«Άσθμα ετήσια ανασκόπηση: Το TOP-10 των δημοσιεύσεων του άσθματος για το 2018»

Ανδριάνα Παπαϊωάννου

Επιμελήτρια Β'

Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική

Νοσοκομείο «Αττικόν»

Δήλωση συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές για ομιλίες και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις εταιρίες:

- Novartis
- ELPEN
- Menarini
- AstraZeneca
- GlaxoSmithKline
- Chiesi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β_2-Agonists

William W. Busse, M.D., Eric D. Bateman, M.B., Ch.B., M.D., Arthur L. Caplan, Ph.D., H. William Kelly, Pharm.D., Paul M. O'Byrne, M.B., Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., and Vernon M. Chinchilli, Ph.D.

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

- Μελέτες που δημοσιεύθηκαν τη δεκαετία του 90 και αφορούσαν τη σαμλετερόλη ανέδειξαν αυξημένο αριθμό θανατηφόρων και απειλητικών για τη ζωή παροξύνσεων άσθματος στους ασθενείς που λάμβαναν σαλμετερόλη σε σχέση με την ομάδα placebo
- Από τότε και για πολλά χρόνια ο FDA σύστηνε η χρήση των LABAs να γίνεται μόνο αν το άσθμα δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά με ICS και να μην χρησιμοποιούνται ποτέ σαν αγωγή κατ' επίκληση

Σκοπός της μελέτης

Το 2010 ο FDA ζήτησε από τις φαρμακοβιομηχανίες που παρήγαγαν LABAs να συγκρίνουν την ασφάλεια των LABA/ICS με τη μονοθεραπεία με ICS

Busse WW et al NEJM 2018

Σχεδιασμός μελέτης

- Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 4 πολυκεντρικές διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες παράλληλων ομάδων από 4 φαρμακοβιομηχανίες που παρασκευάσουν LABAs και ICS (AstraZeneca, GSK, Novartis, Merk)
- Συμμετέχοντες: Έφηβοι (12 -17 ετών) και ενήλικες με επιμένον άσθμα
- Διάρκεια μελετών: 26w

- Συνολικά αναλύθηκαν αποτελέσματα που αφορούσαν 36010 ασθενείς

- **Κύριο καταληκτικό σημείο**:
  - Θάνατος ή διασωλήνωση εξαιτίας άσθματος

- **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία** :
  - Σοβαρά συμβάματα που σχετίζονται με το άσθμα και
  - Οι παροξύνσεις άσθματος

Busse WW et al NEJM 2018

Αποτελέσματα

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	AstraZeneca Trial (N=11,693)		GlaxoSmithKline Trial (N=11,750)		Merck Trial (N=11,744)		Novartis Trial (N=823)††		Combined Analysis (N=36,010)	
	ICS (N=5847)	ICS+LABA (N=5846)	ICS (N=5876)	ICS+LABA (N=5874)	ICS (N=5872)	ICS+LABA (N=5872)	ICS (N=411)	ICS+LABA (N=412)	ICS (N=18,006)	ICS+LABA (N=18,004)
	number of patients (percent)									
Age — yr										
12–17	636 (11)	632 (11)	618 (11)	617 (11)	545 (9)	490 (8)	33 (8)	37 (9)	1,832 (10)	1,776 (10)

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	AstraZeneca Trial (N=11,693)		GlaxoSmithKline Trial (N=11,750)		Merck Trial (N=11,744)		Novartis Trial (N=823)††		Combined Analysis (N=36,010)	
	ICS (N=5847)	ICS+LABA (N=5846)	ICS (N=5876)	ICS+LABA (N=5874)	ICS (N=5872)	ICS+LABA (N=5872)	ICS (N=411)	ICS+LABA (N=412)	ICS (N=18,006)	ICS+LABA (N=18,004)
Black	401 (7)	396 (7)	860 (15)	877 (15)	319 (5)	388 (7)	98 (24)	80 (19)	1,678 (9)	1,741 (10)
Asian	907 (16)	848 (15)	363 (6)	370 (6)	268 (5)	287 (5)	10 (2)	5 (1)	1,548 (9)	1,510 (8)
Hawaiian or Pacific Islander	3 (<1)	3 (<1)	10 (<1)	8 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	17 (<1)	18 (<1)
American Indian or Alaskan Native	207 (4)	225 (4)	116 (2)	110 (2)	222 (4)	218 (4)	1 (<1)	2 (<1)	546 (3)	555 (3)
Mixed	326 (6)	324 (6)	91 (2)	103 (2)	516 (9)	453 (8)	15 (4)	19 (5)	948 (5)	899 (5)
Missing data	0	0	3 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)	4 (<1)
Body-mass index§										
<25.0	2178 (37)	2095 (36)	1863 (32)	1849 (31)	2006 (34)	2010 (34)	74 (18)	82 (20)	6,121 (34)	6,036 (34)
25.0–29.9	1892 (32)	1886 (32)	1800 (31)	1766 (30)	1873 (32)	1877 (32)	106 (26)	121 (29)	5,671 (31)	5,650 (31)
30.0–34.9	1043 (18)	1097 (19)	1193 (20)	1169 (20)	1181 (20)	1139 (19)	112 (27)	99 (24)	3,529 (20)	3,504 (19)
35.0–39.9	438 (7)	459 (8)	563 (10)	612 (10)	489 (8)	503 (9)	63 (15)	61 (15)	1,553 (9)	1,635 (9)
≥40.0	286 (5)	307 (5)	454 (8)	470 (8)	311 (5)	336 (6)	56 (14)	49 (12)	1,107 (6)	1,162 (6)
Missing data	10 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	8 (<1)	12 (<1)	7 (<1)	0	0	25 (<1)	17 (<1)
Tobacco use										
Never	4921 (84)	4941 (85)	4679 (80)	4696 (80)	4734 (81)	4742 (81)	318 (77)	326 (79)	14,652 (81)	14,705 (82)
Past	746 (13)	719 (12)	904 (15)	883 (15)	910 (15)	937 (16)	84 (20)	71 (17)	2,644 (15)	2,610 (14)
Current	180 (3)	186 (3)	292 (5)	294 (5)	228 (4)	193 (3)	9 (2)	15 (4)	709 (4)	688 (4)
Missing data	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)

Busse WW et al NEJM 2018

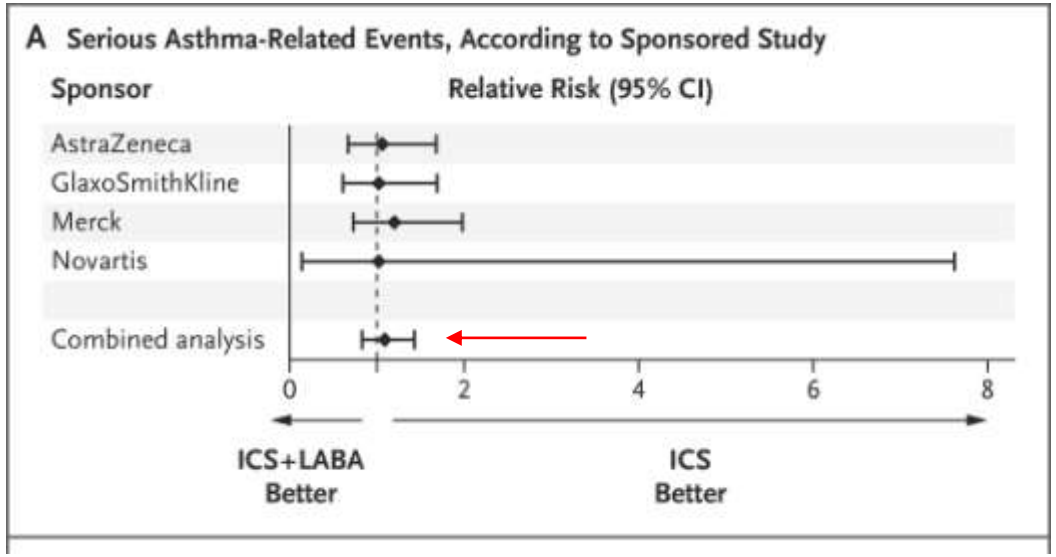
Αποτελέσματα

- 3 ασθενείς συνολικά διασωληνώθηκαν λόγω άσθματος (2 στην ομάδα των ICS και 1 στην ομάδα του συνδυασμού LABA/ICS
- 2 ασθενείς κατέληξαν λόγω άσθματος (και οι δύο στην ομάδα του συνδυασμού)
- 108 /18.006 ασθενείς **(0.60%)** στην ομάδα του ICS και 119/18.004 ασθενείς **(0.66%)** την ομάδα του συνδυασμού είχαν ένα τουλάχιστον σοβαρό σύμβαμα (νοσηλεία, διασωλήνωση ή θάνατο)(RR 1.09, 95% [CI], 0.83 - 1.43**, p = 0.55**)
- 2100 ασθενείς στην ομάδα του ICS **(11.7%)** και 1768 στην ομάδα του συνδυασμού **(9.8%)** είχαν μια τουλάχιστον παρόξυνση άσθματος (RR: 0.83 95% CI, 0.78 - 0.89, p<0.001)

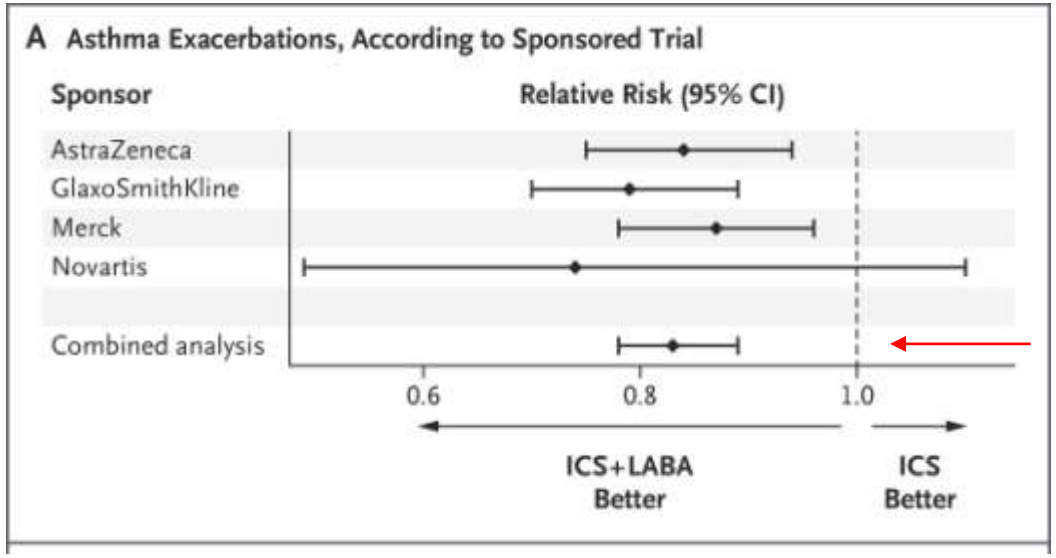
Busse WW et al NEJM 2018

Αποτελέσματα

Σοβαρά συμβάματα άσθματος (θάνατοι/ διασωληνώσεις)



Παροξύνσεις άσθματος



Busse WW et al NEJM 2018

Αποτελέσματα

Table 2. Asthma-Related Deaths and Other Outcomes (Intention-to-Treat Population).*

Variable	AstraZeneca Trial	GlaxoSmithKline Trial	Merck Trial	Novartis Trial	Combined Analysis
Asthma-related death					
In ICS group — no./total no.	0/5847	0/5876	0/5872	0/411	0/18,006
In ICS+LABA group — no./total no.	2/5846	0/5874	0/5872	0/412	2/18,004
In ICS group — no./total no. (%)	636/5847 (10.9)	624/5876 (10.6)	779/5872 (13.3)	61/411 (14.8)	2100/18,006 (11.7)
In ICS+LABA group — no./total no. (%)	539/5846 (9.2)	497/5874 (8.5)	688/5872 (11.7)	44/412 (10.7)	1768/18,004 (9.8)
Relative risk (95% CI) for ICS+LABA group vs. ICS group	0.84 (0.75–0.94)	0.79 (0.70–0.89)	0.87 (0.78–0.96)	0.74 (0.49–1.10)	0.83 (0.78–0.89)
P value for between-group difference	0.002	<0.001	0.008	0.14	<0.001
P value for interaction	NA	NA	NA	NA	0.58

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (με εξαίρεση τις παροξύνσεις άσθματος που ήταν περισσότερες στην ομάδα του ICS) δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες

Busse WW et al NEJM 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Η συνδυασμένη θεραπεία LABA/ICS δεν σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών συμβαμάτων άσθματος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ICS ενώ οδηγεί σε σημαντικά λιγότερες παροξύνσεις άσθματος

Busse WW et al NEJM 2018

PERSPECTIVE

INHALED CORTICOSTEROIDS AND LABAs

Inhaled Corticosteroids and LABAs — Removal of the FDA's Boxed Warning

Sally M. Seymour, M.D., Robert Lim, M.D., Changming Xia, Ph.D., Eugenio Andraca-Carrera, Ph.D., and Badrul A. Chowdhury, M.D., Ph.D.

Seymour SM et al NEJM 2018

JAMA | Original Investigation

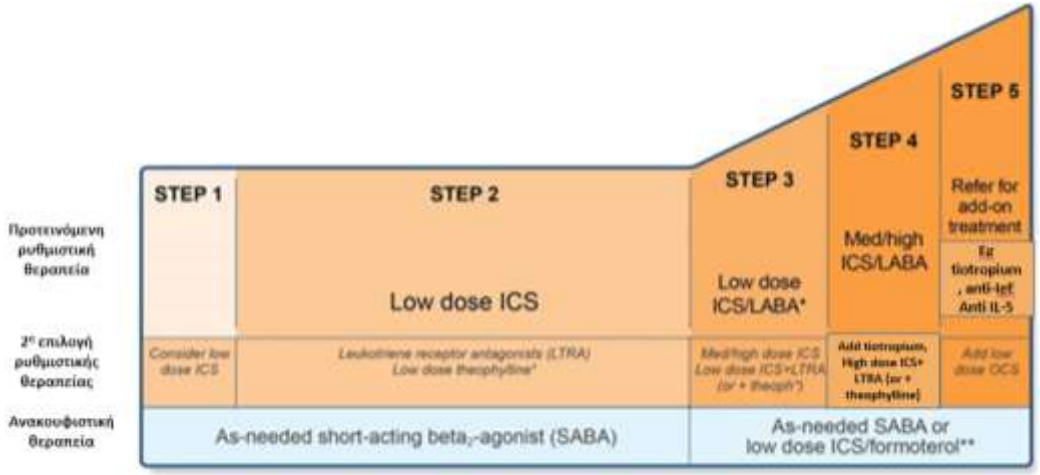
Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma

A Systematic Review and Meta-analysis

Diana M. Sobieraj, PharmD; William L. Baker, PharmD; Elaine Nguyen, PharmD, MPH; Erin R. Weeda, PharmD; Craig I. Coleman, PharmD; C. Michael White, PharmD; Stephen C. Lazarus, MD; Kathryn V. Blake, PharmD; Jason E. Lang, MD, MPH

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Τα LAMAs μπορούν να χορηγηθούν σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με άσθμα που δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά με υψηλή δόση ICS με ή χωρίς LABA



Σκοπός της μελέτης

Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της προσθήκης LAMA έναντι του placebo ή άλλων ρυθμιστικών φαρμάκων στην αγωγή με ICS

Sobieraj DM et al JAMA 2018

Σχεδιασμός μελέτης

Meta analysis από 58 τυχαιοποιημένες μελέτες ή μελέτες παρατήρησης στις οποίες ελέγχονταν η αποτελεσματικότητα

- ✓ των LAMA vs placebo ή έναντι ενός άλλου ρυθμιστικού φαρμάκου σαν επιπρόσθετη θεραπεία στα ICS ή
- ✓ της τριπλής θεραπείας (LABA/LAMA/ICS) έναντι των ICS ή των ICS/LABA σε ασθενείς με επιμένον άσθμα

Sobieraj DM et al JAMA 2018

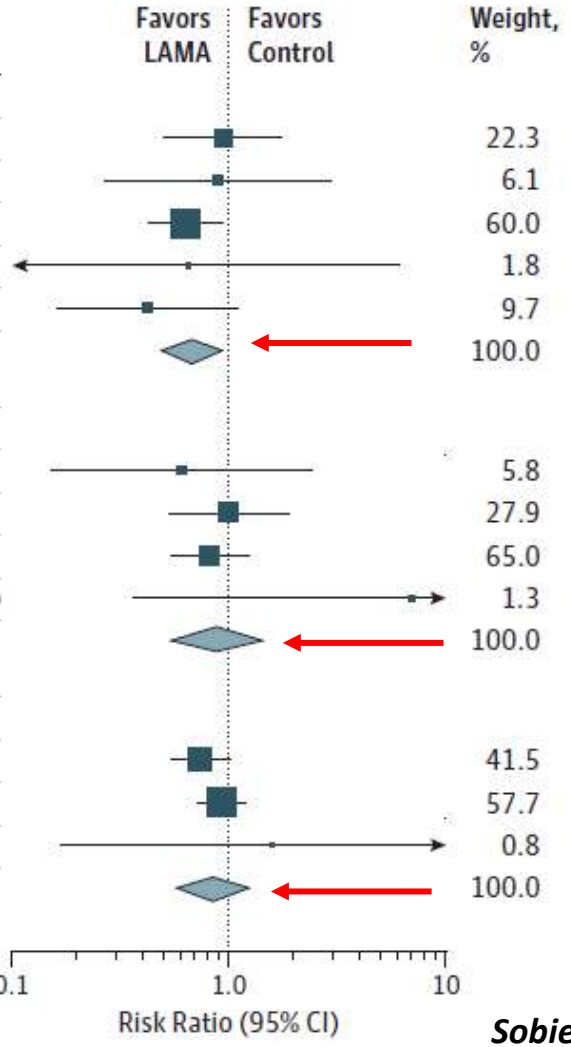
Αποτελέσματα

Figure 2. Association of LAMA Add-on Therapy With Exacerbations Requiring Systemic Corticosteroid and With ACQ-7 Score

A Excerbations requiring systemic corticosteroid

Παροξύνσεις

Source	LAMA Add-on Therapy: Total No. of Participants	LAMA Add-on Therapy: No. With Events	Control: Total No. of Participants	Control: No. With Events	Absolute Risk Difference, % (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Weight, %
ICS + LAMA vs ICS + placebo (control)							
Bateman et al,[17] 2011	16	128	17	126	-1.0 (-9.3 to 7.3)	0.93 (0.49 to 1.75)	22.3
Paggiaro et al,[21] 2016	7	309	4	155	-0.3 (-3.3 to 2.7)	0.88 (0.26 to 2.95)	6.1
Kerstjens Trial 1 and 2,[18] 2015	53	1036	43	523	-3.1 (-5.8 to -0.4)	0.62 (0.42 to 0.92)	60.0
Lee et al,[19] 2015	3	298	1	64	-0.6 (-3.8 to 2.7)	0.64 (0.07 to 6.09)	1.8
Hamelmann et al,[22] 2016	7	259	9	138	-3.8 (-8.4 to 0.7)	0.41 (0.16 to 1.09)	9.7
Overall (random-effects model)	86	2030	74	1006	-1.7 (-3.7 to 0.3)	0.67 (0.48 to 0.92)	100.0
Heterogeneity: $I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $P=.69$							
ICS + LAMA vs ICS + LABA (control)							
Peters et al,[29] 2010	3	71	5	71	-2.8 (-10.4 to 4.8)	0.60 (0.15 to 2.42)	5.8
Bateman et al,[17] 2011	16	128	17	134	-0.2 (-8.2 to 7.8)	0.99 (0.52 to 1.87)	27.9
Kerstjens Trial 1 and 2,[18] 2015	53	1036	341	541	-1.2 (-3.6 to 1.3)	0.81 (0.54 to 1.24)	65.0
Lee et al,[19] 2015	3	298	0	295	1.0 (-0.3 to 2.3)	6.93 (0.36 to 133.57)	1.3
Overall (random-effects model)	75	1533	56	1041	0.1 (-2.1 to 2.3)	0.87 (0.53 to 1.42)	100.0
Heterogeneity: $I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $P=.49$							
ICS and LABA + LAMA vs ICS and LABA (control)							
Kerstjens Trial 1,[26] 2012	53	237	68	222	-8.3 (-16.3 to -0.2)	0.73 (0.54 to 0.99)	41.5
Kerstjens Trial 2,[26] 2012	69	216	81	232	-3.0 (-11.7 to 5.8)	0.91 (0.70 to 1.19)	57.7
Hamelmann et al,[28] 2017	3	257	1	135	0.4 (-1.5 to 2.4)	1.58 (0.17 to 15.00)	0.8
Overall (random-effects model)	125	710	150	589	-0.5 (-8.1 to 7.0)	0.84 (0.57 to 1.22)	100.0
Heterogeneity: $I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $P=.47$							



ICS-LAMA vs ICS

ICS-LAMA vs ICS+ LABA

Triple Therapy vs ICS+ LABA

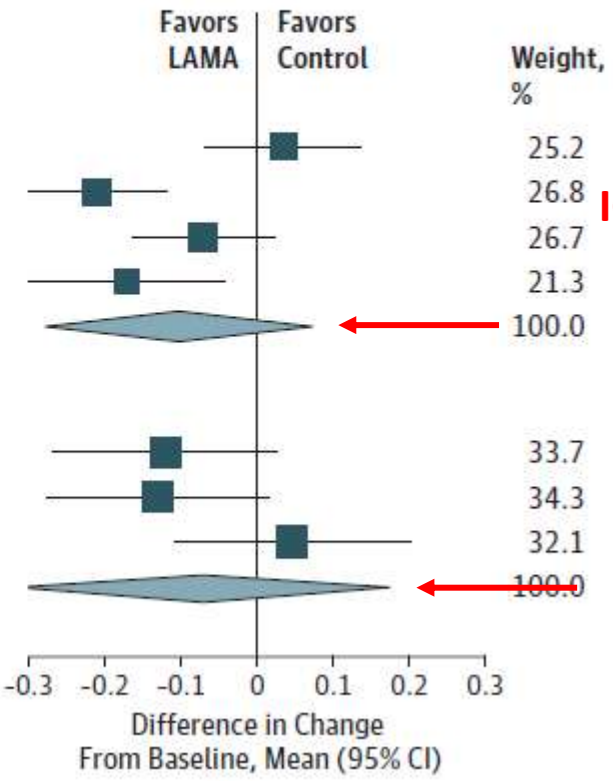
Sobieraj DM et al JAMA 2018

Αποτελέσματα

Έλεγχος του άσθματος

B ACQ-7 score

Source	LAMA Add-on Therapy: Total Participants	LAMA Add-on Therapy: Change From Baseline, Mean (SD)	Control: Total Participants	Control: Change From Baseline, Mean (SD)	Difference in Change From Baseline, Mean (95% CI)	Weight, %
ICS + LAMA vs ICS + placebo (control)						
Paggiaro et al,[21] 2016	301	-0.68 (0.53)	154	-0.72 (0.53)	0.03 (-0.07 to 0.14)	25.2
Kerstjens Trial 1,[18] 2015	489	-0.81 (0.60)	247	-0.60 (0.60)	-0.21 (-0.30 to -0.12)	26.8
Kerstjens Trial 2,[18] 2015	485	-0.84 (0.56)	240	-0.77 (0.62)	-0.07 (-0.16 to 0.02)	26.7
Hamelmann et al,[22] 2016	252	-0.96 (0.65)	136	-0.79 (0.62)	-0.17 (-0.30 to -0.04)	21.3
Overall (random-effects model)	1527		777		-0.10 (-0.28 to 0.07)	100.0
Heterogeneity: $I^2 = 78\%$; $\tau^2 = .0083$; $P = .003$						
ICS and LABA + LAMA vs ICS and LABA (control)						
Kerstjens Trial 1,[26] 2012	237	1.99 (0.80)	222	2.11 (0.80)	-0.12 (-0.27 to 0.03)	33.7
Kerstjens Trial 2,[26] 2012	216	2.03 (0.78)	232	2.16 (0.78)	-0.13 (-0.27 to 0.01)	34.3
Hamelmann et al,[28] 2017	258	1.28 (0.74)	136	1.23 (0.75)	0.05 (-0.11 to 0.20)	32.1
Overall (random-effects model)	711		590		-0.07 (-0.31 to 0.18)	100.0
Heterogeneity: $I^2 = 39\%$; $\tau^2 = .0083$; $P = .19$						



ICS-LAMA vs ICS

Triple Therapy vs ICS+ LABA

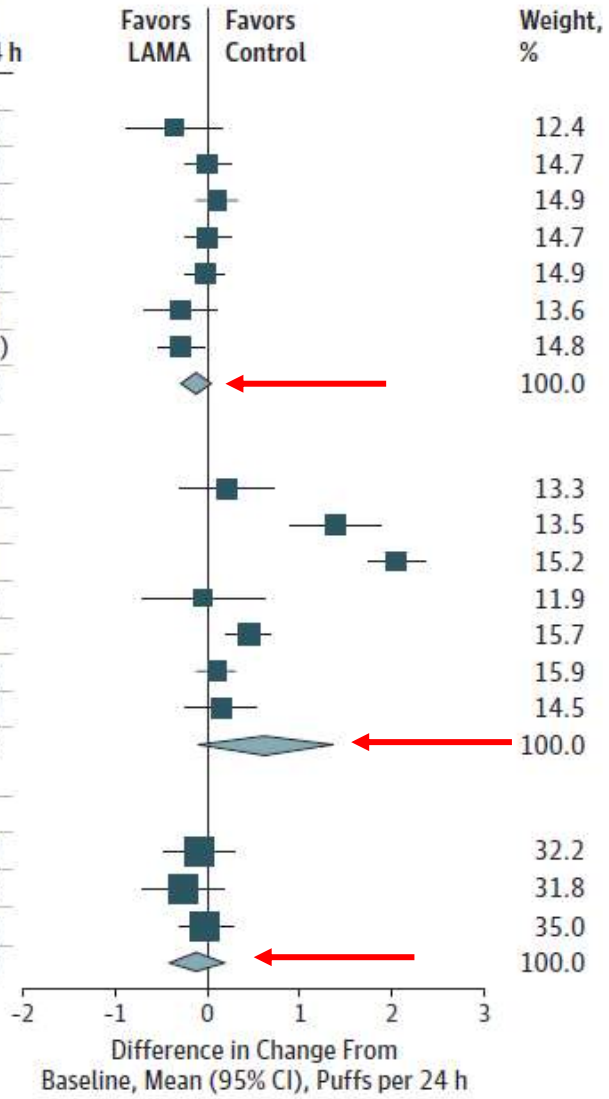
Sobieraj DM et al JAMA 2018

Αποτελέσματα

B Rescue medication use

Ανακουφιστική θεραπεία

Source	LAMA Add-on Therapy: Total No. of Participants	LAMA Add-on Therapy: Change From Baseline, Mean (SD), Puffs per 24 h	Control: Total No. of Participants	Control: Change From Baseline, Mean (SD), Puffs per 24 h	Difference in Change From Baseline, Mean (95% CI), Puffs per 24 h	Weight, %
ICS + LAMA vs ICS + placebo (control)						
Bateman et al,[17] 2011	128	-0.07 (2.18)	125	0.29 (2.14)	-0.37 (-0.90 to 0.16)	12.4
Ohta et al,[20] 2015	208	-0.26 (0.98)	50	-0.25 (0.77)	-0.01 (-0.26 to 0.25)	14.7
Paggiaro et al,[21] 2016	302	-0.72 (1.15)	153	-0.82 (1.15)	0.09 (-0.13 to 0.32)	14.9
Kerstjens Trial 1,[18] 2015	483	-0.97 (1.60)	239	-0.96 (1.58)	-0.01 (-0.26 to 0.23)	14.7
Kerstjens Trial 2,[18] 2015	474	-0.98 (1.43)	237	-0.95 (1.43)	-0.03 (-0.25 to 0.19)	14.9
Lee et al,[19] 2015	284	-0.67 (1.61)	64	-0.38 (1.41)	-0.29 (-0.69 to 0.10)	13.6
Hamelmann et al,[22] 2016	231	-0.66 (1.11)	126	-0.37 (1.11)	-0.29 (-0.53 to -0.05)	14.8
Overall (random-effects model)	2110		994		-0.12 (-0.29 to 0.05)	100.0
Heterogeneity: $I^2 = 28\%$; $\tau^2 = 0.2111$; $P = .22$						
ICS + LAMA vs ICS + LABA (control)						
Bateman et al,[17] 2011	128	-0.07 (2.18)	134	-0.27 (2.13)	0.20 (-0.32 to 0.72)	13.3
Rajanandh et al,[23] 2014	31	-0.66 (1.00)	32	-2.04 (1.00)	1.38 (0.89 to 1.87)	13.5
Rajanandh et al,[24] 2015	72	-1.13 (0.98)	68	-3.16 (0.88)	2.03 (1.72 to 2.34)	15.2
Wechsler et al,[25] 2015	83	-1.08 (2.21)	103	-1.03 (2.37)	-0.05 (-0.71 to 0.61)	11.9
Kerstjens Trial 1,[18] 2015	483	-0.97 (1.60)	254	-1.42 (1.59)	0.44 (0.20 to 0.68)	15.7
Kerstjens Trial 2,[18] 2015	474	-0.98 (1.43)	247	-1.08 (1.43)	0.09 (-0.13 to 0.31)	15.9
Lee et al,[19] 2015	284	-0.70 (1.58)	57	-0.84 (1.34)	0.14 (-0.25 to 0.53)	14.5
Overall (random-effects model)	1555		895		0.63 (-0.11 to 1.36)	100.0
Heterogeneity: $I^2 = 95\%$; $\tau^2 = 0.2111$; $P < .01$						
ICS and LABA + LAMA vs ICS and LABA (control)						
Kerstjens Trial 1,[26] 2012	237	-0.81 (2.08)	222	-0.71 (2.09)	-0.09 (-0.47 to 0.29)	32.2
Kerstjens Trial 2,[26] 2012	216	-1.14 (2.40)	232	-0.88 (2.41)	-0.26 (-0.71 to 0.18)	31.8
Hamelmann et al,[28] 2017	254	-0.51 (1.36)	131	-0.48 (1.35)	-0.03 (-0.32 to 0.26)	35.0
Overall (random-effects model)	707		585		-0.12 (-0.42 to 0.17)	100.0
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0.2111$; $P = .69$						



ICS-LAMA vs ICS

ICS-LAMA vs CS+ LABA

Triple Therapy vs ICS+ LABA

Sobieraj DM et al JAMA 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Η χρήση των LAMAs συγκριτικά με το placebo σαν επιπρόσθετη θεραπεία στα ICS σχετιζόταν με μικρότερο αριθμό παροξύνσεων άσθματος
- ✓ Τα LAMAs δεν φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι των LABAs όταν προστεθούν στα ICS
- ✓ Η τριπλή θεραπεία δεν σχετιζόταν με μικρότερο κίνδυνο παροξύνσεων άσθματος σε σύγκριση με τα ICS/LABA

Sobieraj DM et al JAMA 2018

Research

JAMA | Original Investigation

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma A Systematic Review and Meta-analysis

Diana M. Sobieraj, PharmD; Erin R. Weeda, PharmD; Elaine Nguyen, PharmD, MPH; Craig I. Coleman, PharmD; C. Michael White, PharmD; Stephen C. Lazarus, MD; Kathryn V. Blake, PharmD; Jason E. Lang, MD, MPH; William L. Baker, PharmD

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Ο συνδυασμός ICS/LABA (F) χρησιμοποιείται σαν ρυθμιστική και ανακουφιστική αγωγή για το άσθμα (στρατηγική SMART)

Σκοπός της μελέτης

Η αποτελεσματικότητα της στρατηγικής SMART σε ασθενείς με επιμένον άσθμα

Sobieraj DM et al JAMA 2018

Σχεδιασμός μελέτης

Meta analysis 16 τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής SMART σε ασθενείς με άσθμα έναντι ανακουφιστικής αγωγής με SABA έναντι

- Ίδιας δόσης ICS
- Υψηλότερης δόσης ICS

<u>Κύριο καταληκτικό σημείο</u>

✓ Παροξύνσεις άσθματος

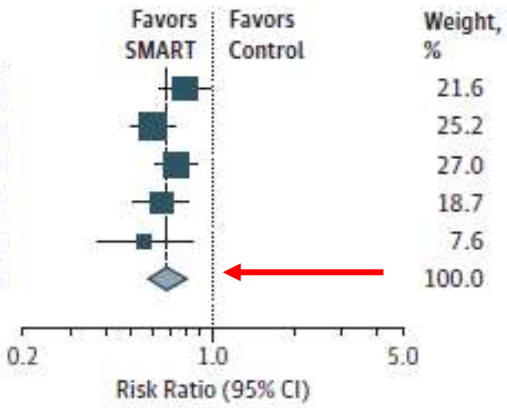
Sobieraj DM et al JAMA 2018

Αποτελέσματα

Figure 2. Association of SMART With Exacerbations Requiring Systemic Corticosteroids, Hospitalization, or ED Visits Among Patients Aged 12 Years or Older vs the Same Dose of Inhaled Corticosteroids and LABA Controller Therapy

Source	SMART Group: Total No. of Participants	SMART Group: No. With Event	Control Group: Total No. of Participants	Control Group: No. With Event	Absolute Risk Difference (95% CI), %	Risk Ratio (95% CI)	Weight, %
Vogelmeier et al,[23] 2012	1067	132	1076	167	-3.1 (-6.1 to -0.2)	0.80 (0.64 to 0.99)	21.6
Rabe et al,[25] 2006	1107	143	1138	245	-8.6 (-11.7 to -5.5)	0.60 (0.50 to 0.72)	25.2
Atienza et al,[24] 2013	1049	170	1042	229	-5.8 (-9.1 to -2.4)	0.74 (0.62 to 0.88)	27.0
Papi et al,[26] 2013	852	99	849	152	-6.3 (-9.6 to -2.9)	0.65 (0.51 to 0.82)	18.7
Patel et al,[27] 2013	151	28	152	50	-14.4 (-24.1 to -4.6)	0.56 (0.38 to 0.84)	7.6
Overall (random-effects model)	4226	572	4257	843	-6.4 (-10.2 to -2.6)	0.68 (0.58 to 0.80)	100.0

Heterogeneity: $I^2 = 29\%$, $P = .23$
Test for overall effect: $t_4 = -6.44$, $P < .001$

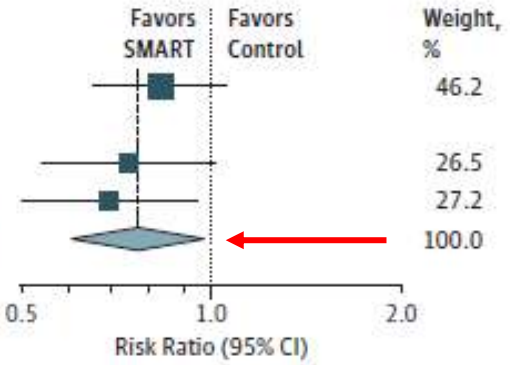


vs ίδιας δόσης ICS

Figure 3. Association of SMART With Exacerbations Requiring Systemic Corticosteroids, Hospitalization, or ED Visits Among Patients Aged 12 Years or Older vs a Higher Dose of Inhaled Corticosteroids and LABA Controller Therapy

Source	SMART Group: Total No. of Participants	SMART Group: No. With Event	Control Group: Total No. of Participants	Control Group: No. With Event	Absolute Risk Difference (95% CI), %	Risk Ratio (95% CI)	Weight, %
Bousquet et al,[32] 2007	1151	108	1153	130	-2.7 (-5.2 to 0.6)	0.83 (0.65 to 1.06)	46.2
Kuna et al,[33] 2007							
Comparison 1	552	47	1099	126	-2.9 (-5.9 to 0.1)	0.74 (0.54 to 1.02)	26.5
Comparison 2	552	47	1119	138	-3.8 (-6.8 to -0.8)	0.69 (0.50 to 0.95)	27.2
Overall (random-effects model)	2254	202	3371	394	-2.7 (-5.2 to -0.3)	0.77 (0.60 to 0.98)	100.0

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $P = .64$
Test for overall effect: $t_2 = -4.71$, $P = .04$



vs υψηλότερης δόσης ICS

Sobieraj DM et al JAMA 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Η χρήση της στρατηγικής SMART έναντι της χρήσης ICS (με ή χωρίς LABA) και της χρήσης SABA σαν ανακουφιστική θεραπεία σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο παροξύνσεων άσθματος

Sobieraj DM et al JAMA 2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 17, 2018 VOL. 378 NO. 20

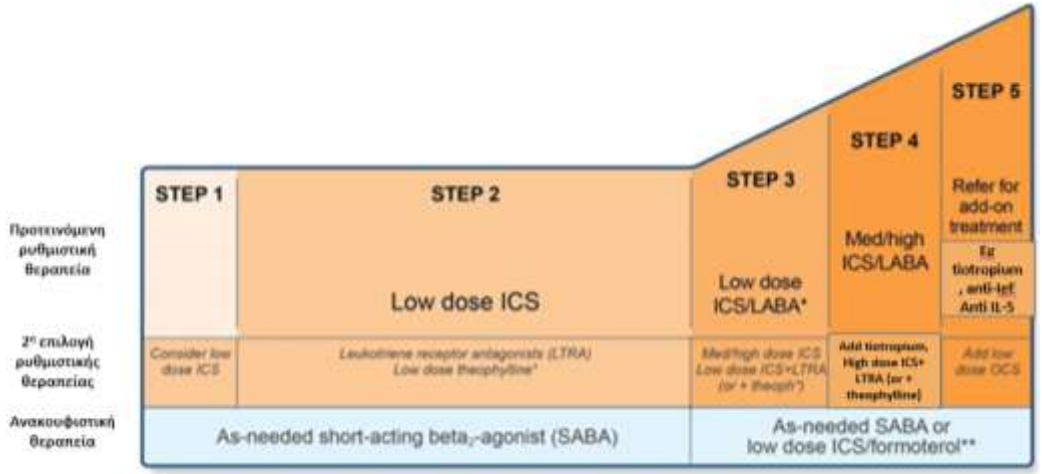
Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma

Paul M. O'Byrne, M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Ivanov, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.

Μελέτη SYGMA 1

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα:

- Το ήπιο άσθμα μπορεί να ελεγχθεί ικανοποιητικά είτε με SABAs κατ' επίκληση είτε με σταθερή χορήγηση χαμηλής δόσης ICS ή LTRAs
- Παρόλο που τα συμπτώματα είναι ήπια μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές παροξύνσεις ή/και θάνατοι από άσθμα



Σκοπός της μελέτης

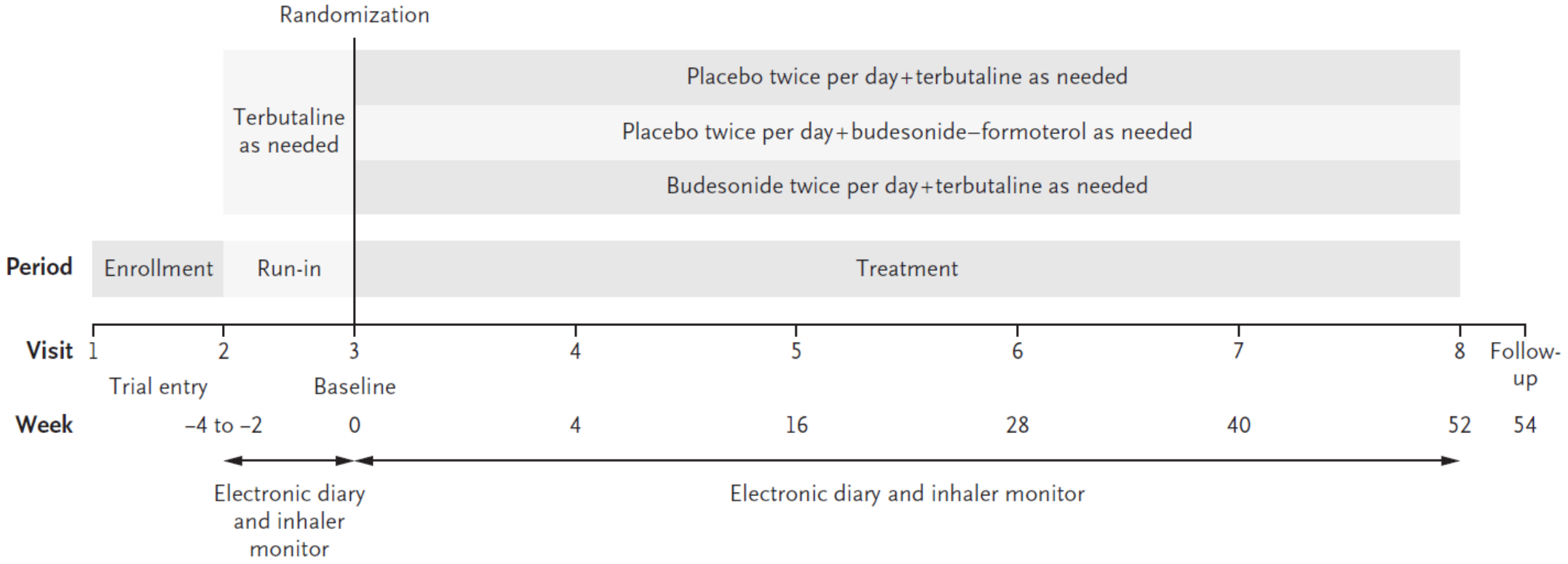
Η σύγκριση FDC ICS/LABA (BUD/FF) κατ' επίκληση με τη σταθερή θεραπεία με ICS (BUD) και τη χρήση SABAs όσον αφορά στον κίνδυνο παροξύνσεων σε ασθενείς με ήπιο άσθμα

O' Byrne PM et al NEJM 2018

Σχεδιασμός μελέτης

Κριτήρια εισαγωγής:

- Ασθενείς με άσθμα >12 ετών
- Θεραπεία στο βήμα 2 της GINA



O' Byrne PM et al NEJM 2018

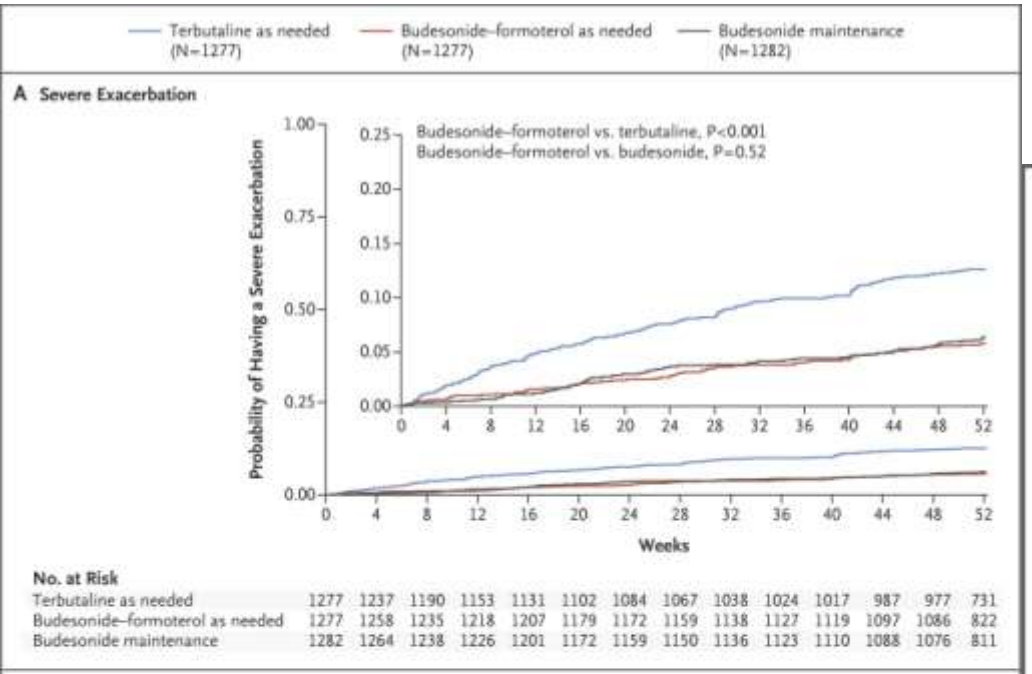
Αποτελέσματα

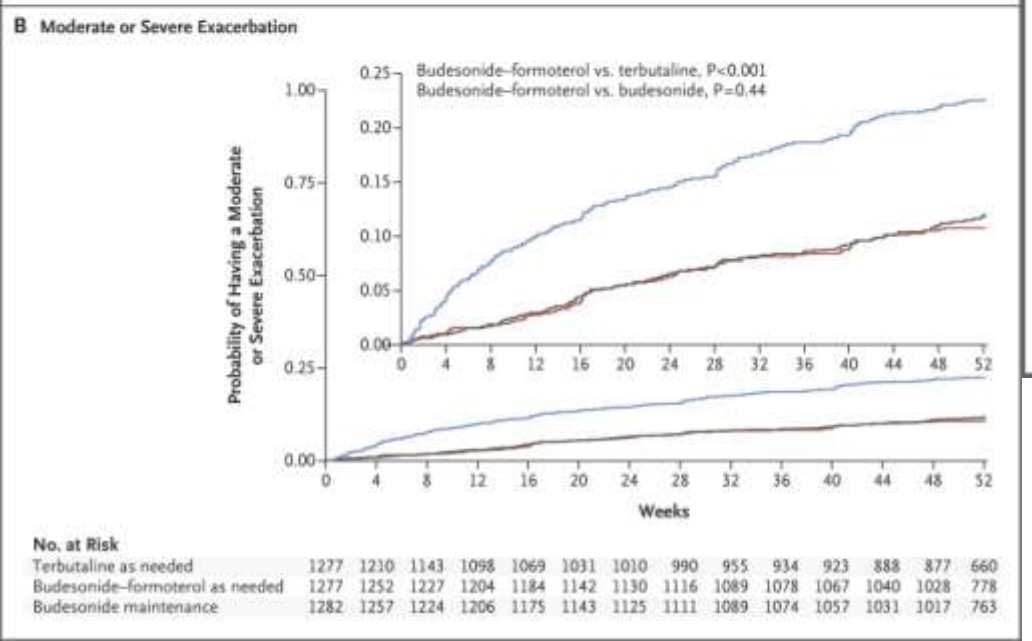
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline, According to Treatment Group.*

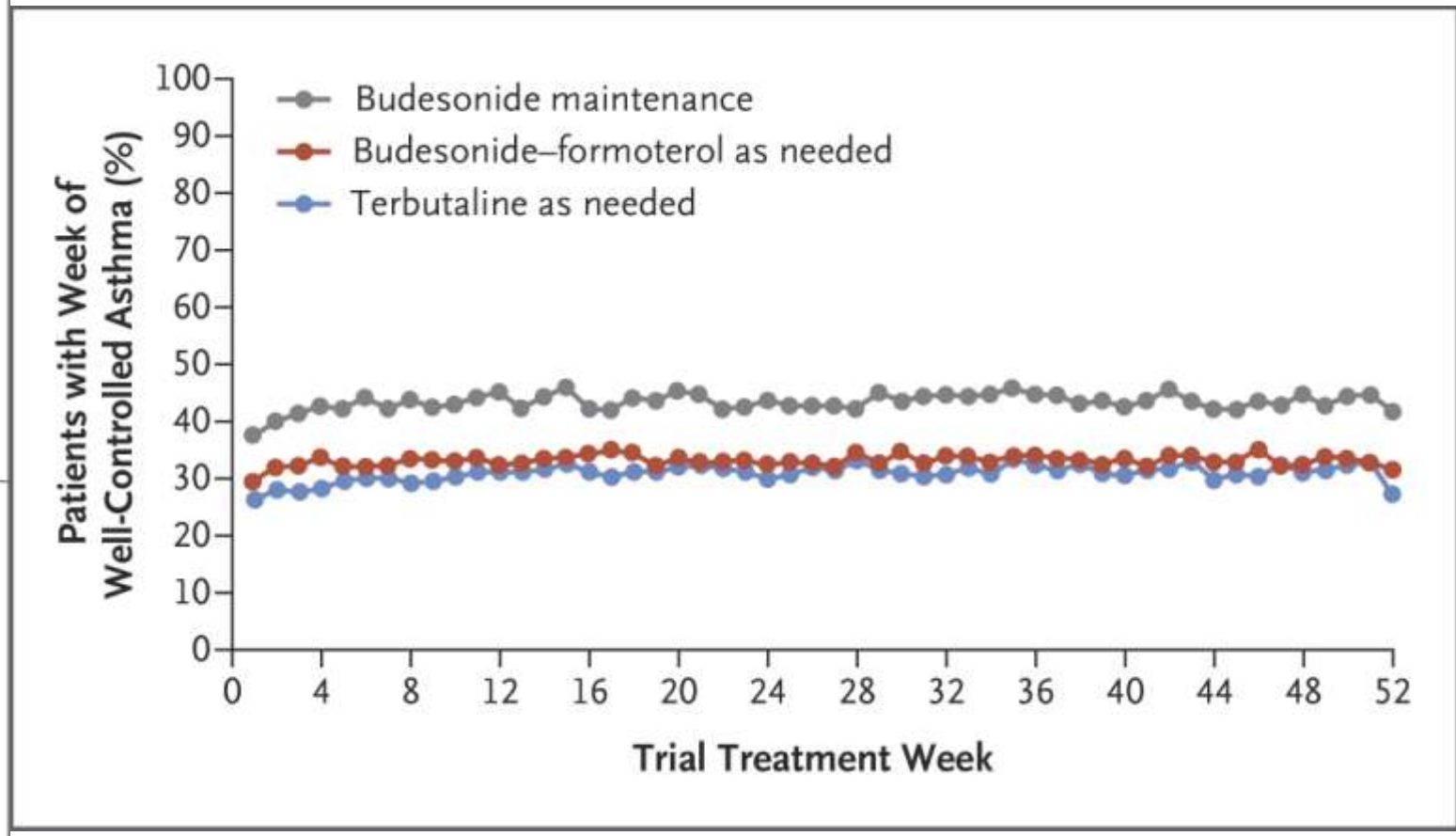
Characteristic	Terbutaline as Needed (N=1277)	Budesonide–Formoterol as Needed (N=1277)	Budesonide Maintenance Therapy (N=1282)	Total (N=3836)
Age — yr	40.0±16.3	39.8±16.9	39.0±16.7	39.6±16.6
Female sex — no. (%)	771 (60.4)	777 (60.8)	797 (62.2)	2345 (61.1)
Time since asthma diagnosis — yr				
Median	6.3	6.5	6.3	6.4
Range	0.5–62.4	0.4–65.7	0.5–57.1	0.4–65.7
ACQ-5 score†				
Mean score				
At trial entry	1.52±0.96	1.57±0.97	1.53±0.97	1.54±0.97
At baseline	1.54±0.95	1.61±0.97	1.55±0.96	1.57±0.96
Score ≥1.5 — no./total no. (%)				
At trial entry‡	549/1160 (47.3)	601/1174 (51.2)	568/1177 (48.3)	1718/3511 (48.9)
At baseline	602/1256 (47.9)	649/1257 (51.6)	596/1257 (47.4)	1847/3770 (49.0)
AQLQ score§	5.25±0.99	5.20±1.01	5.27±1.01	5.24±1.00
FEV_1 — % of predicted value				
Before bronchodilator use	84.13±14.08	84.18±14.24	84.23±13.91	84.18±14.07
After bronchodilator use	95.27±13.53	95.86±14.02	95.67±13.43	95.60±13.66
Peak expiratory flow ≥80% of the predicted value every morning — no./total no. (%)¶	362/1276 (28.4)	340/1277 (26.6)	376/1282 (29.3)	1078/3835 (28.1)
Bronchodilator reversibility — %	14.4±11.5	14.9±11.3	14.6±11.6	14.6±11.5
Asthma control according to pretrial treatment — no. (%)‖				
Uncontrolled with short-acting bronchodilator alone	565 (44.2)	565 (44.2)	576 (44.9)	1706 (44.5)
Controlled with inhaled glucocorticoid or leukotriene-receptor antagonist	712 (55.8)	712 (55.8)	706 (55.1)	2130 (55.5)
Severe exacerbation in previous 12 mo — no. (%)	256 (20.0)	257 (20.1)	241 (18.8)	754 (19.7)

O' Byrne PM et al NEJM 2018

Αποτελέσματα







O' Byrne PM et al NEJM 2018

Συμπεράσματα

- Ο FDC BUD/FF κατ’ επίκληση και η σταθερή θεραπεία με BUD πλεονεκτούσαν στην πρόληψη παροξύνσεων άσθματος από τη χρήση SABA κατ’ επίκληση

- Ο FDC BUD/FF κατ’ επίκληση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων του ήπιου άσθματος ήταν λιγότερο αποτελεσματικός από τη σταθερή θεραπεία με BUD

O’ Byrne PM et al NEJM 2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

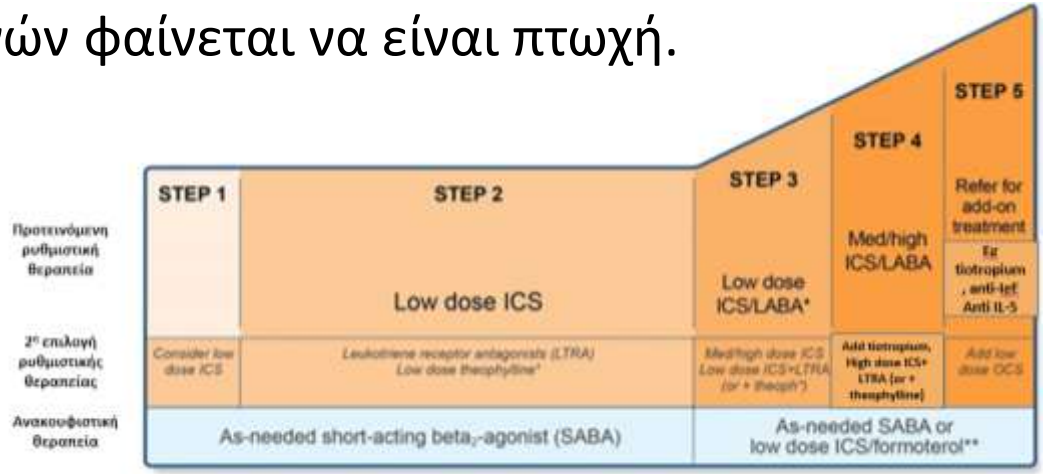
As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D., Paul M. O'Byrne, M.B., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Agnieszka Siwek-Posluszna, M.D., and J. Mark FitzGerald, M.D.

Μελέτη SYGMA 2

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

- Για τη θεραπεία του ήπιου άσθματος συνιστάται η σταθερή χρήση ICS η οποία φαίνεται να πλεονεκτεί συγκριτικά με τη χρήση SABA κατ΄ επίκληση
- Η κακή συμμόρφωση με την παραπάνω θεραπεία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων
- Παρόλα αυτά η συμμόρφωση των ασθενών φαίνεται να είναι πτωχή.



Σκοπός της μελέτης

Η σύγκριση της κατ' επίκληση FDC BUD/FF με τη σταθερή δόση ICS σε ασθενείς με ήπιο άσθμα

Bateman ED et al NEJM 2018

Σχεδιασμός μελέτης

<u>Κριτήρια εισαγωγής:</u>

- Ασθενείς με άσθμα >12 ετών
- Θεραπεία στο βήμα 2 της GINA

➢ Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 άξονες

- Χρήση FDC ICS/LABA (BUD/FF) κατ' επίκληση
- Σταθερή χρήση ICS (200mg BUD x 2) και SABA κατ' επίκληση

Bateman ED et al NEJM 2018

Αποτελέσματα

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline, According to Treatment Group.*

Characteristic	Budesonide–Formoterol as Needed (N=2089)	Budesonide Maintenance Therapy (N=2087)	Total (N=4176)
Age — yr			
Mean	41.3±16.8	40.7±17.1	41.0±17.0
Range	12–82	12–83	12–83

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline, According to Treatment Group.*

Characteristic	Budesonide–Formoterol as Needed (N=2089)	Budesonide Maintenance Therapy (N=2087)	Total (N=4176)
Mean	1.49±0.89	1.53±0.90	1.51±0.90
Score ≥1.5 — no./total no. (%)	943/2043 (46.2)	1000/2037 (49.1)	1943/4080 (47.6)
FEV_1 — % of predicted value			
Before bronchodilator use	84.4±13.9	84.1±13.9	84.3±13.9
After bronchodilator use	96.3±13.8	96.0±13.5	96.1±13.6
Bronchodilator reversibility — %‡	15.1±12.4	15.2±13.0	15.2±12.7
Asthma control according to pretrial treatment — no. (%)§			
Uncontrolled with short-acting bronchodilator	959 (45.9)	975 (46.7)	1934 (46.3)
Controlled with inhaled glucocorticoid or leukotriene-receptor antagonist	1130 (54.1)	1112 (53.3)	2242 (53.7)
No. of severe exacerbations in previous 12 mo — no. (%)			
0	1630 (78.0)	1627 (78.0)	3257 (78.0)
1	365 (17.5)	362 (17.3)	727 (17.4)
≥2	94 (4.5)	98 (4.7)	192 (4.6)

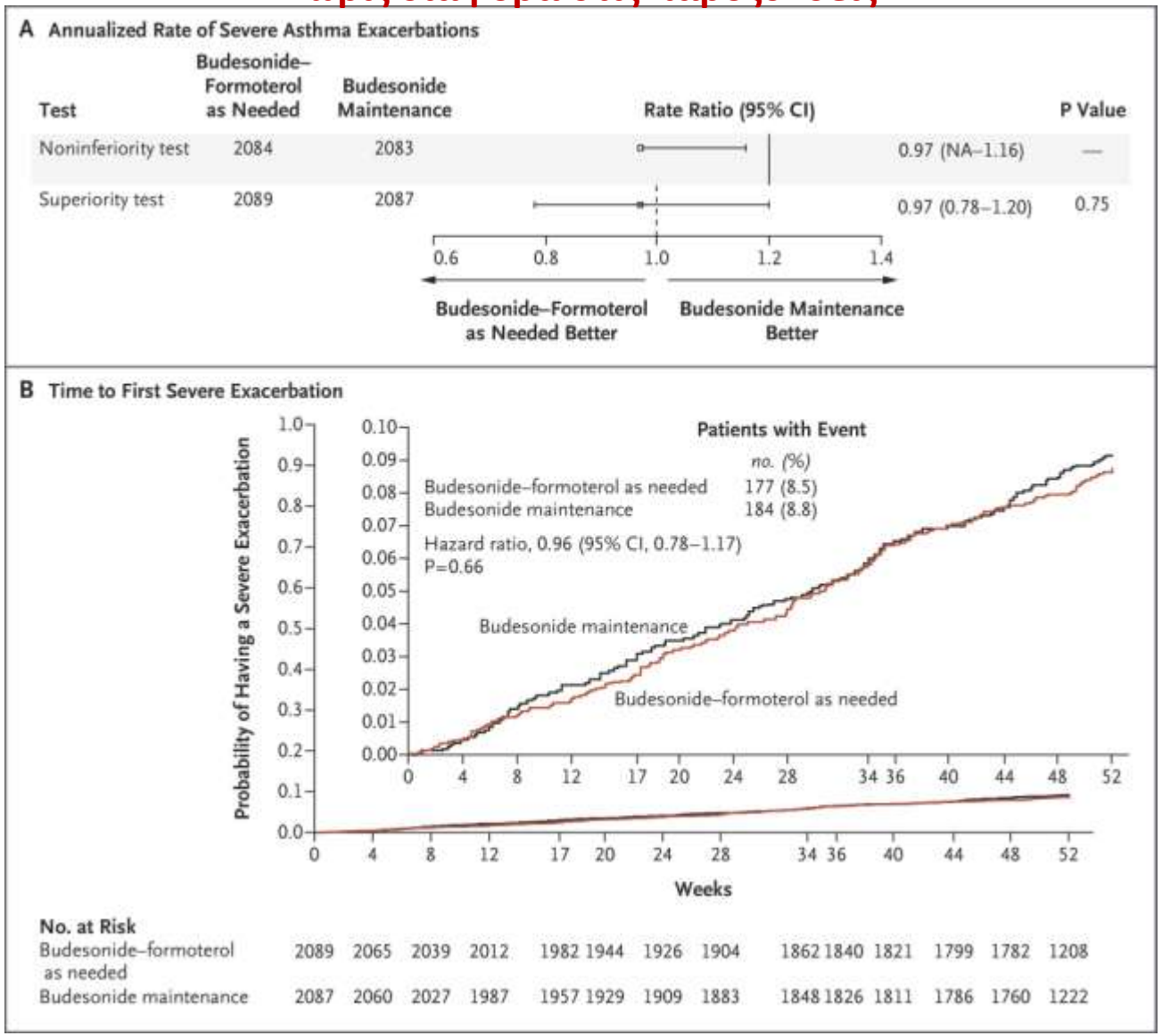
Bateman ED et al NEJM 2018

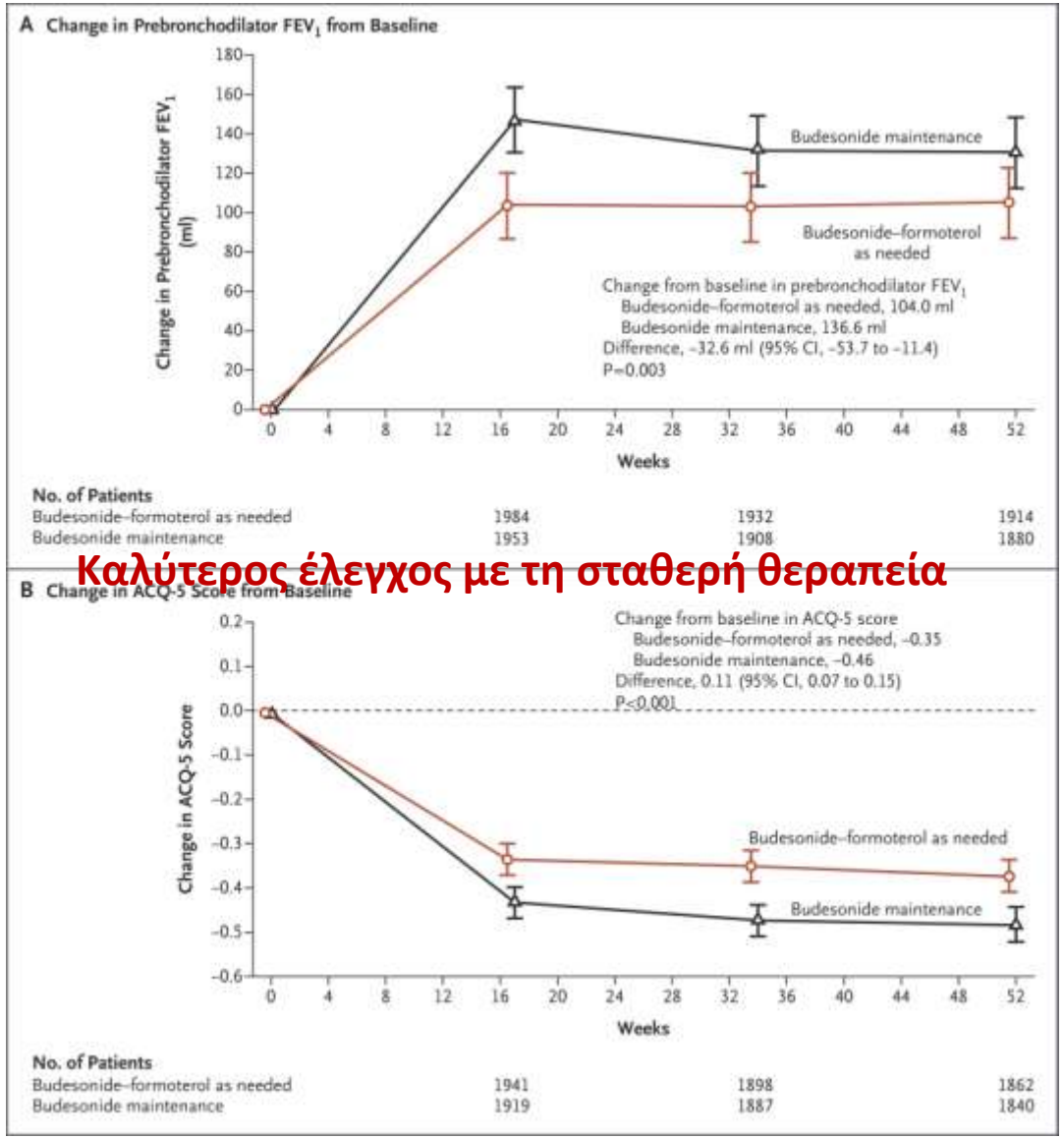
Αποτελέσματα

Χωρίς διαφορά στις παροξύνσεις

Καλύτερη αναπνευστική λειτουργία με τη σταθερή θεραπεία

Καλύτερος έλεγχος με τη σταθερή θεραπεία





Bateman ED et al NEJM 2018

Συμπεράσματα

- Σε ασθενείς με ήπιο άσθμα ο FDC BUD/FF κατ' επίκληση δεν ήταν κατώτερος από τη σταθερή θεραπεία με BUD x 2 όσον αφορά στη συχνότητα των σοβαρών παροξύνσεων αλλά ήταν κατώτερος στον έλεγχο των συμπτωμάτων

- Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με FDC BUD/FF κατ' επίκληση λάμβαναν περίπου το ¼ της δόσης των ICS συγκριτικά με εκείνους στο σκέλος σταθερής θεραπείας με BUD

Bateman ED et al NEJM 2018

ORIGINAL ARTICLE

Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis

Helen L Petsky,[1] Chris J Cates,[2] Kayleigh M Kew,[3] Anne B Chang[4,5]

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

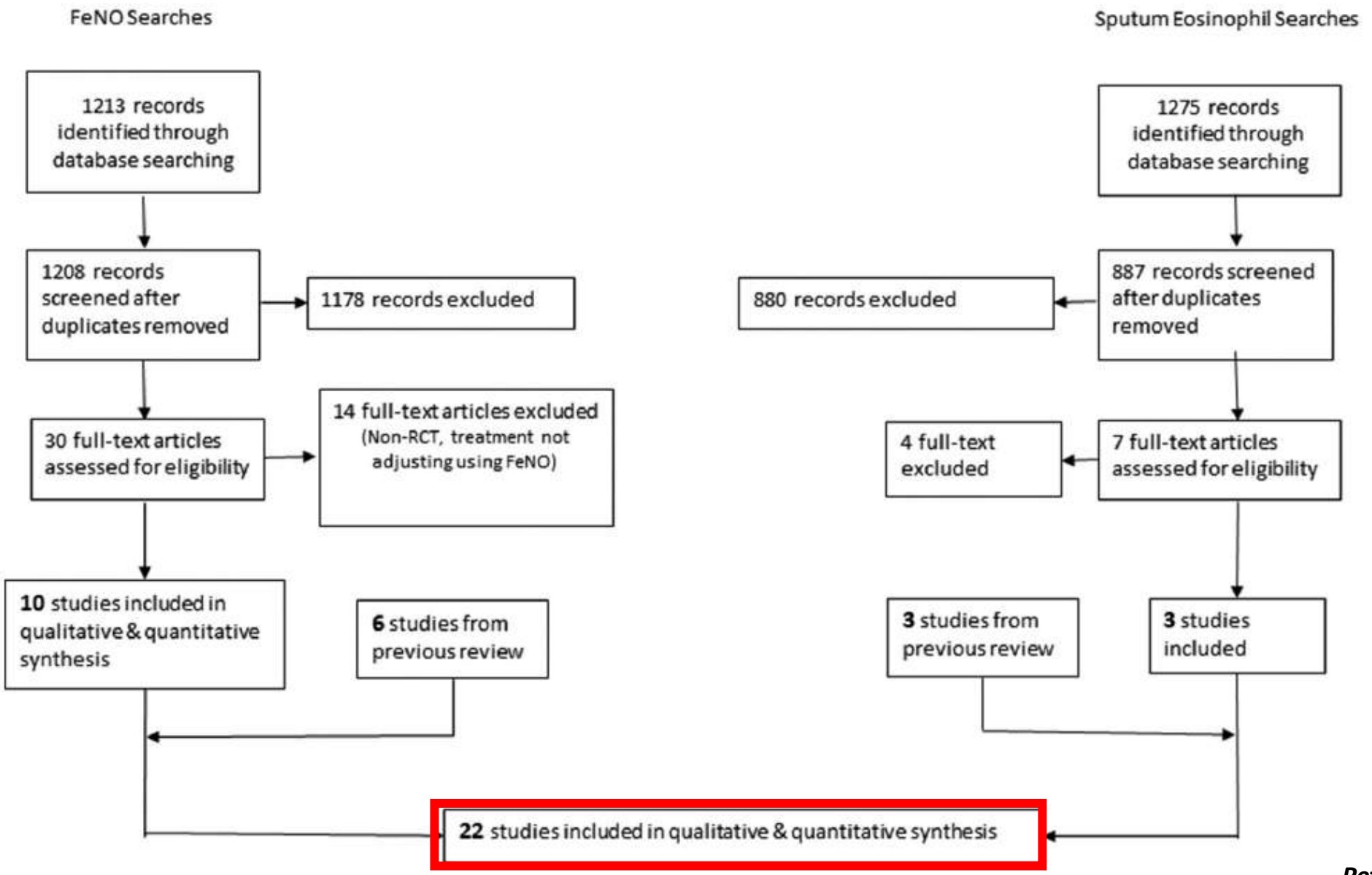
Η τροποποίηση της ρυθμιστικής αγωγής για το άσθμα με βάση τα ηωσινόφιλα των πτυέλων οδηγεί σε λιγότερες παροξύνσεις άσθματος ενώ η τροποποίησή της με βάση το FeNO επιτρέπει έλεγχο με μικρότερες δόσεις ICS

Σκοπός της μελέτης

Η διαπίστωση της χρησιμότητας των δεικτών ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών (FeNO και Eos πτυέλων) στη μείωση των παροξύνσεων άσθματος σε παιδιά και ενήλικες

Petsky HL et al Thorax 2018

Σχεδιασμός μελέτης

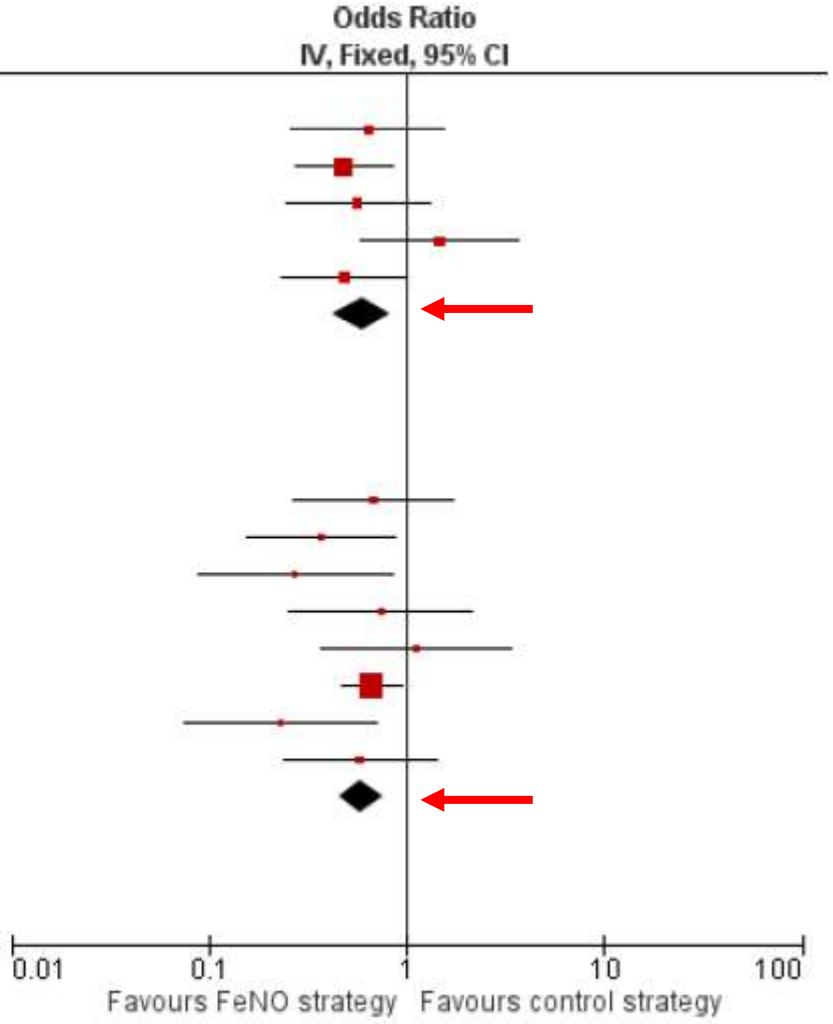


Petsky HL et al Thorax 2018

Αποτελέσματα

Παροξύνσεις-Χρήση FeNO

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	FeNO strategy Total	Control strategy Total	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
1.1.1 Adults						
Honkoop 2014	-0.4463	0.4546	189	203	14.3%	0.64 [0.26, 1.56]
Powell 2011	-0.7344	0.2926	111	109	34.4%	0.48 [0.27, 0.85]
Shaw 2007	-0.5746	0.4267	58	60	16.2%	0.56 [0.24, 1.30]
Smith 2005	0.3863	0.4697	46	48	13.4%	1.47 [0.59, 3.69]
Syk 2013	-0.7244	0.3679	93	88	21.8%	0.48 [0.24, 1.00]
Subtotal (95% CI)			**497**	**508**	**100.0%**	**0.60 [0.43, 0.84]**
Heterogeneity: Chi² = 4.61, df = 4 (P = 0.33); I² = 13%						
Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)						
1.1.2 Children						
de Jongste 2008	-0.383	0.4757	75	72	7.6%	0.68 [0.27, 1.73]
Peirsman 2014a	-0.9985	0.4454	49	50	8.6%	0.37 [0.15, 0.88]
Petsky 2015	-1.302	0.5763	31	32	5.1%	0.27 [0.09, 0.84]
Pijnenburg 2005a	-0.3011	0.5463	42	47	5.7%	0.74 [0.25, 2.16]
Pike 2013a	0.1069	0.5667	44	46	5.3%	1.11 [0.37, 3.38]
Szefler 2008a	-0.411	0.1776	276	270	54.2%	0.66 [0.47, 0.94]
Verini 2010a	-1.4663	0.5746	32	32	5.2%	0.23 [0.07, 0.71]
Voorend-van Bergen 2015	-0.5432	0.456	92	89	8.2%	0.58 [0.24, 1.42]
Subtotal (95% CI)			**641**	**638**	**100.0%**	**0.58 [0.45, 0.76]**
Heterogeneity: Chi² = 7.54, df = 7 (P = 0.38); I² = 7%						
Test for overall effect: Z = 4.11 (P < 0.0001)						



Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.92), I² = 0%

Figure 2 Number of subjects who had ≥1 exacerbation over the study period (FeNO).

Petsky HL et al Thorax 2018

Αποτελέσματα

Παροξύνσεις-Χρήση Eos πτυέλων

Study or Subgroup	Sputum Eos Strategy Events	Total	Symptom Strategy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.2.1 Adult						
Chlumsky 2006	8	30	14	21	26.9%	0.18 [0.05, 0.61]
Green 2002 (1)	18	34	26	34	27.2%	0.35 [0.12, 0.98]
Jayaram 2006	26	45	37	51	32.6%	0.52 [0.22, 1.22]
Subtotal (95% CI)		**109**		**106**	**86.7%**	**0.36 [0.20, 0.64]**
Total events	52		77			
Heterogeneity: Chi² = 1.92, df = 2 (P = 0.38); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.49 (P = 0.0005)						
1.2.2 Children						
Fleming 2012	21	28	23	26	13.3%	0.39 [0.09, 1.71]
Subtotal (95% CI)		**28**		**26**	**13.3%**	**0.39 [0.09, 1.71]**
Total events	21		23			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)						
Total (95% CI)		**137**		**132**	**100.0%**	**0.36 [0.21, 0.62]**
Total events	73		100			
Heterogeneity: Chi² = 1.93, df = 3 (P = 0.59); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.70 (P = 0.0002)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.92), I² = 0%						

Footnotes
(1) p=0.058

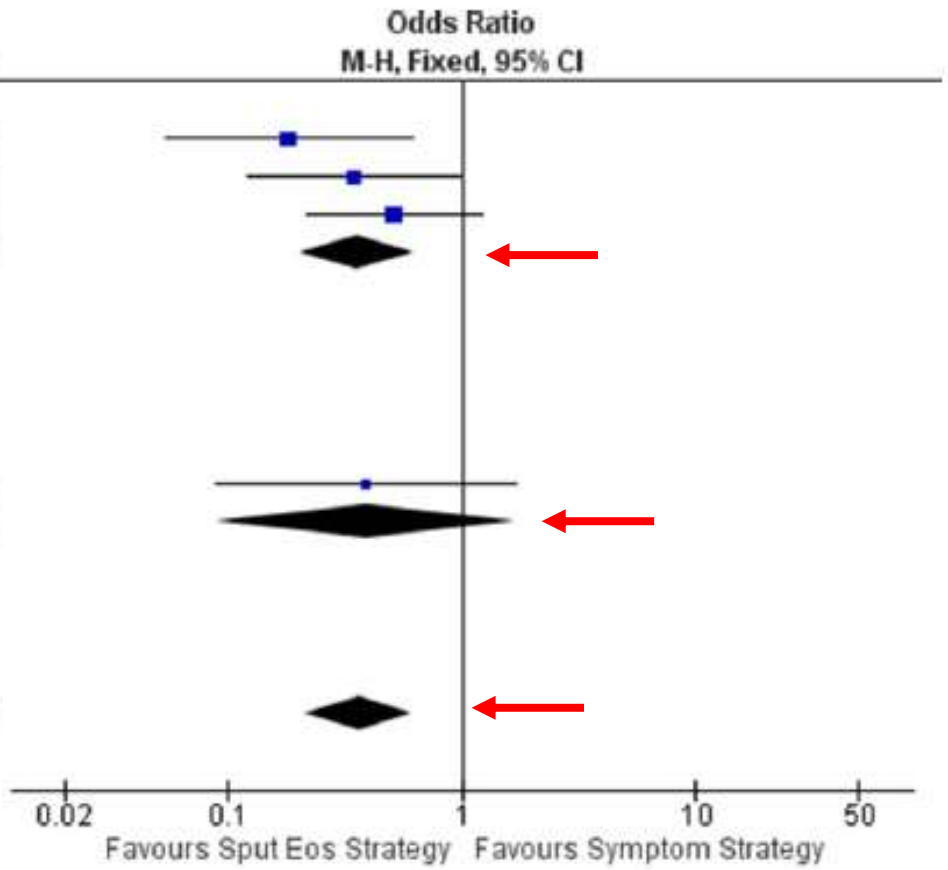


Figure 3 Number of subjects who had ≥1 exacerbation over the study period (SpEos).

Petsky HL et al Thorax 2018

Αποτελέσματα

Δόση ICS-Χρήση FeNO

Study or Subgroup	FeNO strategy Mean	SD	Total	Control strategy Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.9.1 Adults								
Powell 2011	423.42	561.65	111	359.63	516.24	109	29.3%	63.79 [-78.72, 206.30]
Shaw 2007	557	670.63	52	895	1,035.51	51	19.5%	-338.00 [-675.63, -0.37]
Smith 2005	740	720.63	46	1,282	792.09	48	21.0%	-542.00 [-847.91, -236.09]
Syk 2013	586	455.1236	87	540	319.3398	78	30.3%	46.00 [-73.03, 165.03]
Subtotal (95% CI)			**296**			**286**	**100.0%**	**-147.15 [-380.85, 86.56]**
Heterogeneity: Tau² = 43312.37; Chi² = 17.10, df = 3 (P = 0.0007); I² = 82%								
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)								
1.9.2 Children								
Petsky 2015	487	497	31	266	312	32	33.2%	221.00 [15.34, 426.66]
Pike 2013a	755	518	33	784	597	43	25.6%	-29.00 [-280.15, 222.15]
Voorend-van Bergen 2015	400	600	91	400	550	87	41.2%	0.00 [-168.98, 168.98]
Subtotal (95% CI)			**155**			**162**	**100.0%**	**65.88 [-86.71, 218.47]**
Heterogeneity: Tau² = 7263.39; Chi² = 3.32, df = 2 (P = 0.19); I² = 40%								
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)								
Test for subgroup differences: Chi² = 2.24, df = 1 (P = 0.13), I² = 55.3%								

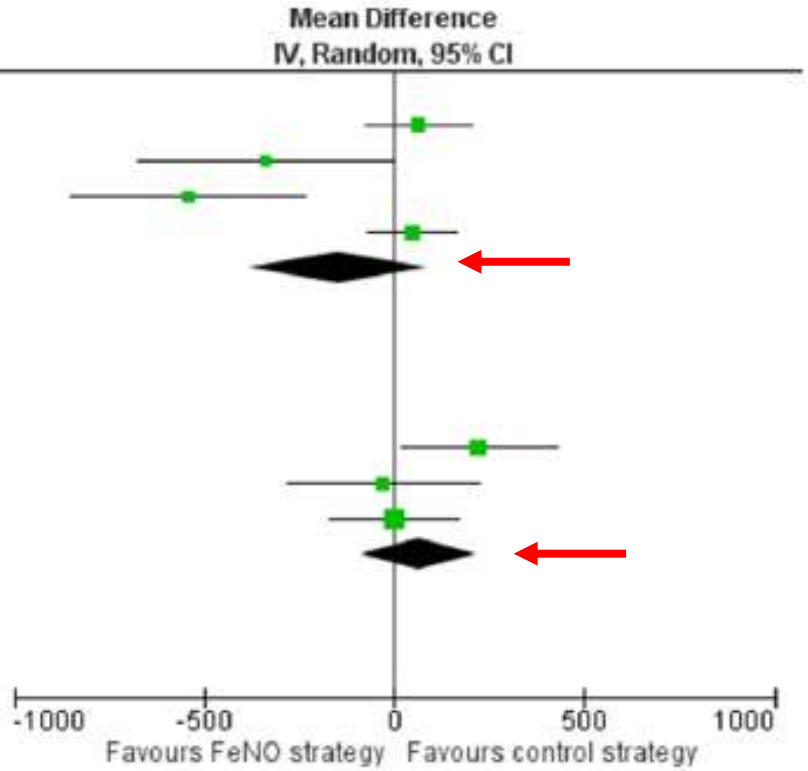


Figure 4 Inhaled corticosteroid dose at final visit (FeNO).

Petsky HL et al Thorax 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Η τροποποίηση της αγωγής του άσθματος με βάση τους δείκτες ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών μείωνε την πιθανότητα εμφάνισης παρόξυνσης αλλά δεν είχε ιδιαίτερη επίδραση στη δόση των ICS

Petsky HL et al Thorax 2018

Accepted Manuscript

Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function

Adel H. Mansur, Sapna Srivastava, Adeel Sahal

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα τους βιολογικούς δείκτες που εκφράζουν Τ2 φλεγμονώδη απάντηση και στον κίνδυνο παροξύνσεων άσθματος

Σκοπός της μελέτης

Η διερεύνηση του ρόλου των βιολογικών δεικτών που εκφράζουν Τ2 φλεγμονή στην έκβαση των ασθενών με άσθμα

Mansur AH et al Resp Med 2018

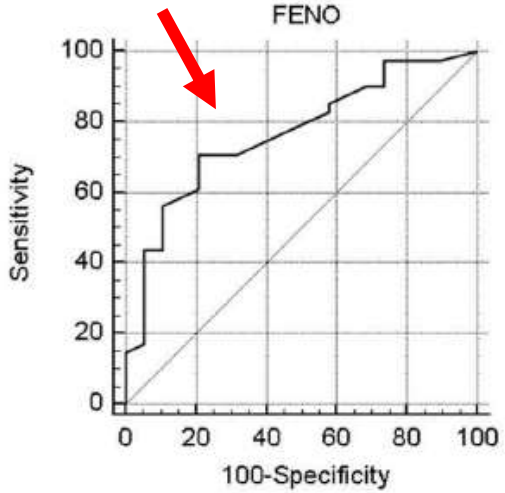
Σχεδιασμός μελέτης

- Μελέτη πραγματικής ζωής
- Συμμετείχαν 115 ασθενείς με άσθμα
- Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν
  - Οι παροξύνσεις
  - Ο έλεγχος του άσθματος (Juniper ACQ6-7)
  - Η αναπνευστική λειτουργία
- Εκτιμήθηκαν οι βιολογικοί δείκτες
  - FeNO
  - Εος αίματος
  - Περιοστίνη ορού

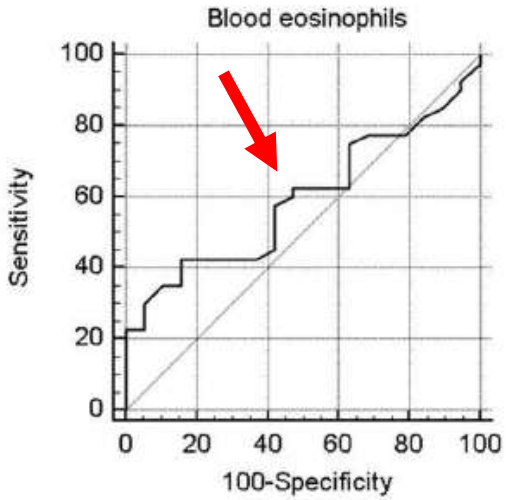
Mansur AH et al Resp Med 2018

Αποτελέσματα

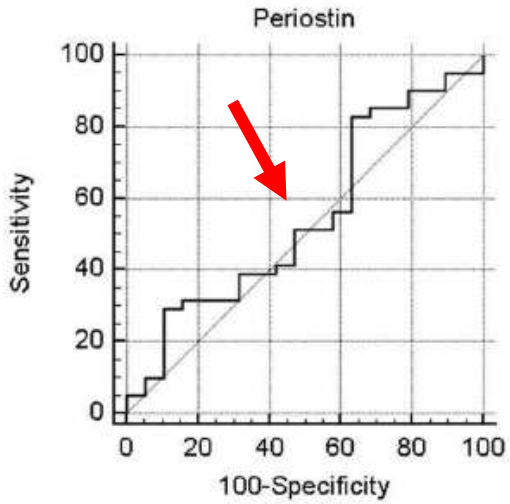
Figure 1: ROC analyses of T2 biomarkers and annual severe asthma exacerbations



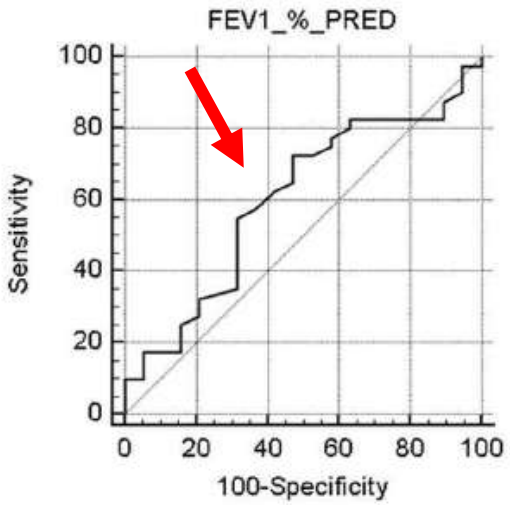
(A) AUC 0.8, SE 0.1, 95%CI 0.6-0.9, **p< 0.0001**. Sensitivity 72%, specificity 79%



(B) AUC 0.6, SE 0.1, 95%CI 0.5-0.7, **p= 0.2**, sensitivity 43%, specificity 84%



(C) AUC 0.6, SE 0.1, 95%CI 0.4-0.7, **p= 0.6**, sensitivity 83%, specificity 37%



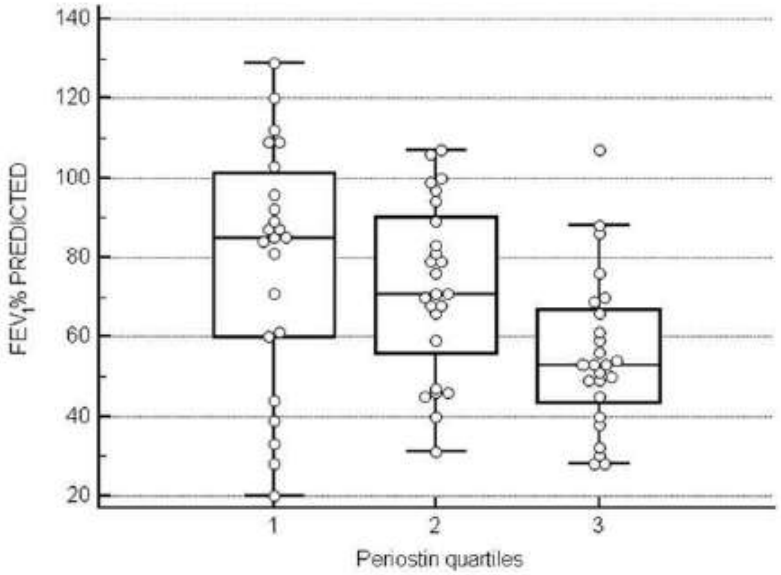
(D) AUC 0.6, SE 0.1, 95%CI 0.5-0.7, **p= 0.2**, sensitivity 73%, specificity 53%

Mansur AH et al Resp Med 2018

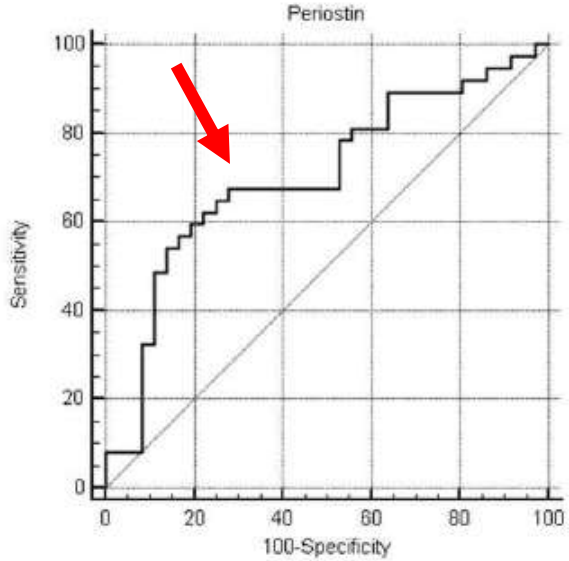
Αποτελέσματα

Figure 2 Association of serum periostin and reduced FEV_1%predicted

(A) ANOVA analysis demonstrating reduction in mean FEV1% predicted in the high periostin quartile



(B) ROC analysis of periostin and FEV1% predicted



Όσο υψηλότερα τα επίπεδα περιοστίνης τόσο χειρότερη η αναπνευστική λειτουργία

Η περιοστίνη μπορούσε να προβλέψει τον FEV_1

Mansur AH et al Resp Med 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Το FeNO εμφάνιζε την ισχυρότερη συσχέτιση με τις παροξύνσεις άσθματος
- ✓ Μόνο η περιοστίνη σχετιζόταν με την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας γεγονός που πιθανώς την καθιστά βιολογικό δείκτη που εκφράζει αναδιαμόρφωση των αεραγωγών

Mansur AH et al Resp Med 2018

ORIGINAL ARTICLE
ASTHMA

Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma

Hanneke Coumou[1], Guus A. Westerhof[1], Selma B. de Nijs[1], Aeilko H. Zwinderman[2] and Elisabeth H. Bel[1]

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Το άσθμα όψιμης έναρξης σχετίζεται συχνά με ταχεία απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας

Σκοπός της μελέτης

Η διαπίστωση των παραγόντων εκείνων που προδιαθέτουν σε ταχεία απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με άσθμα όψιμης έναρξης

Coumou H et al ERJ 2018

Σχεδιασμός μελέτης

- 141 ασθενείς με άσθμα όψιμης έναρξης παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια
- Σε όλους έγινε παρακολούθηση κλινικών παραμέτρων και φλεγμονωδών δεικτών
- Ταχεία απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας θεωρήθηκε η απώλεια ≥ 25η εκατοστιαία θέση

TABLE 1 Baseline characteristics of participating patients

Subjects n	141
Follow-up years	4.6±1.4
Female sex %	50
Age years	49±15
BMI $kg \cdot m^{-2}$	28±5
Never/ex-/current smoker %	41/51/8
Smoking pack-years	4 (0–13)
ACQ6 score	1.27±0.93
GINA severity score [16]	3 (2–4)
LABA/LAMA use %	67
LTRA use %	1
ICS use %	84
ICS dose, fluticasone equivalent μg#	313 (250–500)
Exacerbations in previous year n	0 (0–1)
Total IgE $kU \cdot L^{-1}$	68 (28–203)
Atopy %	47
Nasal polyps %	20
$pbFEV_1$ % pred	101±17
$pbFEV_1$ /FVC % pred	0.76±0.10
F_{eNO} ppb	22 (13–47)
Blood eosinophils $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	0.16 (0.09–0.26)
Neutrophils $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	3.79±1.32
Sputum eosinophils %¶	0.6 (0.1–3.9)
Annual FEV_1 decline mL per year	−17.48 (−54.22 to +22.44)

Coumou H et al ERJ 2018

Αποτελέσματα

Ταχεία απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας ≥54.2mL/έτος

TABLE 2 Univariable mixed effect model

	Change in pbFEV1 mL per year#	p-value
F_{eNO} ppb	−0.60	**<0.001**
BMI kg·m^{-2}	2.96	**0.011**
Presence of nasal polyps (yes)	−33.24	**0.023**
Sputum eosinophils %	−1.35	**0.022**
Blood eosinophils ×10^{9}·L^{-1}	−32.98	**0.044**
Female sex	20.89	0.084
Current/ex-smoker (yes)	−18.98	0.126
Age years	−0.65	0.128
ACQ6 score	10.83	0.129
GINA severity score[16]	8.31	0.194
Pack-years n	−0.60	0.210
No ICS use	−20.63	0.214
Exacerbations in previous year n	−4.82	0.300
Neutrophils ×10^{9}·L^{-1}	4.34	0.340
Presence of atopy (yes)	−9.46	0.440
IgE	−0.004	0.549
Airway hyperresponsiveness mg·mL^{-1}	0.164	0.772
ICS dose, fluticasone equivalent µg¶	0.004	0.811

Coumou H et al ERJ 2018

Αποτελέσματα

TABLE 3 Multivariable mixed effect model with use of cut-off values

	Change in pbFEV1 mL per year#	p-value
BMI ≤23.05 kg·m^{-2}	−56.80	**0.002**
*F*eNO ≥57 ppb	−37.78	**0.015**
Blood eosinophils ≥0.39×10^{9}·L^{-1}	−24.59	0.234
Female sex	12.69	0.272
Sputum eosinophils ≥6.6%	19.17	0.564
Presence of nasal polyps (yes)	−10.13	0.609

TABLE 4 Test characteristics

	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %
*F*eNO ≥57 ppb	30	88	45	80
BMI ≤23.05 kg·m^{-2}	20	91	41	77
*F*eNO ≥57 ppb and BMI ≤23.05 kg·m^{-2}	15	100	100	78

Coumou H et al ERJ 2018

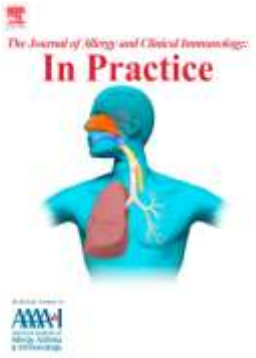
Συμπεράσματα

- ✓ Σε ασθενείς με άσθμα όψιμης έναρξης τα υψηλά επίπεδα FeNO και το χαμηλό BMI αποτελούν παράγοντες κινδύνου ταχείας απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας

Coumou H et al ERJ 2018

Relationship of inhaled corticosteroid adherence to asthma exacerbations in patients with moderate to severe asthma

Alberto Papi, MD, Dermot Ryan, FRCGP, Joan B. Soriano, M.D., Ph.D., FERS, FCCP, Henry Chrystyn, BPharm, MSc, FRPharmS, PhD, Leif Bjermer, MD, Roberto Rodríguez-Roisin, MD, PhD, FRCP (Edinburgh) and FERS, Myrna B. Dolovich, B.Eng, P. Eng., Mark Harris, BA (Hons), Lucy Wood, MA (Cantab), MSc, Maria Batsiou, MSc, GradStat, Susannah I. Thornhill, PhD, David B. Price, FRCGP



Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

- Η έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπεία με ICS καθώς και τα αυξημένα Ео στο περιφερικό αίμα είναι και τα δύο παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων σε ασθενείς με άσθμα

Σκοπός της μελέτης

Η διερεύνηση του κατά πόσο η πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία με ICS μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση παροξύνσεων άσθματος σε ασθενείς με αυξημένα Ео στο περιφερικό αίμα

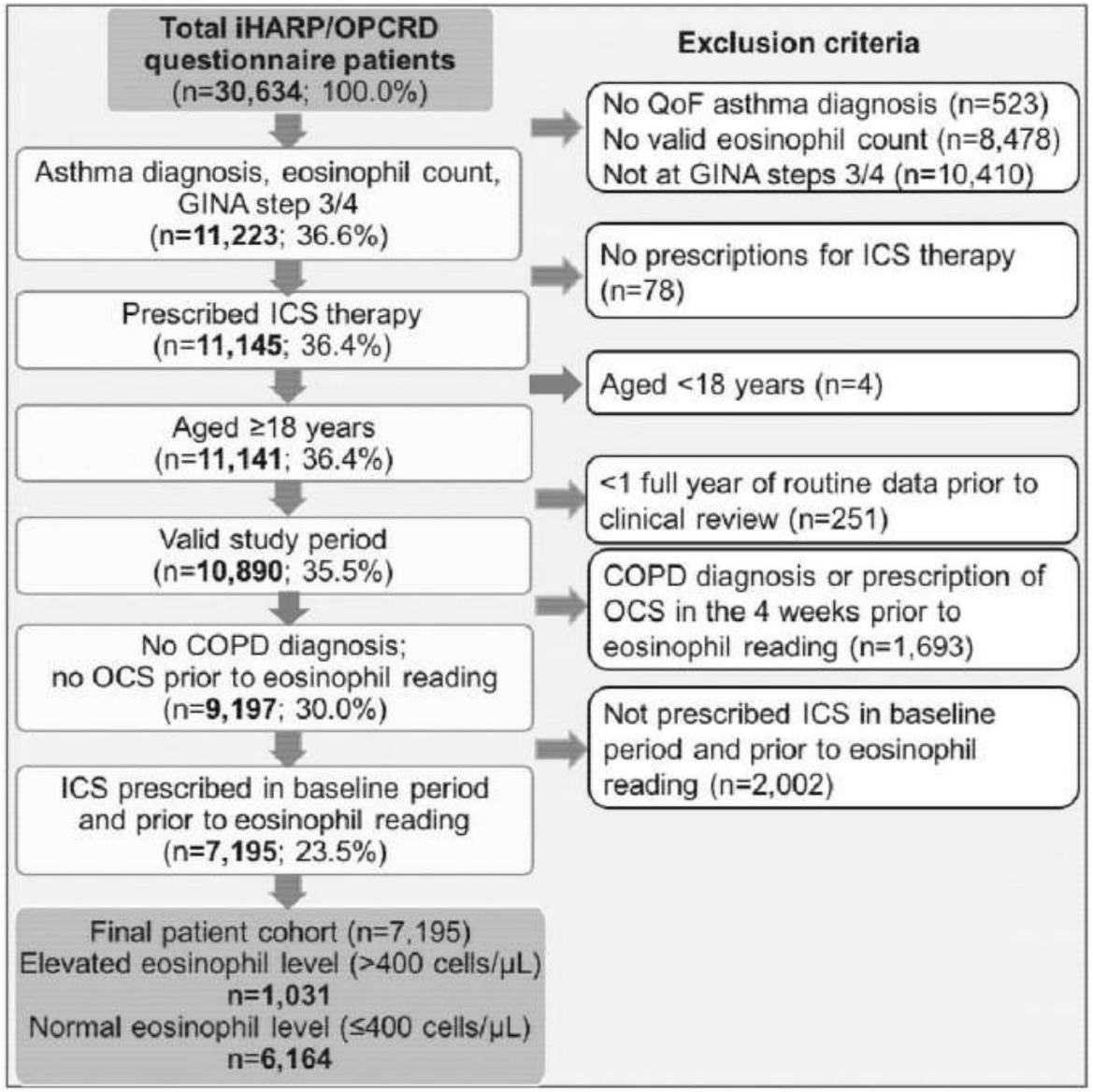
Papi et al JACI in Practice 2018

Σχεδιασμός μελέτης

- Πληθυσμός από την Optimum Patient Care Research Database
- Ηλικία ≥18 έτη
- Άσθμα υπό αγωγή στα βήματα 3 και 4 κατά GINA
- Εκτίμηση της συμμόρφωσης ανάλογα με τον αριθμό των συνταγογραφήσεων για ICS
- Ασθενείς >400 Eo (ομάδα αυξημένων Eos)
- Ασθενείς ≤ 400 Eo (ομάδα χαμηλών Eos)

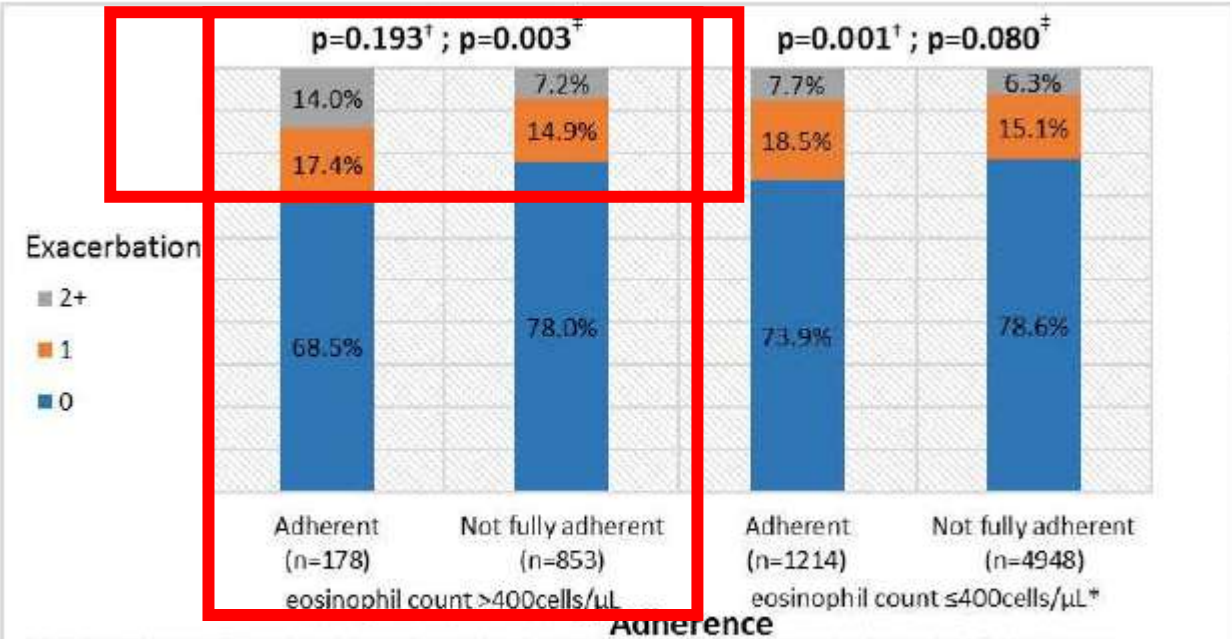
Συνολικά 7195 ασθενείς

- **1031 με υψηλά Eos**
- **6164 με χαμηλά Eos**

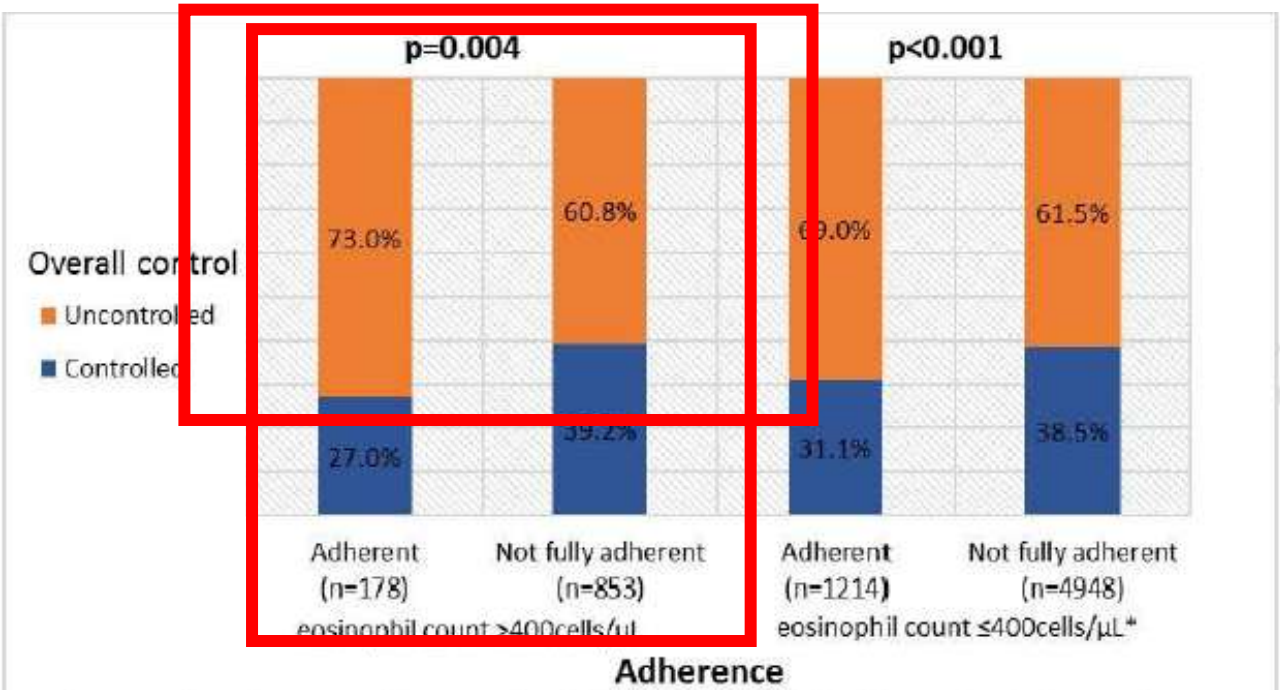


Papi et al JACI in Practice 2018

Αποτελέσματα



†p-value for having 1 exacerbation between adherence groups, ‡p-value for having 2+ exacerbations between adherence groups. p-values are adjusted for age, smoking status, bronchiectasis and active rhinitis. *Two patients in the normal eosinophil cohort had missing adherence data



p-values are adjusted for age, smoking status, bronchiectasis and active rhinitis. *Two patients in the normal eosinophil cohort had missing adherence data

Σε ασθενείς με πολλά ηωσινόφιλα οι παροξύνσεις εξακολουθούσαν να είναι πολλές ανεξάρτητα από τη συμμόρφωση στη θεραπεία

Σε ασθενείς με πολλά ηωσινόφιλα ο έλεγχος του άσθματος εξακολουθούσε να είναι κακός ανεξάρτητα από τη συμμόρφωση στη θεραπεία

Papi et al JACI in Practice 2018

Συμπεράσματα

- Η συμμόρφωση στην αγωγή με ICS σε ασθενείς με άσθμα και αυξημένο αριθμό Εο στο περιφερικό αίμα δεν σχετίζεται με μείωση των παροξύνσεων άσθματος.

- Πιθανώς οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία

Papi et al JACI in Practice 2018

Time of day affects eosinophil biomarkers in asthma: Implications for diagnosis and treatment.

Hannah J Durrington[1,2], Gael O Gioan-Tavernier[1], Robert J Maidstone[3], Karolina Krakowiak[1], Andrew S. I Loudon[4], John F Blaikley[1,2], Stephen J Fowler[1,2], Dave Singh[1,2,5], Angela Simpson[1,2,6], David W Ray[4]

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος αποτελούν δείκτη ανταπόκρισης σε νεότερες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με άσθμα

Σκοπός της μελέτης

Η διαπίστωση της επίδρασης του κιρκαδιανού ρυθμού στον αριθμό των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος

Durrington H et al AJRCCM 2018

Σχεδιασμός μελέτης

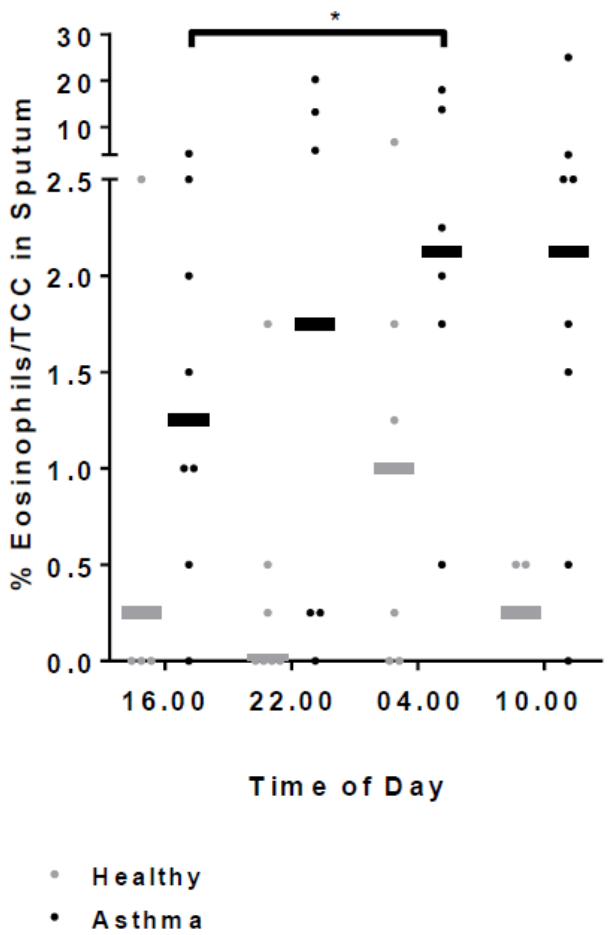
- Τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος και των πτυέλων εκτιμήθηκαν σε διαφορετικές ώρες της ημέρας σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο άσθμα και συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες

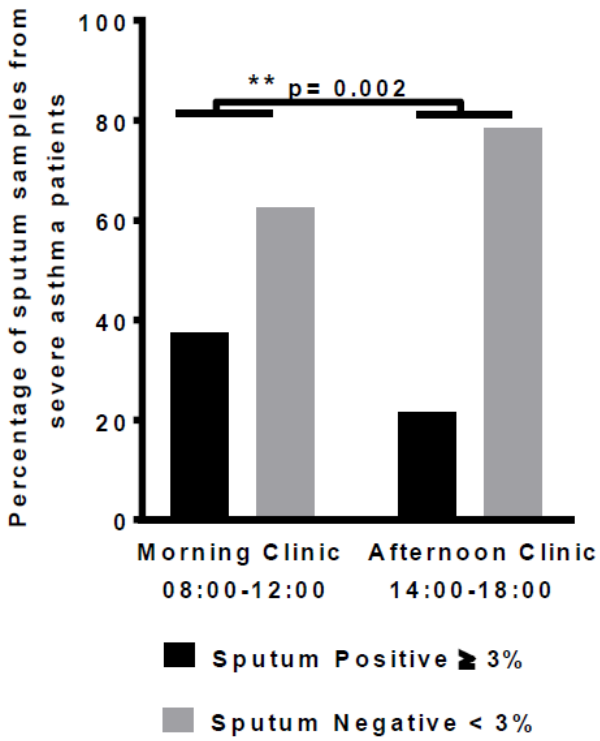
- Η ηωσινόφιλα πτυέλων από ασθενείς με σοβαρό άσθμα μελετήθηκαν αναδρομικά από μια βάση δεδομένων και συσχετίστηκαν με την ώρα της ημέρας που έγινε συλλογή τους

Durrington H et al AJRCCM 2018

Αποτελέσματα

Σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο άσθμα και στους υγιείς μάρτυρες ο αριθμός των Eos του περιφερικού αίματος εμφάνιζε διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας με τα υψηλότερα νούμερα να εμφανίζονται στις 04:00 (p<0.01) και στις δύο ομάδες.





Durrington H et al AJRCCM 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο άσθμα ο αριθμός των Eos του περιφερικού αίματος και των πτυέλων εμφανίζει διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας

- ✓ Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα είναι πιθανότερο να μετρηθεί αυξημένο αριθμός Eos στα πτύελα κατά τις πρωινές ώρες σε σχέση με τις απογευματινές ώρες

Durrington H et al AJRCCM 2018

ORIGINAL ARTICLE
ASTHMA

Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty

Joy Lee[1,2], Tunn Ren Tay[1], Naghmeh Radhakrishna[1], Fiona Hore-Lacy[1], Anna Mackay[1], Ryan Hoy[1,2], Eli Dabscheck[1,3], Robyn O'Hehir[1,3] and Mark Hew[1,2]

Τι γνωρίζαμε μέχρι σήμερα

Η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία σχετίζεται με κακό έλεγχο του άσθματος και πολλές παροξύνσεις

Σκοπός της μελέτης

Η διαπίστωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία με ρυθμιστικά φάρμακα σε ασθενείς υποψήφιους για βιολογικές θεραπείες και bronchial thermoplasty

Lee J et al ERJ 2018

Σχεδιασμός μελέτης

- ✓ Σε ασθενείς με δύσκολο άσθμα υποψήφιους για βιολογικές θεραπείες ή bronchial thermoplasty, εκτιμήθηκε η συμμόρφωση στη θεραπεία με τη βοήθεια ειδικού καταγραφέα
- ✓ Συμμορφωμένοι θεωρήθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν >75% των δόσεων
- ✓ Η παρακολούθηση διήρκησε 8 εβδομάδες

Lee J et al ERJ 2018

Αποτελέσματα

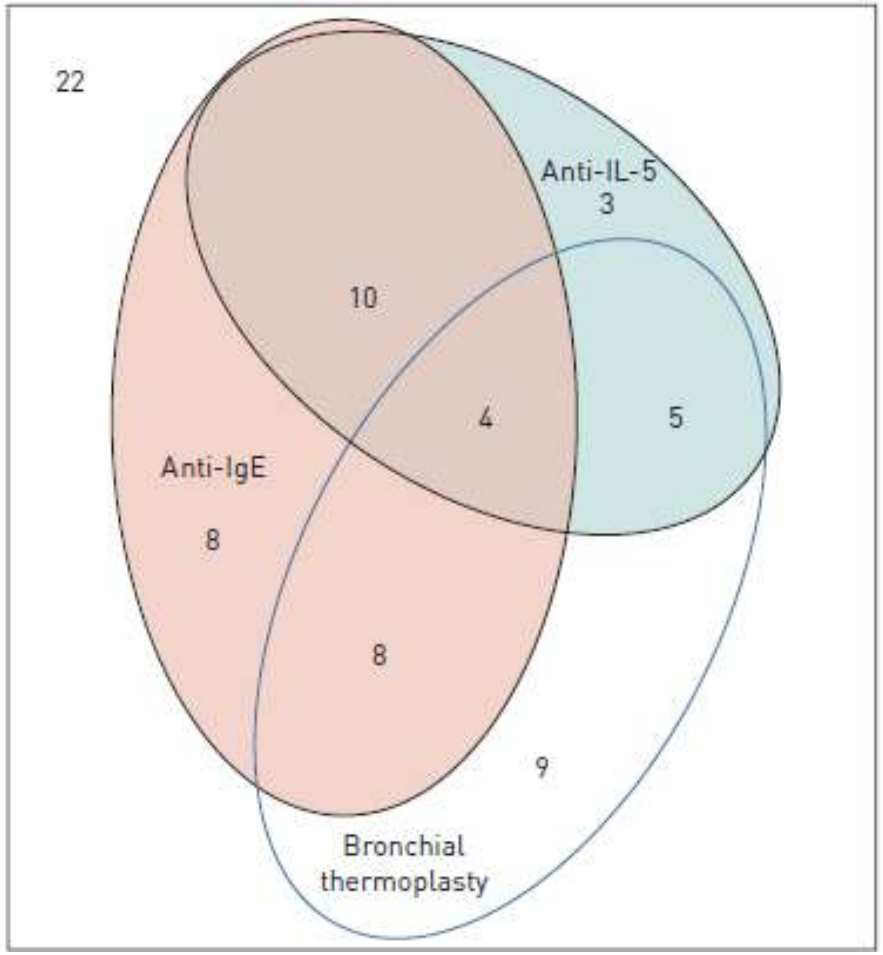
TABLE 1 Baseline characteristics

Subjects	69
Age years	52±14.2 (19–76)
Female	41 (59.4)
Smoking status	
Never-smoker	46 (66.7)
Ex-smoker	22 (31.9)
Current smoker	1 (1.4)
BMI kg·m^{-2}	30±6.9
Early-onset asthma <18 years	34 (49.3)
Pre-bronchodilator FEV_1 % pred	62±20.2
Change in FEV_1 % pred following bronchodilator	14.2±15
FEV_1/FVC %	61±15.4
Airflow obstruction at baseline (FEV_1 <80%, FEV_1/FVC <70%)	41 (59.4)
Variable airflow obstruction demonstrable	61 (88.4)
⩾12% and ⩾200 mL improvement in FEV_1 following bronchodilator	47 (77)
>12% variability in peak flow charting over 2 weeks	12 (19.7)
Positive bronchial provocation challenge test with mannitol	2 (3.3)
Blood eosinophils ×10^9 L^{-1}	0.33±0.33 (0–1.73)
Eosinophils ⩾0.3×10^9 L^{-1}	28 (40.6)
***F*ENO ppb**	36±31.2 (4–137)
IgE kU·L^{-1}	524±1006 (2–4880)
Atopic[#]	47 (68.1)
ACT score[¶]	13.6±5.19
AQLQ score[+]	4.19±1.4
Exacerbations in last 12 months requiring oral (>3 days or increase in 20 mg from baseline prednisolone dose) or intravenous corticosteroids	5±4.7 (0–30)
Frequency of asthma exacerbations in 12 months	
0	4 (5.8)
1	8 (11.6)
2	2 (15.9)
⩾3	46 (66.7)
On ICS/LABA combination	66 (95.7)
Total ICS dose µg fluticasone equivalent	992±538 (0–3200)
On OCSs	17 (24.6)
Total OCS dose mg	8.7±6.23 (1–25)
Severe asthma by ATS/ERS guidelines	59 (85.5)
Anxiety and depression[§]	24 (35)

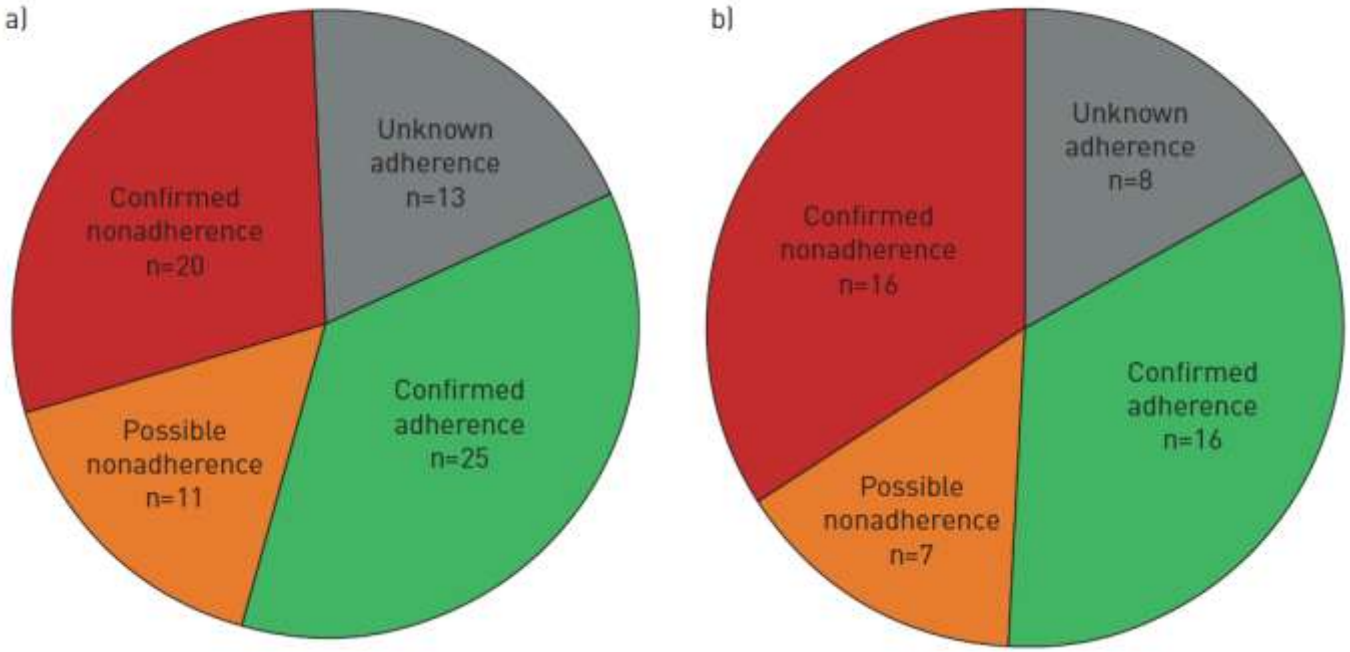
Lee J et al ERJ 2018

Αποτελέσματα

47 ασθενείς ήταν υποψήφιοι για ειδικές θεραπείες



Μη συμμόρφωση 44.4%



Lee J et al ERJ 2018

Αποτελέσματα

TABLE 2 Characteristics of adherent compared with nonadherent patients

	Adherent	Nonadherent	p-value
Subjects	25	20	
Age years	54±12	54±16	NS
Female	13 (52)	11 (55)	NS
Smoking status			
Never-smoker	14 (56)	14 (70)	
Ex-smoker	11 (44)	5 (25)	
Current smoker	0 (0)	1 (5)	
BMI kg·m^{-2}	30±5	31±8	NS
Early-onset asthma <18 years	13 (52)	8 (40)	NS
Pre-bronchodilator FEV_1 % pred	65±22	60±18	NS
FEV_1/FVC %	61±17	58±12	NS
Airflow obstruction at baseline (FEV_1 <80%, FEV_1/FVC <70%)	14 (56)	13 (65)	NS
Blood eosinophils ×10^9 L^{-1}	0.22±0.21	0.42±0.34	<0.05
***F*ENO ppb**	27.22±18	41.4±30	NS
IgE kU·L^{-1}	369.5±736	551.5±1030	NS
ACT score#	12.2±4	13.5±6	NS
AQLQ score¶	4.34±1	3.99±1	NS
Exacerbations in last 12 months requiring oral (>3 days or increase in 20 mg from baseline prednisolone dose) or intravenous corticosteroids	3.5±18	2.8±2	NS
Total ICS dose µg fluticasone equivalent	982±444	850±379	NS
Total OCS dose mg	4±2	9.4±5	NS
Severe asthma by ATS/ERS guidelines	21 (84)	19 (95)	NS
Anxiety or depression+	11 (44)	7 (35)	NS

Lee J et al ERJ 2018

Συμπεράσματα

- ✓ Τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς με δύσκολο άσθμα που είναι υποψήφιοι για νεότερες θεραπείες δεν συμμορφώνονται με τη ρυθμιστική τους θεραπεία

- ✓ Η συμμόρφωση θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη νεότερων ειδικών θεραπειών

Lee J et al ERJ 2018

Γενικές πληροφορίες για το Άσθμα

Το άσθμα είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αεραγωγών.
Οι αεραγωγοί είναι οι σωλήνες που μεταφέρουν τον αέρα στους πνεύμονες.

Τι είναι το άσθμα

Συμπτώματα

Εξετάσεις

Αλλεργική ρινίτιδα & άλλες αλλεργίες

Πληροφορίες για τον Ασθενή με Άσθμα

- Τα φάρμακα και πως θα τα χρησιμοποιήσεις
- Άλλα μέτρα για την αντιμετώπιση του Άσθματος
- Έλεγχος του Ασθματος

- Τι επιδεινώνει το Άσθμα;
- Τι να κάνω στην κρίση;
- Πότε να επικοινωνήσω με τον γιατρό μου;

myasthma.gr

Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία

Blog

Το Άσθμα | Για τον ασθενή | Για τους Γονείς | Πληροφορίες | Ερωτήσεις

Ένα ΝΕΟ website για το κοινό για την αντιμετώπιση
και τον έλεγχο του άσθματος από την
Επιστημονική Ομάδα Άσθματος

Περισσότερες πληροφορίες | Διαβάστε το Blog μας

Έχω άσθμα;

Κάνε το τεστ για να δεις εάν έχεις άσθμα.
Χρειάζεται μόνο 5 λεπτά!

Online Test

Έχεις απορίες;

Στείλε μας την ερώτησή σου και κάποιος ειδικός θα σου απαντήσει το συντομότερο δυνατό!

Αποστολή Ερώτησης

Χρήσιμες πληροφορίες για το Άσθμα

- Άσθμα και εργασία
- Άσθμα και Άσκηση
- Άσθμα σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών
- Το άσθμα στην Ελλάδα
- Διάσημοι Ασθματικοί
- Η ιστορία του άσθματος