A NÉZŐPONTOK FONTOSSÁGA

Kérdések és válaszok az asztmás betegek gyógyszerhasználata kapcsán, különös tekintettel a budezonid/szalmeterol kombinációra

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

A budezonid és szalmeterol hatóanyagokat tartalmazó inhalációs készítmény 2017-ben került bevezetésre Magyarországon. Az inhalációs eszköz és a kapszula különleges tulajdonságainak köszönhetően a hatóanyagok tüdődepozíciója magasabb, mint a legtöbb szárazporbelégző esetében, és ennek eredményeképpen kisebb dózisokra van szükség az azonos hatás eléréséhez[1,2]. A való élet körülményei között az alacsonyabb inhalált dózisok mellett elérhető hatékonyságot hazai munkacsoport is igazolta[3]. A személyre szabott kezelés sikeréhez – a legújabb terápiás útmutatók, valamint epidemiológiai és gyógyszerforgalmi adatok alapján – fontos három kérdést megválaszolnunk.

1. kérdés:
A budezonid/szalmeterol fix kombináció hatóanyagai nem illeszthetők be az asztmás betegeknél széles körben alkalmazott SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy) kezelési módba. Tényleg mindenkinél a SMART követendő?

Az American College of Chest Physicians 2023 októberében Honoluluban tartott kongresszusán külön „érvek és ellenérvek" szekcióban vitatták meg ezt a kérdést[4]. Kétségtelen, hogy az egy eszközben adott fenntartó és rohamoldó kezelés új fejezetet nyitott az asztma kezelésében, de még a támogatói is elismerték, hogy számos gyakorlati korlátja van.

A SMART hatékony és egyszerű, de költségekkel jár, és a betegek biztosítási problémákba ütközhetnek, ha havonta több inhalátort próbálnak beszerezni. (Ez a magyar társadalombiztosítási támogatás mellett nem probléma – egyelőre.) A költségekre igen érzékeny amerikai szakértők becslése szerint nagyon sokba kerülne az alacsony kockázatú, enyhe asztmában szenvedő populációban egyetlen kórházi kezelés megelőzése. Egy ICS/formoterol inhalátor kezelés évente körülbelül 500 dollárba kerül, és a SMART új indikációja a 13 millió, intermittáló asztmában szenvedő amerikai számára az Egyesült Államokban minden bizonnyal jelentősen megterhelné az egészségügyi költségvetést.

Hangsúlyozni kell, hogy a SMART nem az ICS-re és bármely LABA-ra vonatkozik egyetlen inhalátorban, hanem kifejezetten csak a budesonid/formoterol fix kombinációra. A SMART-terápiát már évek óta támogatják az asztma irányelvek, és ismert, hogy csökkenti a súlyos asztma exacerbációkat az önmagában adott ICS vagy önmagában adott LABA kezeléssel összehasonlítva. Több szakértő óva int attól, hogy megnyissák a kapukat az egyetlen inhalátorban történő fenntartó-rohamoldó terápia előtt, mert ez nem minden betegnél jó megoldás. A GINA guideline 2022 óta támogatja *enyhe* asztma esetén a szükség szerint adott ICS/formoterolt, annak ellenére, hogy az ICS vagy a SMART hatékonysága sokkal kevésbé egyértelmű ezeknél a betegeknél, mint a *közepesen súlyos-súlyos* asztmában szenvedőknél.

A túlköltekezés mellett a kortikoszteroidokkal való túlkezelés is aggodalomra adhat okot, ha a betegek túllépik a biztonságos SMART keretet, ami legfeljebb

napi 12 adag ICS/formoterol szippantását jelenti. Erre ott van persze rögtön az az érv, hogy ha megelőzzük a súlyos exacerbációkat, akkor csökkentjük a szisztémás kortikoszteroidok használatát. Ha SMART terápiát alkalmazunk, akkor összességében kevesebb szisztémás kortikoszteroidot kell használnunk egy 12 hónapos időszak alatt[5].

A budesonid/formoterol (160/4,5 mcg) szokásos adagja a 3. kezelési lépcsőn napi egyszeri vagy kétszeri belégzés, tünetek esetén szükség szerint egy újabb belégzés; a 4. lépcsőn pedig napi kétszeri belégzés, tünetek esetén szükség szerint még egy belégzés[6]. Nyilván megvan az esélye annak, hogy valaki túlzásba viszi a készítmény szippantását és mellékhatások jelentkeznek. Ez minden gyors légzéskönnyítést adó antiasztmatikum esetén előfordulhat, különösen akkor, ha a beteg állapota nem javul. Még nem tudni, hogy az ilyen túlzott formoterol használat okoz-e QTc-problémákat és aritmiákat[7]. A helyzet megítélését tovább bonyolítja, hogy a SMART kezelést csak járóbeteg-ellátásban alkalmazzák.

Van három olyan jól körülírható helyzet, amikor nem a SMART a legjobb választás:

(1) *Gyakori rohamoldó használat*

Ha a beteg túlzottan támaszkodik a rohamoldó gyógyszerére, és még a legenyhébb tünetek vagy szorongással összefüggő légszomj esetén is szippant belőle, akkor SMART terápia esetén ki van téve az ICS túladagolás veszélyének. A túlzott ICS-használat mellékhatásokhoz (szájpenész, rekedtség), illetve ritka esetekben súlyosabb szövődményekhez vezethet.

(2) *Magas ICS dózis igénye*

Előfordulhat, hogy a SMART terápia nem biztosít elegendő ICS-t azoknak, akiknek nagy dózisú ICS-re lenne szükségük az asztmakontroll eléréséhez. Felmerül az a kérdés is, hogy vajon a SMART késleltetheti-e az orális szteroid kezelés megkezdését azoknál, akiknek erre lenne szükségük.

(3) *Standard kezeléssel nem kontrollálható asztma*

Ha az asztma nem kontrollálható jól standard kezeléssel, akkor nem a SMART a megfelelő első lépés, inkább más kezelési stratégiákat kell fontolóra venni.

A vita végén a résztvevők egyetértettek abban, hogy ha a beteg jól van, akkor hagyjuk békén, ne piszkáljunk bele a kezelésébe, mert a végén nem biztos, hogy azt az eredményt kapjuk, amit szerettünk volna.

2. kérdés:

A budezonid/szalmeterol fix kombináció adagolása napi kétszer egy szippantás, holott sokan a napi egyszeri adagolást tartják előnyösebbnek. Mi a helyzet e tekintetben?

A jelenlegi fenntartó kezelések napi egyszeri vagy napi kétszeri adagolással történnek. Logikusan azt gondolhatnánk, hogy a napi egyszeri adagolás előnyösebb, hiszen a betegnek csak egyszer kell emlékeznie a gyógyszer bevételére. A helyzet azonban ennél összetettebb. A kimaradt dózis miatti gyógyszermentes időszak ugyanis hosszabb a napi egyszeri adagolásnál: ha egy adag kimarad, akkor a beteg 24 órán keresztül marad gyógyszer nélkül, míg napi kétszeri kezelésnél ez csak 12 óra. További szempont az is, hogy az asztma lépcsőzetes kezelése, illetve a fenntartó és a rohamoldó kezelés kombinációja mellett kevesebb lehetőség van az adag rugalmas beállítására napi egyszeri adagolásnál.

A napi egyszeri és kétszeri adagolást összehasonlító egyik legátfogóbb vizsgálat az a több mint 1200 asztmás beteg részvételével zajló 12 hetes randomizált kontrollált vizsgálat volt, amelyben a betegek mometazont alkalmaztak[8]. A betegek havi rendszerességgel vettek részt kontrollvizsgálaton, és az adherenciájukat a szárazporbelégző dózisszámlálója alapján értékelték. Az adherencia valóban kissé magasabb volt a napi egyszeri adagolású csoportban (93,3%) a napi kétszerihez képest (89,5%), azonban ***a klinikai kimenetelekben nem mutatkozott szignifikáns különbség***, valószínűleg azért, mert mindkét csoportban magas volt az adherencia.

Egy 90 napos, való életben végzett adherencia vizsgálatban 6294 asztmás és 1791 COPD-s beteg vett részt, akik önbevallás alapján napi egyszeri vagy kétszeri adagolással szippantották a gyógyszereiket[9]. Az asztmás alcsoportban a betegek kb. egyharmada alkalmazott napi egyszeri, kétharmada napi kétszeri terápiát. Szignifikáns különbség volt az adherencia medián értékében: napi egyszeri kezelés esetén 63,3%, míg napi kétszerinél 50,3%. A COPD-s betegcsoportban mindkét kezelési rend mellett magasabb volt az adherencia, de ez inkább az idősebb életkorhoz, mintsem magához a betegséghez köthető. A 90 napos követés során ***az összesített rohamoldó használatban nem volt eltérés a két csoport között***.

A vizsgálat egyik erőssége, hogy az adherenciát objektíven, elektronikus monitorozó eszközökkel mérték,

és az inhalátorok használatára vonatkozó részletes adatokkal rendelkező minta mérete is figyelemre méltó. Ugyanakkor több szempontból is csak korlátozottan értékelhetők az eredmények, és több kérdés is felvetődik. Először is, mivel a vizsgálat megfigyeléses jellegű volt (nem történt randomizálás), csak összefüggéseket tudtak kimutatni, ok-okozati viszonyokat nem. Másodszor, a beválasztási és kizárási kritériumok torzításhoz vezethettek. Például feltétel volt, hogy a beteg legalább 97 napnyi adatot szolgáltasson, és kizárták azokat, akik gyógyszert váltottak – ez valószínűleg szelektív módon kizárta a nagyon rossz adherenciájú betegeket. További követelmény volt, hogy a betegek mind rohamoldó, mind fenntartó inhalátort használjanak – ez a fenntartó kezelést kapó betegek egy alcsoportja, így az eredmények általánosíthatósága korlátozott. Harmadszor, a betegek okostelefonos emlékeztetőket kaptak a kihagyott adagok esetén, ami mesterségesen magasabb adherenciát eredményezhetett, és elmaszkírozhatta az adagolási rend valós hatását. Végül, nem álltak rendelkezésre adatok az alkalmazott hatóanyagokról, az inhalátor típusáról és az inhalációs kortikoszteroid dózisáról, így a minták nemcsak adagolási rendjükben, hanem más fontos jellemzőikben is eltértek[9].

Mit jelenthet mindez a klinikai gyakorlat számára? Vajon mindig előnyben kellene részesítenünk a napi egyszeri kezelést a napi kétszerivel szemben? Valóban igaz, hogy egyre több bizonyíték támasztja alá a napi egyszeri adagolás melletti jobb adherenciát, ugyanakkor ***meggyőző klinikai előnyök még nem mutatkoztak***[10]. A legújabb GINA ajánlás a napi egyszeri kezelést az adherencia javításának egyik lehetséges stratégiájaként említi, ugyanakkor más megközelítéseket is ajánl, például a közös döntéshozatalt vagy az elektronikus emlékeztetők alkalmazását[6].

3. kérdés:
A fenti kombináció szalmeterol komponensének 12 órán át tartó hatása csak 20 perc elteltével alakul ki, ezért gyors hörgőtágításra nem alkalmas. Mi a teendő akut nehézlégzés esetén?

Ilyen fenntartó kezelés mellett kialakuló akut nehézlégzés esetén rövid hatású hörgőtágító (SABA) adására van szükség. Ez azonban – ismerve az asztmás betegek való életben tapasztalt gyógyszerhasználati szokásait – nem számít különleges megoldásnak.

A felnőtt asztmás betegek egy része ugyanis nem kerül be, vagy idővel kiesik a szakorvosi ellátórendszerből, aminek következtében előfordul, hogy nem az aktuális terápiás ajánlásnak megfelelő kezelést kapja. A Korányi Bulletin adatai szerint 2024-ben Magyarországon 313 615 felnőtt asztmás beteg szerepelt a nyilvántartásban[11]. Ugyanebben az évben a NEAK adatai szerint 746 634 doboz salbutamol hatóanyagú készítményt írtak fel asztma, COPD vagy egyéb indikációval[12]. Ezen belül 370 501 dobozt (49,6%) normatív rendelkezéssel (azaz vélhetően nem szakorvos által vagy nem szakorvosi javaslatra) vagy közgyógyellátás alapján írtak fel, 326 015 dobozt (43,7%) pedig emelt ártámogatással (azaz szakorvos által vagy szakorvosi javaslatra). Az indikáció szerinti bontástól eltekintve is kijelenthető, hogy – még a némileg csökkenő tendencia ellenére is – ***az obstruktív légúti betegek továbbra is jelentős mennyiségű rövid hatású hörgőtágítót használnak***.

Ez nemcsak Magyarországon van így. Egy nagy nemzetközi vizsgálatban (SABINA) több mint egymillió asztmás beteg adatait elemezve megállapították, hogy a betegek 40%-a évente három vagy több doboz SABA készítményt vált ki[13]. ■

IRODALOM

1. Revix Axahaler alkalmazási előírás. https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
2. Rónai Z. Inhalációs gyógyszerbevitel. 2016; p105, Amega Könyvek, Pécs
3. Tamási L. Asztmakontroll változása ReviX® Axahaler® alkalmazását követő korábbi gyógyszeres terápia mellett nem megfelelően kontrollált, asztmás járóbetegeknél. *Med Thor* 2023; 76(6): 335-339.
4. Lou N.SMART therapy for asthma: Press gas or hit the brakes? https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/chest/106692
5. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(1): S31-S38
6. Global Initiative for Asthma (GINA) 2025. Accessed June 18, 2025. https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/
7. Iftikhar IH, Imtiaz M, Brett AS, et al. Cardiovascular safety of long acting beta agonist-inhaled corticosteroid combination products in adult patients with asthma: A systematic review. *Lung* 2014; 192, 47-54.
8. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 1-9.
9. De Keyser H, Vuong V, Kaye L, et al. Is once versus twice daily dosing better for adherence in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 2087-93.
10. van Boven JFM, Achterbosch M. Once- or twice-daily inhaler therapy for optimal adherence: "no-brainer" or shared decision? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 2094-5.
11. Korányi Bulletin 2025. p17. https://szakmai.koranyi.hu/bulletin/
12. NEAK Gyógyszerforgalmi adatok. Éves forgalom 2024. https://www.neak.gov.hu/
13. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An overview of short-acting β2-agonist use in asthma in European countries. *Adv Ther* 2020; 37(3): 1124-1135.

A közlemény megjelenését a Sager Pharma Kft. támogatta.



Axahaler®

Kiemelkedően magas, 36%-os tüdődepozíció*

Innovatív technológiával készült kapszulás szárazporinhalátor

Készítmény neve	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Támogatás mértéke norm. 25%	Térítési díj norm. 25%	Emelt támogatás mértéke Eü. 90%	Térítési díj Eü. 90%
ReviX® Axahaler® 120/20 mikrogramm	**8 251**	**2 063**	**6 188**	**7 328**	**923**
ReviX® Axahaler® 240/20 mikrogramm	**8 591**	**2 148**	**6 443**	**7 328**	**1 263**
Reviflut® Axahaler® 125 mikrogramm	**2 864**	**716**	**2 148**	**2 578**	**286**
Reviflut® Axahaler® 250 mikrogramm	**5 622**	**1 406**	**4 216**	**5 060**	**562**

dr. Rónai Zoltán: Inhalációs gyógyszerbevitel (harmadik bővített,átdolgozott kiadás, 2016; 105)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Reviflut Axahaler 125 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (flutikazon-propionát): https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=76977
Reviflut Axahaler 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (flutikazon propionát): https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=76978
ReviX Axahaler 120 mikrogramm/20 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (budezonid/szalmeterol): https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=109146
ReviX Axahaler 240 mikrogramm/20 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (budezonid/szalmeterol): https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=109148

SAGER/FFX/2025/03/ADV
LEZÁRÁS DÁTUMA: 2025.03.06.

SAGER PHARMA Creating added value through partnership

További információ: Sager Pharma Kft.
1026 Budapest, Pasaréti út 122-124.
www.sagerpharma.hu Tel: 06-1-214-6559

$I_{\Delta}O_2$