3ο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Ημέρες Άσθματος 2012

«ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ»

Αντι-LTRs : Πόσο υποστηρίζονται από τις real-life μελέτες ;

Δημήτριος Ζ. Λάτσιος, M.D., Ph.D.

Πνευμονολόγος

Σάββατο 31 Μαρτίου 2012

Ναύπλιο

Δράσεις των αντι-LTRs στο άσθμα

- ✓ Βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία (FEV_1)
- ✓ Ελαττώνουν τις κρίσεις του άσθματος
- ✓ Ελαττώνουν τα ημερήσια και βραδινά συμπτώματα
- ✓ Βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών
- ✓ Περιορίζουν τη χρήση των β_2-διεγερτών
- ✓ Επιδρούν θετικά σε φαινοτύπους του άσθματος : άσθμα από ασπιρίνη, άσθμα εκλυόμενο με την άσκηση

Peters-Golden M et al. N. Engl. J. Med. 2007;357:1841-1854.

Real life μελέτες : περιορισμοί και μειονεκτήματα

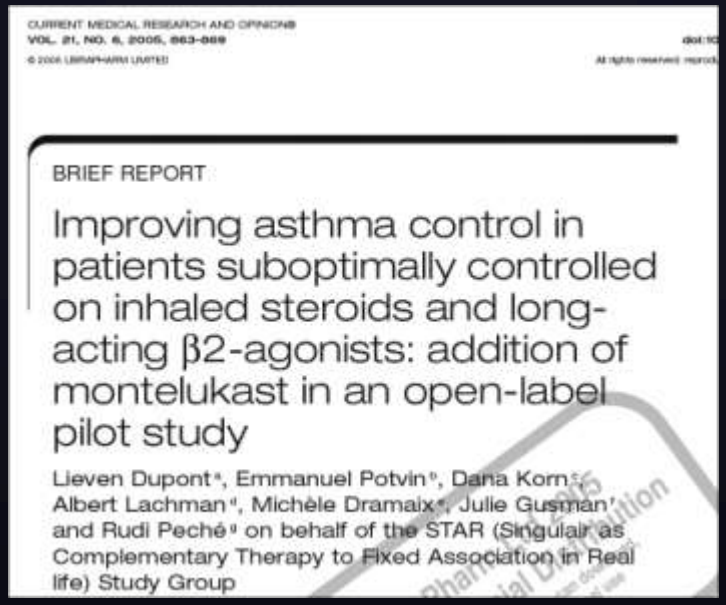
- ✓ Ανοικτές μελέτες, χωρίς διπλό – τυφλό έλεγχο : ευάλωτες στην προσδοκία από τη θεραπευτική παρέμβαση (placebo effect)
- ✓ Απουσία ομάδας ελέγχου : Η βελτίωση μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες
- ✓ Ευάλωτες στην υποκειμενική κρίση (ιατρών και ασθενών)
- ✓ Ελλιπής έλεγχος της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία
- ✓ Ελλιπής έλεγχος της ενδιάμεσης πορείας

Real life μελέτες : πλεονεκτήματα στο άσθμα

- ✓ Συμπεριλαμβάνουν ασθματικούς ενεργούς καπνιστές
- ✓ Συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με μικρή αναστρεψιμότητα
- ✓ Συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με συνοδά νοσήματα (ΧΑΠ, παχυσαρκία)
- ✓ Λαμβάνουν υπ' όψιν τον συχνό φόβο ή την άρνηση των ασθενών για την καθημερινή λήψη εισπνεόμενης αγωγής ή ειδικότερα κορτιζόνης
- ✓ Λαμβάνουν υπ' όψιν την ατελή συμμόρφωση των ασθενών
- ✓ Λαμβάνουν υπ' όψιν τις τεχνικές δυσκολίες λήψης εισπνεόμενης αγωγής

Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη **STAR** : **S**ingulair as complementary **T**herapy to fixed **A**ssociaton in **R**eal life



CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®
VOL. 21, NO. 6, 2005, 863–869

BRIEF REPORT

Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting β2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study

Lieven Dupont[a], Emmanuel Potvin[b], Dana Korn[c], Albert Lachman[d], Michèle Dramaix[e], Julie Gusman[f] and Rudi Pechè[g] on behalf of the STAR (Singulair as Complementary Therapy to Fixed Association in Real life) Study Group

Αποτελεσματικότητα montelukast σε μη ελεγχόμενους ασθματικούς ως **συμπληρωματικής** θεραπείας στον σταθερό συνδυασμό ICS+LABA

Μελέτη STAR : σχεδιασμός

- ✓ Πιλοτική, real-life, open-label, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, διάρκειας **2 μηνών** στο Βέλγιο
- ✓ 313 ασθενείς ηλικίας > 15 ετών, με διάγνωση άσθματος διάρκειας ≥ 6 μηνών
- ✓ FEV1 ≥ 60% προβλεπόμενης τιμής
- ✓ Αγωγή με σταθερό συνδυασμό **ICS+LABA** μέσης δοσολογίας
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα :
  - συνολική βαθμολογία ACQ > 6 :
    7 ερωτήσεις, 0 (πλήρης έλεγχος) – 6 (απουσία ελέγχου)
- ✓ **Προσθήκη** στον σταθερό συνδυασμό ICS+LABA montelukast 10mg od επί 2 μήνες

Dupont L et al. Curr Med Res Opin. 2005;21:863-9.

Μελέτη STAR : πρωτεύον σημείο

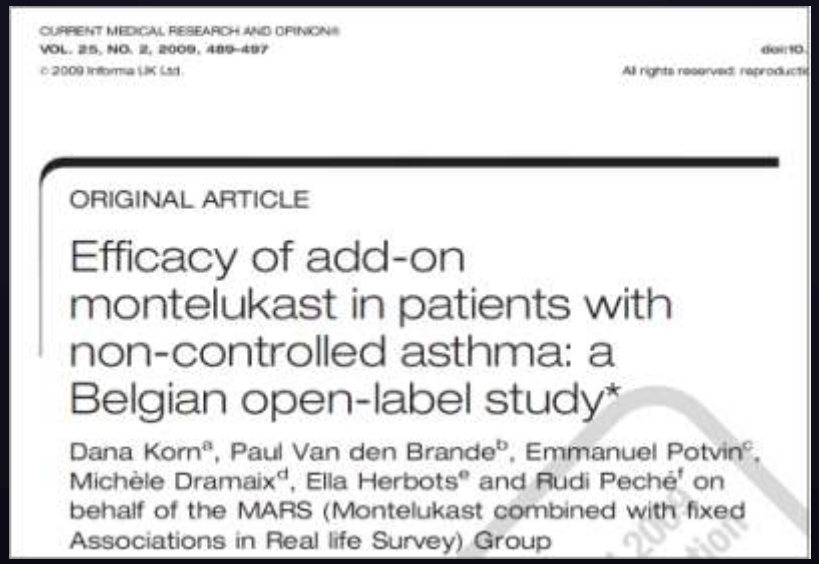
Dupont L et al. Curr Med Res Opin. 2005;21:863-9.

Μελέτη STAR : συμπεράσματα

- ✓ Το montelukast είναι αποτελεσματικό ως **συμπληρωματική θεραπεία** ενός σταθερού συνδυασμού ICS+LABA μέσης δοσολογίας στον έλεγχο ασθματικών ασθενών στους **δύο μήνες**.

Dupont L et al. Curr Med Res Opin. 2005;21:863-9.

Μελέτη **MARS** : **M**ontelukast combined with fixed **A**ssociations in **R**eal Life **S**urvey



CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®
VOL. 25, NO. 2, 2009, 489–497
© 2009 Informa UK Ltd.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study*

Dana Korn[a], Paul Van den Brande[b], Emmanuel Potvin[c], Michèle Dramaix[d], Ella Herbots[e] and Rudi Peché[f] on behalf of the MARS (Montelukast combined with fixed Associations in Real life Survey) Group

Αποτελεσματικότητα montelukast σε μη ελεγχόμενους ασθματικούς ως **πρόσθετης θεραπείας** στον σταθερό συνδυασμό ICS+LABA

Μελέτη MARS : σχεδιασμός

- ✓ Real-life, open-label, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, διάρκειας **2 μηνών** στο Βέλγιο
- ✓ 5769 ασθενείς ηλικίας ≥ 4 ετών, με διάγνωση άσθματος
- ✓ Αγωγή με σταθερό συνδυασμό ICS+LABA (ανεξαρτήτως δοσολογίας)
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα : μέση βαθμολογία ACQ ≥1
  - 6/7 παράμετροι ACQ (εκτός FEV_1)
  - 0 (πλήρης έλεγχος) – 6 (απουσία ελέγχου)
- ✓ **Προσθήκη** στον σταθερό συνδυασμό ICS+LABA montelukast επί 2 μήνες

Korn D et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):489-497.

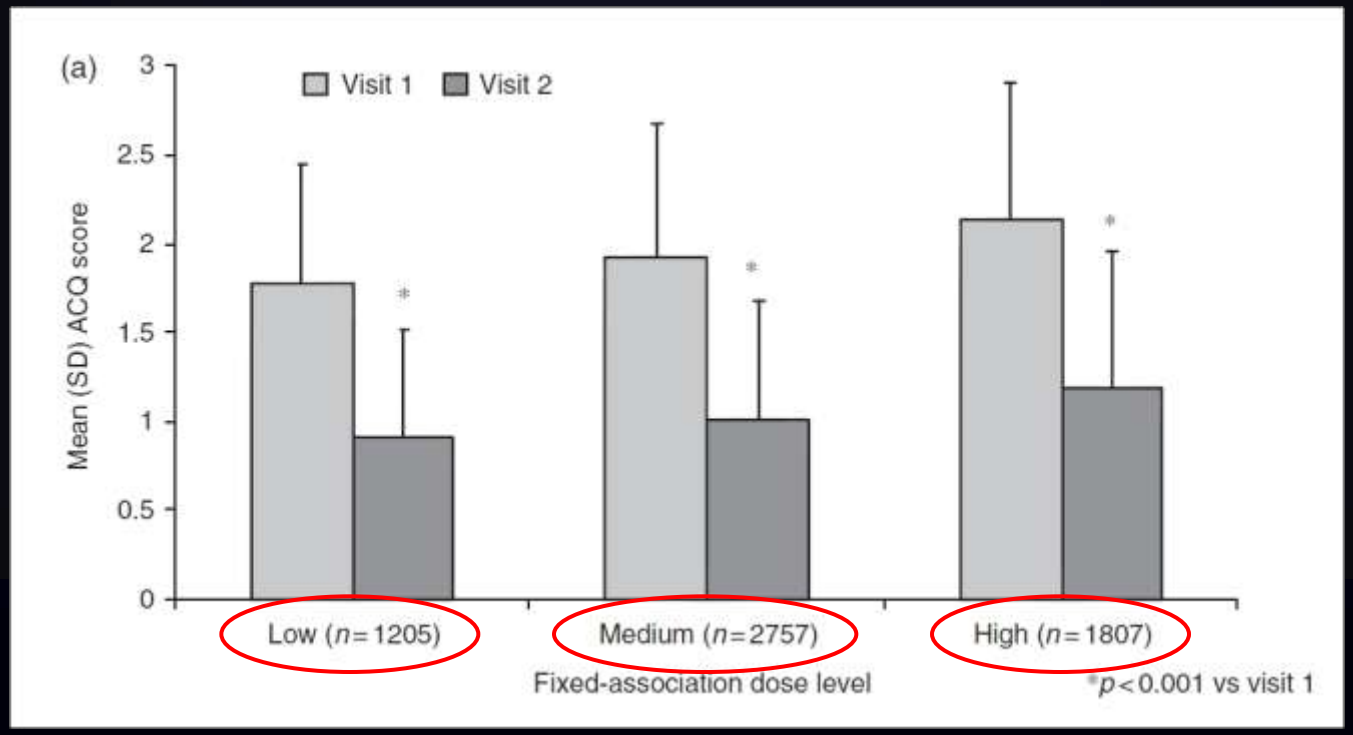
Μελέτη MARS : πρωτεύον σημείο

μέση βαθμολογία ACQ

Korn D et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):489-497.

Μελέτη MARS : αποτελέσματα

- ✓ Το montelukast βελτιώνει την βαθμολογία στο ACQ ανεξάρτητα από την δοσολογία του ICS στον σταθερό συνδυασμό.



βελτίωση

Korn D et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):489-497.

Μελέτη MARS : αποτελέσματα

- ✓ Το montelukast βελτιώνει την βαθμολογία στο ACQ ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας.

βελτίωση

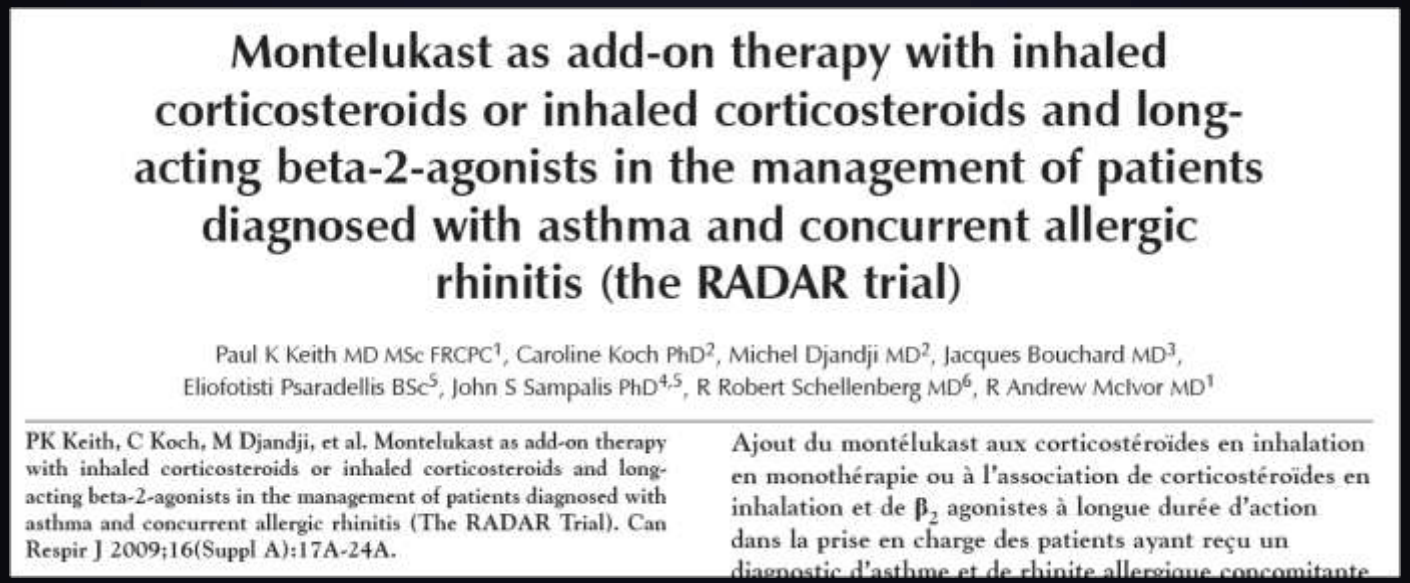
Korn D et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):489-497.

Μελέτη MARS : συμπεράσματα

- ✓ Το montelukast είναι αποτελεσματικό ως **συμπληρωματική θεραπεία** ενός σταθερού συνδυασμού ICS+LABA στον έλεγχο ασθματικών ασθενών στους **2 μήνες** και μάλιστα ανεξάρτητα από τη δοσολογία του ICS και την συνύπαρξη συμπτωμάτων ρινίτιδας.

Korn D et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):489-497.

Μελέτη **RADAR** : the singulai**R** in **A**sthma an**D** **A**llergic **R**hinitis



Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial)

Paul K Keith MD MSc FRCPC[1], Caroline Koch PhD[2], Michel Djandji MD[2], Jacques Bouchard MD[3], Eliofotisti Psaradellis BSc[5], John S Sampalis PhD[4,5], R Robert Schellenberg MD[6], R Andrew McIvor MD[1]

PK Keith, C Koch, M Djandji, et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (The RADAR Trial). Can Respir J 2009;16(Suppl A):17A-24A.

Ajout du montélukast aux corticostéroïdes en inhalation en monothérapie ou à l'association de corticostéroïdes en inhalation et de β_2 agonistes à longue durée d'action dans la prise en charge des patients ayant reçu un diagnostic d'asthme et de rhinite allergique concomitante

Αποτελεσματικότητα montelukast ως **συνδυασμένης θεραπείας** σε μη ελεγχόμενους ασθματικούς με συνοδό αλλεργική ρινίτιδα

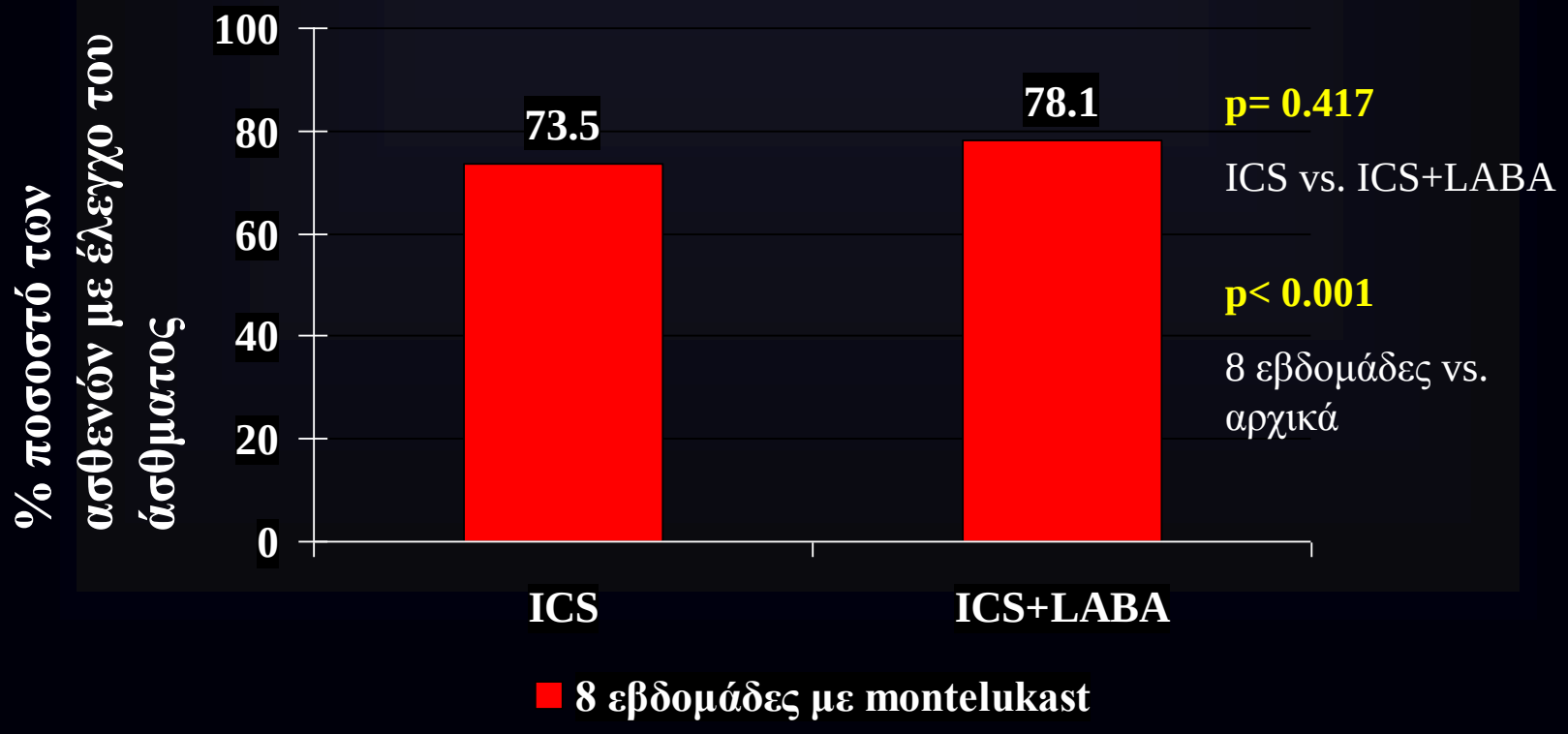
Μελέτη RADAR : σχεδιασμός

- ✓ Real-life, open-label, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, διάρκειας **8 εβδομάδων** στον Καναδά
- ✓ 301 ασθενείς ηλικίας ≥ 15 ετών, με διάγνωση άσθματος διάρκειας ≥ 6 μηνών
- ✓ FEV_1 ≥ 80% προβλεπόμενης τιμής
- ✓ Συνοδό αλλεργική ρινίτιδα
- ✓ Αγωγή με ICS ή συνδυασμό ICS+LABA (ανεξαρτήτως δοσολογίας)
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα : ≥ 2 από τα 8 κριτήρια καναδικών οδηγιών
- ✓ **Προσθήκη** στην αντιασθματική αγωγή montelukast 10mg od επί 8 εβδομάδες

Keith PK et al. , Can Respir J. 2009;16:17A-31A.

Μελέτη RADAR : πρωτεύον σημείο

% ποσοστό ασθενών με μη ελεγχόμενο άσθμα στους οποίους επιτεύχθηκε έλεγχος στις 8 εβδομάδες με montelukast, με βάση τις καναδικές οδηγίες



Keith PK et al. , Can Respir J. 2009;16:17A-31A.

Μελέτη RADAR : συμπεράσματα

- ✓ Το montelukast είναι αποτελεσματικό στον έλεγχο του άσθματος σε **8 εβδομάδες** σε συμπτωματικούς ασθενείς, με συνοδό αλλεργική ρινίτιδα, ως **συνδυασμένη θεραπεία** με ICS και ICS+LABA και μάλιστα ανεξάρτητα από τη δοσολογία του ICS

Keith PK et al. , Can Respir J. 2009;16:17A-31A.

Μελέτη **MONICA** : **MON**telukast **I**n **C**hronic **A**sthma

Journal of Asthma, Early Online, 1–8, 2010
Copyright © 2010 Informa Healthcare USA, Inc.
ISSN: 0277-0903 print / 1532-4303 online
DOI: 10.3109/02770903.2010.494753

informa
healthcare

A subgroup analysis of the MONICA study: A 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients

J. CHRISTIAN VIRCHOW, M.D., F.R.C.P., F.C.C.P., F.A.A.A.A.I.,[1,*] ANISH MEHTA, B.A.,[2] LI LJUNGBLAD, M.SC.,[3] AND HARALD MITFESSEL, M.D.[4]

Αποτελεσματικότητα montelukast σε μη ελεγχόμενους ασθματικούς υπό αγωγή με

ICS ή συνδυασμό ICS+LABA

Μελέτη MONICA : σχεδιασμός

- ✓ Real-life, open-label, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, διάρκειας **12 μηνών** στη Γερμανία
- ✓ 1681 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, με διάγνωση άσθματος
- ✓ Ήπιο/μέτριο επιμένον άσθμα (στάδια II, III κατά GINA)
- ✓ Αντιασθματική αγωγή: ICS, ICS+LABA, SABA, θεοφυλλίνη, κορτιζόνη po
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα
- ✓ **Προσθήκη** στην αντιασθματική αγωγή montelukast 10mg od

Συνεχίζεται...

Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : μεταανάλυση

- ✓ **Μεταανάλυση** στους 12 μήνες στους ασθενείς που είχαν λάβει **ICS** ή συνδυασμό **ICS+LABA**

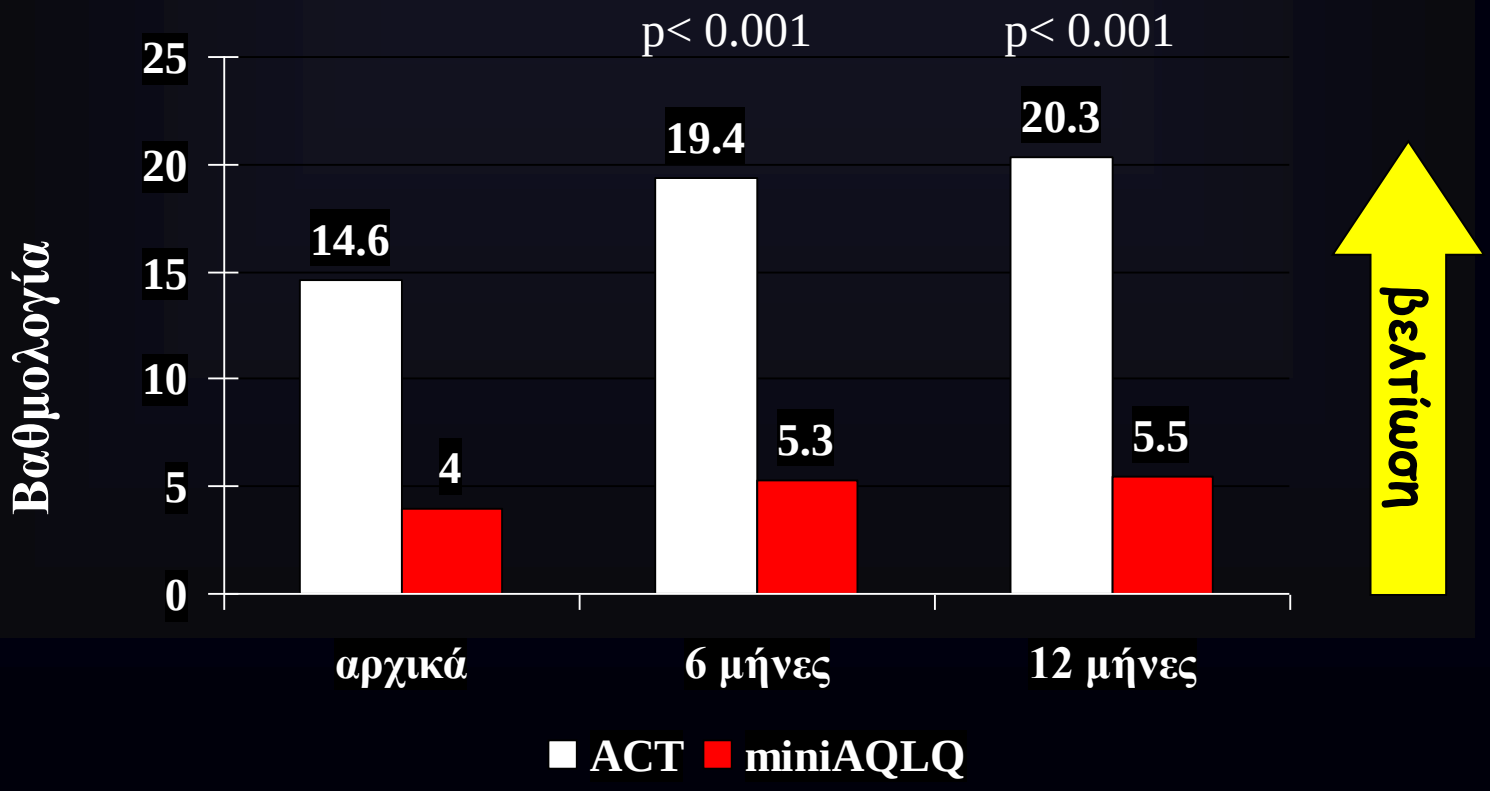
- ✓ **Μεταανάλυση** ως προς 5 χαρακτηριστικά...
  - Φύλο
  - Ηλικία : <30 , 30-50 , > 50 ετών
  - Διάρκεια άσθματος : <5 , ≥5 έτη
  - Παρουσία ή όχι συμπτωμάτων ρινίτιδας
  - Προϋπάρχουσα αγωγή : ICS ή συνδυασμός ICS+LABA

- ✓ Παράμετροι ελέγχου :
  - πρωτεύον σημείο : συνολική βαθμολογία **ACT**
    5 ερωτήσεις, 1 (απουσία ελέγχου) – 5 (πλήρης έλεγχος)
  - δευτερεύον σημείο : μέση βαθμολογία **miniAQLQ**
    15 ερωτήσεις, 1 (πτωχή ποιότητα ζωής) – 7 (άριστη)

Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

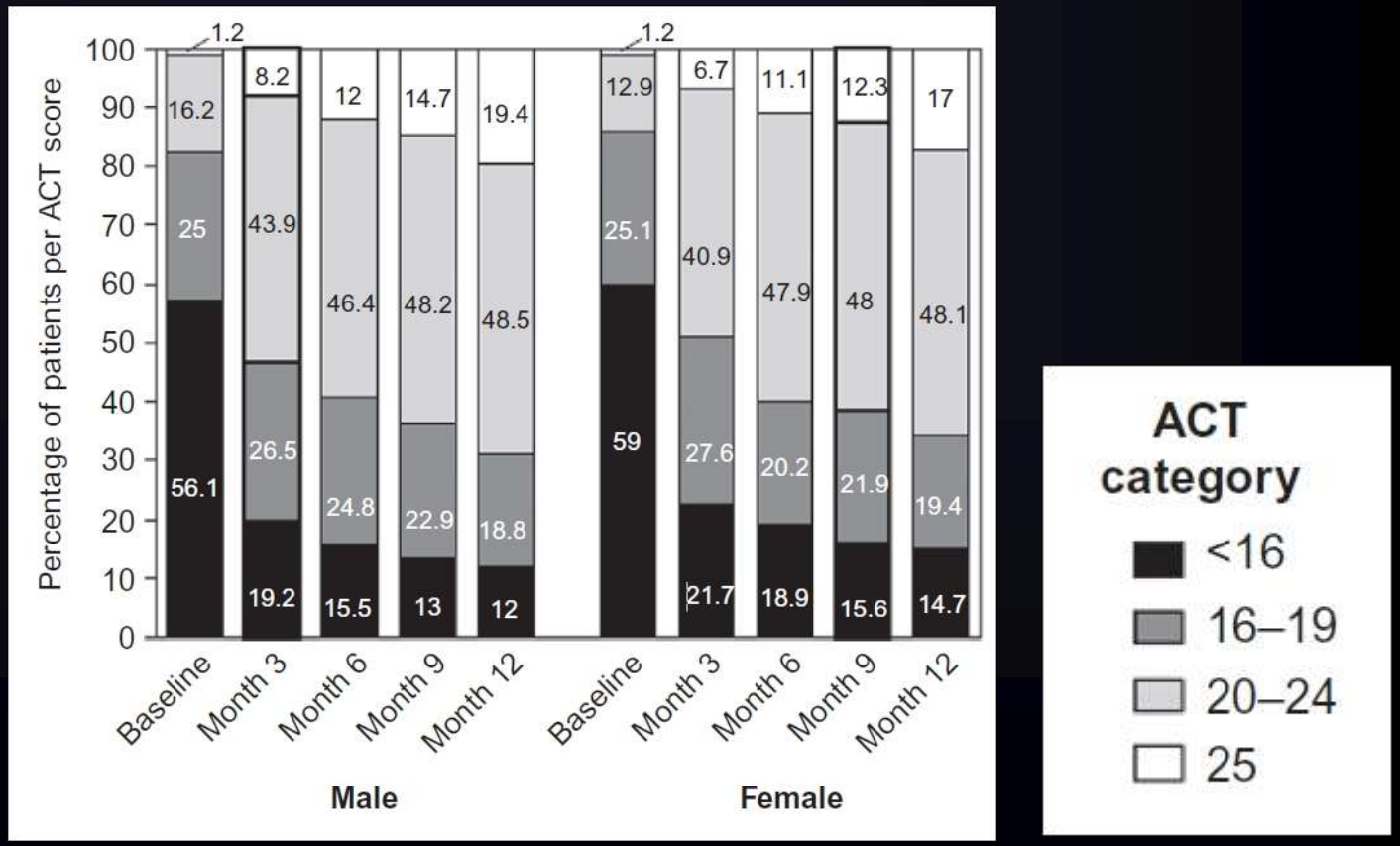
- ✓ Το montelukast βελτιώνει την βαθμολογία ACT και miniAQLQ.



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

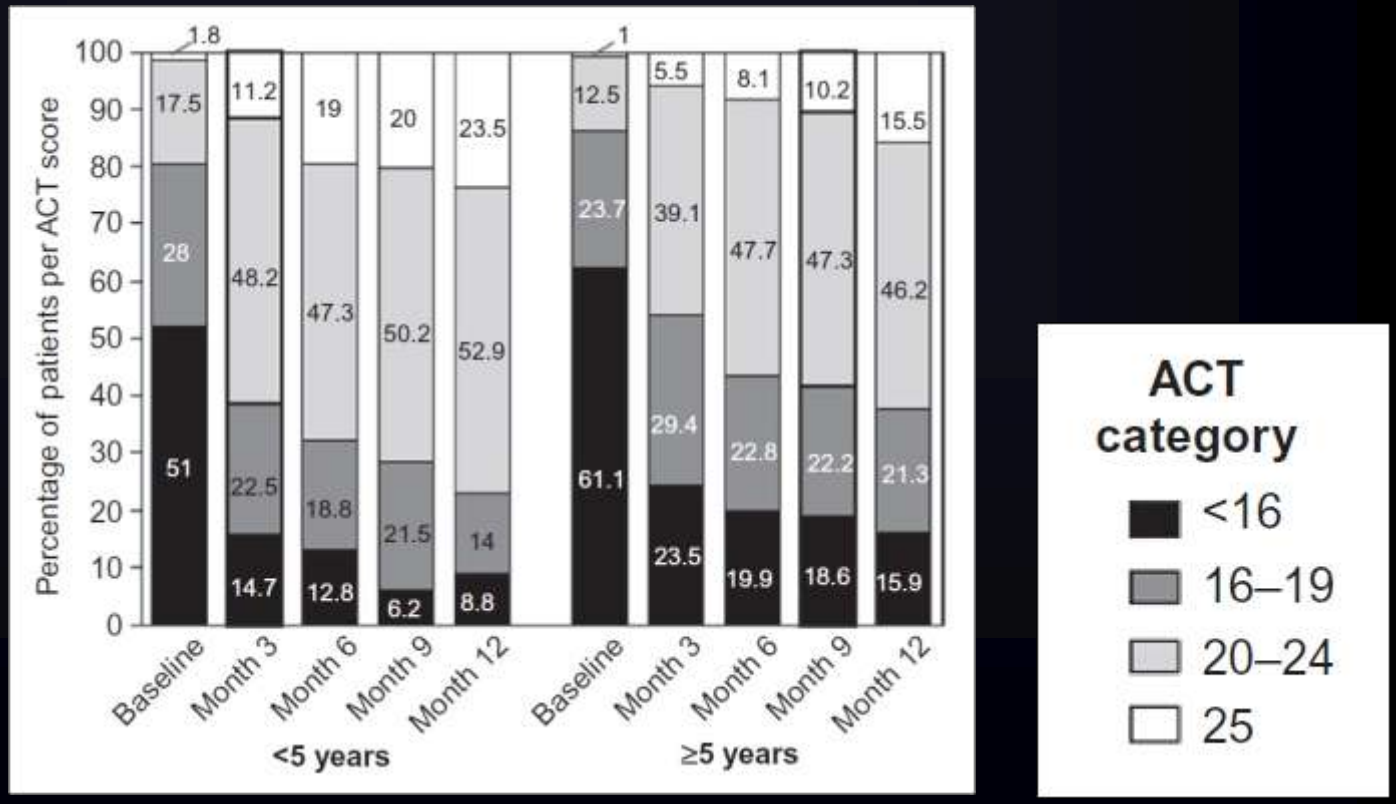
- ✓ Το montelukast βελτιώνει το ποσοστό των ασθενών που ελέγχονται πλήρως ανεξαρτήτως φύλου



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

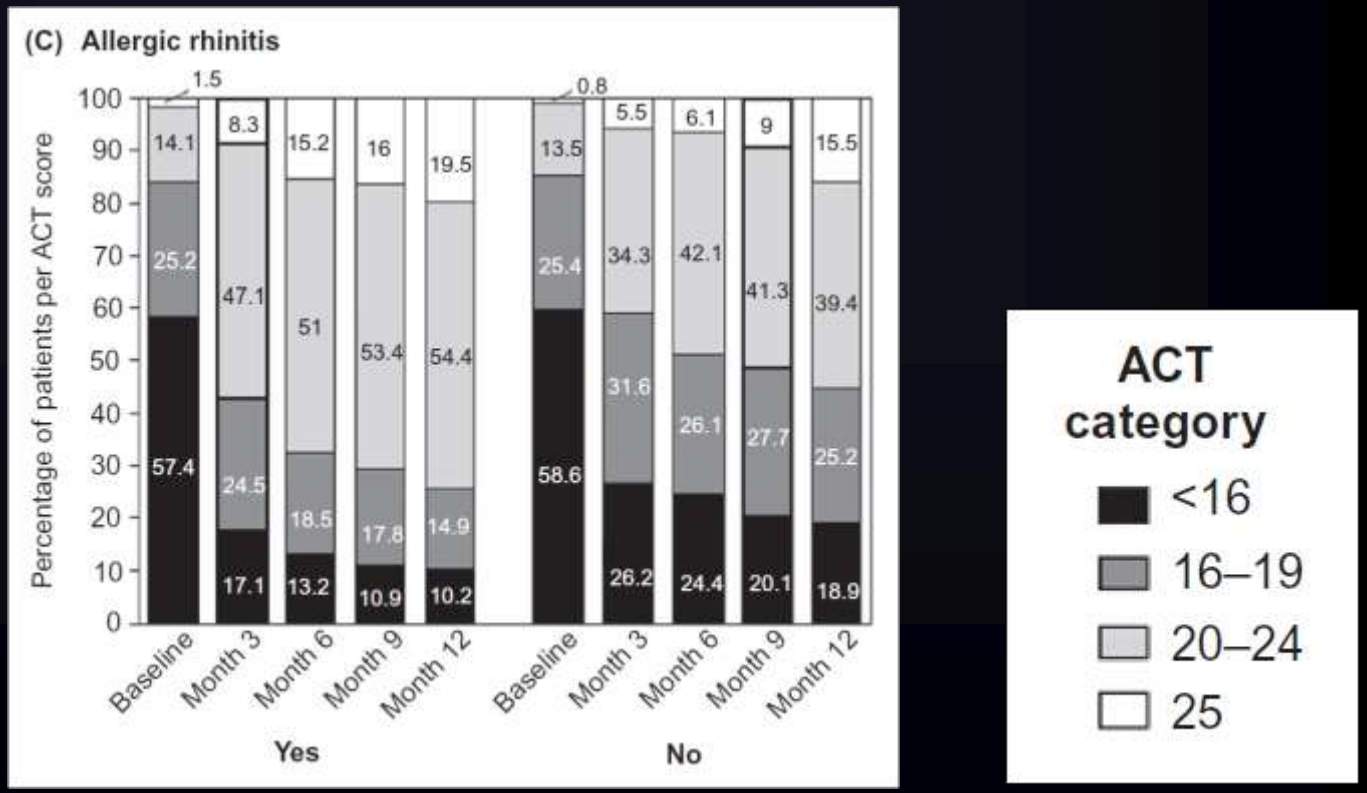
- ✓ Το montelukast βελτιώνει το ποσοστό των ασθενών που ελέγχονται πλήρως ανεξάρτητα από την χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων του άσθματος



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

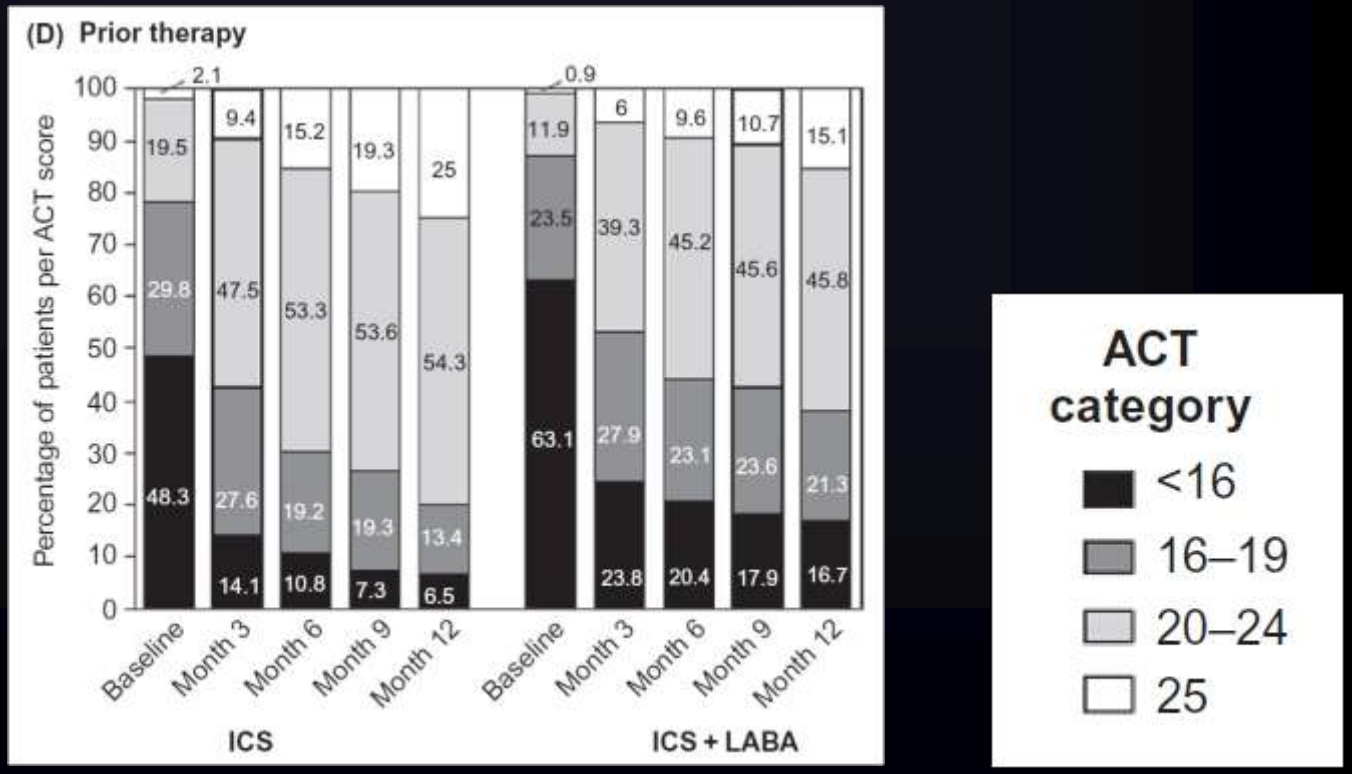
- ✓ Το montelukast βελτιώνει το ποσοστό των ασθενών που ελέγχονται πλήρως ανεξάρτητα από την συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας.



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

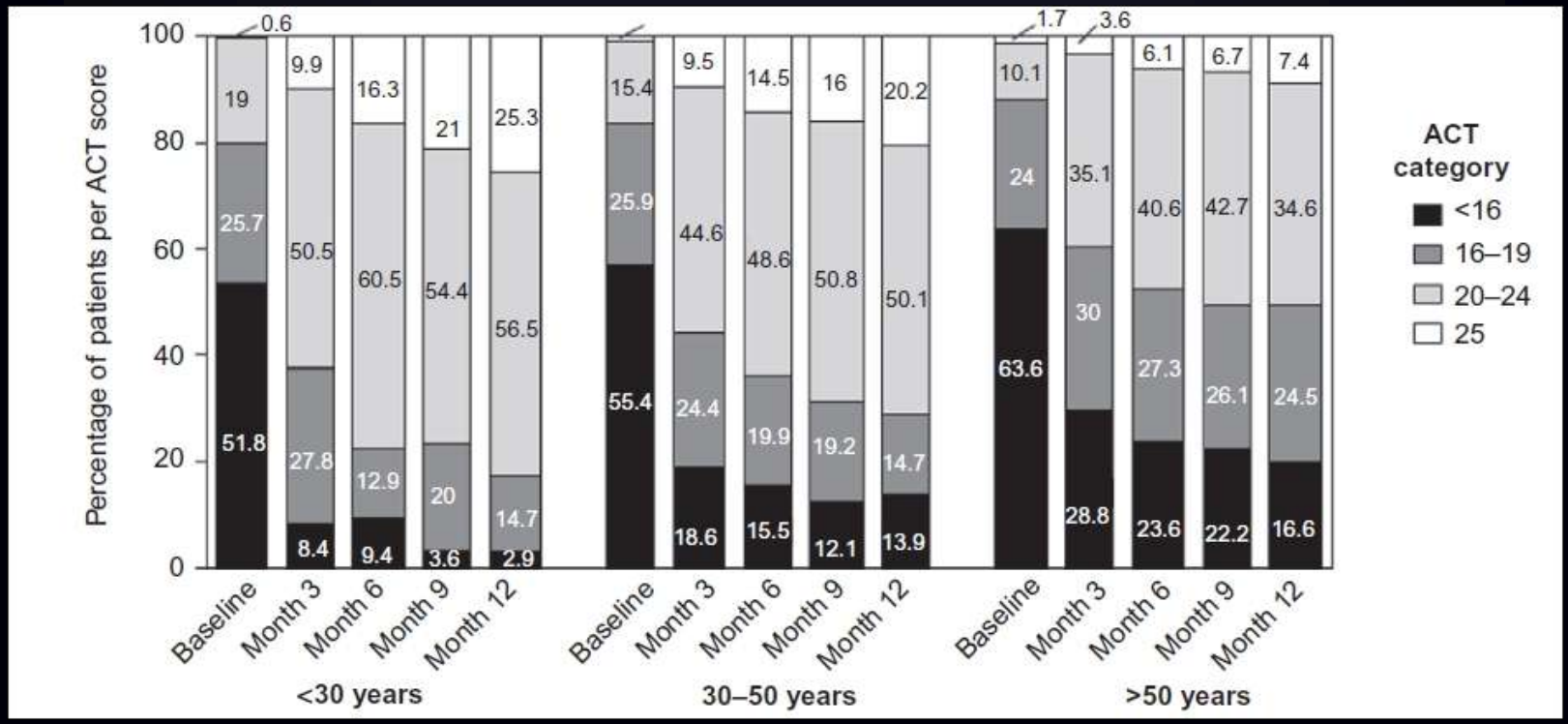
- ✓ Το montelukast βελτιώνει το ποσοστό των ασθενών που ελέγχονται πλήρως ανεξάρτητα από την προϋπάρχουσα αντιασθματική αγωγή.



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : αποτελέσματα

- ✓ Το montelukast βελτιώνει το ποσοστό των ασθενών που ελέγχονται πλήρως ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας.



Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη MONICA : συμπεράσματα

- ✓ Το montelukast είναι αποτελεσματικό ως **συνδυασμένη** θεραπεία επί **12 μήνες** σε μη καλά ελεγχόμενους ασθματικούς ασθενείς, σταδίου ΙΙ και ΙΙΙ κατά GINA

- ✓ Από το montelukast **κυρίως** ωφελούνται οι ασθενείς:
  - Με προϋπάρχουσα αγωγή ICS (vs. ICS+LABA)
  - Ηλικίας <30 ετών
  - Με συμπτωματολογία αλλεργικής ρινίτιδας

Virchow JC et al. J Asthma. 2010;47:986-93.

Μελέτη ELEVATE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 5, 2011 VOL. 364 NO. 18

Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy

David Price, F.R.C.G.P., Stanley D. Musgrave, M.D., Lee Shepstone, Ph.D., Elizabeth V. Hillyer, D.V.M., Erika J. Sims, Ph.D., Richard F.T. Gilbert, M.R.C.G.P., Elizabeth F. Juniper, M.C.S.P., M.Sc., Jon G. Ayres, M.D., Linda Kemp, B.Sc., Annie Blyth, M.A., Edward C.F. Wilson, M.Sc., Stephanie Wolfe, M.Sc., R.G.N., Daryl Freeman, M.R.C.G.P., H. Miranda Mugford, Ph.D., Jamie Murdoch, Ph.D., and Ian Harvey, F.R.C.P.

Αποτελεσματικότητα LTRAs στο άσθμα

τόσο ως **πρώτης γραμμής** θεραπείας ελέγχου

όσο και ως **συνδυασμένης** θεραπείας

Μελέτη ELEVATE : σχεδιασμός

- ✓ **Δύο** επιμέρους, real-life, open-label, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες, με δύο ομάδες ελέγχου, διάρκειας 2 ετών στη Μεγάλη Βρετανία

- ✓ 687 ασθενείς ηλικίας 12-80 ετών, με διάγνωση άσθματος
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα (τουλάχιστον ένα κριτήριο) :
  - μέση βαθμολογία miniAQLQ ≤ 6 :
    15 ερωτήσεις, 1 (πτωχή ποιότητα ζωής) – 7 (άριστη)
  - μέση βαθμολογία ACQ ≥1 :
    7 ερωτήσεις, 0 (πλήρης έλεγχος) – 6 (απουσία ελέγχου)

- ✓ **Ομάδα Α** : SABA

- ✓ **Ομάδα Β** : ICS χαμηλή δόση

Συνεχίζεται...

Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη ELEVATE : σχεδιασμός

- ✓ **Ομάδα Α** : SABA
- ✓ **Ομάδα Β** : ICS χαμηλή δόση

- ✓ **Δύο** επιμέρους, real-life, open-label, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες, με δύο ομάδες ελέγχου, διάρκειας 2 ετών στη Μεγάλη Βρετανία

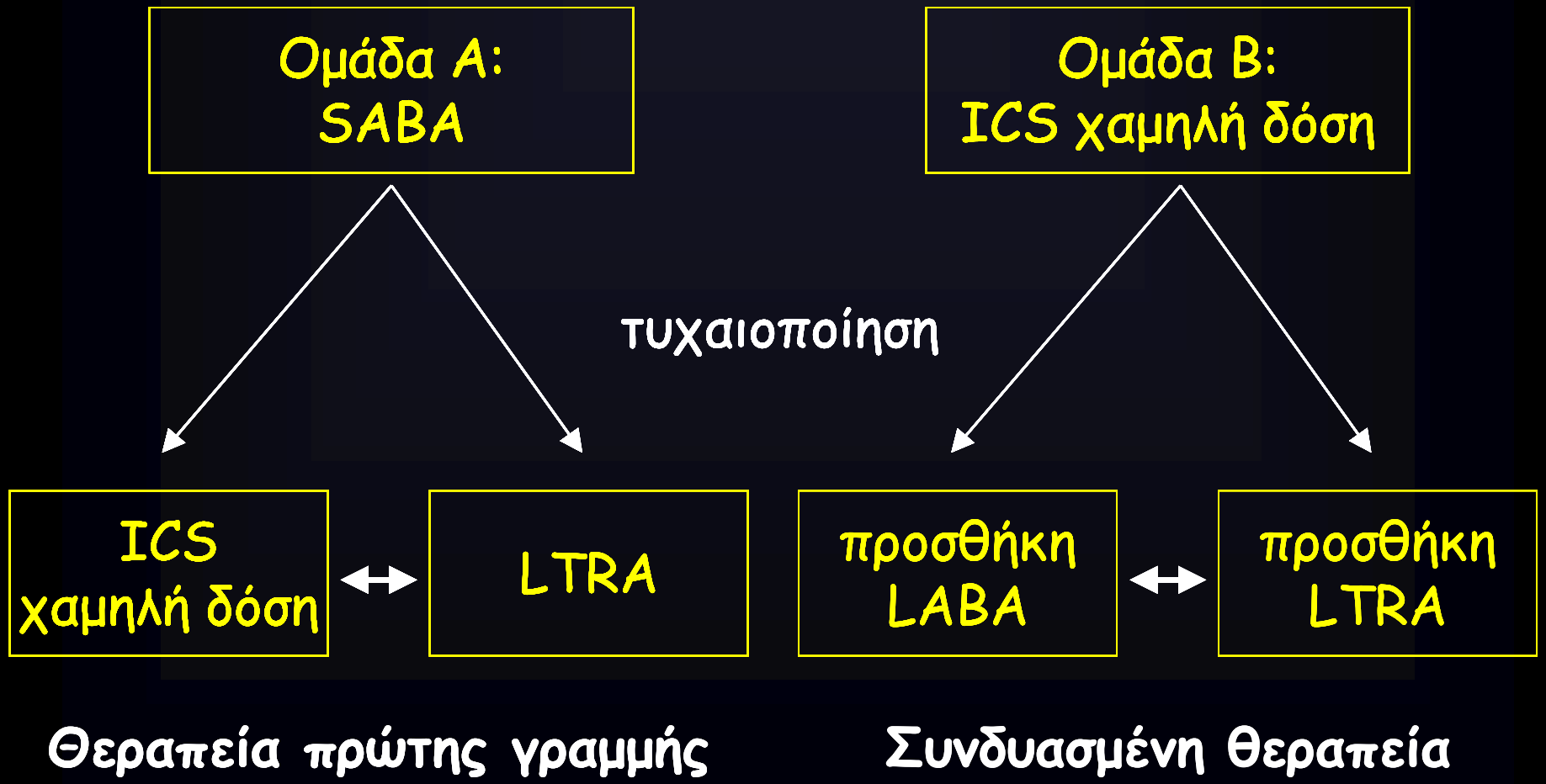
- ✓ 687 ασθενείς ηλικίας 12-80 ετών, με διάγνωση άσθματος
- ✓ Μη ελεγχόμενο άσθμα (τουλάχιστον ένα κριτήριο) :
  - μέση βαθμολογία miniAQLQ ≤ 6 :
    15 ερωτήσεις, 1 (πτωχή ποιότητα ζωής) – 7 (άριστη)
  - μέση βαθμολογία ACQ ≥ 1 :
    7 ερωτήσεις, 0 (πλήρης έλεγχος) – 6 (απουσία ελέγχου)

- ✓ **Ομάδα Α** : SABA
- ✓ **Ομάδα Β** : ICS χαμηλή δόση

Συνεχίζεται...

Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

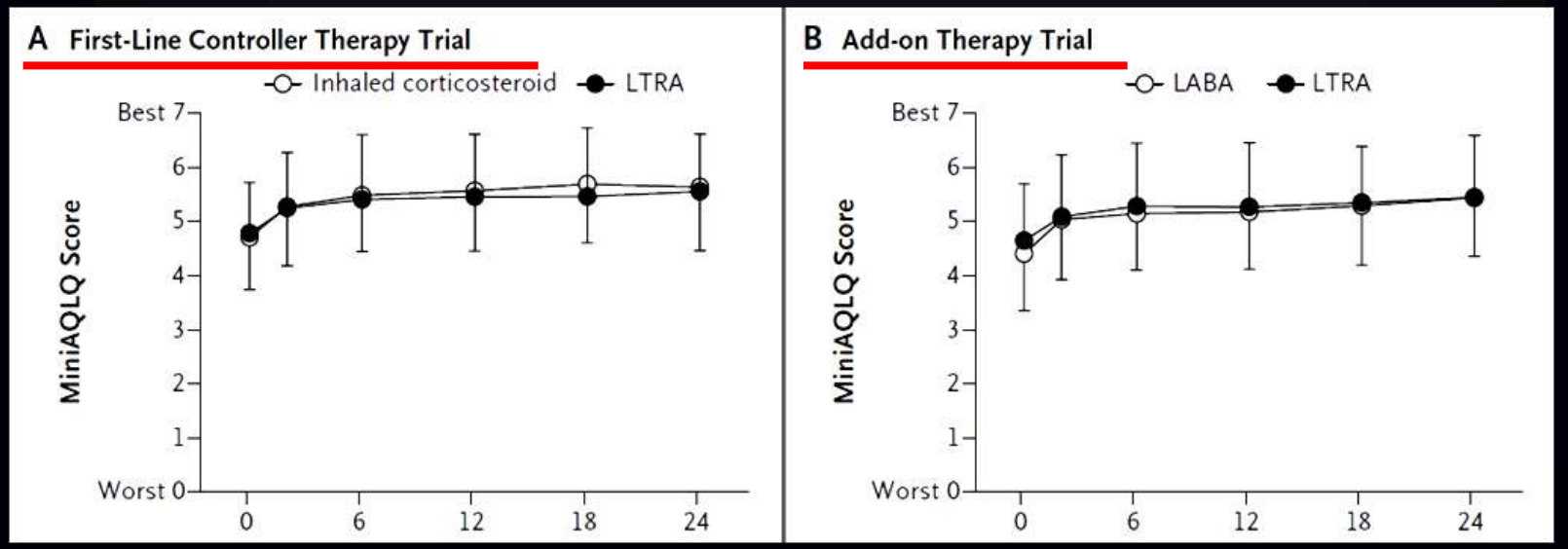
Μελέτη ELEVATE : σχεδιασμός



Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

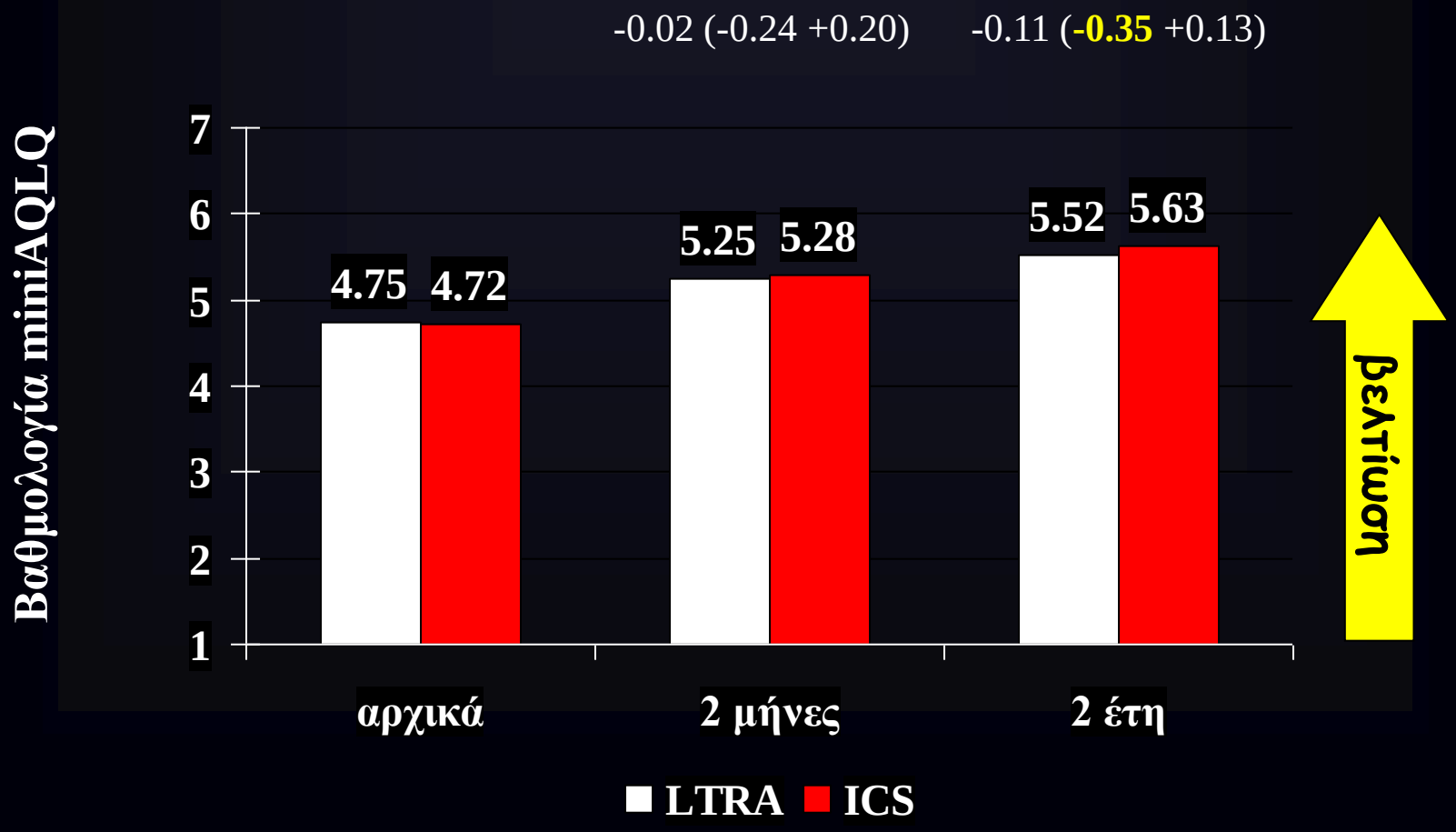
Μελέτη ELEVATE : αποτελέσματα

- ✓ **Δεν** υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το mini AQLQ στους 2 μήνες και στα 2 έτη:
  - **LTRA vs. ICS** ως θεραπεία πρώτης γραμμής
  - **LTRA vs. LABA** ως συνδυασμένη θεραπεία



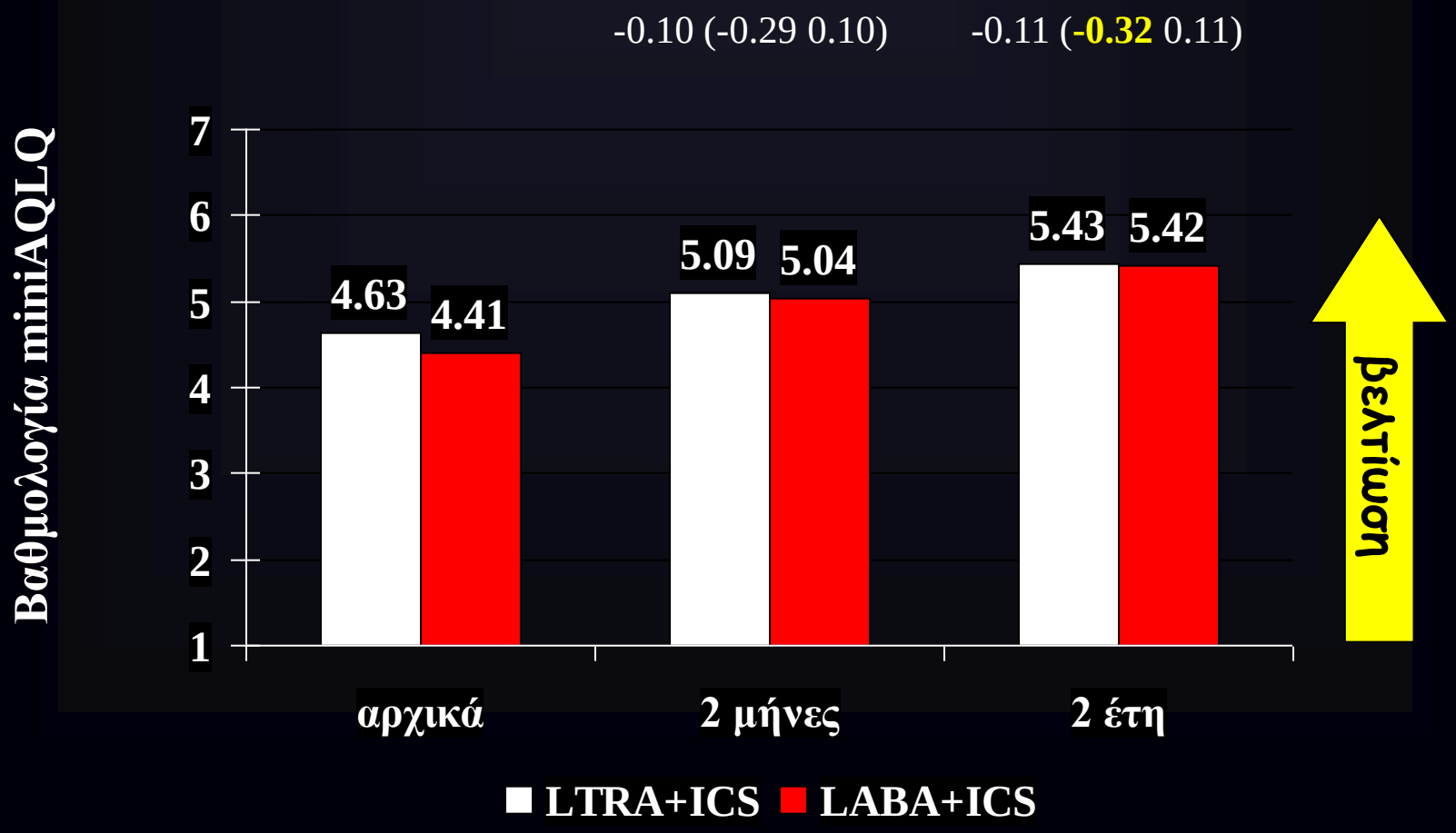
Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη ELEVATE : Θεραπεία πρώτης γραμμής LTRA vs. ICS



Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη ELEVATE : συνδυασμένη θεραπεία LTRA vs. LABA



Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη ELEVATE : συμπεράσματα

- ✓ Στους **2 μήνες** τα LTRA είναι **εξίσου αποτελεσματικά** με :
  - τα ICS (χαμηλή δοσολογία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής
  - τα LABA ως συνδυασμένη (με τα ICS) θεραπεία
- ✓ Στα **2 έτη** η αποτελεσματικότητα των LTRA **υπολείπεται** συγκριτικά με
  - τα ICS (χαμηλή δοσολογία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής
  - τα LABA ως συνδυασμένη (με τα ICS) θεραπεία

Price D et al. N Engl J Med. 2011;364:1695-1707.

Μελέτη ELEVATE

Μελέτη ELEVATE : editorial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS

Asthma Treatment Guidelines Meet the Real World

Sven-Erik Dahlén, M.D., Ph.D., Barbro Dahlén, M.D., Ph.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D.

Dahlén SE et al. N Engl J Med. 2011;364:1769-70.

Μελέτη ELEVATE : Θετικά σημεία

- ✓ Τα LTRA είναι **κλινικώς εξίσου αποτελεσματικά** με :
  - τα ICS (χαμηλή δοσολογία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής <> RCT
  - τα LABA ως συνδυασμένη (με τα ICS) θεραπεία
- ✓ Τα LTRA συντελούν στην καλύτερη **συμμόρφωση** των ασθματικών συγκριτικά με
  - τα ICS ως θεραπεία πρώτης γραμμής (**65%** vs. **41%**)
  - τα LABA ως συνδυασμένη θεραπεία (**74%** vs. **46%**)

Dahlén SE et al. N Engl J Med. 2011;364:1769-70.

Πλεονεκτήματα LTRA

- ✓ Χαμηλός κόστος : σύντομα ως generics
- ✓ Η συστηματική χορήγησή τους έχει ευεργετικές παράπλευρες δράσεις : ρινίτιδα
- ✓ Έχουν άριστο προφίλ ασφαλείας ειδικά για τα παιδιά:
  - Αναστολή οστικής ανάπτυξης από τα ICS
  - Ασφάλεια των LABA στα παιδιά ;;;
- ✓ Εκλεκτική δράση, η οποία θα μπορούσε να συνδυαστεί με άλλα εκλεκτικά φάρμακα, χορηγούμενα από το στόμα : φιλοσοφία αντιυπερτασικών

Dahlén SE et al. N Engl J Med. 2011;364:1769-70.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπεράσματα

- ✓ Το άσθμα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για μεγάλο μέρος του πληθυσμού και συχνά παραμένει **μη καλά ελεγχόμενο** παρά την κατάλληλη αγωγή

- ✓ Οι σύγχρονες απόψεις (Brussels Declaration) τονίζουν τη σημασία των μελετών που **αντιπροσωπεύουν** το σύνολο των ασθενών (**Real-life ή pragmatic trials**)

- ✓ Με τις κατευθύνσεις των μελετών real-life ο Ιατρός αποκτά μεγαλύτερες δυνατότητες και ευελιξία στην αντιμετώπιση του μη καλά ελεγχόμενου άσθματος

Συμπεράσματα

- ✓ Με τις μελέτες real-life λαμβάνονται υπ' όψιν παράμετροι, όπως οι συνήθειες του ασθενούς (κάπνισμα), οι φόβοι του (ICS) και οι δυσκολίες στη συμμόρφωσή του με τις ιατρικές οδηγίες.

- ✓ Οι μελέτες real-life τεκμηριώνουν ισχυρά την **αποτελεσματικότητα** των LTRA τόσο ως **θεραπείας πρώτης γραμμής** στο άσθμα όσο και ως **συμπληρωματικής θεραπείας** των ICS ή του συνδυασμού ICS+LABA.

Ευχαριστώ !