

L'ACOS esiste? Come gestirla?

SALVATORE D'ANTONIO

...ATS Guidelines 1962...

“....Bronchite asmatiforme è il termine usato per definire la situazione di associazione tra asma e BPCO....”

Gli anni '60...Dutch Hypothesis

- 1) esistono varie forme di malattie ostruttive del polmone (CNRD) che definiscono una singola entità
- 2) una forma di patologia ostruttiva (asma) può evolvere nell'altra (BPCO)
- 3) lo sviluppo delle CNRD dipende da esposizione ad allergeni, iperreattività bronchiale, fattori genetici, fattori esogeni come fumo e inquinanti ambientali

Orie NG . Chronic nonspecific respiratory diseases. Ned Tijdschr Geneesk. 1961 Oct;105:2136-9

Ma anche...British Hypothesis

- 1) Asma e BPCO sono due malattie separate
- 2) Sono l'esito di differenti meccanismi patogenetici
- 3) L'infiammazione è diversa e interessa siti anatomici differenti

Peter J. Barnes. Against the Dutch Hypothesis Am Jour Resp Crit Care Med: 2006 174, 240-243.

...ATS/ERS Guidelines 2004...

“....Some patients with Asthma cannot be distinguished from COPD with current diagnostic tests....”

E' difficile distinguere le due forme sulla base dei sintomi o della ostruzione bronchiale soprattutto nelle forme croniche

ACOS è il risultato di asma che progredisce in ostruzione fissa delle vie aeree , l'espressione di BPCO in pazienti con iperreattività bronchiale, o un peculiare fenotipo clinico?

Zeki et al J Allergy 2011

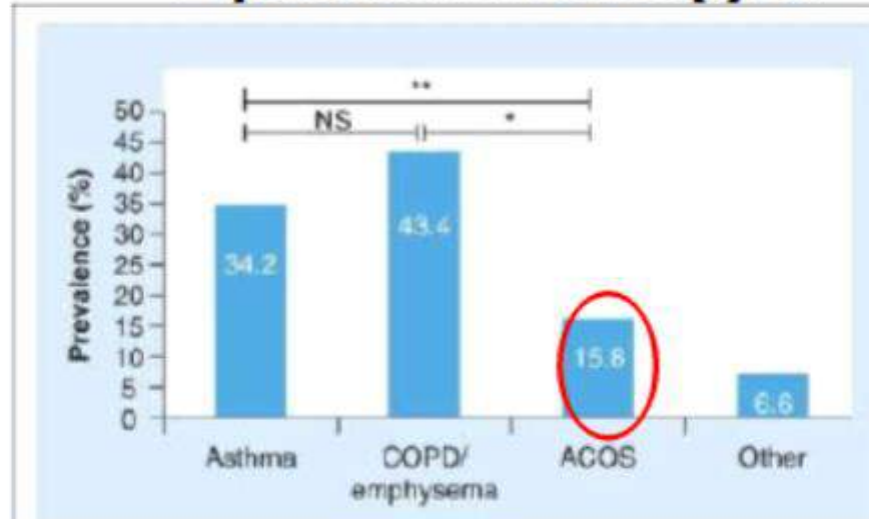
Per concludere...

- ACOS può rappresentare una forma di asma severa caratterizzata da un grande rischio di ospedalizzazione e riacutizzazioni
- ACOS è il risultato di asma precoce progredita verso l'ostruzione fissa delle vie aeree per il rimodellamento e l'esposizione al fumo
- > numero di ospedalizzazioni e accessi in PS per il > numero di riacutizzazioni
- Il trattamento non sempre riduce il numero di riacutizzazioni, ma rallenta il declino della funzione respiratoria

Lung function decline and hospitalization in subjects with the asthma-COPD overlap syndrome.

De Marco e Colleghi. ERS Barcelona 2013 Congress

Epidemiologia



Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6(2):197-219.

Pazienti con ACOS → popolazione distinta da Asma e da BPCO

Più giovani e con minore storia di fumo rispetto a quelli affetti da BPCO

La prevalenza di ACOS aumenta con l'età

La diagnosi di ACOS è di esclusione

Fattori di rischio: asma severa nell'infanzia, atopia e storia di fumo (>10 pk/y)

Fenotipi clinici di ACOS

Asma con reversibilità parziale dell'ostruzione al flusso delle vie aeree associato o meno ad enfisema od a DLCO < 80%

BPCO con enfisema accompagnato da ostruzione al flusso delle vie aeree reversibile o parzialmente reversibile associato o meno ad allergie ambientali od a DLCO <80%

Postbroncodilatatore FEV1 < 80% del t. e FEV1/FVC < 70%

≥15% incremento del FEV1 o ≥12% e ≥200 ml incremento del FEV1 postbroncodilatazione con beta2agonista

Diagnosi delle Malattie
con Limitazione Cronica
al Flusso Aereo:



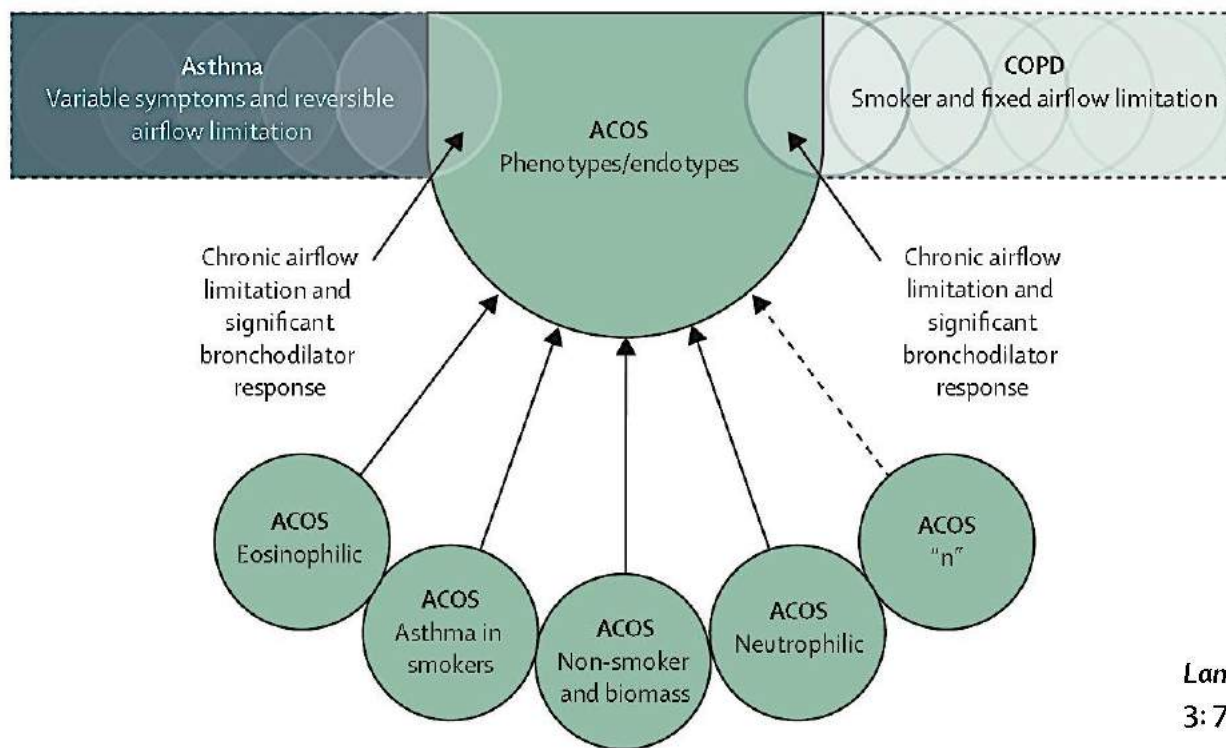
Asma, BPCO e Sindrome da Sovrapposizione ASMA - BPCO (ACOS)



**Basato sul Documento sulla Strategia Globale per la
Gestione e la Prevenzione dell'Asma e sulla Strategia
Globale per la Diagnosi, la Gestione e la Prevenzione
della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva**

2015

ACOS è un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche che nel tempo verrà caratterizzato per endotipi e fenotipi, ulteriormente suddivisi in sottotipi, con verosimili caratteristiche sovrapposte.



Lancet Respir Med 2015;
3: 719–28

Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes

Peter J. Barnes, FMedSci, FRS London, United Kingdom

J Allergy Clin Immunol 2015;136:531–45.

- Asma e BPCO sono entità cliniche distinte con diverse strategie di gestione, anche se nella pratica clinica vengono spesso trattati con gli stessi farmaci.
- BPCO con prevalente infiammazione **eosinofila** potrebbe rispondere ad alte dosi di ICS e, se vi è una scarsa risposta agli ICS, agli agenti anti-IgE.
- Possono essere considerate nuove terapie anti-eosinofile nuove, inclusi anticorpi contro IL-5, IL-13, IL-33, nonché omologhi recettoriali orali *chemoattractant*, anche se sono ancora in sviluppo.
- Uno studio di valutazione dell'efficacia di benralizumab, in pazienti con BPCO moderata-grave ha riscontrato un miglioramento clinicamente significativo nei pz con numero di eosinofili nel sangue >200 /uL.
- La combinazione LABA-LAMA è improbabile che possa essere utile in questi pazienti

Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Guy Brusselle^{1,2} and Ken Bracke¹

- Nella forma ACOS con predominanza **neutrofila**, anti-IL-1, inibitori dell'*inflammasome*, anti-IL-17 / IL-17Ra, anti-IL-23, anti-p40, CXCR2 antagonisti, inibitori p38 MAPK / inibitori JAK e roflumilast sono nuove terapie in fase di sviluppo.
- Vi è il potenziale rischio di interferire con IL-1 è che questo possa portare ad una riduzione della risposte antimicrobica, predisponendo potenzialmente i pazienti ad infezioni delle vie respiratorie e polmoniti
- L'ACOS **paucinfiammatorio** non comporta alcun aumento nella conta delle cellule infiammatorie e potrebbe rispondere a broncodilatatori a lunga durata, LABA e/o LAMA o la combinazione, o alla combinazione tripla con un ICS.

Do we really need asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome?

Mario Cazzola, MD, FERS, and Paola Rogliani, MD *Rome, Italy*

- Esistono dubbi sulla reale esistenza di questa condizione e crediamo fortemente che il termine Asthma-COPD Overlap venga utilizzato come termine ombrello per attenuare la linea di confine tra asma e BPCO.
- L'uso del termine Asthma-COPD Overlap non facilita le decisioni di trattamento, anche per l'assenza di studi clinici che affrontano questa popolazione eterogenea.

J Allergy Clin Immunol 2016;138:977-83

Global Initiative for Asthma (GINA)

What's new in GINA 2017?



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention

'Asthma-COPD overlap'

La parola 'sindrome' è stata rimossa dal termine precedente 'sindrome di sovrapposizione asma-BPCO' (ACOS) perché:

- ✓ Questo termine veniva comunemente usato come se si trattasse di una singola malattia ('l'asma-BPCO sindrome overlap')
- ✓
- ✓ **Terapia consigliata dalle LLGG:**
 - Asma: non usare mai LABA senza ICS**
 - BPCO: iniziare il trattamento con LABA e / o LAMA, senza ICS**

Asthma-COPD overlap – new ‘Key Points’

Distinguere l'asma da BPCO può essere problematico, soprattutto nei fumatori e negli adulti più anziani. Alcuni pazienti possono avere caratteristiche cliniche sia di asma che di BPCO

...

Tuttavia, il termine sovrapposizione di asma-BPCO non descrive una singola malattia.

Invece, come per l'asma e per la BPCO, è probabile che comprenda i pazienti con diverse forme di malattia delle vie aeree (fenotipi) causata da una serie di diversi meccanismi sottostanti.

by a range of different underlying mechanisms.

Asthma-COPD overlap – new ‘Key Points’

- Thus, in order to avoid the impression that this is a single disease, the term Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS), used in previous versions of this document, is no longer advised.

Così, al fine di evitare l'impressione che si tratta di una singola malattia, il termine Sindrome Asma BPCO Overlap (ACOS), utilizzato nelle versioni precedenti di questo documento, **NON È PIÙ CONSIGLIATO.**

Overlap is intended to provide interim advice to clinicians, while stimulating further study of the characteristics, underlying mechanisms and treatments for this common clinical problem

Measurement of lung function - changes

- Frequency of measurement of lung function

Frequenza di misura della funzione polmonare:

- - "La funzione polmonare dovrebbe essere valutata al momento della diagnosi o all'inizio del trattamento;
 - dopo 3-6 mesi di trattamento per valutare meglio lo FEV1 personale del paziente;
 - e in seguito periodicamente "

Periodicamente' è stato chiarito:

- - **Maggior parte degli adulti: la funzione polmonare deve essere registrato almeno ogni 1-2 anni**
 - **Più frequentemente in pazienti ad alto rischio**
 - **Più frequentemente nei bambini in base alla gravità e decorso clinico**

- Poverty is commonly associated with spirometric restriction, so where possible, both FEV₁ and FVC should be recorded

Treatment – other changes in 2017

- ✓ Fase 5 trattamento per l'asma grave
Anti-IL5: reslizumab (IV) aggiunto al Mepolizumab (SC) per ≥ 18 anni
- ✓ Step-down da ICS a basso dosaggio (Box 3-7)
Add-on LTRA può aiutare
Prove insufficienti per step-down a ICS con SABA
- ✓ Gli effetti collaterali dei corticosteroidi per via orale (OCS)
Quando si prescrive OCS a breve termine, ricordarsi di ricordare ai pazienti gli effetti collaterali comuni (disturbi del sonno, aumento dell'appetito, reflusso, cambiamenti di umore); riferimenti aggiunti
- ✓ Vitamina D
Ad oggi, non ci sono prove che la supplementazione di vitamina D porti a un migliore controllo dell'asma e un minor numero di esacerbazioni
- ✓ MALATTIA CRONICA SINUSALI
Il trattamento con corticosteroidi per via nasale migliora i sintomi sinusali, ma non i risultati del trattamento dell'asma

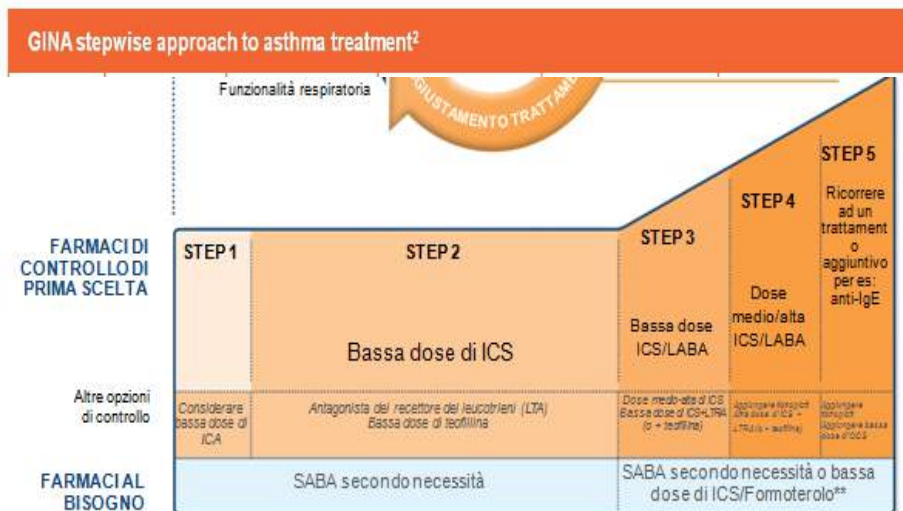
What is severe asthma?:

Asthma severity is defined differently

Severity classification based on symptoms and lung function¹

	Intermittent	Persistent mild	Persistent moderate	Persistent severe
Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
Nighttime awakenings	≤2 x/month	3-4 x/month	>1 x/week, but not nightly	Often 7 x/week
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control	≤2 days/week	>2 days/week but not daily and not more than 1x on any day	Daily	Several times per day
Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
Lung function	Normal FEV ₁ between exacerbations	FEV ₁ >80% predicted	FEV ₁ >60% but <80% predicted	FEV ₁ <60% predicted
Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	FEV ₁ >80% predicted FEV ₁ /FVC normal	FEV ₁ /FVC normal	FEV ₁ /FVC reduced 5%	FEV ₁ /FVC reduced >5%
	0-1 /year	≥2 /year		

Severity Classification based the level of treatment required for control²



- Asthma severity does not usually progress from mild to severe and depending on many factors³
- Severity should be reassessed when optimal control is achieved and maintained⁴

1. NHBLI-NAEPP. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 120: S94-S138 2. GINA 2016 Pocket Guide for Asthma Management and Prevention; 3. Chanez P, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1337-1348; 4. GINA 2016. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report

APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA TERAPIA DELL'ASMA NELL'ADULTO

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
		<i>Scegliere uno:</i>	<i>Scegliere uno:</i>	<i>Aggiungere uno o più:</i>	<i>Aggiungere in progressione:</i>
Opzione principale	β_2-agonisti a breve azione al bisogno	CSI a bassa dose	CSI a bassa dose + LABA	CSI a media dose + LABA	CSI a alta dose + LABA
<i>Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)</i>		Anti-leucotrieni * Cromoni	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline-LR	Anti-leucotrieni Anti-IgE (omalizumab) ** Teofilline-LR CS orali Termoplastica
		<i>β_2-agonisti a rapida azione al bisogno ***</i>			
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica, Trattamento delle comorbidità				

© 2013 PROGETTO LIBRA •
www.ginasma.it

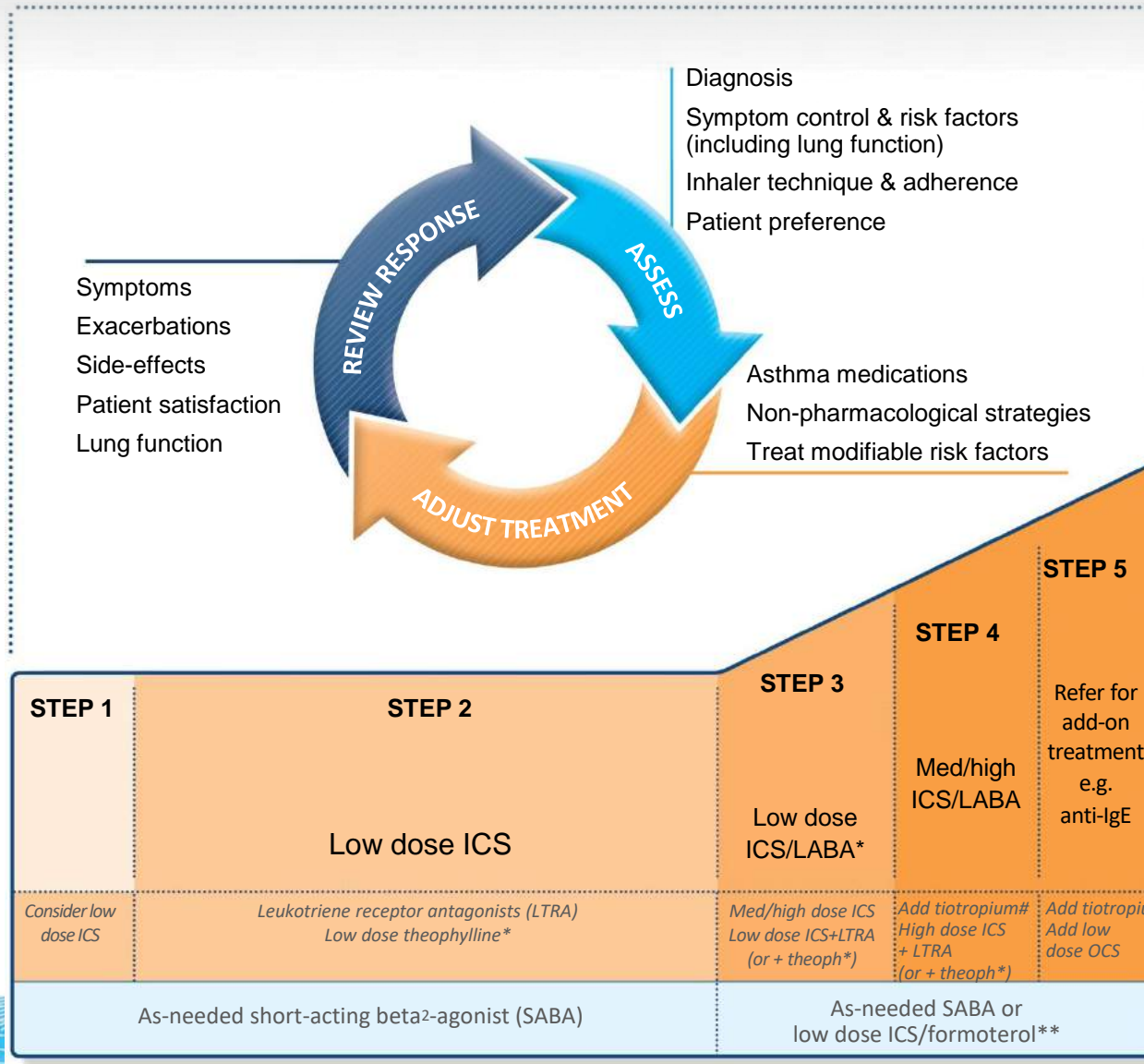
CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = long-acting β_2 -agonisti; LR = a lento rilascio

* i pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti-leucotrieni

** nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1500 U/ml

*** le combinazioni Budesonide/Formoterolo e Beclometasone/Formoterolo possono essere usate anche al bisogno in aggiunta al trattamento regolare con la stessa combinazione

Stepwise management - pharmacotherapy



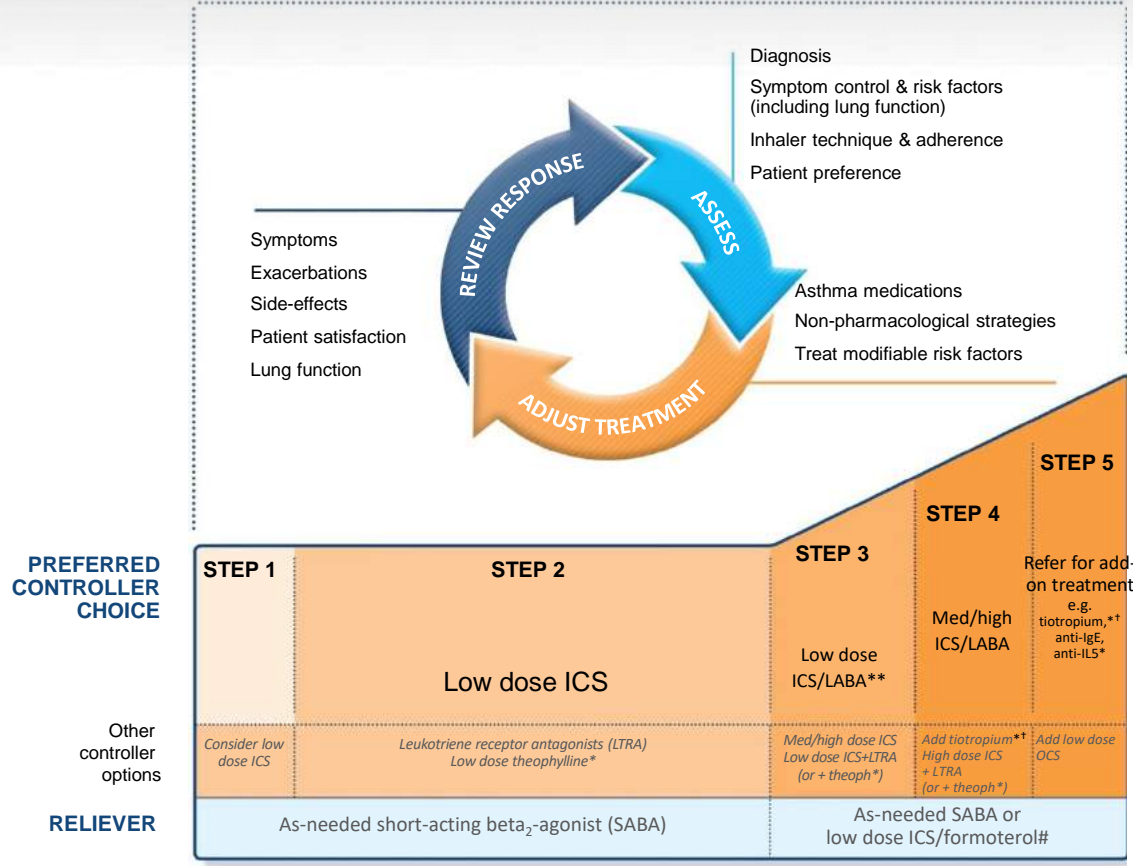
*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

**For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

Tiotropium by soft-mist inhaler is indicated as add-on treatment for adults (>18 yrs) with a history of exacerbations



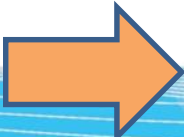
Stepwise approach to control asthma symptoms and reduce risk



REMEMBER TO...

- Provide guided self-management education (self-monitoring + written action plan + regular review)
- Treat modifiable risk factors and comorbidities, e.g. smoking, obesity, anxiety
- Advise about non-pharmacological therapies and strategies, e.g. physical activity, weight loss, avoidance of sensitizers where appropriate
- Consider stepping up if ... uncontrolled symptoms, exacerbations or risks, but check diagnosis, inhaler technique and adherence first
- Consider adding SLIT in adult HDM-sensitive patients with allergic rhinitis who have exacerbations despite ICS treatment, provided FEV1 is >70% predicted
- Consider stepping down if ... symptoms controlled for 3 months + low risk for exacerbations. Ceasing ICS is not advised.

SLIT added as an option





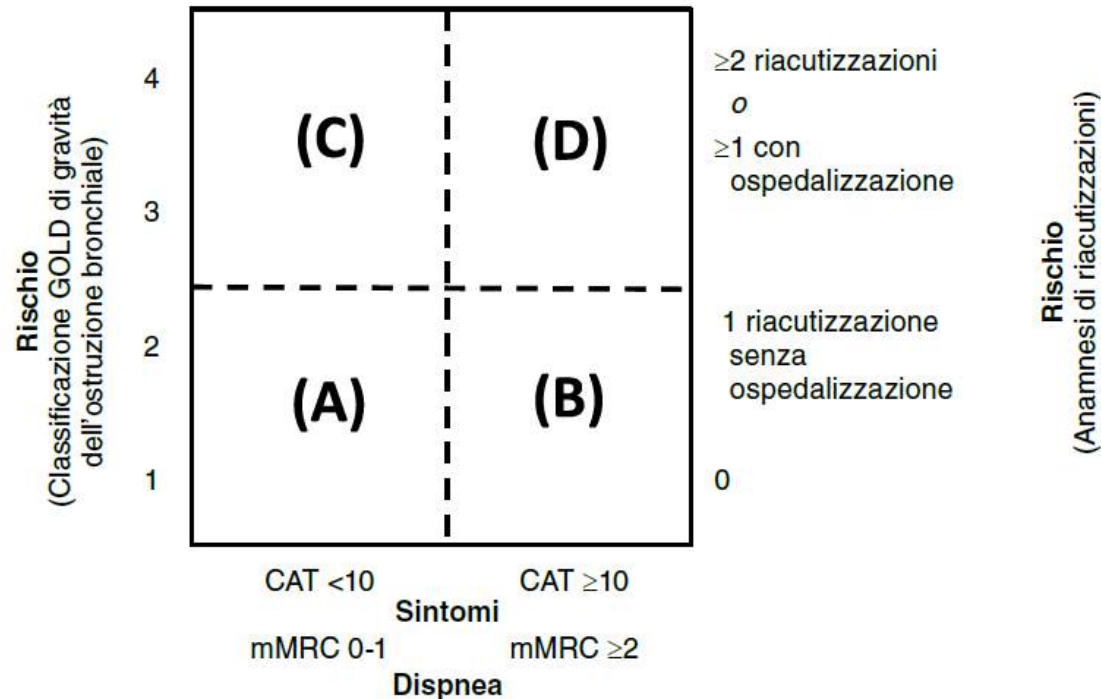
Linee Guida Raccomandazioni GOLD

Valutazione del paziente con BPCO ai fini della scelta terapeutica

Fino al 2016

Combinazione di sintomi, classificazione spirometrica e rischio futuro di riacutizzazioni

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO:
valutazione combinata di gravità della BPCO



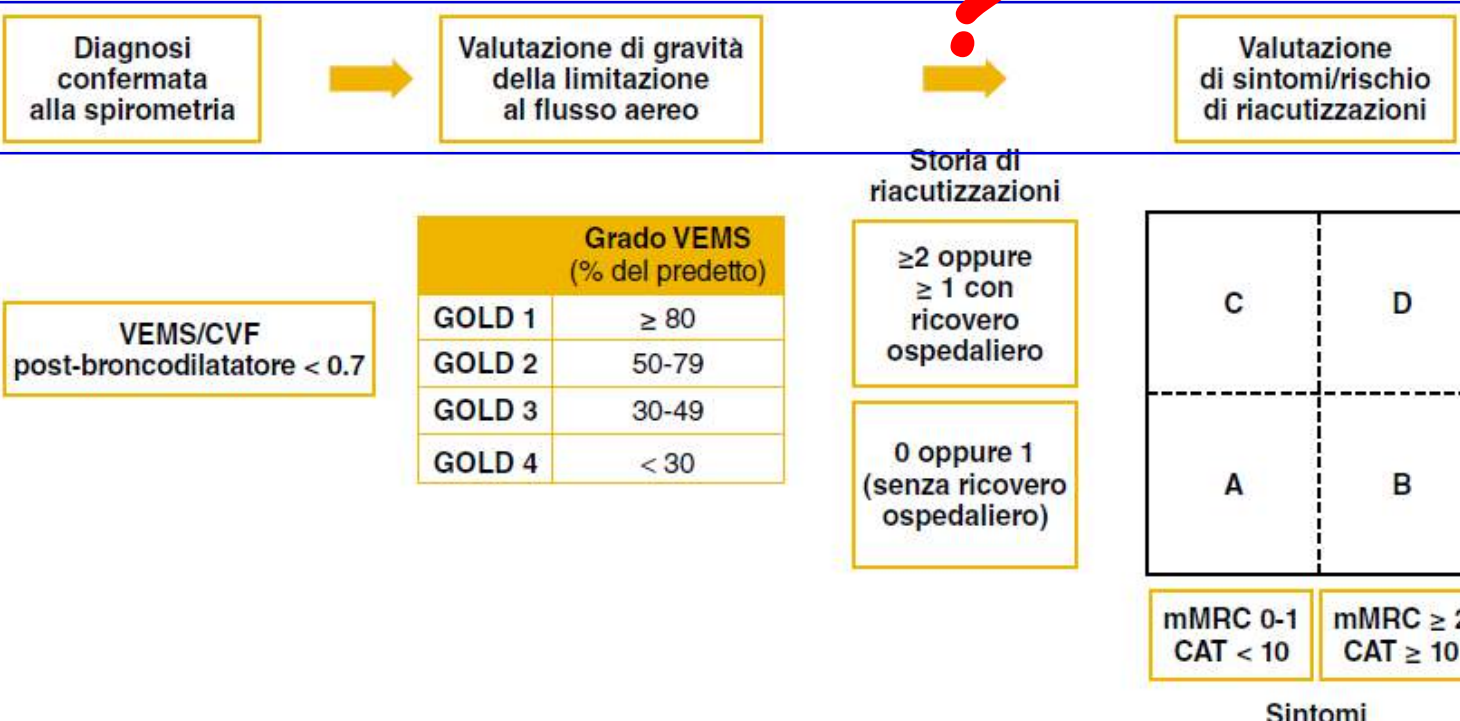
Linee Guida Raccomandazioni GOLD

2017

La spirometria per la conferma diagnostica e la stadiazione dell'ostruzione bronchiale ma non per la scelta terapeutica

Scelta della terapia sulla base dei sintomi e della storia di riacutizzazioni

FIGURA 2.4. Lo strumento di valutazione ABCD modificato.



Il nuovo algoritmo terapeutico proposto

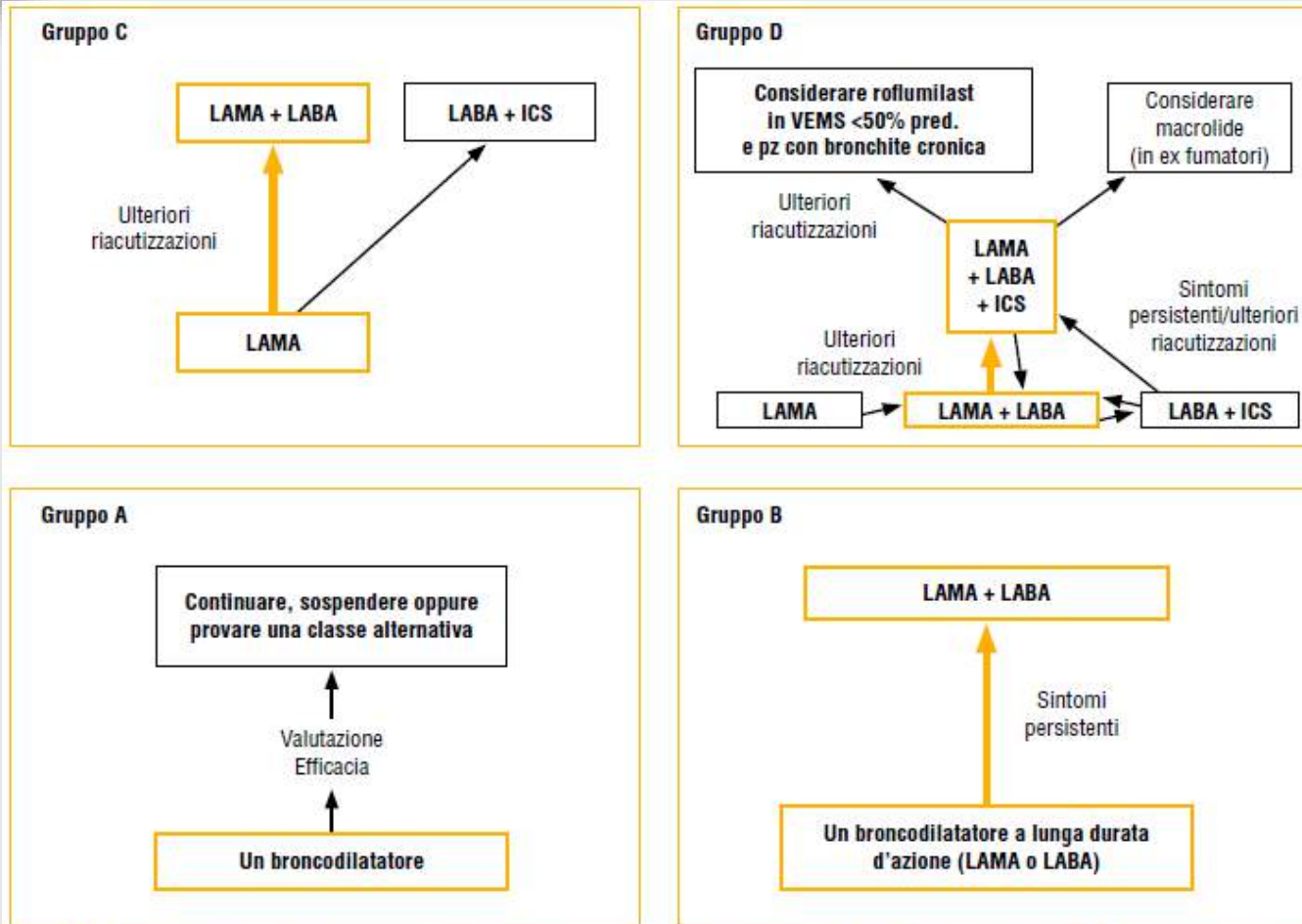


Figura 4.1. Algoritmo del trattamento farmacologico secondo il grado GOLD (le caselle sottolineate e le frecce indicano il percorso terapeutico preferenziale)

Grazie per l'attenzione