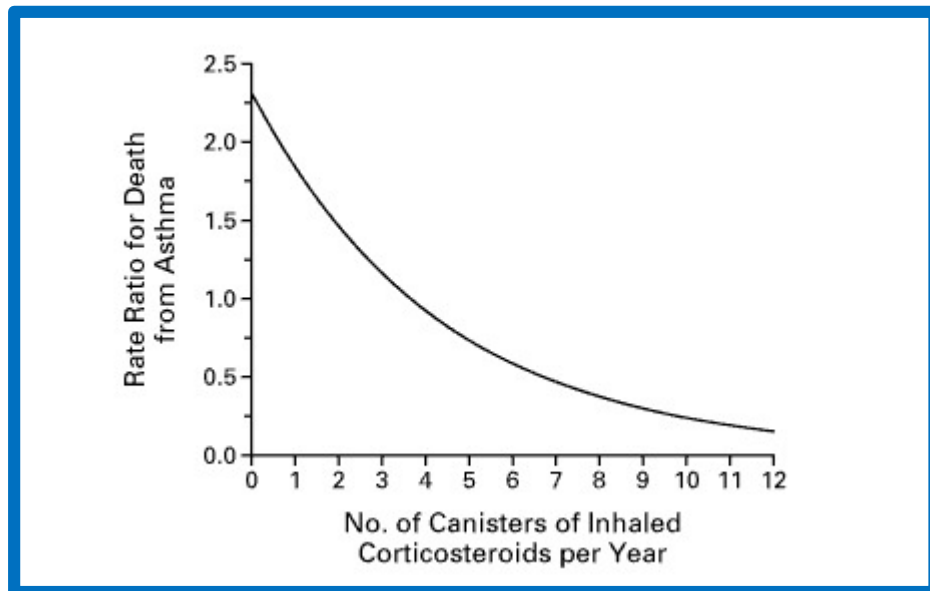
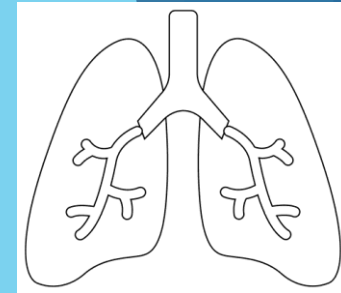
- ICS fixen dozírozva
- ICS tünetköveten (SMART)
- ICS sze., csak akkor, ha tünetes.

ICS ac exacerbatióban (pl. LABA/ICS) kontra OCS 4*

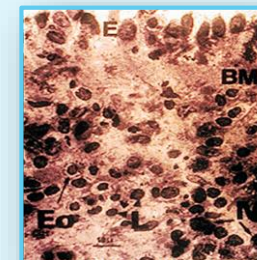
Súlyos asztmában emelt ICS/LABA dózis után biológiai terápia

Inhalatív kortikoszteroidok használata jelentősen csökkenti az asztma bronchiale miatti halálozást

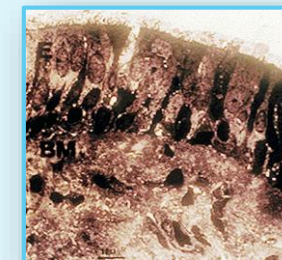
1*



Morfológiailag is igazolt gyulladáscsökkentő hatása a steroidoknak



Kezeletlen asztma

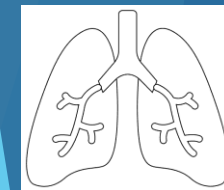


ICS-kezelt asztma

Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma ,
S Suissa, P Ernst, S Benayoun, M Baltzan, B Cai,
2000 Aug 3;343(5):332-6. doi: 10.1056/NEJM200008033430504

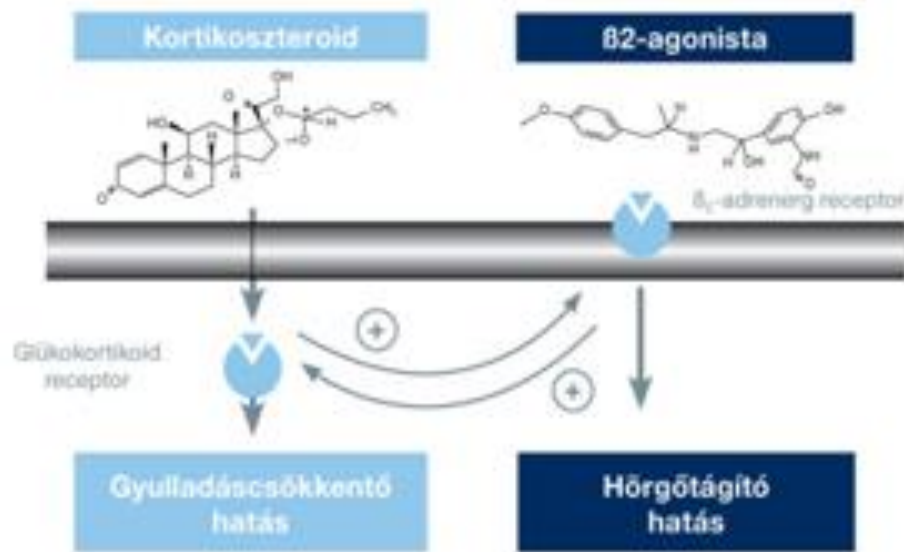
Laitinen LA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(1):32-42

Inhalációs kortikoszteroid és a LABA közti szinergizmus 2*



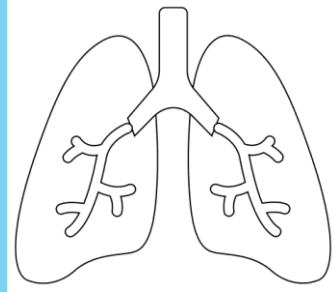
ICS és LABA interakciója plusz előnyt jelent kombinációban

Inhalációs kortikoszteroidok és β_2 -agonisták interakciójának mechanizmusa⁴



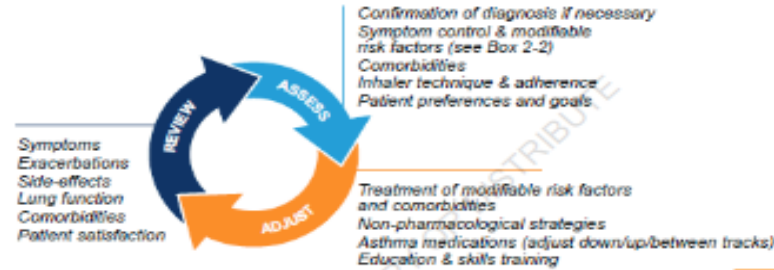
4. Tamm M, Richards DH, Begh  B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respir Med.* 2012 Dec;106 Suppl:S9-S19 1.sz  bra alapján

Johnson M. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):200-206., Horvath G, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007, Horvath G, Wanner *Eur Respir J.* 2006;27(1):172-187.



GINA 2023 – Adults & adolescents 12+ years

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



TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER
Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

STEPS 1 – 2
As-needed-only low dose ICS-formoterol

STEP 3
Low dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4
Medium dose maintenance ICS-formoterol

STEP 5
Add-on LAMA. Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol*

See GINA severe asthma guide

TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

STEP 1
Take ICS whenever SABA taken*

STEP 2
Low dose maintenance ICS

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

STEP 4
Medium/high dose maintenance ICS-LABA

STEP 5
Add-on LAMA. Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

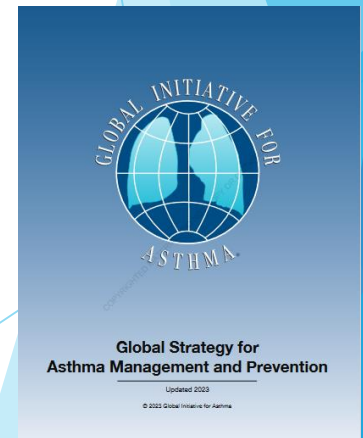
RELIEVER: as-needed SABA, or as-needed ICS-SABA*

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

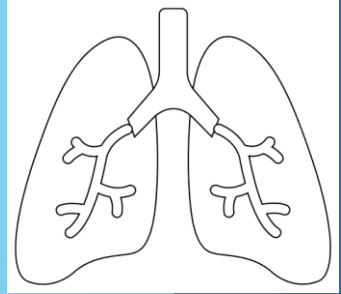
Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
---	---	--	--

*Anti-inflammatory relievers (AIR)

See list of abbreviations (p.21). For recommendations about initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 3-7 (p.59) and 3-8 (p.60). See Box 3-14, p.67 for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents. See Box 3-15, p.80, for Track 1 medications and doses.



ICS kontra OCS 4*



Nem minden asztma exacerbatio igényel orális szteroidot!

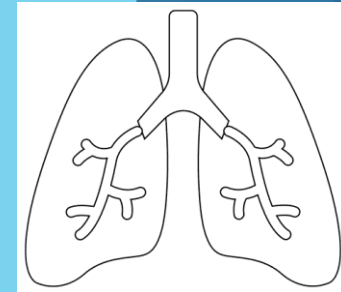
Exacerbatio esetén emelhető az inhalatív steroid adagja akár 5x-re, LABA-val kombinálva.

- Per os steroid: 40-60 mg metilprednisolon/nap, 5 napig=200-300 mg=200ezer-300 ezer mikrogramm(szisztémásan)
- ICS dozírozásra példa exacerbatióban:
 - 160 mikrogramm akár 8x/nap =1280mikrogr/nap, 5 nap alatt = 6400 mikrogramm (lokálisan)
- 200 000 mikrogr. szisztémásan/ 6400 mikrogr. Lokálisan inhalátorban :**31x!!!**

Fontos szempont a bioekvivalencia a steroidok esetén.

Van olyan inhalatív steroid, ami esetén (az eszköz miatt) kevesebb ICS dózis elég.

ICS bioekvivalencia az összevetéshez

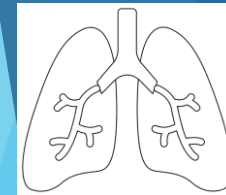


Hatóanyag	Alacsony napi dózis (µg)	Közepes napi dózis (µg)	Magas napi dózis (µg) [†]
Beclomethasone dipropionate	200 – 500	>500 - 1000	>1000 – 2000
Budesonide*	200 – 400	>400 - 800	>800 – 1600
Ciclesonide*	80 – 160	>160 - 320	>320 – 1280
Flunisolide	500 – 1000	>1000 - 2000	>2000
Fluticasone	100 – 250	>250 - 500	>500 – 1000
Mometasone furoate*	200 – 400	>400 - 800	>800 – 1200
Triamcinolone acetonide	400 - 1000	>1000 - 2000	>2000

[†] Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik

[‡] Azokat a betegeket, akiknél nagy napi dózisok hosszú ideig történő adagolása szükséges, szakorvoshoz kell utalni, a fenntartó gyógyszerek valamilyen alternatív kombinációjának beállítása érdekében. A maximális ajánlott dózisok tartós alkalmazása a szisztémás mellékhatások fokozott kockázatával jár.

* Enyhe asztmás betegeknél napi egyszeri adagolása engedélyezett



Miért kell emelni az inhalatív szteroid dózist exacerbációban?

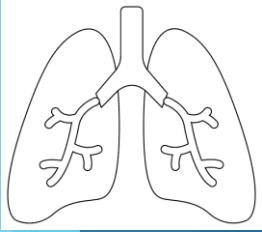
A felső légúti fertőzések 90 százalékát, míg az alsó légúti fertőzések 70 százalékát vírusok okozzák (World Health Organization).

Vírusinfekció hatására megváltozik az asztmás gyulladás a hörgőrendszerben.

A bakteriális vagy vírusfertőzés okozta gyulladásos folyamat szintén csökkentheti a szteroidok hatékonyságát (steroid rezisztencia).

ICS
dózisemel
és
vírusinfek
cióban

Vírusinfekció hatására megváltozik az asztmás gyulladás a hörgőrendszerben



Idegi szabályozás változik

- Fokozott paraszimpatikus efferens jel a C rostokon

Sérül NANC válasz

Gátolt kis légúti geometria

- Légúti fal megvastagodás
- Fokozott vaszkuláris permeabilitás
- Gyulladásos sejtes infiltráció

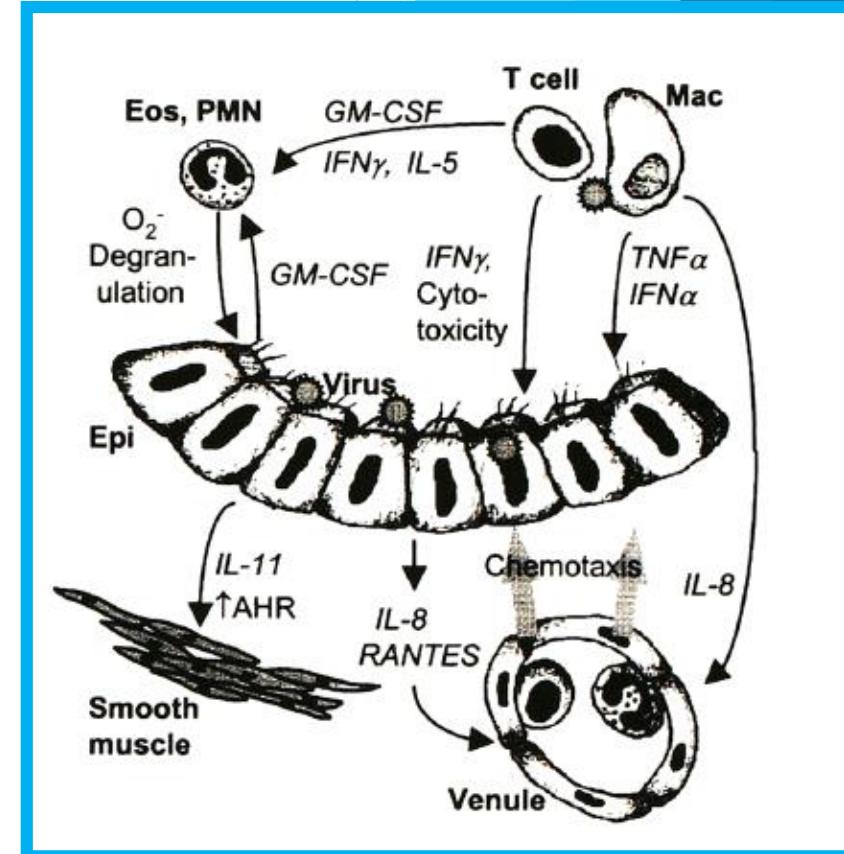
Légúti simaizom kontraktilitás fokozódik

Légúti epithelium vesztés alakul ki

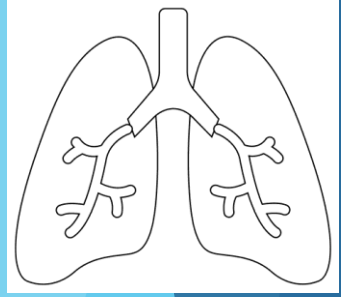
- Lumináris sejtörmelék
- Védő barrier elvesztése

Fokozott légúti gyulladás generálódik

- Fokozott beáramlás
- Gyulladásos sejtek aktivációja
- **Fokozott mediátor szintézis és szekréció** (akadályozhatják a szteroidok hatását a gyulladás csökkentésben (szteroid rezisztencia kialakulása))
- Allergiás és vírus indukálta gyulladás szinergizmusa



ICS-ek közti különbség



Molekula és eszköz ebben az esetben együtt működik

- Axahalerben kevesebb ICS kell, mégis nagy a tüdődepozíció

Biztonságosság :terhességben is adható forma

Hörgő nyákon való átjutás

Sejtekbe bejutás

Depo képzés

ICS-ek közti különbség alapjai

Tulajdonság

- ▶ Átjutás a hörgő nyálkahártyán, nyákfilmen
- ▶ Sejtekbe való bejutás
- ▶ „Depo”-ként működés

Molekuláris háttér

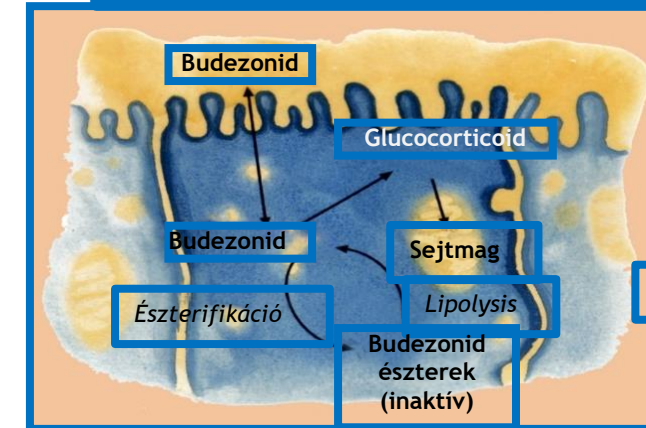
- ▶ Lipofilitás
- ▶ Vízoldékonyság
- ▶ Légúti szövetben bekövetkező észterifikáció

A kortikoszteroidok vízoldékonysága és a feloldódás ideje

Paraméter	Vízoldékonyság (µg/mL)	A feloldódás ideje (humán bronchusfolyadék <i>in vitro</i>)
Budesonide	16	6 perc
Beclometasone dipropionate	<0.1	>5 óra
Beclometasone-17-monopropionate	15.5	Nem ismert
Fluticasone propionate	<0.1	>8 óra
Ciclesonide	<0.1	Nem ismert

Edsbacker S et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 247-258.
Högger and Rohdewald, *Rev Contemp Pharm* 1998

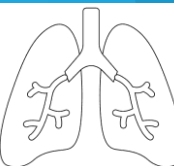
Észterifikáció



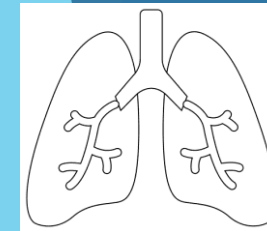
A budesonid légúti szövetben bekövetkező észterifikációja helyi inaktív depót képez (*in vitro*), ebből folyamatosan alakul vissza az aktív szabad budesonid.

(Ezt a folyamatot sem flutikazon, sem beklometazon esetében nem figyelték meg, csak a légúti hámra specifikus.)

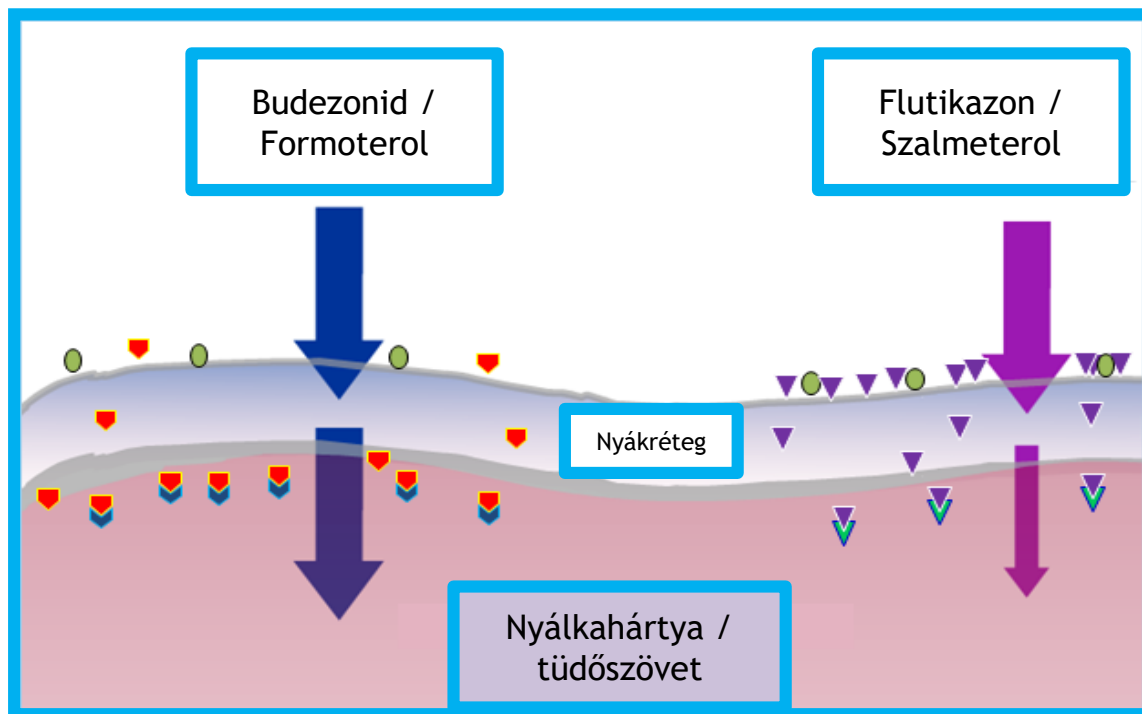
Laitinen LA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(1):32-42
Miller-Larsson A et al. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 623-630;
Maassen van den Brink KI et al. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 27-35;
Tunek A et al. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1311-1317.
Figure adapted from Edsbacker S et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 609-616.



ICS gyorsabb felszívódásának következménye: kisebb immunszuppresszívitás



	BUDEZONID	FLUTIKAZON	BEKLOMETAZON
Vízoldékonyság	16 µg/ml	0.14 µg/ml	0.13 µg/ml
Feloldódási idő	6 perc	>8 óra	>5 óra

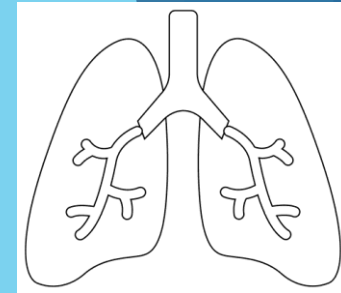


Nagyobb immunszuppresszív hatás, helyi baktériumok proliferációjához vezet

- ▼ Budezonid
- Baktériumok
- ▼ Flutikazon
- ▼ Budezonid/GCS-receptor
- ▼ Flutikazon/GCS-receptor

BUD: Budezonid, BDP: Beklometazon, FLU: Flutikazon
 Edsbäcker S et al. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, 523-536
 Janson et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Oct 19;12:3055-3064
 Miller-Larsson A et al Am J Respir Crit Care Med 2000
 Dalby C, et al. Respir Res 2009;10:104
 Patel I, et al. Thorax 2002;57:759-64

Háziorvosi gyakorlatban az ICS 1.



Egy praxisban kevés a betegszám (asztmás, COPD-s, COPD kikerült az indikátorok közül)

- Pl. a COPD, mint betegségteher fontos!

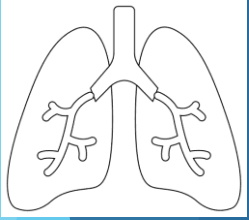
Javaslatra írjuk az inhalátorokat (90% Eü tér köt.).

Rohamoldót is újra írjuk, pedig indikátorként használhatnánk. (Ventolin évi 2- nél több, akkor nem megfelelően kontrollált az asztma).

Van olyan a praxisban, aki csak Ventolint használ, Diaphyllinen, Theospirexen ragadt betegek is még vannak. ICS az alap terápia!

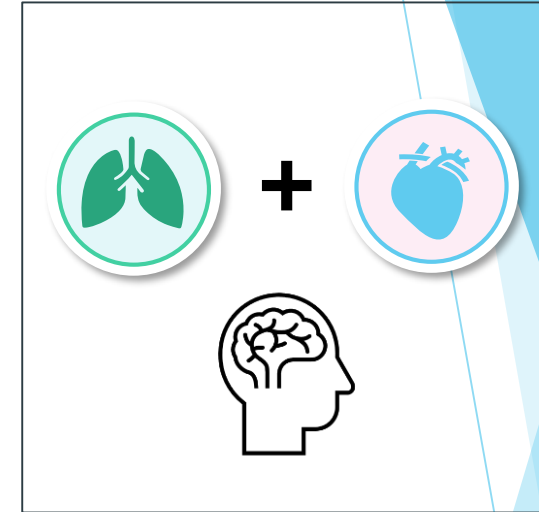
Gyerekkori asztmát ki lehet nőni? Nem. ICS használata kell.(5 év alatt nem volt asthma, 5 év felett asthma)

Ischémiás szívbetegségek, stroke és COPD



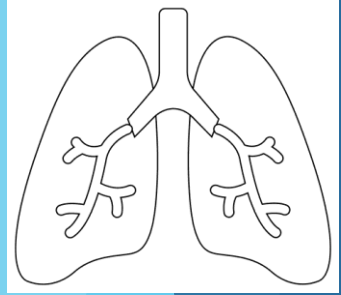
1	Ischemic heart disease
2	Stroke
3	COPD
...6	Trachea and lung cancers
...9	Diabetes

Mortalitás
nyomása



COPD a harmadik vezető halálok szerte világon, évente ~3 millió halálesetért felelős

Háziorvosi gyakorlatban az ICS 2.



Covidon átesett felnőttek esetén 30-50%-ban maradandó tüdőkárosodás

Post covid syndromaként hónapokig fennmaradhat köhögés.

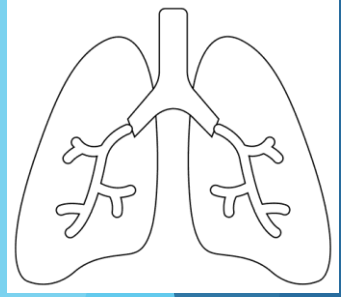
Post covid gondozás 1,3,6,12 hónap mellkas rtg, Lf.

ICS adható post covid sy.ban, vagy subacutvagy chr. köhögés során?

Asthmás beteg nem volt kitéve jobban covid fertőzésnek és a halálzásnak, ha kontrollált, mint a nem aszthmás,

COVID-19 halálzásási kockázata megnőtt azoknál az embereknél, akiknek az utóbbi időben szükségük volt OCS-re az asztmájuk miatt

Háziorvosi gyakorlatban az ICS 3.



Felső légúti fertőzést 75%ban vírus okoz, a vírus steroid rezisztencia hatású, e miatt az asthmás betegek ICS dózisének meg kell emelni.

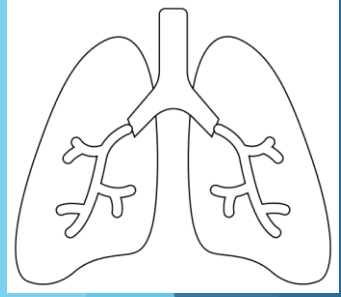
Ac. bronchitis jelenleg 8 hét. Mit tegyünk? Érdemes 2 hétig ICS-t adni? a tünetek javulnak?

Chr. köhögés kivizsgálás:

Reflux, sinobronchiális szindróma, ACE gátló m.hatás kizárása. Asztma gyanú esetén ICS?

Kivizsgálás előtt érdemes abbahagyni az ICS-t.(bronchodilatáció)

Mit adjunk Háziorvosként?



90% támogatással vagy a nélkül ?

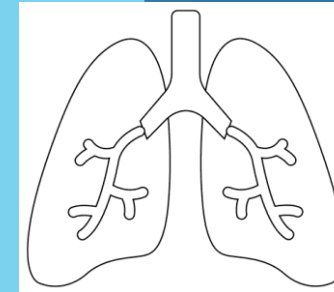
A köhögős beteg esetén kivizsgálás előtt

Szteroid fóbia figyelembe vételével

Könnyen tanítható, használható eszközre van szükség

Csökkent belégzési erő esetén

Inhalációs eszközök csoportosítása



Pulmonáris hatóanyagszállítás

• Általános jellemzői:

- helyi/ szisztémás hatás kiváltható
- gyors hatáserélés
- kisebb dózis (~per os 1/10)
- kevesebb mellékhatás

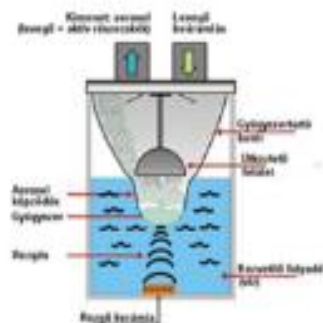
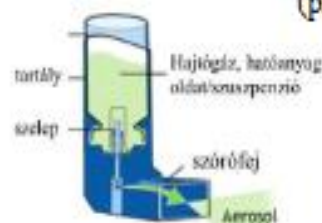
• Inhalációs készítmények csoportosítása:

Túlnyomásos, adagolható (pMDI)

Nebulizátorok

Száraz porok (DPI):

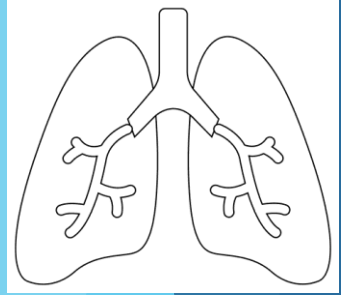
- Hajtógáz mentes
- Magas stabilitás
- Alacsony költség
- Egyszerű használat
- Hordozható



DPI: Dry powder inhaler
Kapszulás és „betöltött”

„Betöltött” :
turbuhaler,
discus,
easyhaler,
Ellipta,
nexthaler,
genuair..

Por inhalátorok



„Betöltött”

Kapszulás (3-as visszajelzést biztosít)

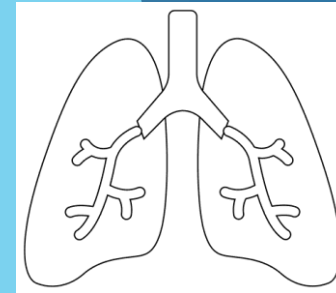
- a zörgő kapszula hangja
- a laktóz íze
- a kiürült kapszula látványa

Könnyen megtanulható használat

Alacsony belső ellenállás, miatt csökkent belégzési erőnél is megfelelő hatékonyság



Az inhalációs hibák gyakorisága



Átlagosan 24,2%-ban fordul elő

A kontroll vizsgálatok során ismételten inhalációs technikai tanácsban is részesülő betegek között:

- több a jó adherenciájú beteg
- jobb az életminőségük

Eszközök



pMDI (adagolószelepes aeroszol):

- Legalább 1 hibát az esetek 28-30%-ban elkövetnek ezzel az eszközzel.
- Idős betegeknél 80%-ban fordul elő inhalációs hiba
- A szinkronizálás komoly hibaforrás → a szájnyálkahártyán, garatban lecsapódó gyógyszer a mellékhatásokat fokozza!

Szárzpor inhalátorok esetén leggyakoribb hibák:

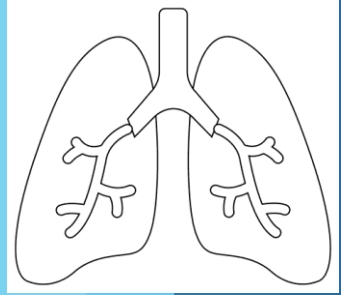
- A beteg belefúj az eszközbe (pára miatt a por összetapad)
- Nem megfelelően tölti be az eszközt

Kapszulák típusai

Hipromellóz (HPMC)

(hidroxipropil-metil-cellulóz)

- növényi eredetű, cellulózból állítják elő
- nedvességtartalom 1-5%
- kémiai reakciókészség nincs
- deformálódás hő hatására $\sim 80^{\circ}\text{C}$ felett
- elektrosztatikus töltöttség alacsony
- lebomlás fény hatására nincs



Keményzselatin

- állati eredetű
- nedvességtartalom 13 -15%
- Kémiai reakciókészség van (keresztkötések)
- deformálódás hő hatására $\sim 60^{\circ}\text{C}$ felett
- elektrosztatikus töltöttség magas
- lebomlás fény hatására lehetséges

A HPMC kapszula legfontosabb előnyei a zselatin kapszulával szemben

Növényi eredet :

- törekvés az állati eredetű zselatin használatának csökkentésére

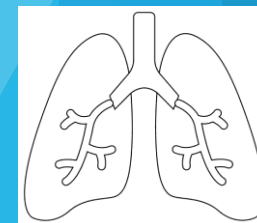
Nedvességtartalom 1-5% :

- a kapszulán belüli alacsony relatív páratartalom miatt nem képződik a részecskék körül hidrátburok, így az MMAD és a finomrészecske dózis állandó marad

Kémiai reakciókészség nincs :

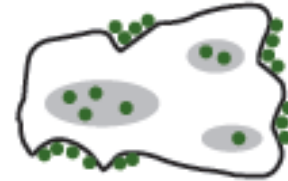
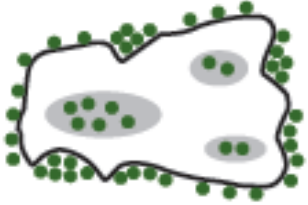
- nem alakulnak ki keresztkötések a gyógyszermolekulákkal

MMAD rövidítés jelentése angolul "Mass Median Aerodynamic Diameter", magyarul pedig "Tömegmedián aerodinamikai átmérő". Ez egy olyan mérték, amelyet a porok és aeroszolok légúti lerakódási viselkedésének jellemzésére használnak, és az aeroszolok terápiás hatékonyságának előrejelzésére alkalmazzák. A MMAD azt jelzi, hogy egy aeroszol átlagosan milyen méretű részecskékből áll, és milyen mélységre juthatnak el a légutakban.



Hogyan érhető el magas tüdődepozíció kevesebb ICS dózissal?

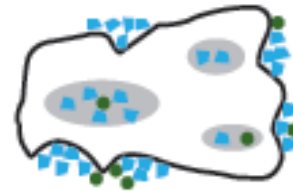
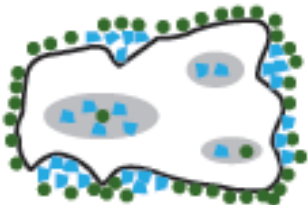
laktóz-monohidrát + hatóanyag



Kisebb finomrészecske arány

A laktóz-monohidrát és a hatóanyag hagyományos keveréke esetén a nagy kötési energiával rendelkező helyekről a hatóanyag nem tud leválni.

laktóz-monohidrát + vízmentes laktóz + hatóanyag



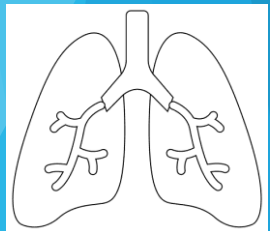
Nagyobb finomrészecske arány

A laktóz-monohidrát nagy kötési energiával rendelkező helyeit kisméretű, vízmentes laktóz komponenssel telítik és csak ezután keverik hozzá az aktív hatóanyagot.

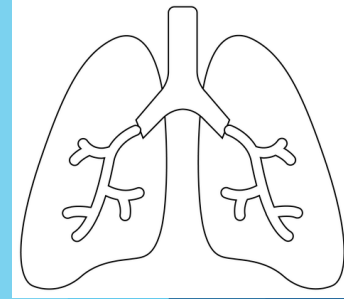
A deaggregáció során több hatóanyag tud leválni a hordozókristályról.

-  Durva felszínű hordozóanyag (laktóz-monohidrát)
-  Vízmentes laktóz
-  Aktív hatóanyag

Axahaler működési elve



Melyek egy ideális inhalációs eszközzel szembeni elvárások?



Könnyen megtanítható, egyszerű használat

Visszajelzést ad a betegnek a sikeres gyógyszerbejuttatásról

Kisméretű, diszkrét, hordozható

Többféle hatóanyaggal is használható

Párávédelmet biztosít a hatóanyagnak

Pontos és megbízható dózisbevétel

Magas tüdődepozíció

Egyenletes disztribúció

Használatakor alacsony a garatúri lecsapódás

Megfizethető

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

