

## LAMA v léčbě astmatu



**MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA**

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)  
Farmakologický ústav LF MU Brno / OKMI + KNPT FN Brno - Bohunice

**Datum vytvoření: 11/2025**  
**Datum expirace: 11/2025**

1

## „konflikt zájmů“

### MUDr.Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem zdravotnického dodavatele.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od zdravotnických dodavatelů: ALK-Abelló, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Novartis, Sandoz, Stallergenes Greer, TEVA, Zentiva.
- historicky dostal finanční odměnu za účast na klinických studiích od zdravotnických dodavatelů: ALK-Abelló, Berlin-Chemie Menarini Group, Novartis, Stallergenes Greer.

**Prezentace byla podpořena společností Chiesi CZ**

2

## LAMA v léčbě astmatu – background



3

3

## LAMA v léčbě astmatu – mechanismu účinku



<https://www.youtube.com/shorts/oqLjLpxNZbi?feature=share>

4

4

# ASTMA BRONCHIALE současná terapie (CZ 2019)

Teř M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. 2019.

## Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem

← DLE STUPNÉ KONTROLY

**REDUKCE LÉČBY**  
= krok směrem dolů

**ZESÍLENÍ LÉČBY**  
= krok směrem nahoru

→

**STUPŇOVITÁ PAUSÁLNÍ LÉČBA** FENOTYPICKÁ LÉČBA

STUPĚŇ 1 intermitentní astma	STUPĚŇ 2 lehké astma	STUPĚŇ 3 středně těžké astma	STUPĚŇ 4 těžké astma	STUPĚŇ 5 těžké refrakterní astma
nízká dávka IKS/ formoterolu p.p.	nízká dávka IKS nebo nízká dávka IKS/formoterolu p.p.	nízká dávka IKS/LABA	střední dávka IKS/LABA	vysoká dávka IKS/LABA
zvaž nízkou dávku IKS	antileukotrien (kromony) nízká dávka teofylinu	střední/vysoká dávka IKS nízká dávka IKS + antileukotrien (nebo teofylin)	přidej tiotropium vysoká dávka IKS + antileukotrien (nebo teofylin)	→ do specializ. centra ke zvažení: • anti-IgE • anti-IL-5/R • anti-IL-4/13 • bronchiální termoplastika • antismykotika • makrolidy  nízká dávka p.o. KS
"nízká dávka IKS/formoterol p.p." SABA, SAMÁ nebo SABA/SAMÁ p.p.		nízká dávka IKS/formoterol p.p. u pacientů v režimu SMART SABA, SAMÁ nebo SABA/SAMÁ p.p.		
■ preferovaná volba		□ další léčebná možnost		■ úlevová léčba

zvažení alergické imunoterapie (AIT)

léčení/odstranění komorbidit a komplikujících stavů

režimová opatření

SABA – inhalální beta<sub>2</sub>-agonisté s krátkodobým účinkem, IKS – inhalální kortikosteroidy, LABA – inhalální beta<sub>2</sub>-agonisté s dlouhodobým účinkem, SAMA – inhalální anticholinergikum s krátkodobým účinkem

Léčebné možnosti uvedené v kalendářích (K) jsou většinou opouštěny a mají dnes jen výjimečné indikace; varianty uvedené kurzívou se provádějí pouze v klinické praxi, t.j. jsou však ještě „off label“

5

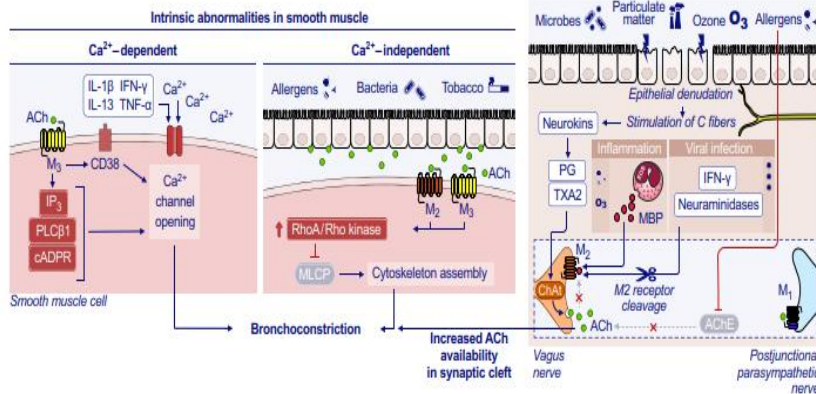
# SAMA/LAMA – mechanismy účinku 1

When administered together,  $\beta_2$ -agonists and muscarinic antagonists produce synergistic increase in smooth muscle relaxation

Eneida M. Harrison, Victor Kim, Long-acting maintenance pharmacotherapy in chronic obstructive pulmonary disease, Respiratory Medicine: X, Volume 1, 2019,

6

## (SAMA)/LAMA – mechanismy účinku 2



The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper

*Allergy*, 2024; 0:1–15  
<https://doi.org/10.1111/all.16436>

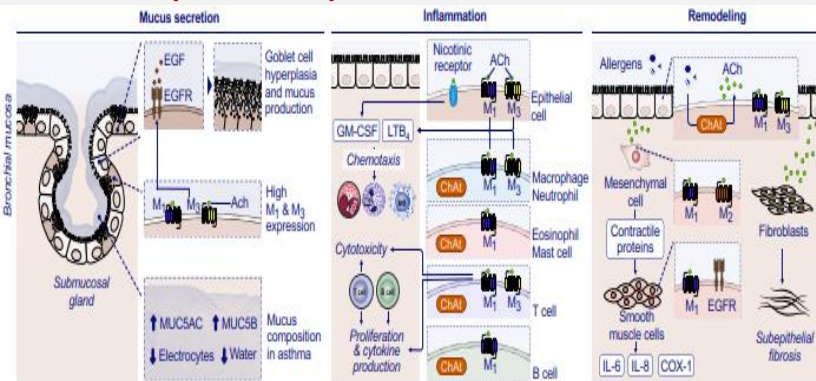
**Zkratky:** ACh – Acetylcholin, AChE – Acetylcholinesteráza, cADPR – cyklický ADP ribóza, ChAT – cholin acetyltransferáza, IFN – interferon, IL – interleukin, IP3 – inositoltrifosfát, M – muskarinový receptor, MBP – hlavní bazický protein, MLCP – fosfatáza lehkého řetězce myosinu, PG – prostaglandin, PLCβ1 – fosfolipáza C β1, SMC – hladká svalová buňka, TNF – tumor nekrotizující faktor, TXA2 – tromboxan A2.

### Obr.: Abnormality v hladké svalovině dýchacích cest astmatiků

- astmatici vykazují intrinsické abnormality v kontraktilitě hladkých svalových buněk. Postiženy jsou i mechanismy nezávislé na vápníku.
- zvýšená dostupnost acetylcholinu v synaptické šterbině vede obecně k **cholinergní bronchokonstrikci**.
- environmentální faktory (**mikroby, alergeny, ozón, tabák, prachové částice**) mohou zvýšit syntézu nebo snížit metabolismus acetylcholinu.

7

## (SAMA)/LAMA – mechanismy účinku 3



The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper

*Allergy*, 2024; 0:1–15  
<https://doi.org/10.1111/all.16436>

**Zkratky:** ACh – Acetylcholin, ChAT – cholin acetyltransferáza, COX-1 – cyklooxygenáza 1, EGF – epidermální růstový faktor, EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, GM-CSF – granulocyt-makrofágový kolonie stimulující faktor, IL – interleukin, IP3K – fosfatidylinositol-3-kináza, LTB4 – leukotrien B4, MUC – mucin.

### Obrázek: Cholinergní stimulace u astmatu - sekrece hlenu, zánět a remodelace

- Cholinergní stimulace zvyšuje sekreci hlenu submukózními žlázami a mění složení hlenu. Acetylcholin podporuje metaplazii pohárkových buněk a **produkci hlenu**.
- Epiteliální buňky i leukocytární buňky v respiračním epitelu exprimují muskarinové receptory a aktivace těchto receptorů podporuje chemotaxi granulocytů a proliferaci lymfocytů = **rozvoj zánětu**.
- Cholinergní stimulace vede k diferenciaci mezenchymálních buněk v hladké svalové buňky a fibroblasty, což přispívá k subepiteliální fibrotizaci = **remodelace**.

8

8

## TRIPLE TERAPIE (COPD vs. AB)

**Exposure types/ Treatment types**

**COPD**

- Monotherapy (LAMA)
- Dual therapy (LAMA+ICS)
- Triple therapy (LAMA+ICS+LABA)

### ASTHMA TRIPLE THERAPY

<b>PREVENTER</b>	=	<b>Inhaled corticosteroid</b>	
<b>COMBINATION Preventer</b>	=	<b>Inhaled corticosteroid</b> + <b>Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</b>	
<b>TRIPLE Therapy Preventer</b>	=	<b>Inhaled corticosteroid</b> + <b>Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</b> + <b>Long-acting muscarinic antagonist</b>	

Bronchiálna kľúčová jednotka  
 Zvýšená tvorba hlienu  
 Zápala spôsobená produkciou  
 Akútny zápal spôsobený eosinofilmi

Baan EJ, Hove CE, De Ridder M, Deroen L, Lahousse L, Brusselle GG, Verhamme KMC. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2021 + upraveno z <https://asthma.org.au/medicines/triple-therapy/>

## LAMA v léčbě astmatu – CÍLE

**Liečba bronchiálnej astmy**

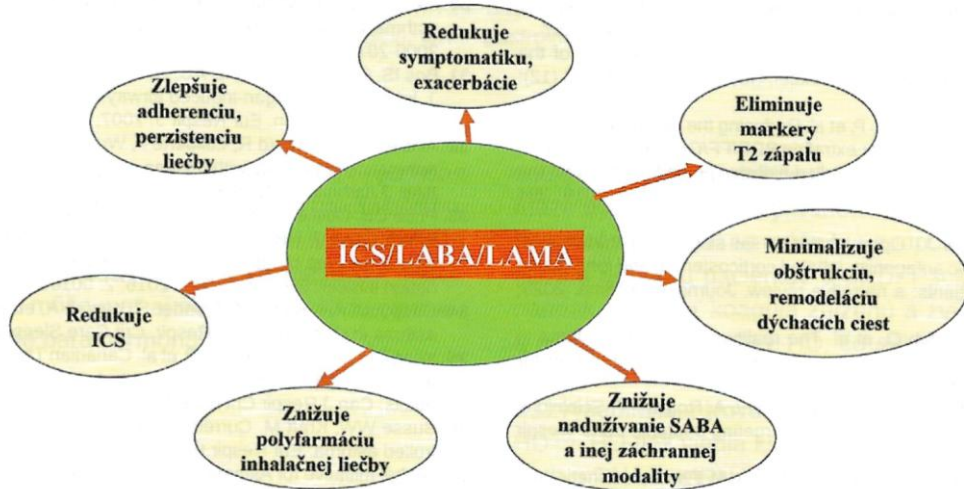
```

    graph TD
        ICS[ICS] --> SKE[sklon k exacerbáciám]
        ICS --> LP[limitácia prietoku vzduchu]
        ICS --> NP[neuronálna plasticita]
        ICS --> DM[dysfunkcia malých dýchacích ciest]
        ICS --> NH[neutrofilový zápal v dýchacích cestách]
        
        ICS_LABA[ICS/LABA] --> SKE
        ICS_LABA --> LP
        ICS_LABA --> NP
        ICS_LABA --> DM
        ICS_LABA --> NH
        
        ICS_LABA_LAMA[ICS/LABA/LAMA] --> SKE
        ICS_LABA_LAMA --> LP
        ICS_LABA_LAMA --> NP
        ICS_LABA_LAMA --> DM
        ICS_LABA_LAMA --> NH
        ICS_LABA_LAMA --> H[hypersekrecia hlienu]
    
```

Lauková D. Výhody indikácie triple liečby bronchiálnej astmy. Interná med. 2025; 25 (7-8): 273-280

## LAMA v léčbě ASTMATU - efekty

Výhody triple terapie bronchiální astmy



Lauková D. Výhody indikácie triple liečby bronchiálnej astmy. Interná med. 2025; 25 (7-8): 273-280

11

11

## LAMA v léčbě astmatu – EBM



12

12

# LAMA v léčbě astmatu – EBM

G. Mahay, M. Zysman, N. Guibert et al.

Respiratory Medicine and Research 87 (2025) 101157

**Table 2**  
Randomized controlled trials of triple therapy using a single inhaler device in asthma.

Trial	Population	Interventions	Summary
TRIMARAN NCT02676076 Virchow JC et al. [19]	Adult Patients (N = 1155), with uncontrolled asthma on Medium Strengths of ICS + LABA.	Extrafine BDP/FF/GLY 100/6/12.5 µg vs Extrafine BDP/FF 100/6 µg 2 inh. b.i.d. (Total daily dose: 400/24/50)	Compared with the BDP/FF group, week 26 pre-dose FEV <sub>1</sub> improved in the BDP/FF/GLY group by 57 mL (95% CI 15–99; p = 0.0080) with reductions in the rate of moderate and severe exacerbations of 15% (rate ratio 0.85, 95% CI 0.73–0.99; p = 0.033).
TRIGGER NCT02676089 Virchow JC et al. [19]	Adult Patients (N = 1437), with uncontrolled asthma with double therapy high doses of ICS + LABA.	BDP/FF/GLY 200/6/10 µg vs BDP/FF 200/6 µg 2 inh. b.i.d. (Total daily dose: 800/24/50) BDP/FF/GLY 200/6/10 µg vs BDP/FF 200/6 µg b.i.d. (Total daily dose: 800/24 µg BDP/FF + TIO 2.5 µg – 2 inh once daily (Total daily dose: 5 µg Tio)	Compared with the BDP/FF group, week 26 pre-dose FEV <sub>1</sub> improved in the BDP/FF/GLY group by 73 mL (26–120; p = 0.0025) with reductions in the rate of moderate and severe exacerbations of 12% (0.88, 0.75–1.03; p = 0.11)
IRIDIUM Kerstjens HAM et al. [16]	Adult patients with symptomatic asthma despite treatment with medium- or high-dose ICS + LABA.	MF/IND/GLY 80/150/50 µg or 160/150/50 µg o.d. vs MF/IND 160/150 µg; 320/150 µg o.d. vs FP/SLM 500/50 µg b.i.d.	At week 26, medium and high-dose MF/IND/GLY showed superior improvement in trough FEV <sub>1</sub> versus corresponding doses of MF/IND improvements in trough FEV <sub>1</sub> were greater than for high-dose FP/SLM (119 mL [85–154]; p < 0.001)
ARGON Gessner C et al. [17]	Adult patients (N = 1426) with symptomatic asthma despite treatment with medium- or high-dose ICS + LABA.	MF/IND/GLY 80/150/50 µg or 160/150/50 µg o.d. vs FP/SLM 500/50 µg b.i.d. + TIO 5 µg o.d.	MF/IND/GLY high- and medium-dose o.d. via a single inhaler were non-inferior to FP/SLM high-dose b.i.d. + TIO o.d. via two inhalers for AQLQ. MF/IND/GLY high-dose o.d. improved lung function, asthma control and health status vs FP/SLM high-dose + TIO, while MF/IND/GLY medium-dose had comparable efficacy but at a corresponding lower steroid dose.
CAPTAIN Lee LA et al. [18]	Adult patients (N = 2439) inadequately controlled asthma despite ICS/LABA.	F/VI/UMEC 100/25/62.5 µg vs F/VI 100/25 µg F/VI/UMEC 200/25/62.5 µg vs F/VI 200/25 µg	Adding UMEC improved lung function but did not lead to a significant reduction in moderate and/or severe exacerbations.
NCT01340209 Ohta et al. 2015 [20]	RCT 285 patients with symptomatic asthma, despite treatment with ICS+LABA.	TIO 5 µg, + ICS+LABA TIO 2.5 µg + ICS+LABA or placebo	At week 52, compared with placebo, tiotropium 5 µg, but not 2.5 µg, significantly improved lung function and symptoms (secondary endpoint)
NCT03063086 Wutz H et al. [21]	RCT cross-over Adult patients who have used ICS and LABA combinations for asthma for at least 3 months	MF/IND 150/150 µg with MF medium ICS dose (80 µg) and high dose (160 µg) o.d. vs FP/SLM 50 high ICS dose (FP 500 µg) b.i.d.	Demonstration of superiority of o.d. MF/IND 150/150 µg 50 at medium and high-dose ICS over b.i.d. FP/SLM (high-dose ICS) in peak FEV <sub>1</sub> after 21 days of treatment
Ohta et al. [22]	Meta analysis 17,161 patients (adolescents and adults) with uncontrolled asthma from 17 studies	Triple therapy containing medium-dose ICS versus high-dose ICS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medium-dose (MD) and high-dose (HD) triple therapies reduce steroid-requiring asthma exacerbations but not asthma-related hospitalisations, compared to MD-ICS/LABA.</li> <li>HD triple therapy likely reduces steroid-requiring asthma exacerbations compared to MD triple therapy.</li> </ul>

Red for ICS, blue for LABA, green for LAMA. BDP, beclomethasone dipropionate; F, fluticasone furoate; FF, formoterol fumarate; FP, fluticasone propionate; GLY, glycopyrronium; IND, indacaterol; MF, mometasone furoate (Elocon Cream); SLM, salmeterol; TIO, tiotropium bromide; UMEC, umecidinium bromide; VI, vilanterol; RCT, Randomized controlled trial. MD: Medium-dose; HD: high-dose; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist (LAMA). o.d. = once daily, b.i.d. = twice daily. SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? Respir Med Res. 2025 May;87:101157. doi: 10.1016/j.resmer.2025.101157. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39946978.

# LAMA v léčbě astmatu – EBM

**TABLE 2** Summary of studies assessing MITT or SITT efficacy in severe asthma.

Identifier	Study design	Intervention	Type of triple therapy	FEV1 and symptoms	Exacerbations
PrimoTina-asthma	RCT	ICS/LABA vs. ICS/LABA/TIO 5µg	MITT	+86 ± 34 mL in trial 1 (p = 0.01) and +154 ± 32 mL in trial 2 (p < 0.001) MCD in ACQ not achieved MCD in AQLQ not achieved	121% in the risk of a severe exacerbation (HR, 0.79; p = 0.03)
Ohta et al. [83]	RCT	ICS/LABA vs. ICS/LABA/TIO (5 or 2.5µg)	MITT	+112 mL (p = 0.02) MCD in ACQ not achieved	N.A.
Kerwin et al. [84]	RCT	ICS/LABA vs. ICS/LABA/GLY or ICS/LABA/TIO (2.5µg)	MITT	No statistically significant differences between any of the arms vs. placebo in FEV <sub>1</sub> MCD in ACQ not achieved	No significant decrease
TRIMARAN	RCT	BDP/FF/GLY vs. BDP/FF (medium dose)	SITT	+ 57 mL (95% CI 15–99; p = 0.0080)	11% (RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; p = 0.033)
TRIGGER	RCT	BDP/FF/GLY vs. BDP/FF (high dose) BDP/FF/GLY vs. BDP/FF + TIO (high dose)	SITT	+73 mL (95% CI 26–120; p = 0.0025) –45 mL (95% CI –103 to 13; p = 0.13)	11% (RR 0.88, 95% CI 0.75–1.03; p = 0.11) +7% (RR 1.07, 95% CI 0.88–1.30; p = 0.50)
IRIDIUM	RCT	MF/IND/GLY vs. MF/IND (medium and high doses) MF/IND/GLY (medium and high doses) vs. FP/SLM (high dose)	SITT	+76 mL (p < 0.001) for medium dose +65 mL (p < 0.001) for high dose MCD in ACQ not achieved +99 mL (p < 0.001) for medium dose +119 mL (p < 0.001) for high dose Significant improvement in ACQ	11% (RR 0.87, 95% CI 0.71–1.06; p = 0.17) for medium dose 11% (RR 0.85, 95% CI 0.68–1.04; p = 0.12) for high dose 11% (RR 0.81, 95% CI 0.66–0.99; p = 0.041) for medium dose 13% (RR 0.64, 95% CI 0.52–0.78; p < 0.001) for high dose
ARGON	RCT	MF/IND/GLY (medium and high doses) vs. FP/SLM + TIO (high dose)	SITT	High-dose MF/IND/GLY vs. FP/SLM/TIO +96 mL (p < 0.001) Medium-dose MF/IND/GLY vs. FP/SLM/TIO +9 mL (p = 0.713). AQLQ non-inferior (p < 0.001) in all comparisons	High-dose MF/IND/GLY vs. FP/SLM/TIO 11% (RR 0.88; IC 95%: 0.65; 1.19; p = 0.44) Medium-dose MF/IND/GLY vs. FP/SLM/TIO +4% (RR 1.04; IC 95%: 0.77; 1.39; p = 0.798)
CAPTAIN	RCT	F/UMEC/VI 200/62.5/25 vs. F/VI 200/25/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. F/VI 100/25	SITT	+92 mL (p < 0.001) for high dose +110 mL (p < 0.001) for medium dose MCD in ACQ not achieved SGRQ: no significant differences	No significant differences

Abbreviations: ACQ, Asthma control questionnaire; AQLQ, asthma quality of life questionnaire; BDP, beclomethasone dipropionate; F, fluticasone furoate; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; FF, formoterol fumarate; GLY, glycopyrronium; HR, Hazard ratio; ICS, inhaled corticosteroids; IND, indacaterol; LABA, long-acting beta-agonist; MCD, minimum clinically important difference; MF, mometasone furoate; MITT, multiple inhaler triple therapy; N.A., Not available; RCT, randomised controlled trial; RR, relative risk; SGRQ, Saint George Respiratory Questionnaire; SITT, single-inhaler triple therapy; TIO, tiotropium; TOR, tiotropium Respimat; UMEC, umecidinium; VI, vilanterol.

Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? Respir Med Res. 2025 May;87:101157. doi: 10.1016/j.resmer.2025.101157. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39946978.

## LAMA v léčbě astmatu \_ EBM

Studie	Populace	Intervence	Typ triple terapie	Efekt na FEV1	Snížení exacerbací
PrimoTinA-asthma	Dospělí – těžké astma	ICS/LABA vs. ICS/LABA/TIO 5 µg	MITT	+86/-154 ml; p<0,05	↓21% HR 0,79; p=0,03
Ohta et al.	Dospělí – těžké astma	ICS/LABA vs. ICS/LABA/TIO (5/2,5 µg)	MITT	+112 ml; p=0,02	Není dostupné
TRIMARAN	Dospělí – nekontrolované astma (střední dávka)	BDP/FF/GLY vs. BDP/FF	SITT	+57 ml; p=0,008	↓15% RR 0,85; p=0,033
TRIGGER	Dospělí – nekontrolované astma (vysoká dávka)	BDP/FF/GLY vs. BDP/FF	SITT	+73 ml; p=0,0025, -45 ml; p=0,13	↓12% RR 0,88; p=0,11
IRIDIUM	Dospělí	MF/IND/GLY vs. MF/IND; MF/IND/GLY vs. FP/SLM	SITT	+76/+65/+99/+119 ml; p<0,001	↓13–36% (podle dávky); p<0,05
CAPTAIN	Dospělí	F/UMEC/VI vs. F/VI	SITT	+92/+110 ml; p<0,001	Bez významných rozdílů
ARGON	Dospělí	MF/IND/GLY vs. FP/SLM+TIO	SITT	+96/+9 ml; p<0,001/0,71	↓12% (vysoká); +4% (střední dávka)
Kerwin et al.	Dospělí	ICS/LABA vs. ICS/LABA/GLY nebo ICS/LABA/TIO 2,5 µg	MITT	Bez rozdílu v FEV1	Bez signifikantní redukce

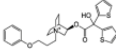
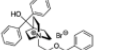
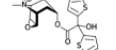
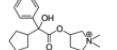
Upraveno podle : Agache I. Et al. The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper. Allergy. 2025 Feb;80(2):380-394. doi: 10.1111/all.16436. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39676750.

15

15

## LAMA v léčbě astmatu \_ EBM

TABLE 1 | Available LAMA molecules.

	 Acclidinium bromide	 Umeclidinium bromide	 Tiotropium bromide	 Glycopyrronium bromide
Metabolism	Hydrolysis	CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4	Unknown
Half-life (hours)	5–8	11	27–45	33–57
Approval (Europe)	COPD	COPD	COPD Asthma	COPD Asthma
Dose per inhalation (µg)	322–340	55	46–9	18–2.5
LABA combination	Formoterol	Vilanterol	Olodaterol	Indacaterol
Triple therapy combination	—	Fluticasone furate + Vilanterol	—	Mometasone furate + Indacaterol Beclomethasone dipropionate Formoterol fumarate Budesonide + Formoterol+
Inhalation device	Genuair	Ellipta	Respimat Zonda Handihaler Glenmark	Breezhaler Nexthaler Aerosphere MDI
Pharmacological features	Faster onset of action than tiotropium Rapidly hydrolysed in plasma to two major inactive metabolites resulting in a low and transient systemic exposure	Slower dissociation from M3 receptor as compared with M1 and M2 receptors		Significantly more rapid onset of action than other molecules It preferentially binds to M3 over M2 receptors The anticholinergic effects are primarily limited to the airways, thereby reducing systemic adverse events Shorter absolute dissociation time at both M2 and M3 receptors than acclidinium and tiotropium

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CYP, cytochrome; LABA, long-acting beta 2 sympathomimetic; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; MDI, metered-dose inhaler.

Agache I. Et al. The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper. Allergy. 2025 Feb;80(2):380-394. doi: 10.1111/all.16436. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39676750.

16

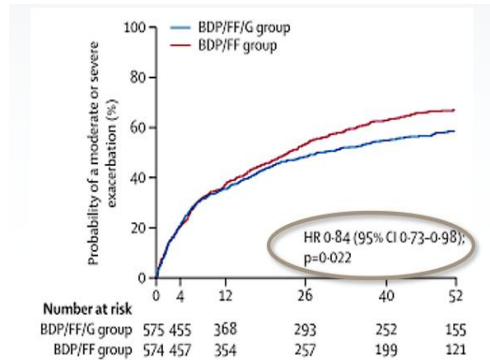
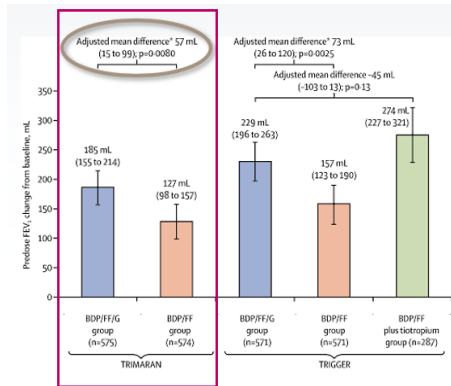
16

# Studie TRIMARAN a TRIGGER



## Primární cíle:

- **superiorita ve změně FEV<sub>1</sub> ve 26. týdnu v léčby s BDP/FF/GLY pMDI vs. BDP/FF pMDI**
- **superiorita v redukci počtu středně těžkých a těžkých exacerbací během 52 týdnů**



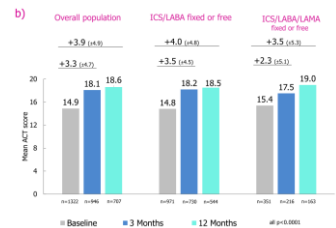
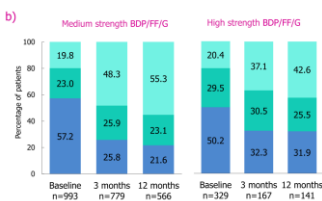
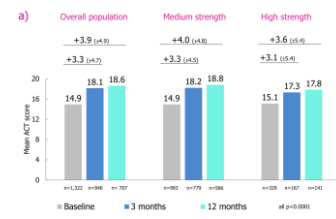
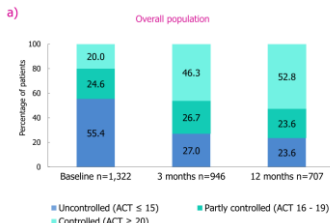
Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31582314.

17

# Studie TriMaximize - RWE



## Zlepšení kontroly astmatu dle ACT



Gessner C. et al.: Long-Term Asthma Control with Beclometasone / Formoterol / Glycopyrronium : 12-Month Results of TriMaximize Study. ERS 2025.

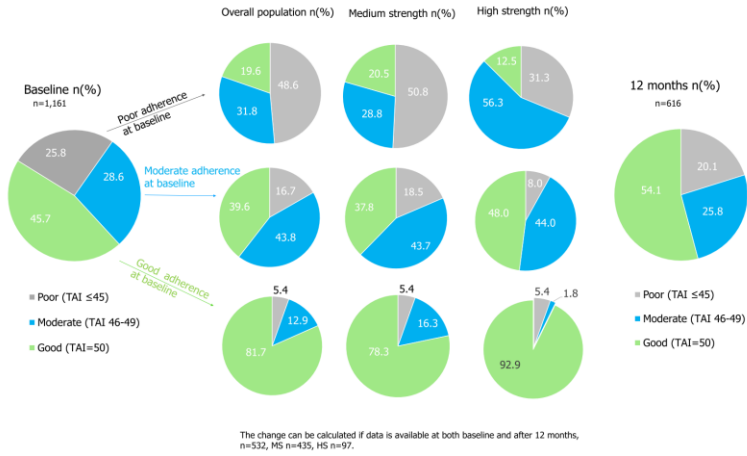
18

# Studie TriMaximize - RWE



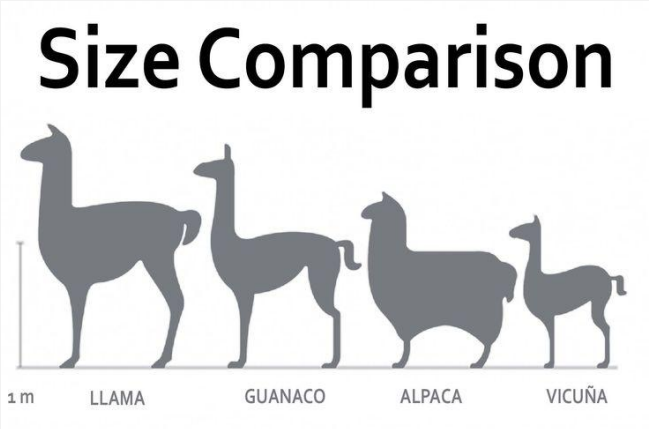
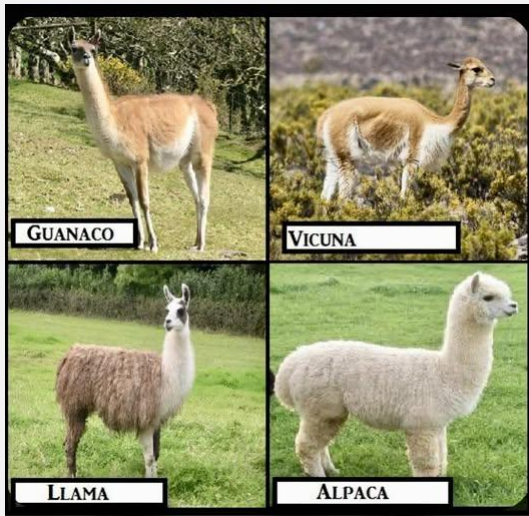
TRIMAXIMIZE

## Zvýšení adherence dle dotazníku TAI



Greulich T. et al.: Improved Treatment Adherence in Asthma Patients with Beclometasone/Formoterol/Glycopyrronium: 12-Month Results of TriMaximize Study. ERS 2025

# LAMA v léčbě astmatu – GUIDELINES



## ASTHMA TREATMENT STEPS IN ADULTS AND ADOLESCENTS

Box 4-6. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk

### GINA 2025 Adults & adolescents 12+ years

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

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects  
Comorbidities  
Lung function  
Consider biomarkers  
Patient (and parent/caregiver) satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors  
Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Patient (and parent/caregiver) preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities  
Non-pharmacological strategies  
Asthma medications including ICS  
Education & skills training, action plan

## LAMA v léčbě astmatu (GINA 2025)

2019

**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**  
AIR-only\*: low-dose ICS-formoterol as needed

**STEP 3**  
MART\* with low-dose maintenance ICS-formoterol

**STEP 4**  
MART\* with medium-dose maintenance ICS-formoterol

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

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

**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**  
Reliever only; if SABA, take ICS with each dose

**STEP 2**  
Low dose maintenance ICS

**STEP 3**  
Low dose maintenance ICS-LABA

**STEP 4**  
Medium dose maintenance ICS-LABA

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

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

*Non-pharmacologic strategies include smoking cessation, physical and occupational rehabilitation, weight reduction, vaccinations (see text for more). Allergen immunotherapy, e.g. HDM SLIT, consider for patients with clinically relevant sensitization and not well-controlled (but stable) asthma. See text for further information and safety advice. Additional controller options (e.g., add-on LAMA at Step 4, add-on LTRA) have less evidence for efficacy or for safety than Tracks 1 or 2 (see text). Maintenance OCS should only ever be used as last resort.*

See GINA severe asthma guide

Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Updated May 2025. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

## LAMA v léčbě astmatu \_ guidelines

TABLE 4 | LAMA positioning in major asthma guidelines.

	GINA 2024	NAEPP 2020	ERS/ATS 2020
<b>Adolescents and adults</b>			
Add-on preferred	Medium-dose ICS/formoterol	Medium- or high-dose ICS/LABA	Medium- or high-dose ICS/formoterol
Step	5	5	GINA 4–5 NAEPP 5
Molecule	TIO or GLY	TIO or GLY	TIO
Add-on alternative	Medium/high-dose ICS/LABA	Low-dose ICS Medium-dose ICS	No
Step	4 5	3 4	—
Molecule	TIO or GLY	TIO or GLY	—
<b>Children 6–11 years</b>			
Add-on preferred	No	No	Medium-dose ICS/formoterol
Step	—	—	GINA 5
Molecule	—	—	TIO
Add-on alternative	Medium-dose ICS/formoterol	No	No
Step	4	—	—
Molecule	TIO	—	—

Abbreviations: ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; GINA, Global Initiative for Asthma; GLY, glycopyrronium bromide; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta2 agonists; NAEPP, National Asthma Education and Prevention Program; TIO, tiotropium bromide.

2019

# LAMA v léčbě astmatu (EAACI position paper)

Allegry EAACI

POSITION PAPER

## The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper

I. Agache<sup>1</sup> | I. M. Adcock<sup>2</sup> | C. A. Akdis<sup>3</sup> | M. Akdis<sup>3</sup> | G. Bentabol-Ramos<sup>4</sup> | M. van den Berge<sup>5</sup> | C. Boccabella<sup>6</sup> | W. G. Canonica<sup>7,8</sup> | C. Caruso<sup>9</sup> | M. Couto<sup>10</sup> | I. Davila<sup>11</sup> | D. Drummond<sup>12</sup> | J. Fonseca<sup>13</sup> | A. Gherasim<sup>14</sup> | S. del Giacco<sup>15</sup> | D. J. Jackson<sup>16</sup> | M. Jutel<sup>17,18</sup> | A. Licari<sup>19</sup> | S. Loukides<sup>20</sup> | A. Moreira<sup>21,22,23</sup> | M. Mukherjee<sup>24</sup> | I. Ojanguren<sup>25</sup> | O. Palomares<sup>26</sup> | A. Papi<sup>27</sup> | L. Perez de Llano<sup>28</sup> | O. J. Price<sup>29,30</sup> | M. Rukhazde<sup>31,32</sup> | M. H. Shamji<sup>33,34</sup> | D. Shaw<sup>35</sup> | S. Sanchez-Garcia<sup>36</sup> | A. Testera-Montes<sup>37</sup> | M. J. Torres<sup>37</sup> | I. Eguiluz-Gracia<sup>37</sup>

Correspondence: I. Eguiluz-Gracia (iboneguiluz@gmail.com)

Received: 30 August 2024 | Revised: 5 November 2024 | Accepted: 4 December 2024

Agache I. et al. The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2025 Feb;80(2):380-394. doi: 10.1111/all.16436. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39676750.

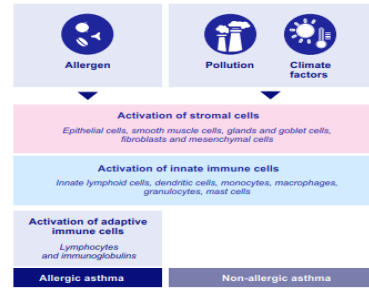


FIGURE 1 | Mechanisms elicited by environmental stressors in asthma patients. Allergens can activate tissue-dependent, innate immune system-dependent and adaptive immune system-dependent mechanisms.

TABLE 5 | Visible properties of an asthmatic therapy who would benefit the most from LAMA addition.

Domain	Visible property
Age	Older age
Lung function	Low FEV <sub>1</sub> with preserved FEF <sub>25-75</sub> or R25-R5
Mucus production	Frequent and abundant
Exacerbations	Triggered by infections
T2 biomarkers	Low

23

23

## ASTMA B. – guidelines (dospělí)

### ✘ Doporučené postupy mezinárodní:

#### ➤ GINA (Global Initiative for Asthma)

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 1995 .. 2019 .. 2025 .. [www.glnasthma.org](http://www.glnasthma.org)

#### ➤ NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program)

- Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1991 .. 2020 .. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)

### ✘ Doporučené postupy ČR:

#### ➤ ČIPA (Česká iniciativa pro astma), [www.cipa.cz](http://www.cipa.cz)

#### ➤ Společné doporučení ČSAKI + ČPFS

- Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM, 2015 .. 2019 .. [www.pneumologie.cz/guidelines](http://www.pneumologie.cz/guidelines) (sekce pro bronchiální obstrukce)

#### ➤ Doporučení Praktických lékařů

- Salajka F, Sedlák V. Asthma bronchiale: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2005 .. 2022 .. [www.svl.cz/doprocene-postupy](http://www.svl.cz/doprocene-postupy)

#### ➤ Speciální doporučení

- Sedlák V, Chlumský J, Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, 2016 .. 2023 .. [www.pneumologie.cz/guidelines](http://www.pneumologie.cz/guidelines) (sekce pro bronchiální obstrukce)



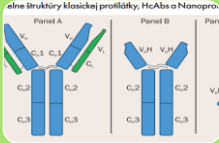
24

## LAMA v léčbě astmatu – další modality ?



### Animoterapie s lamou (alpakou)

- jednou z inovativních a překvapivě účinných forem terapie je kontakt s alpakami. Tito roztomilí a přátelští tvorové nejenže potěší a rozveselí, ale také mají pozitivní vliv na naši psychiku a celkovou pohodu.



### Nanobody / single-domain antibodies

Khalid Salah Al-Sheakly B et al [The potential role of nanobodies in asthma therapy](#). *Front Pharmacol.* 2025 Jan 20;15:1510806. doi: 10.3389/fphar.2024.1510806. PMID: 39902079; PMCID: PMC11788342.



**LAMA** = Long-acting muscarinic antagonists

25

25

## LAMA v léčbě astmatu – TPA



NĚJAKOU KNIHU, CO SE NEČTE JEDNÍM DECHEM.  
JÁ MÁM TOTIŽ ASTMA.

26

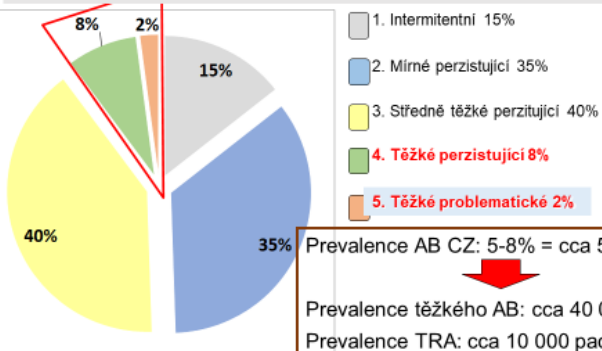
26

# ASTMA B. (TPA) - epidemiologie

- Přibližně **5-10% astmatických pacientů** trpí těžkým nebo nekontrolovaným astmatem spojeným se:
    - ✓ zvýšenou mortalitou a hospitalizacemi
    - ✓ sníženou kvalitou života
    - ✓ zvýšenými náklady na zdravotní péči.
  - I přes pokrok v oblasti biologik jsou **výsledky klinické péče o pacienty s těžkým astmatem stále neuspokojivé.**
- > Rogliani P, et al. *Pulm Ther.* 2020;6(1):47-66.  
 > Moore WC, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:405-413.  
 > McGregor MC, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):433-445.

## AB dle tíže v České Republice:

FOSCA 2015/16 (cca 5000 pac.), ICON 2016/17 (cca 1100 pac.)

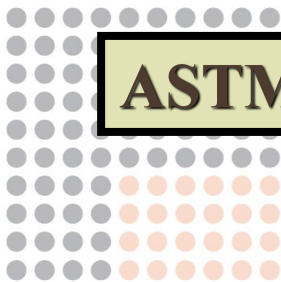


27

## What proportion of adults with asthma have severe asthma?



# ASTMA B. (TPA) - epidemiologie



24%

● GINA Step 4-5 treatment



17%

● difficult-to-treat asthma  
= GINA Step 4-5 treatment  
+ poor symptom control



3.7%

● severe asthma  
= GINA Step 4-5 treatment  
+ poor symptom control  
+ good adherence and  
inhaler technique

Based on data from Hekking et al, JACI 2015

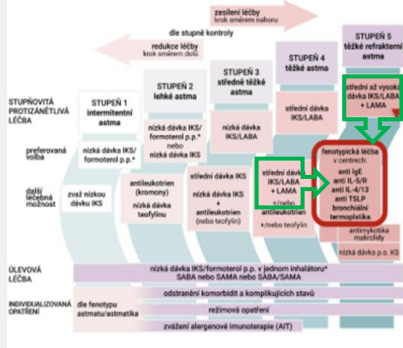
GINA Severe asthma guide 2025. Figure 1

© Global Initiative for Asthma, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

28

# TRIPLE TERAPIE jako maximální standardní léčba

Odesílání pacientů do centra: **Koho** odeslat?



Každého astmatika, jehož onemocnění se při **nejlepší snaze** nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou

**Maximální standardní léčba:**

- vysoké dávky většiny IKS začínají na 800 µg BUD

**Nedostatečná kontrola:**

- subjektivní potíže více než 2 x týdně
- časté (> 2/rok) těžké exacerbace
- vyžadující systémovou kortikoterapii > 2 dny
- zhoršování funkce plic, nežádoucí účinky léčby

**Nejlepší snaha:**

- adekvátní poučení o podstatě nemoci
- opakované kontroly adherence a inhalační techniky
- opakovaná **vyšetření diff. KO**
  - ✓ při zhoršení/exacerbaci
  - ✓ 1 x /rok v klidové fázi nemoci
- **alergologické vyšetření** při zhoršení z nejasných příčin

Odhadované klinicky ekvivalentní denní dávky IKS (v µg) pro dospělé a děti starší 12 let (Podle GINA 2022 a ERS/ATS 2014)

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka
BDP pMDI*	200-500	>500-1000	>1000-2000
BDP DPI, pMDI*	100-200	>200-400	>400-1000
BUP DPI, pMDI*	200-400	>400-800	>800-1600
CIC pMDI	80-160	>160-320	>320
FF DPI	100		200
FP DPI, pMDI*	100-250	>250-500	>500-1000
MF pMDI*	200-400		>400

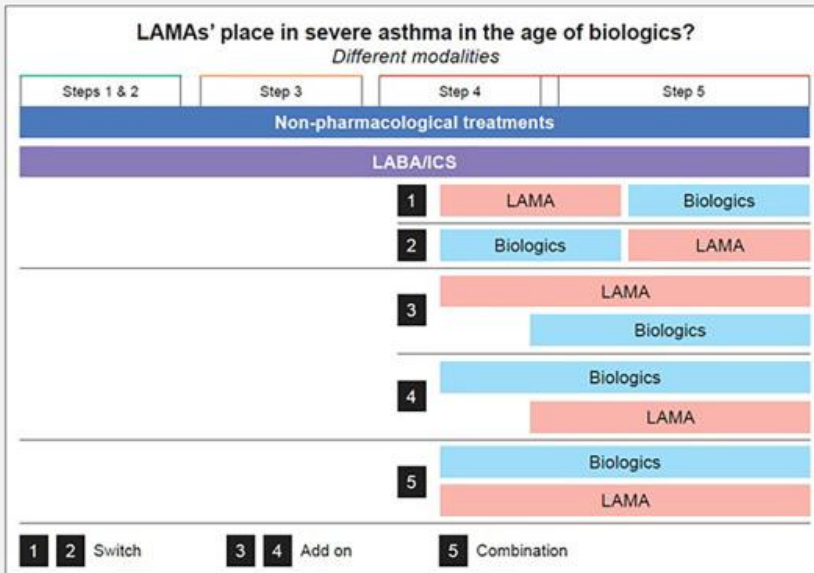
BDP - beklometazon dipropionát  
 BUD - budesonid  
 CIC - ciclesonid  
 FF - flutikazon furoát  
 FP - flutikazon propionát  
 MF - mometazon furoát

pMDI - tlakový dosovaný aerosol  
 DPI - inhalační systém pro práškovou formu léku  
 \* - standardní velikost částic  
 † - extrafiné částice

BŘEŠÍ údaje o ekvivalenci, týkající se FF a MF nejsou v I.G.r. 2022 k dispozici.

DP ČPFS/ČSAKI: Teřl M., Sedláč V., Krčmová I.  
 Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. Část 1.  
 Odesílání pacientů do centra. *Stud Pneumol Ptiseol* 2022; 82 (4):  
 122-127. Dostupné [zde](#).

# TRIPLE TERAPIE jako maximální standardní léčba



Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? *Respir Med Res.* 2025 May;87:101157. doi: 10.1016/j.resmer.2025.101157. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39946978.

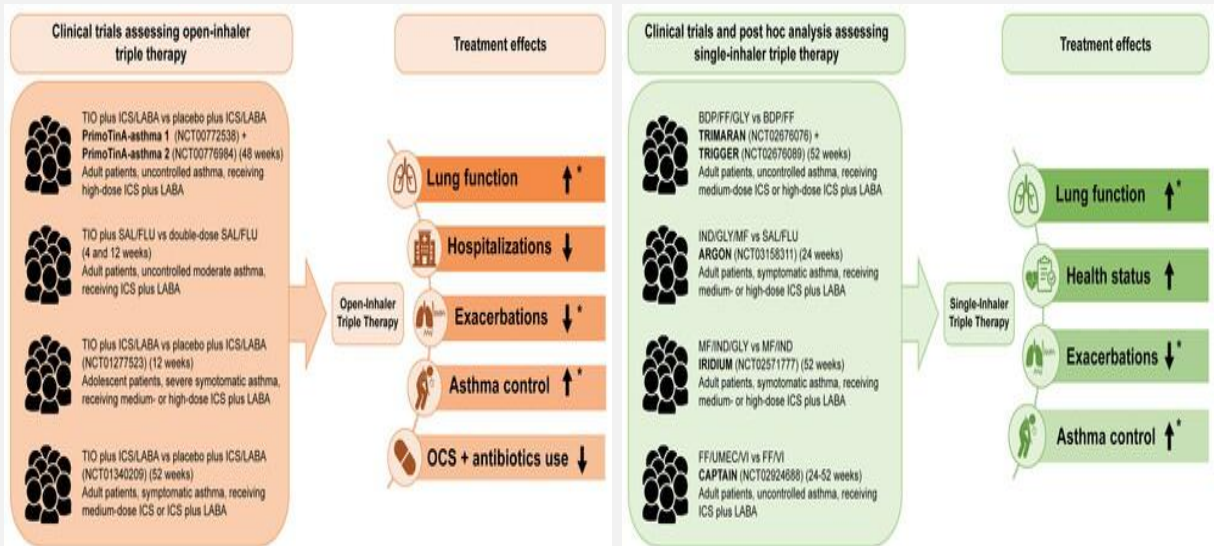
## TRIPLE TERAPIE otevřená versus fixní



31

31

## TRIPLE TERAPIE otevřená versus fixní



Wechsler ME, Oppenheimer JJ. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting  $\beta_2$ -agonist) in asthma patients: a narrative review. *J Asthma*. 2023 Sep;60(9):1633-1645. doi: 10.1080/02770903.2023.2188556. Epub 2023 Apr 23.

32

32

## TRIPLE TERAPIE otevřená versus fixní

### Otevřená trojkombinační terapie

#### •Výhody

- Flexibilita dávkování
- ICS/LABA pro úlevovou léčbu

#### •Nevýhody

- Snížená adherence
- Potřeba více inhalátorů
- Chyby v technice inhalace

#### Společné výhody

- Prevence exacerbací
- Zlepšení plicních funkcí
- Snížení cholinergní neuroplasticity
- Snížení neutrofilního zánětu dýchacích cest
- Snížení hypersekrece hlenu

### Uzavřená trojkombinační terapie

#### •Výhody

- Zlepšená adherence
- Nižší frekvence a závažnost exacerbací
- Nižší náklady na zdravotní péči
- Nižší produkce odpadu

#### •Nevýhody

- Omezená flexibilita léčby

Upraveno podle Lauková D. Výhody indikácie triple liečby bronchiálnej astmy. Interná med. 2025; 25 (7-8): 273-280

33

33

## TRIPLE TERAPIE otevřená versus fixní

Cisneros  
et al.  
2025

Expert consensus on **single-inhaler triple therapy** for the treatment of asthma in adult patients

#### Expert panel



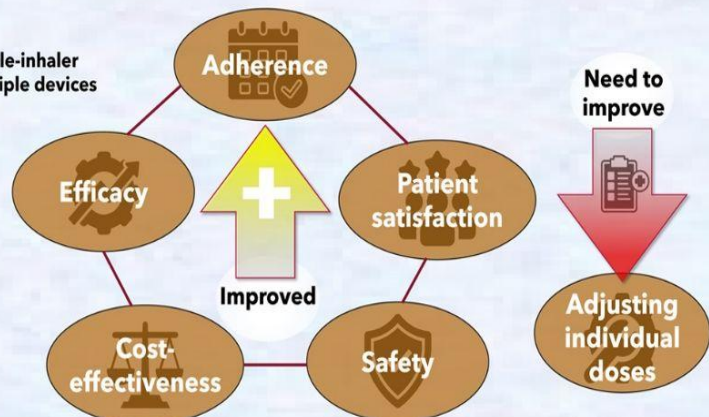
71 pneumologists  
across Spain

Comparison of **single-inhaler triple therapy vs. multiple devices**

Delphi  
methodology



Sociedad Española  
de **Neumología  
y Cirugía Torácica**  
SEPAR



34

34

## LAMA v léčbě ASTMATU - shrnutí

- LAMA jsou standardní součástí léčby bronchiálního astmatu
  - ne v monoterapii
  - typicky při nedostatečné kontrole na léčbě duální (ICS/LABA)
  - Triple terapie jako často poslední stupeň léčby před OCS a biologiky
- LAMA mají aditivní a synergický efekt s LABA (odlišné cílové receptory)
- Efekt LAMA přesahuje bronchodilataci (hlenosekrece, zánět, remodelace)
- LAMA mají fenotypově široké použití vč. nonEosinofilního astmatu
- LAMA mají průkaz efektu na cíle léčby astmatu primární (snížení počtu exacerbací) i sekundární (plicní funkce)
- V triple terapii se jeví výhodnější fixní kombinace

35

35

### LAMA v léčbě ASTMATU - shrnutí

- LAMA jsou standardní součástí léčby bronchiálního astmatu
  - ne v monoterapii
  - typicky při nedostatečné kontrole na léčbě duální (ICS/LABA)
  - Triple terapie jako často poslední stupeň léčby před OCS a biologiky
- LAMA mají aditivní a synergický efekt s LABA (odlišné cílové receptory)
- Efekt LAMA přesahuje bronchodilataci (hlenosekrece, zánět, remodelace)
- LAMA mají fenotypově široké použití vč. nonEosinofilního astmatu
- LAMA mají průkaz efektu na cíle léčby astmatu primární (snížení počtu exacerbací) i sekundární (plicní funkce)
- V triple terapii se jeví výhodnější fixní kombinace

### ASTMA B. (TPA) - epidemiologie

- Přibližně 5-10% astmatických pacientů trpí těžkým nebo nekontrolovaným astmatem spojeným se:
  - ✓ zvýšenou mortalitou a hospitalizacemi
  - ✓ sníženou kvalitou života
  - ✓ zvýšenými náklady na zdravotní péči.
- I přes pokrok v oblasti biologik jsou výsledky klinické péče o pacienty s těžkým astmatem stále neuspokojivé.

> Rogliani P, et al. *PLM* 2020;6(1):47-66.  
 > Moore WC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:405-413.  
 > McGeer MC, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445.

**AB dle tíže v České Republice:**  
FOSCA 2015/16 (cca 5000 pac.), ICON 2016/17 (cca 1100 pac.)

1. Intermitentní 15%  
 2. Mírně perzistující 35%  
 3. Středně těžké perzistující 40%  
 4. Těžké perzistující 8%  
 5. Těžké problematické 2%

Prevalence AB CZ: 5-8% = cca 500 000 pac.  
 Prevalence těžkého AB: cca 40 000 pac.  
 Prevalence TRA: cca 10 000 pacientů

<https://www.youtube.com/shorts/bSTTOHg-DnY?feature=share>

36

36