



Prossimità e organizzazione delle cure: la medicina generale di domani tra demografia e cronicità

La BPCO dalla diagnosi alla terapia
nella gestione congiunta

Claudio Micheletto

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

7-12 ottobre 2019

Tanka Village - Villasimius (CA)

FI&MG®
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Meus®
SOCIETÀ SCIENTIFICA DI MEDICINA

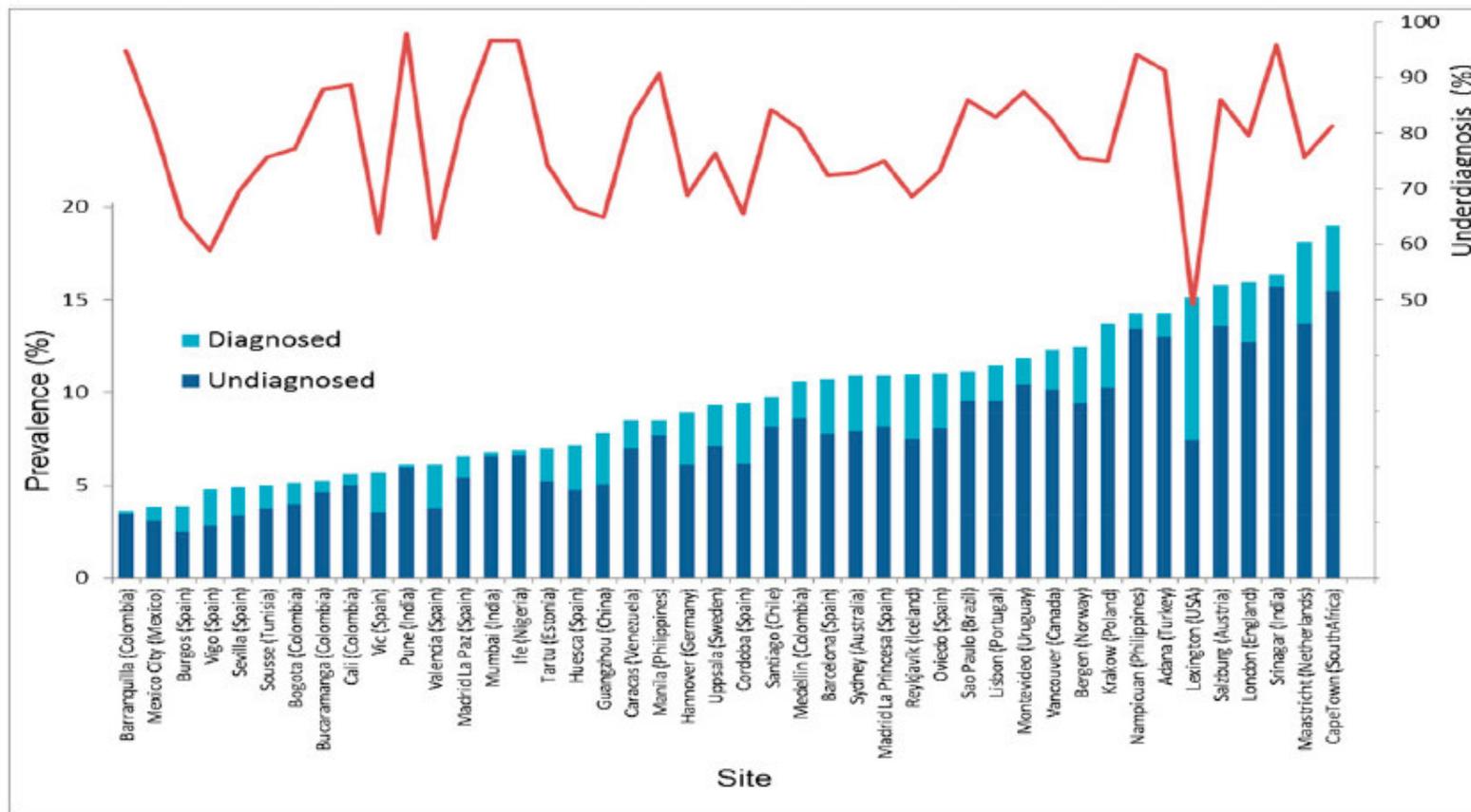


Figure 2 – Prevalence of diagnosed and undiagnosed COPD (postbronchodilator FEV₁/FVC < LLN) and relative underdiagnosis by study site. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Lamprecht B, et al. Chest 2015

Underdiagnosis of COPD



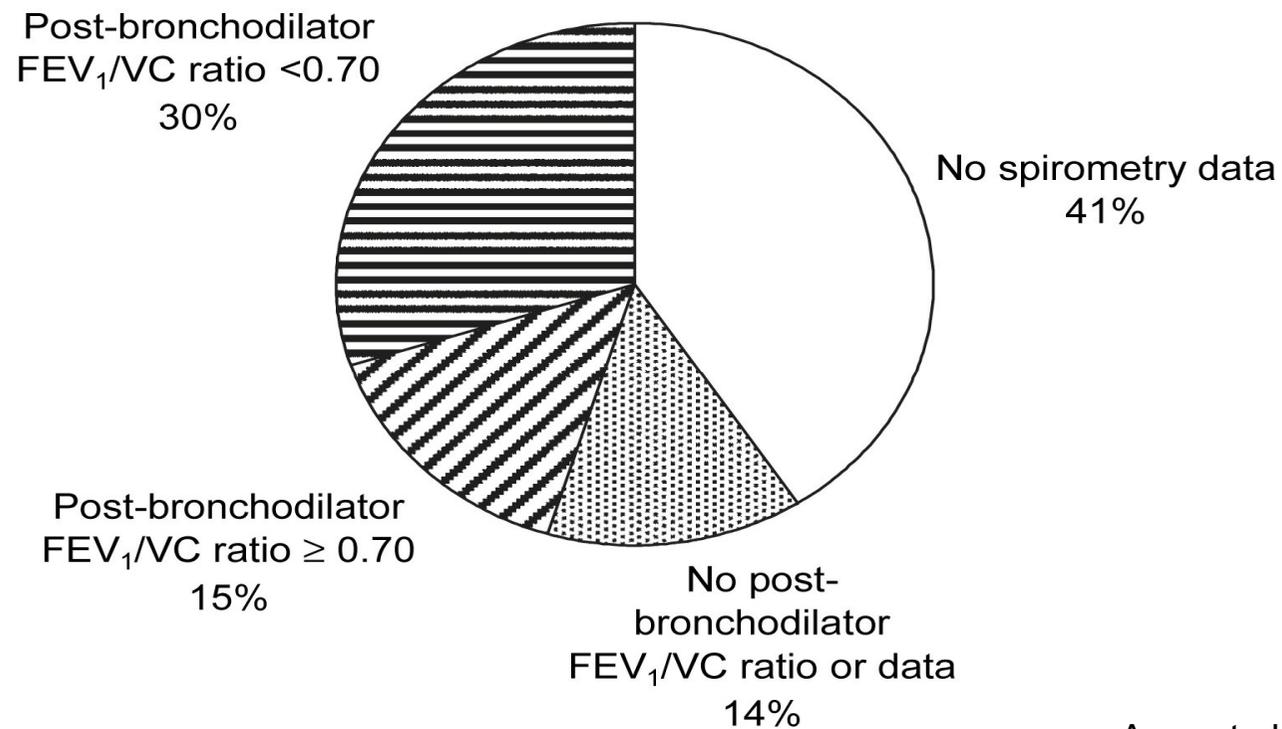
	<u>Criteria of COPD</u>	<u>Diagnosed (%)</u>
• NHANES III, USA	BTS	37
• IBERPOC, Spain	ERS	22
• DIMCA, Netherlands	CNSLD	35
• OLIN, Sweden	BTS	31
• An European assumption	clinical	25

Though being symptomatic, only a half of the subjects with severe COPD are properly labelled;

COPD is usually NOT DIAGNOSED until it is clinically apparent and already advanced.

Lindberg A, et al. Resp Med 2005; 100: 264-72

How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry?

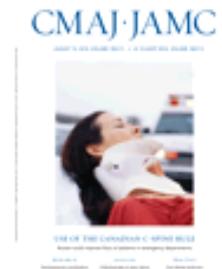


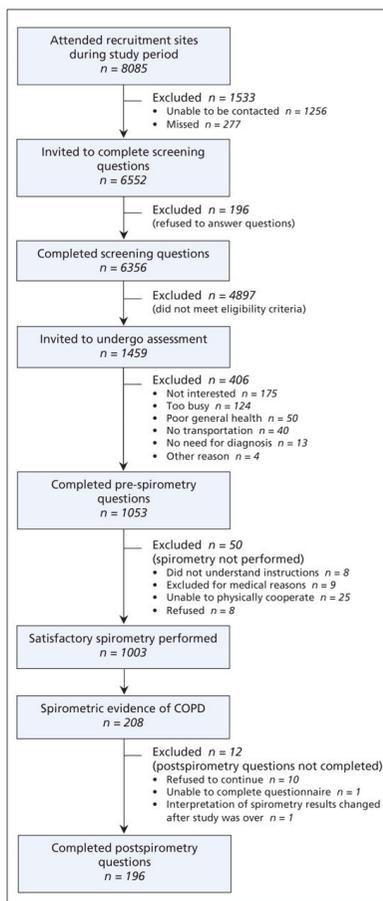
Arne et al. Respir Med 2010

Prevalence and underdiagnosis of COPD among patients at risk in primary care

We sought to measure the prevalence of spirometrically confirmed COPD in an at-risk population of adults aged 40 years or more with a smoking history of at least 20 pack-years who visited a primary care practitioner for any reason and to describe their characteristics.

Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH et al. Can Med Ass J 2010; 182 (7), 673-678





Recruitment and flow of participants

Of the **1003** participants who completed spirometry:

- **208** met the spirometric criteria for COPD
- prevalence of **20.7 %**
- **67 (32.7 %)** reported having received a prior diagnosis of COPD

CMAJ·JAMC

Hill K et al. CMAJ 2010;182:673-678

76° CONGRESSO NAZIONALE

FIMMG

Metis



Gestione della BPCO in Medicina Generale, quali sono le sfide ?

- Prevenzione
- Diagnosi precoce e più appropriata
- Valutazione accurata e fenotipizzazione
- Intervento terapeutico appropriato
- Miglioramento dei percorsi di diagnosi e cura

ATS/ERS TASK FORCE

**Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD:
a summary of the ATS/ERS position paper**

B.R. Celli*, W. MacNee*, and committee members

Committee members: A. Agusti, A. Anzueto, B. Berg, A.S. Buist, P.M.A. Calverley, N. Chavannes, T. Dillard, B. Fahy, A. Fein, J. Heffner, S. Lareau, P. Meek, F. Martinez, W. McNicholas, J. Muris, E. Austegard, R. Pauwels, S. Rennard, A. Rossi, N. Siafakas, B. Tiej, J. Vestbo, E. Wouters, R. ZuWallack

spirometry is a:

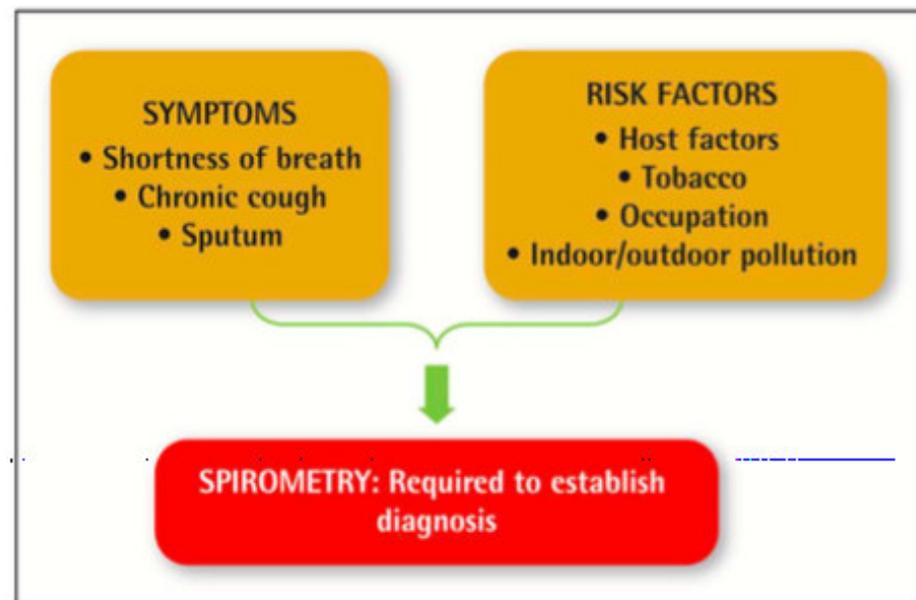
- **reliable**
- **simple**
- **non-invasive**
- **safe**
- **non-expensive procedure**

for detection of airflow obstruction

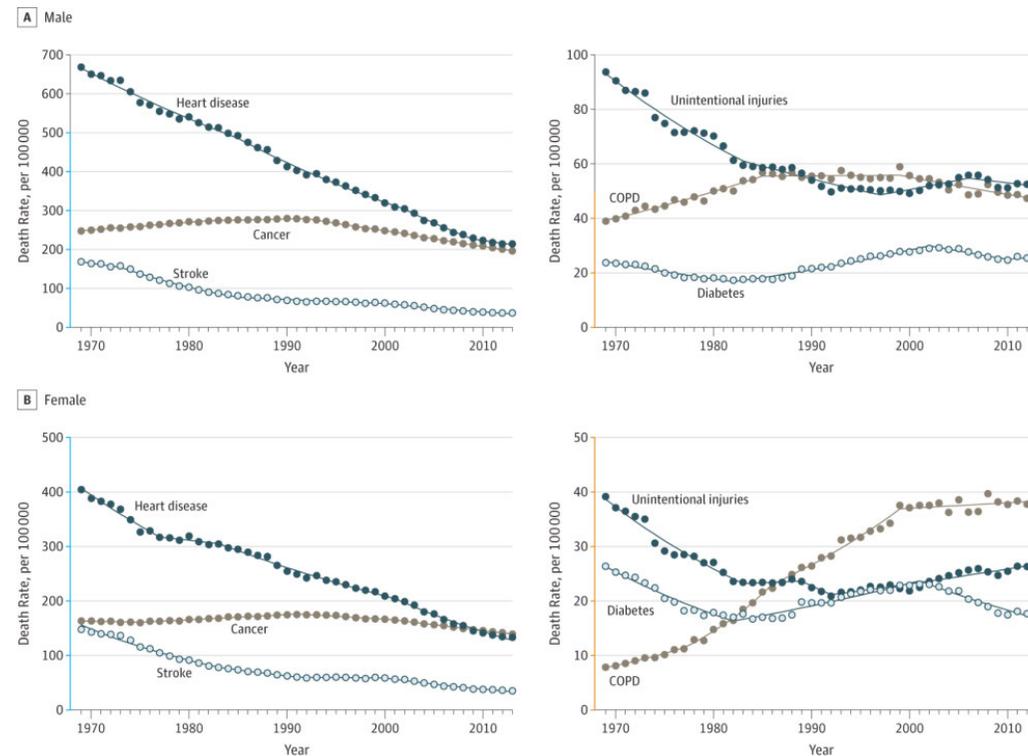
Indicazioni della spirometria

- Non è un esame di screening
- Serve per la diagnosi di BPCO
- Deve essere eseguita nei soggetti a rischio sintomatici

Gold 2017



Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013



Age-Standardized Death Rate by Sex and Cause of Death in the United States, 1969-2013.

COPD indicates chronic obstructive pulmonary disease.

JAMA. 2015;314(16):1731-1739. doi:10.1001/jama.2015.12319

Trends in Mortality From COPD Among Adults in the United States

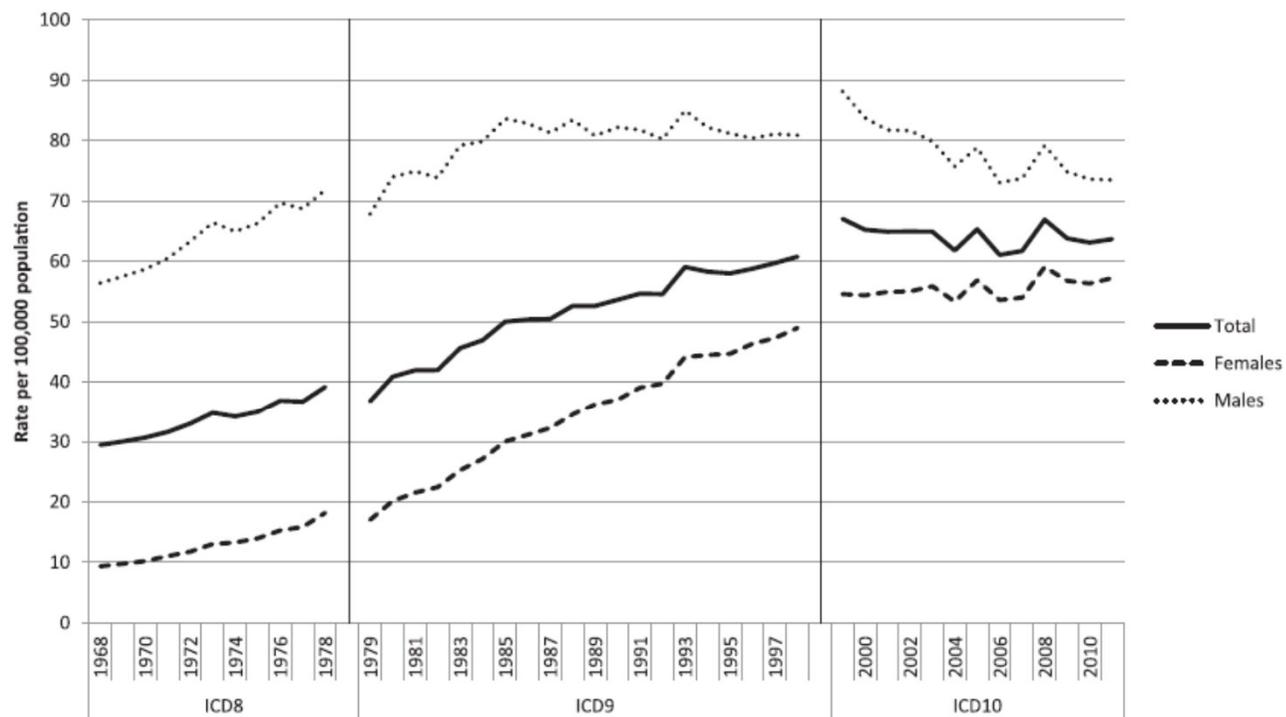


Figure 1 - Age-adjusted COPD mortality rate among US adults aged ≥ 25 y, United States 1968 to 2011. ICD8 = Eighth Revision, International Classification of Diseases, Adapted for Use in the United States; ICD9 = International Classification of Diseases, Ninth Revision; ICD10 = International Classification of Diseases, 10th Revision.

Earl S . Ford. Chest 2015



Total and State-Specific Medical and Absenteeism Costs of COPD Among Adults Aged 18 Years in the United States for 2010 and Projections Through 2020

RESULTS: In 2010, total national medical costs attributable to COPD and its sequelae were estimated at \$32.1 billion, and total absenteeism costs were \$3.9 billion, for a total burden of COPD-attributable costs of \$36 billion. An estimated 16.4 million days of work were lost because of COPD. Of the medical costs, 18% was paid for by private insurance, 51% by Medicare, and 25% by Medicaid. National medical costs are projected to increase from \$32.1 billion in 2010 to \$49.0 billion in 2020. Total state-specific costs in 2010 ranged from \$49.1 million in Wyoming to \$2.8 billion in California: medical costs ranged from \$42.5 million in Alaska to \$2.5 billion in Florida and absenteeism costs ranged from \$8.4 million in Wyoming to \$434.0 million in California.

Ford ES, et al. Chest 2015



Once patients receive a diagnosis of COPD, optimizing their management may limit the costs attributable to COPD by avoiding acute exacerbations of their conditions, slowing the decline in pulmonary function, and reducing adverse symptoms

These steps include eliminating and avoiding exposures known to cause COPD, maximizing the numbers of people who receive indicated vaccinations, and implementing recommended pharmacologic treatment. Because hospitalizations make up a large portion of the costs attributable to COPD, strategies to avoid hospitalizations should have a meaningful impact on costs.²¹ For example, evidence suggests that COPD-related hospitalizations can be reduced by appropriate pharmacologic management^{22,23} or by strengthening home-based management programs.²⁴⁻²⁶

Ford ES, et al. Chest 2015



Trattamento farmacologico della BPCO: principi generali

La BPCO è una condizione eterogenea con una consistente variabilità fisiopatologica e clinica tra Pazienti.

Per questo motivo, il documento internazionale per la gestione di questa malattia¹ raccomanda un approccio al trattamento individualizzato, che tenga conto della severità dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2019. www.goldcopd.org

Obiettivi del trattamento farmacologico stabile della BPCO



Riduzione dei sintomi

Miglioramento dei sintomi

Miglioramento della tolleranza all'esercizio

Miglioramento dello stato di salute

Riduzione del rischio

Prevenzione della progressione della malattia

Prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni

Riduzione della mortalità

GOLD 2019



La broncodilatazione rappresenta la priorità nella terapia farmacologica della BPCO in fase di stabilità

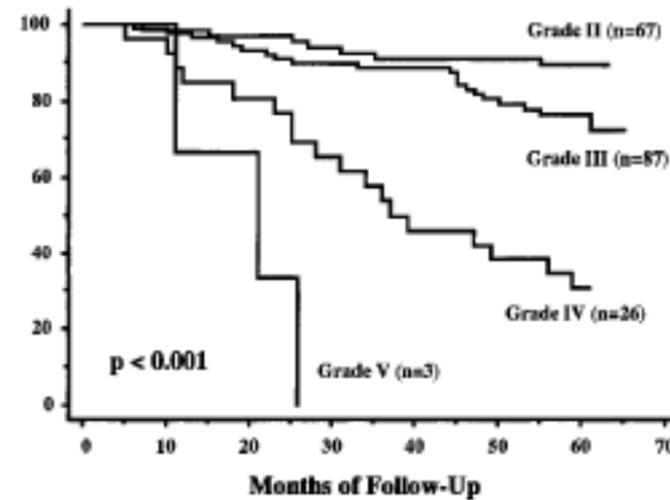
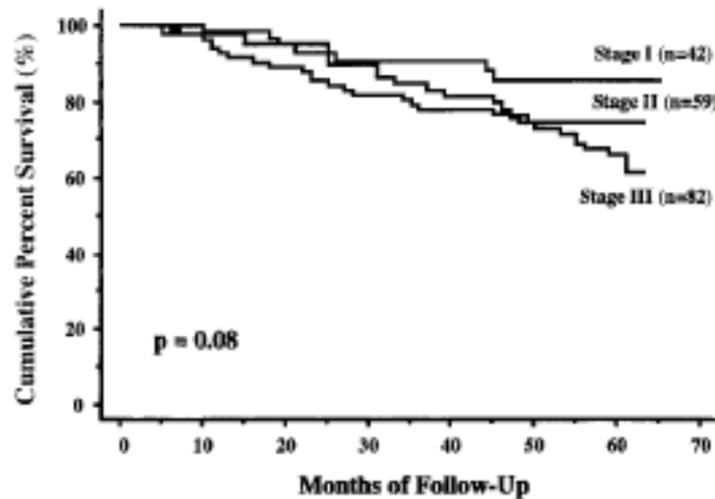
I broncodilatatori sono fondamentali per il trattamento della BPCO perché migliorano l'ostruzione bronchiale e la limitazione ai flussi, riducono l'iperinflazione e migliorano la tolleranza all'esercizio.

Per questo motivo sono raccomandati dalle attuali linee guida nazionali e internazionali come la prima linea della terapia in tutti i gradi di severità della BPCO.

Cazzola M, Page C. Breathe 2014

Perché considerare i sintomi?

La dispnea è un migliore predittore di mortalità rispetto al livello di ostruzione



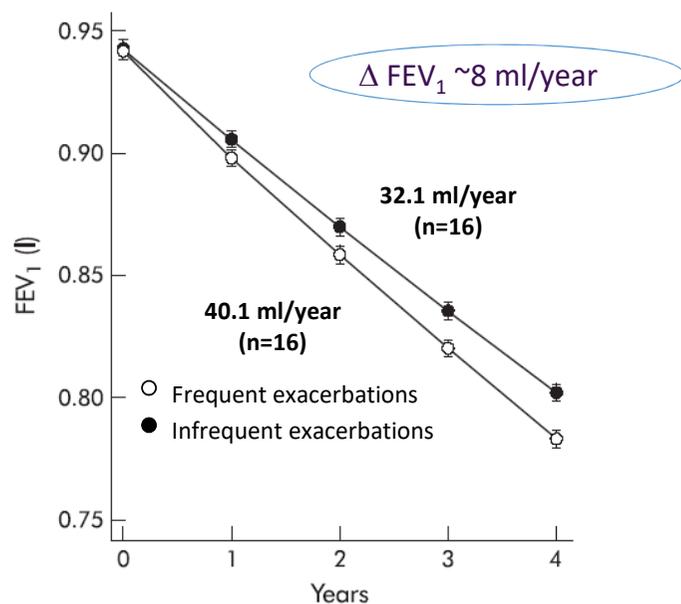
Nishimura K, et al. Chest 2002; 121: 1434-1440



Perché considerare le riacutizzazioni?

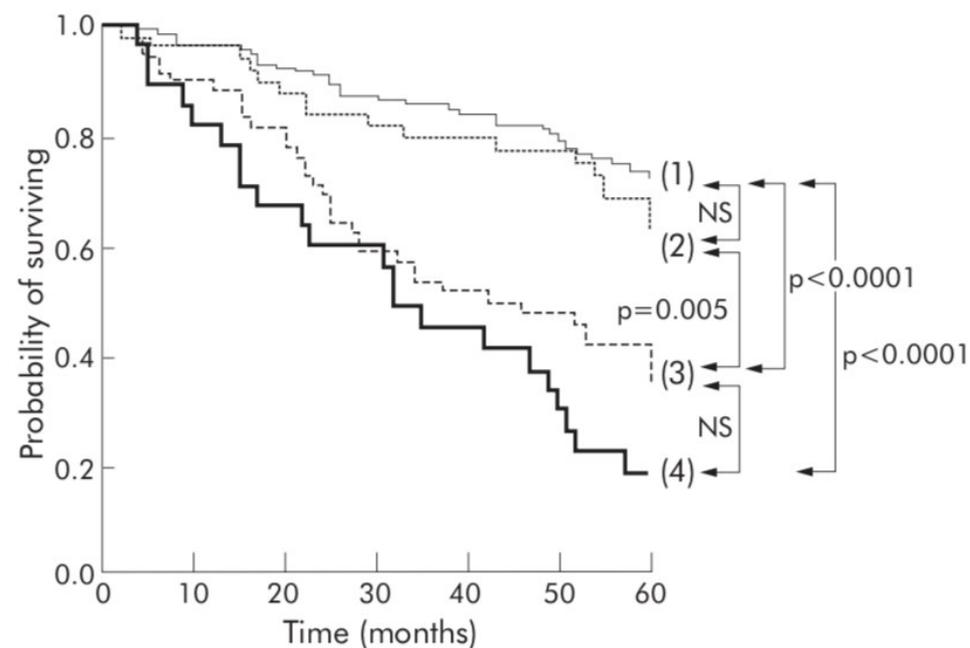
Peggiorano il declino di funzionalità respiratoria¹

Percentage change in FEV₁ over 4 years¹



1. Donaldson GC, et al. Thorax 2002
 Thorax 2005

Peggiorano la mortalità²



2. Soler-Cataluna JJ, et al.

Iniziale trattamento farmacologico

≥2 riacutizzazioni moderate
o
≥ 1 ospedalizzazione

0 o 1 riacutizzazioni moderate
(senza ospedalizzazione)

Gruppo C

LAMA

Gruppo D

LAMA o
LAMA + LABA* o
ICS + LABA**

* altamente sintomatico (CAT > 20)

** eosinofili ≥ 300

Gruppo A

Un broncodilatatore

Gruppo B

Un broncodilatatore a lunga durata d'azione
(LABA o LAMA)

GOLD 2019

mMRC 0-1 CAT < 10

mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10



Trattamento farmacologico Gruppo A

Nelle persone con diagnosi di BPCO che abbiano sintomi quali ad esempio la ridotta tolleranza all'esercizio fisico e/o dispnea da sforzo (\geq grado 1 MMRC), anche in presenza di un FEV_1 pre-broncodilatatore $\geq 80\%$ del valore teorico si può considerare il trattamento con farmaci broncodilatatori.

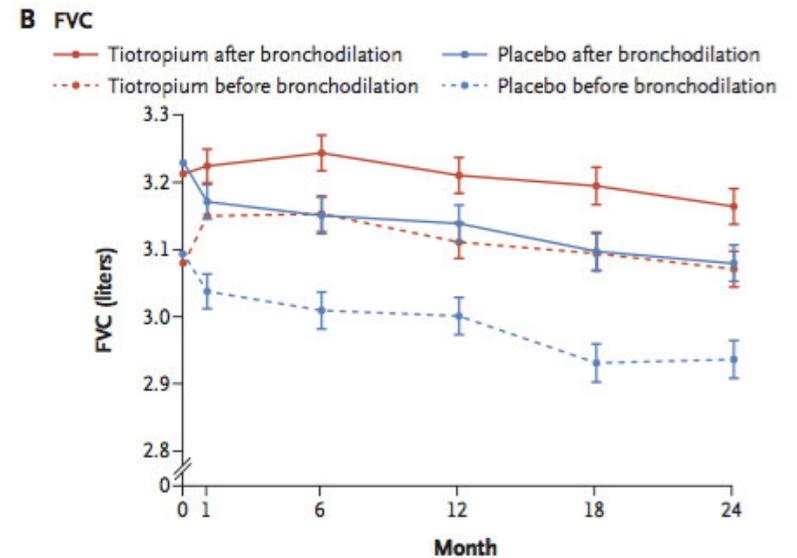
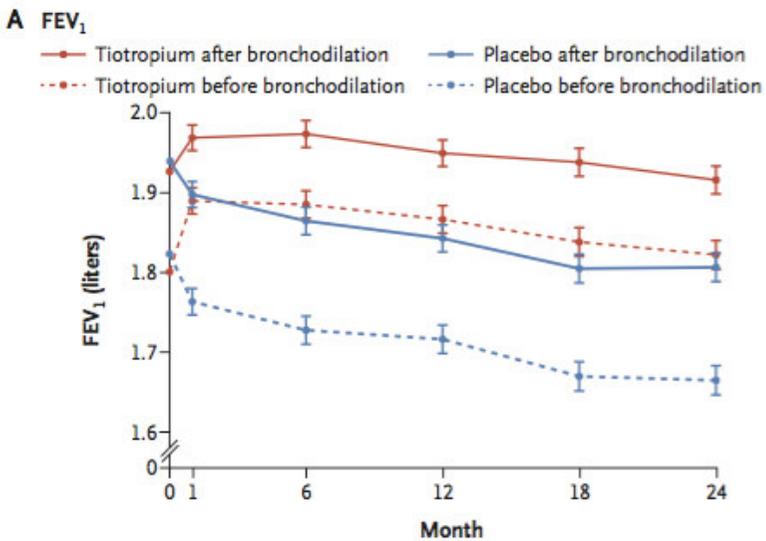
GOLD 2019

76° CONGRESSO
NAZIONALE

FIGMG®

Metis®

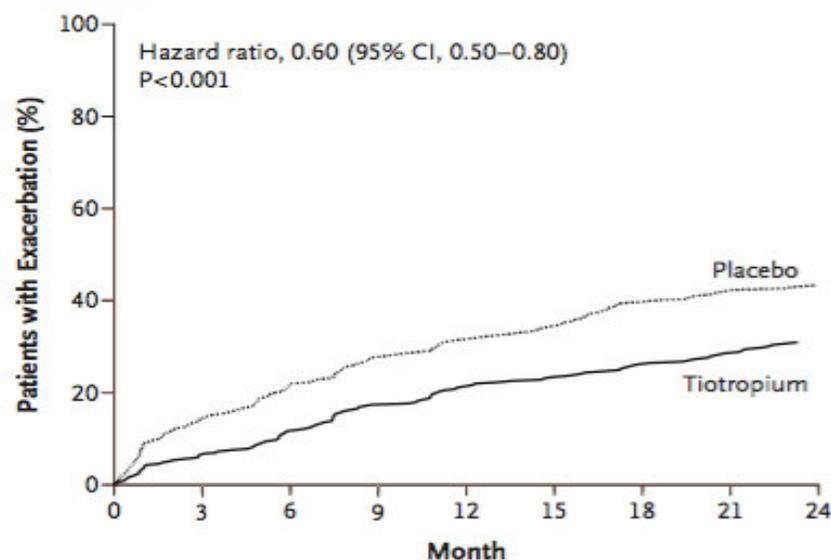
Anticolinergico nelle fasi iniziali della BPCO



Zhou Y, et al. N J Med 2017;377:923-35

Anticolinergico nelle fasi iniziali della BPCO

C COPD Exacerbation



No. at Risk

Placebo	383	314	273	244	227	211	188	178	161
Tiotropium	388	349	325	296	276	262	248	236	221

Il trattamento con anticolinergico è risultato efficace nel migliorare la funzionalità respiratoria e la qualità di vita, ed ha determinato un più basso tasso di riacutizzazioni rispetto al placebo nei Pazienti affetti da BPCO di stadio 1 o 2 GOLD.

Zhou Y, et al. N J Med 2017;377:923-35



Trattamento farmacologico Gruppo B

Nelle persone con sintomi e diagnosi di BPCO, inquadrabili nel gruppo B, è consigliato un trattamento regolare continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per via inalatoria.

LABA: Long Acting Betadrenergic Agonists

indacaterolo, formoterolo, salmeterolo, olodaterolo

LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonists

tiotropio, glicopirronio, aclidinio, umeclidinio

GOLD 2019

76° CONGRESSO
NAZIONALE

FIGMG®

Metis®



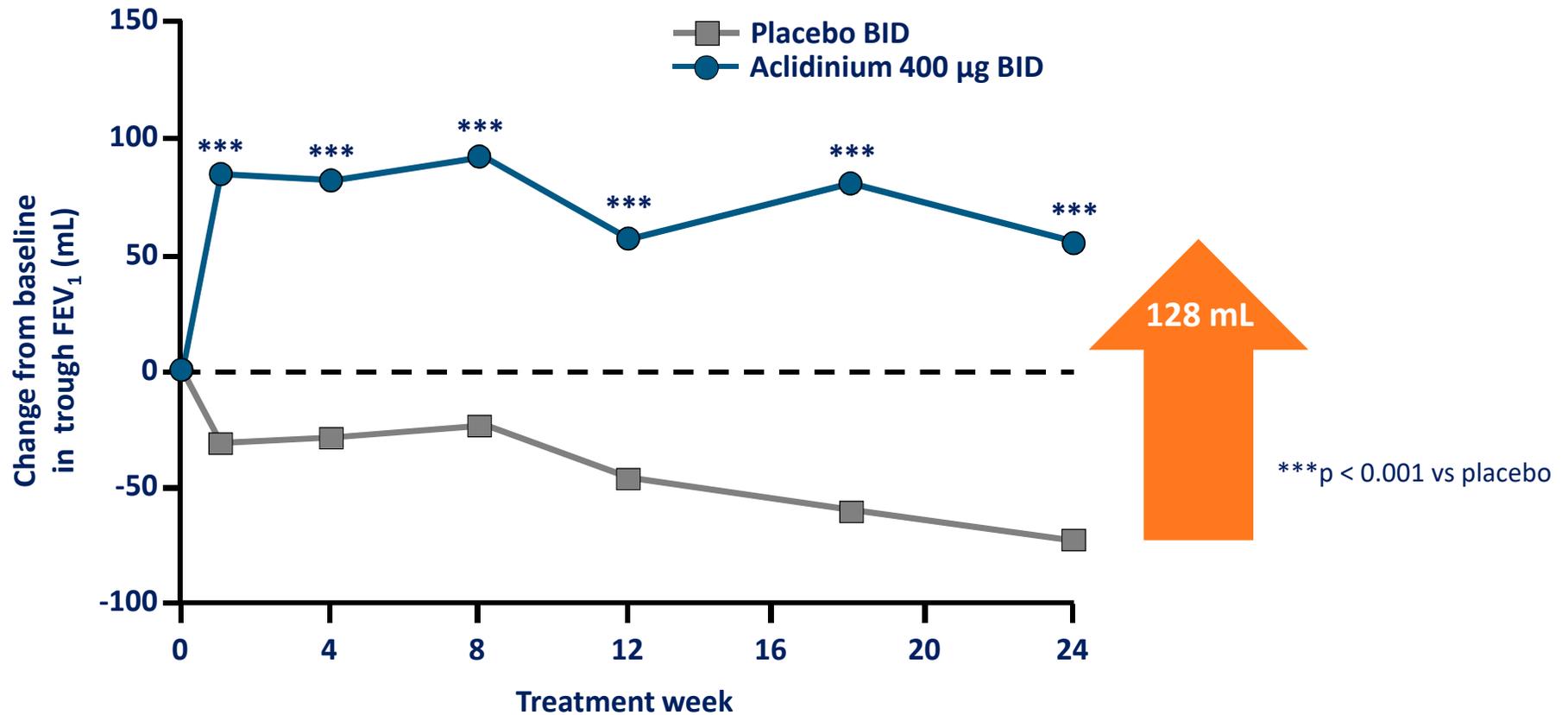
Punti chiave per l'uso dei broncodilatatori

- La via inalatoria è di prima scelta (evidenza A)
- I LABA e i LAMA sono preferibili ai broncodilatatori a breve durata d'azione nei Pazienti BPCO che presentano dispnea (evidenza A)
- I pazienti che presentano dispnea con un singolo broncodilatatore dovrebbero successivamente essere trattati con due broncodilatatori che agiscono con differente meccanismo (evidenza A)

GOLD 2019

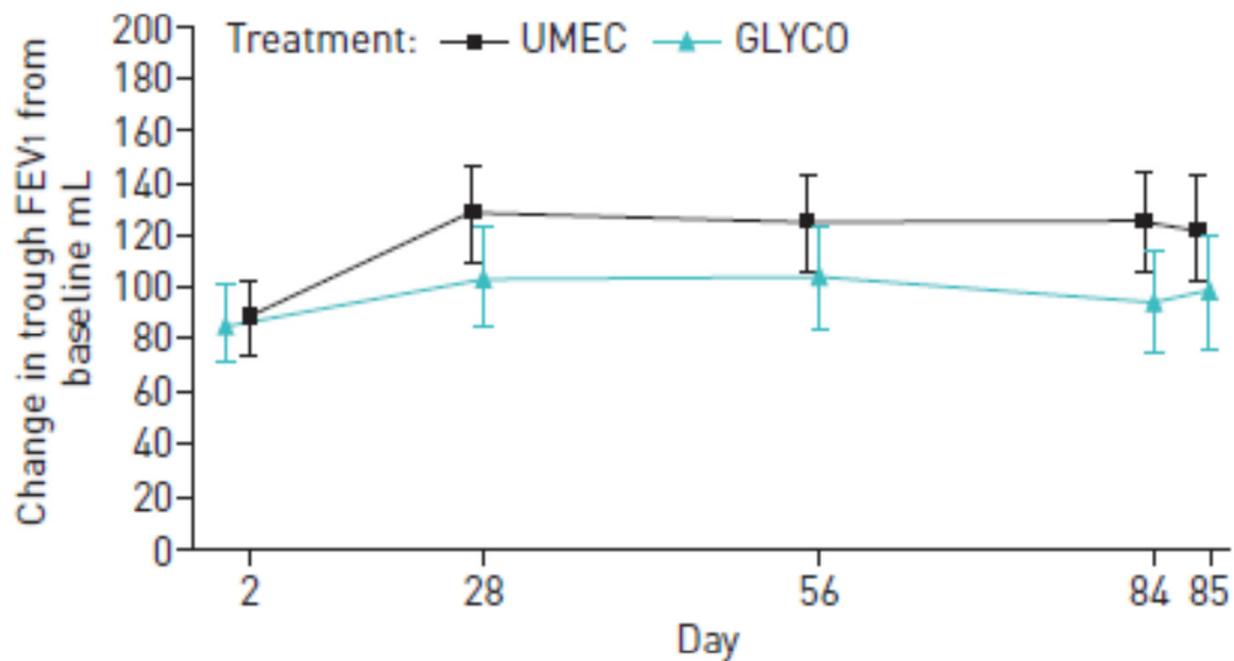


Miglioramento del FEV₁ con acilidinio



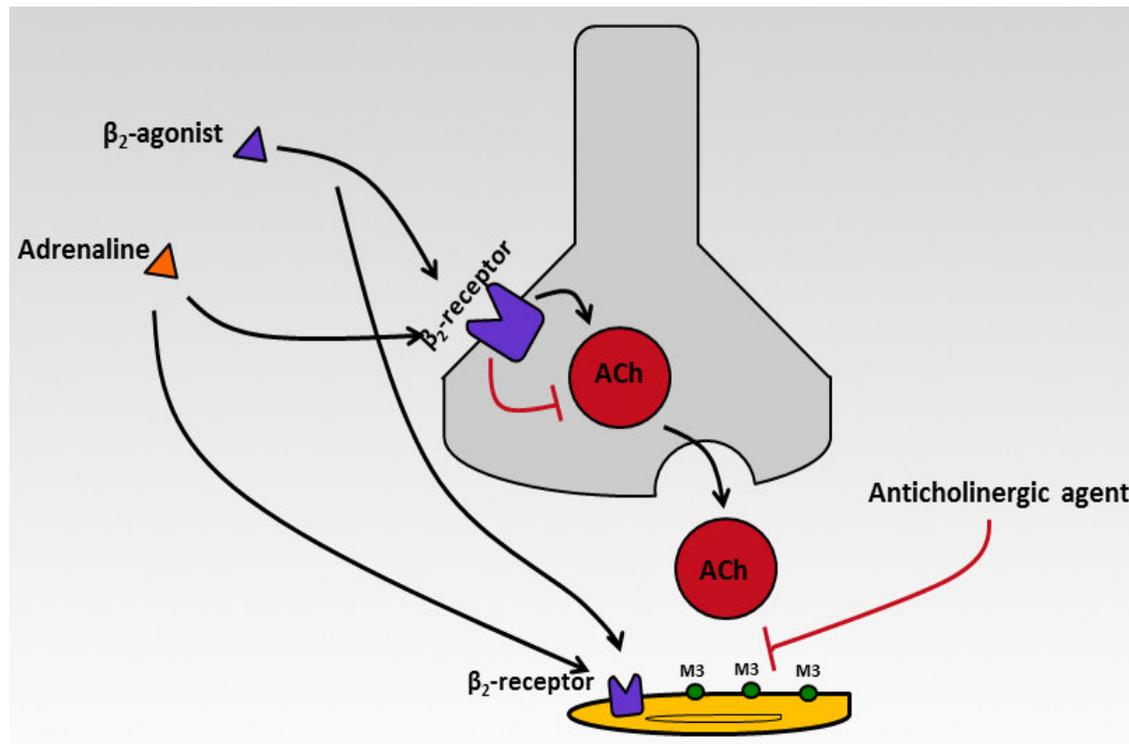
Jones et al, Eur Respir J 2012

Studio di confronto tra umeclidinio e glicopirronio in BPCO



Eur Resp J Open research 2016

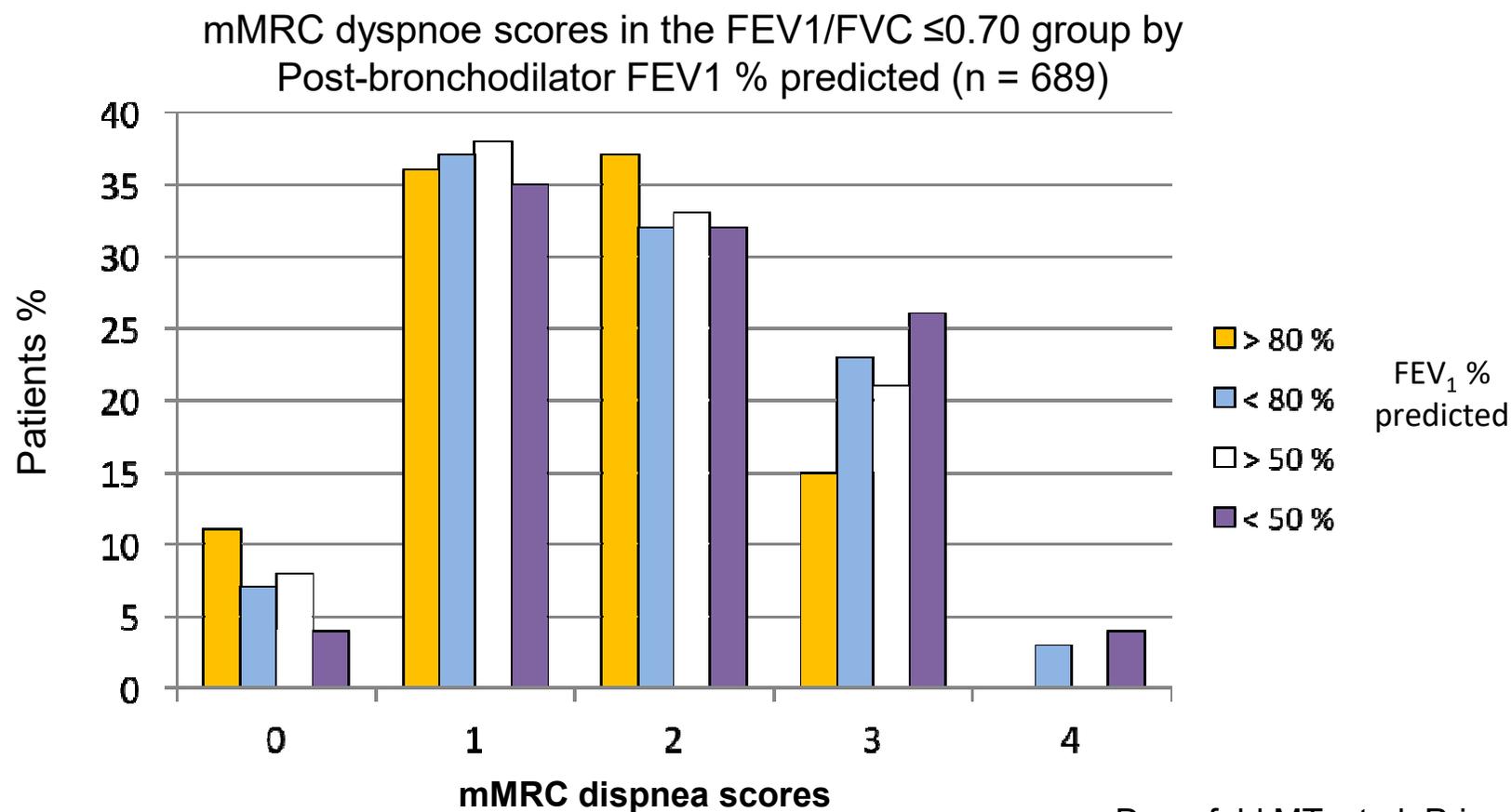
Combinazioni LABA/LAMA: interazione tra recettori e neurotrasmettitori



Le combinazioni di LABA/LAMA rilassano in modo sinergico le vie aeree umane isolate a livello dei bronchi medi e piccoli.

Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Current Opinion in Pharmacology 2018, 40:95–103

Studio in real-life: i pazienti riferiscono ancora dispnea con un broncodilatatore in monoterapia

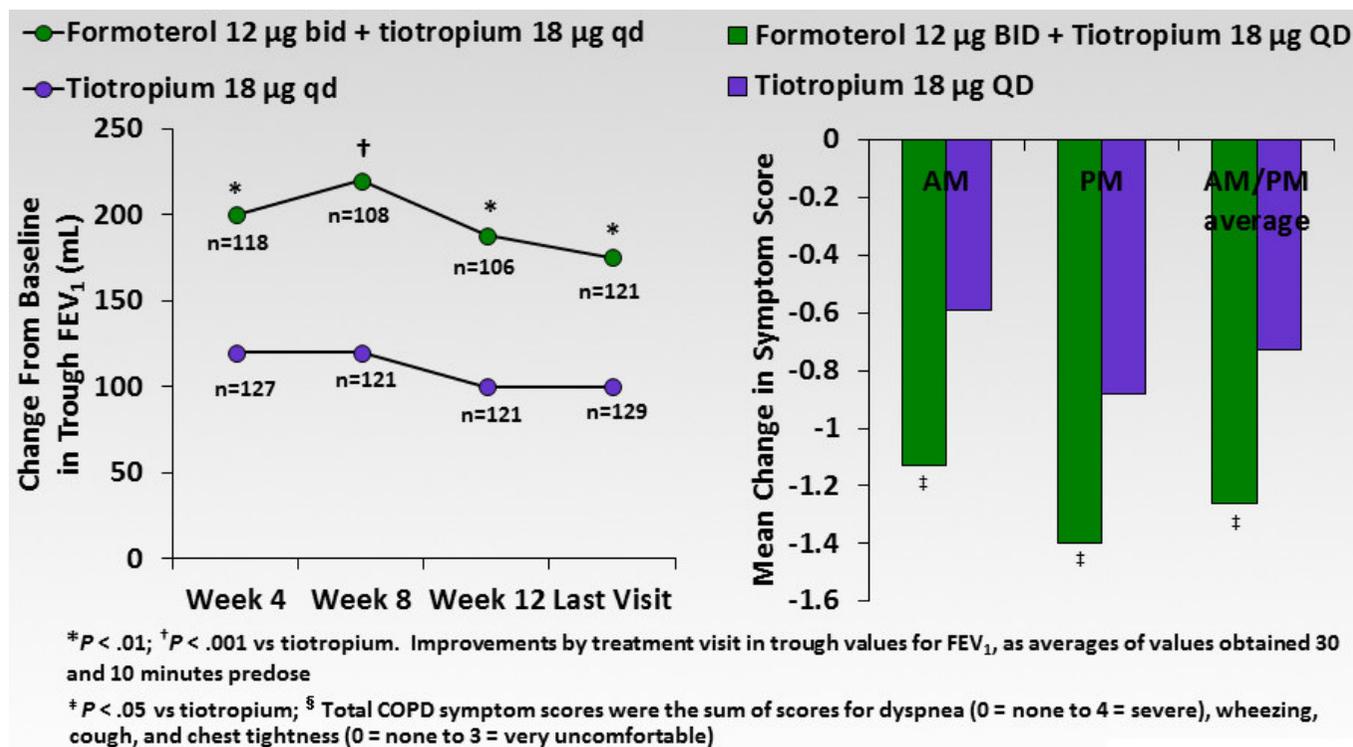


Dransfeld MT, et al. Prim care Resp J 2011



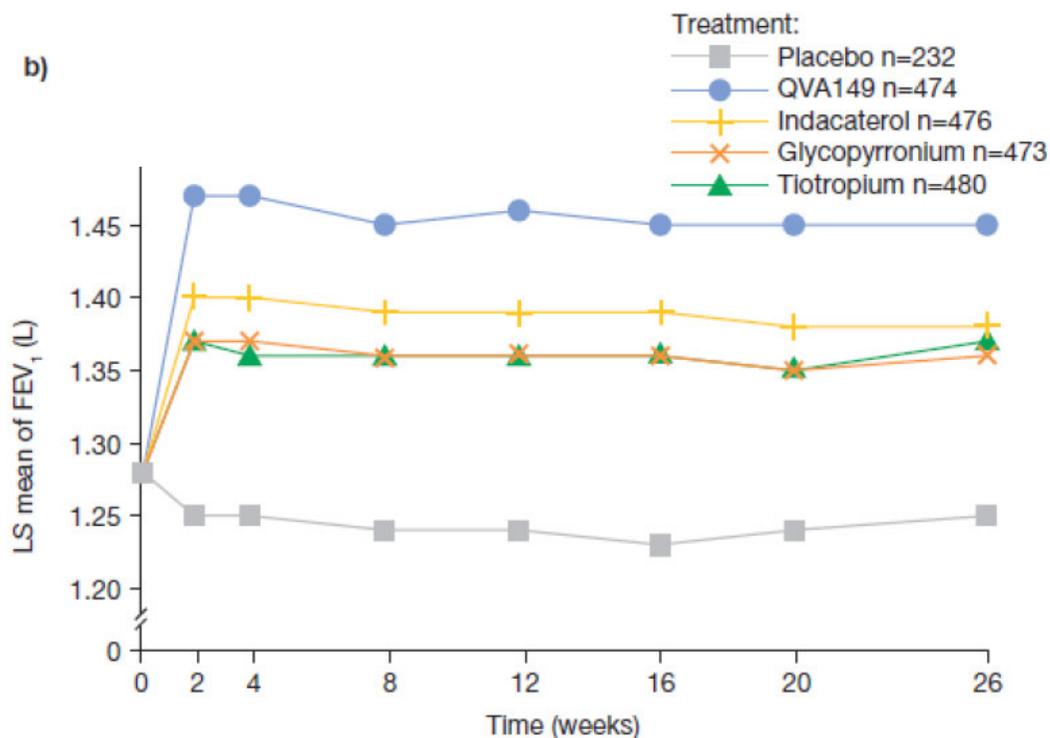
Terapia di combinazione LABA/LAMA

Le combinazioni di LABA/LAMA migliorano la funzionalità respiratoria ed i sintomi rispetto al LAMA da solo



Tashkin DP, et al COPD 2009

Indacaterolo/glicopirronio vs monoterapia

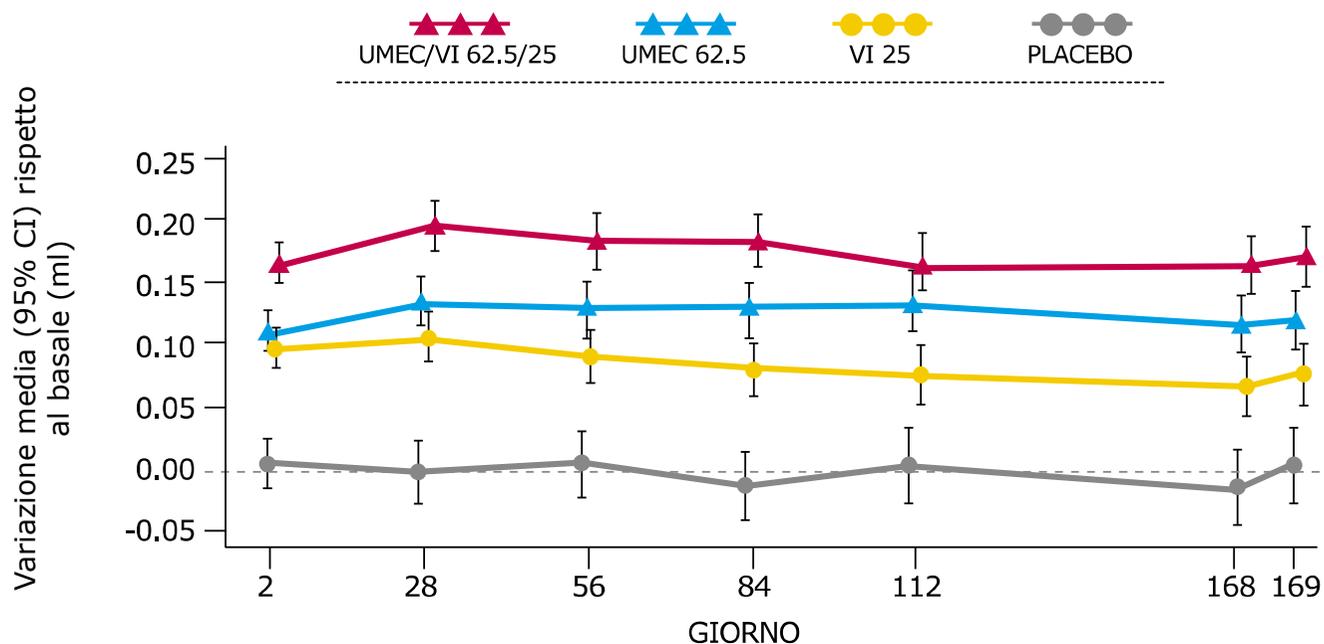


- 2/3 soggetti inclusi moderati;
- quasi 80% no riacutizzazioni
- sintomatici per entry (SGRQ >40)

QVA149 è risultato superiore ai trattamenti con un singolo broncodilatatore ed al placebo in tutti i controlli (tutti $p < 0.001$).

Bateman et al Eur Respir J. 2013

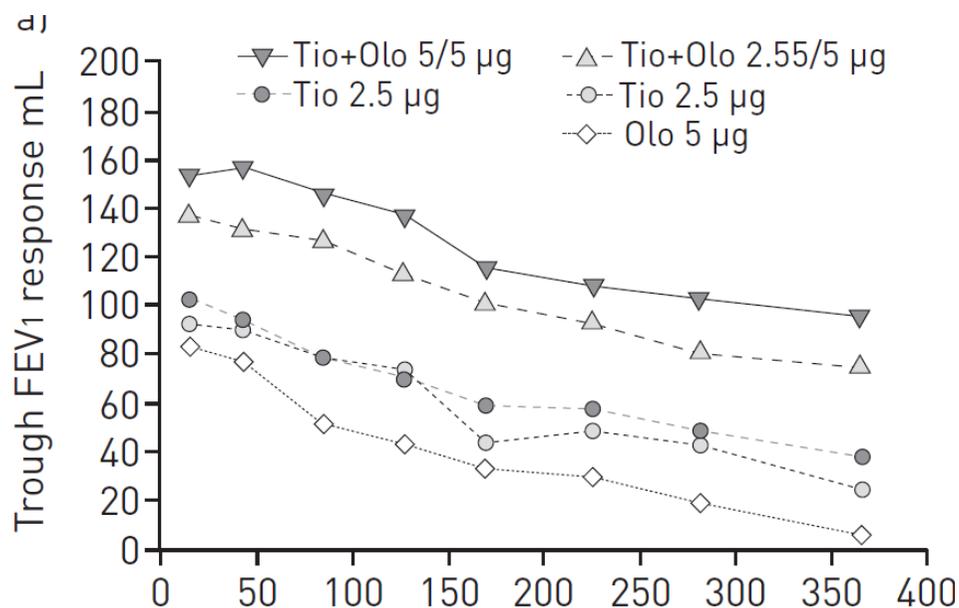
Efficacia di umeclidinio/vilanterolo nella BPCO



All active treatments produced statistically significant improvements in trough FEV₁ compared with placebo on Day 169 (0.072-0.167 L, all $p < 0.001$); increases with UMEC/VI 62.5/25 mcg were significantly greater than monotherapies (0.052-0.095 L, $p < 0.004$).

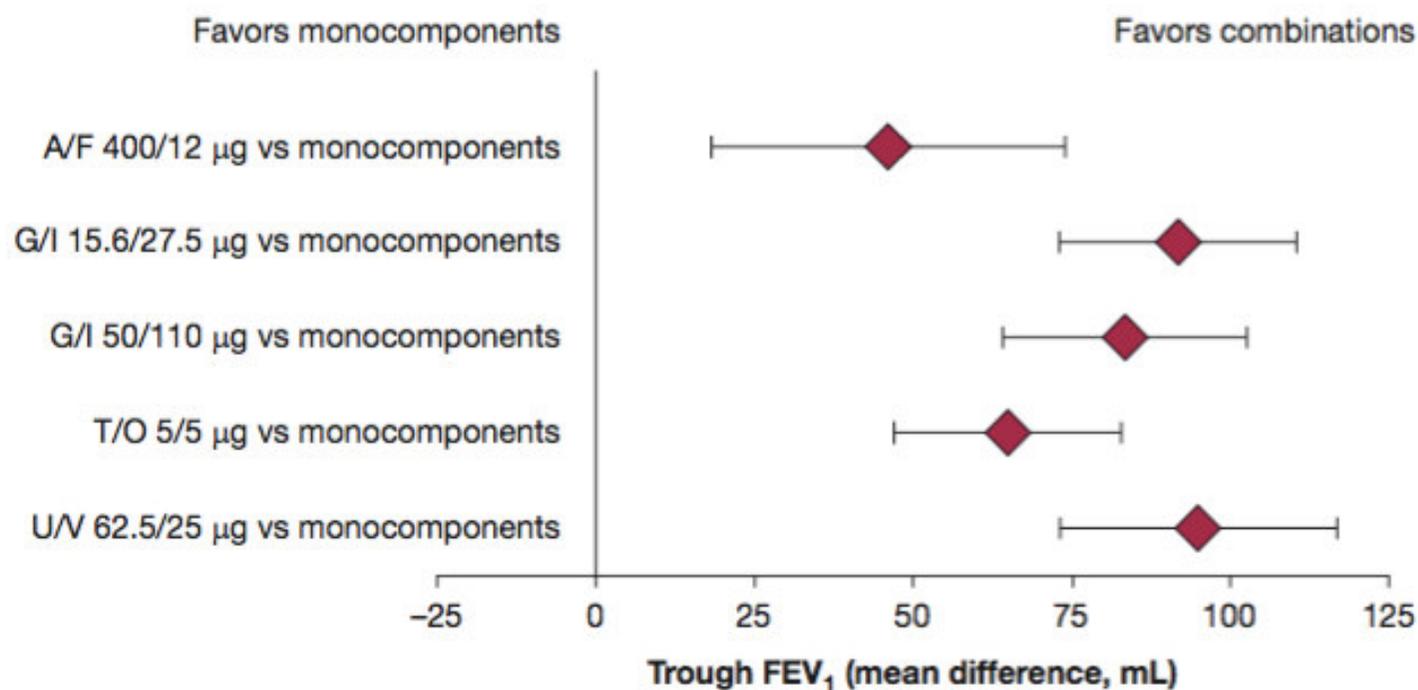
Donohue JF, et al. Respir Med 2013.

Combinazione di Tiotropio e Olodaterol versus monocomponenti in Pazienti BPCO GOLD 2 /4



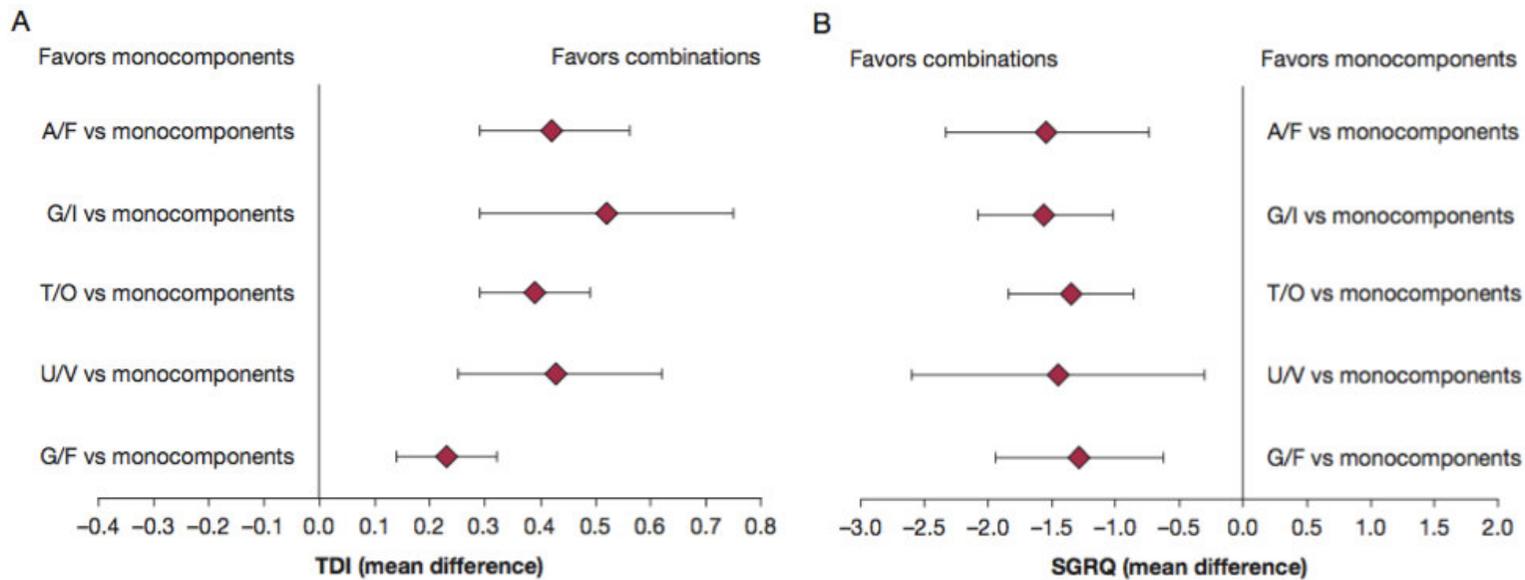
Buhl R, et al. Eur Respir J 2015 45(6):1763

Una revisione sistematica sulla doppia broncodilatazione con LAMA/LABA ha dimostrato una maggiore efficacia sul FEV₁ rispetto ai monocomponenti



Calzetta L, et al. Chest 2016

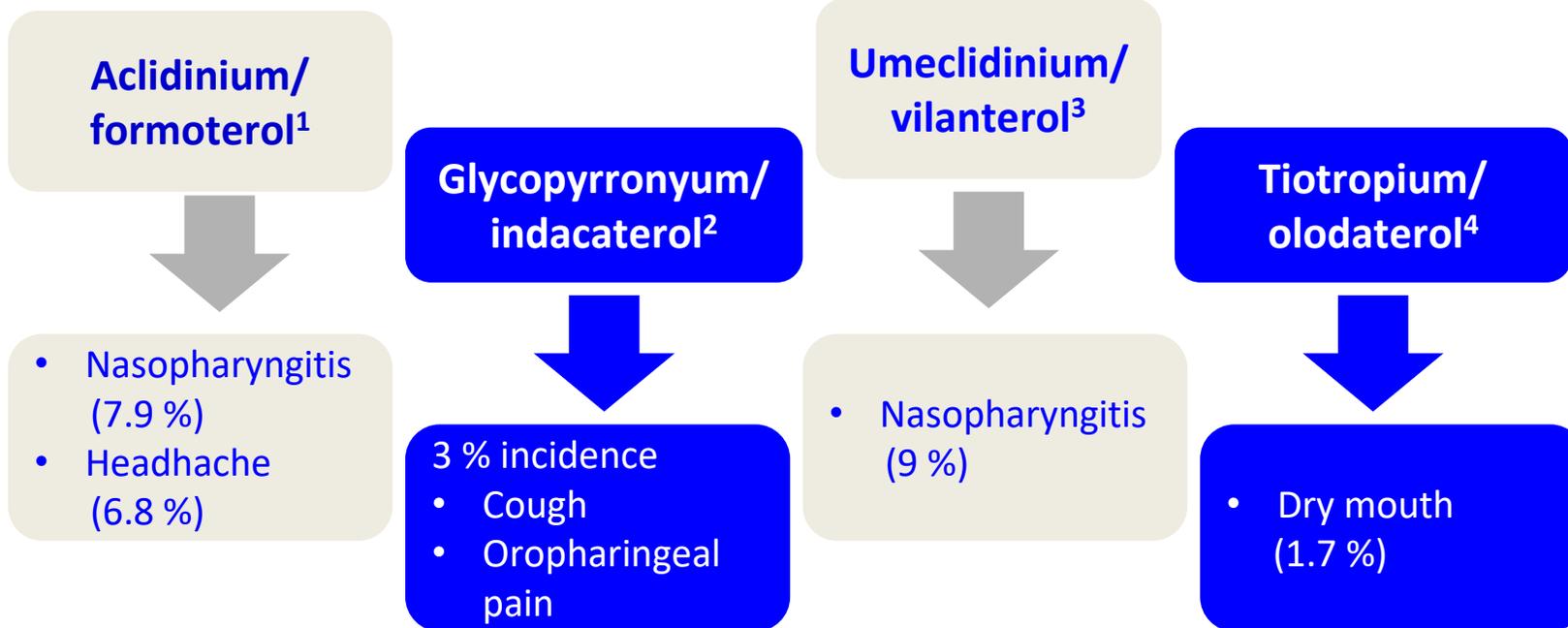
Un revisione sistematica della doppia broncodilatazione con LAMA/LABA ha dimostrato una maggiore efficacia sui sintomi rispetto ai monocomponenti



Calzetta L, et al. Chest 2016

La sicurezza e la tollerabilità delle combinazioni LABA/LAMA sono simili a quelle dei monocomponenti

Principali eventi avversi segnalati negli studi registrati



1 Duaklir Genuair Summary of Product Characteristics 2014 2) Ultibro Breezhaler Summary of Product Characteristics 2015 3) Anoro Ellipta Summary of Product Characteristics 2015 4) Spiolto Respimat Summary of Product Characteristics 2015



Gruppo C

La terapia iniziale dovrebbe essere un singolo broncodilatatore.

In due studi di confronto, il farmaco anticolinergico (LAMA) è risultato più efficace nel prevenire le riacutizzazioni.¹⁻²

Per questo si raccomanda di iniziare con un LAMA in questo Gruppo.

1. Vogelmeir C, et al. N Engl J Med 2011
2. Decramer ML, et al. The Lancet Respir Med 2013

GOLD 2019



Gruppo D

La terapia iniziale può essere un LAMA perchè è efficace su dispnea e esacerbazioni.

I Pazienti con sintomi consistenti ($CAT \geq 20$) possono essere trattati con una associazione LABA/LAMA.

In alcuni Pazienti la terapia con LABA/ICS può essere di prima scelta; questo trattamento ha la più elevate probabilità di ridurre le riacutizzazioni quando la conta eosinofila è ≥ 300 cellule/ μ l

GOLD 2019

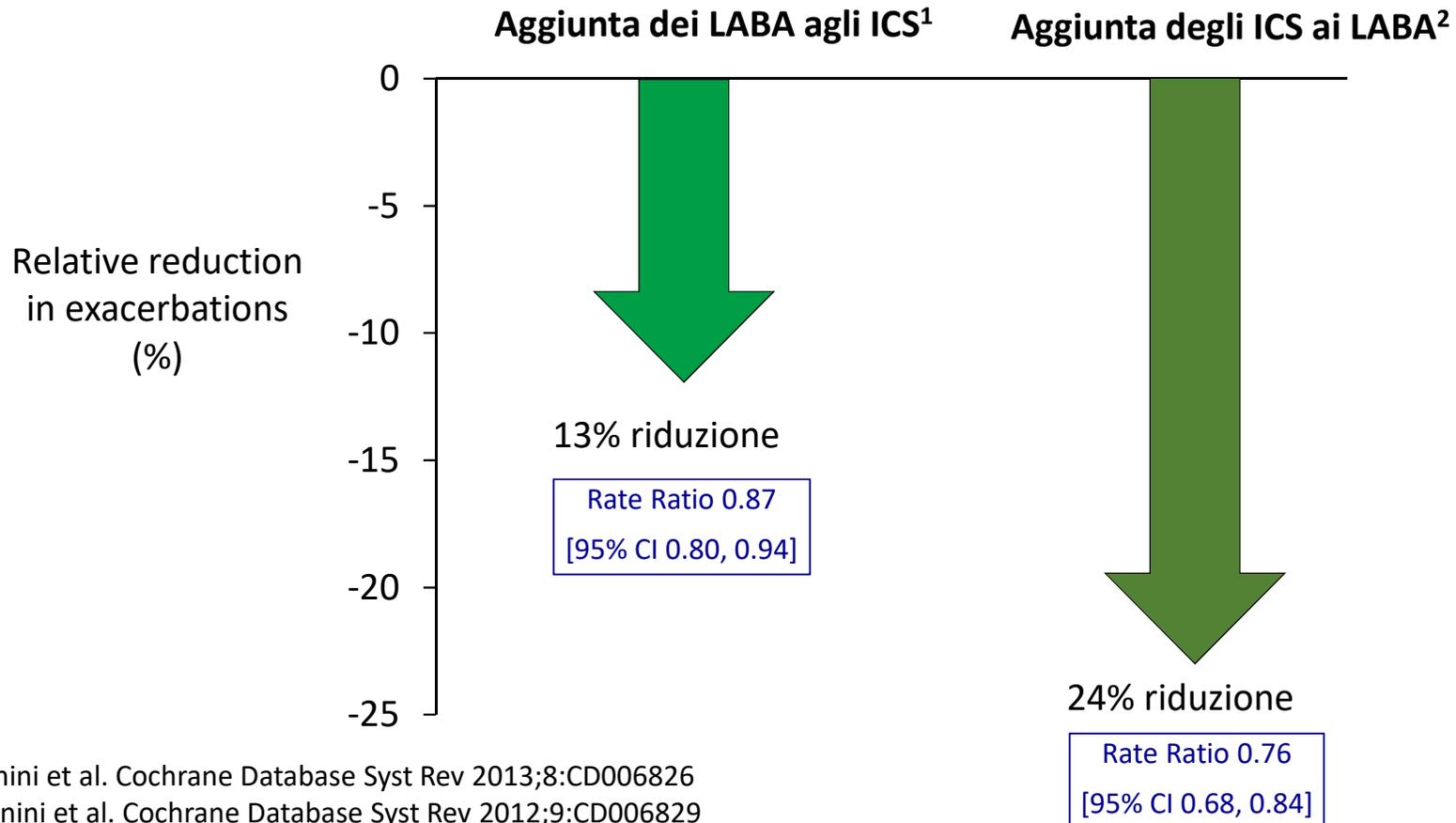


Ruolo degli corticosteroidi inalatori (ICS) nel trattamento della BPCO

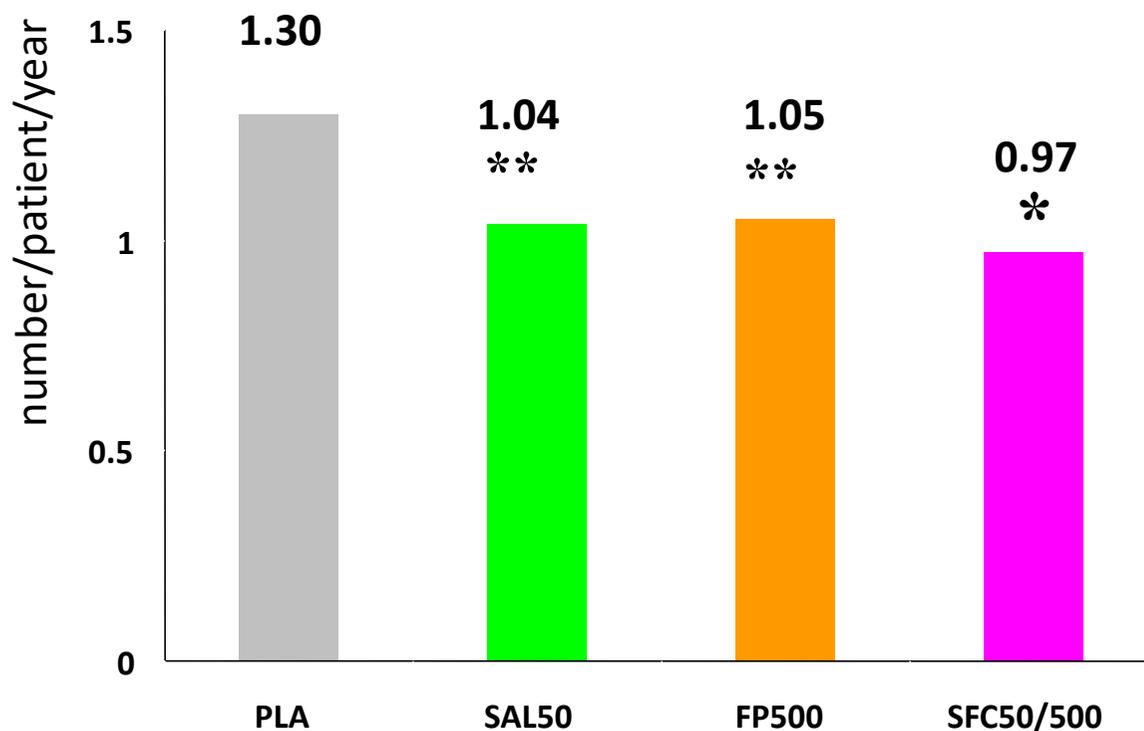
- Un ICS combinato con un LABA è più efficace dei monocomponenti nel migliorare la funzionalità polmonare e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni nei Pazienti con BPCO da moderata a severa (evidenza A)
- Una tripla terapia con ICS/LAMA/LABA migliora la funzionalità respiratoria, i sintomi, lo stato di salute e riduce le riacutizzazioni confrontata con ICS/LABA, LABA/LAMA o LAMA in monoterapia (evidenza A)
- Un trattamento regolare con ICS aumenta il rischio di polmoniti, specialmente in coloro con una malattia severa (evidenza A)

GOLD 2019

Importanza degli ICS nella riduzione delle riacutizzazioni : meta-analisi dei trials ICS/LABA trials



Nello studio TRISTAN, la combinazione Salmeterolo/Fluticasone ha ridotto il numero delle riacutizzazioni severe

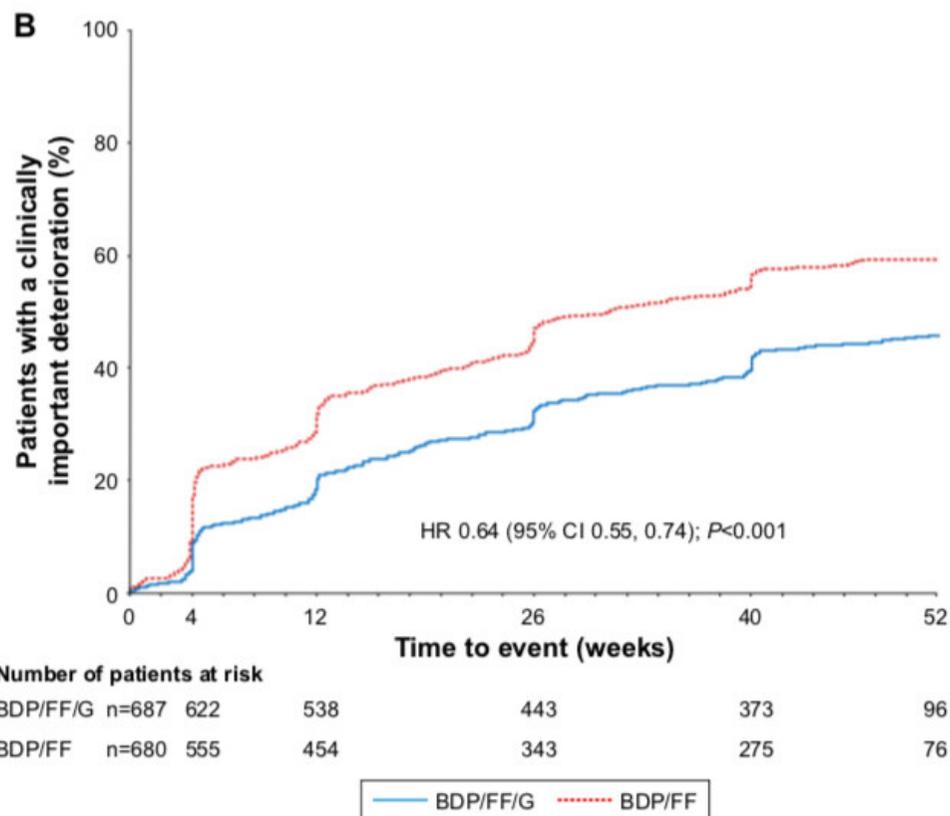


SAL = Salmeterolo
FP = Fluticasone Propionato
SFC = Salmeterolo/Fluticasone

* $p < 0.001$ vs PLA ** $p = 0.003$ vs PLA

Calverly et al, Lancet 2003

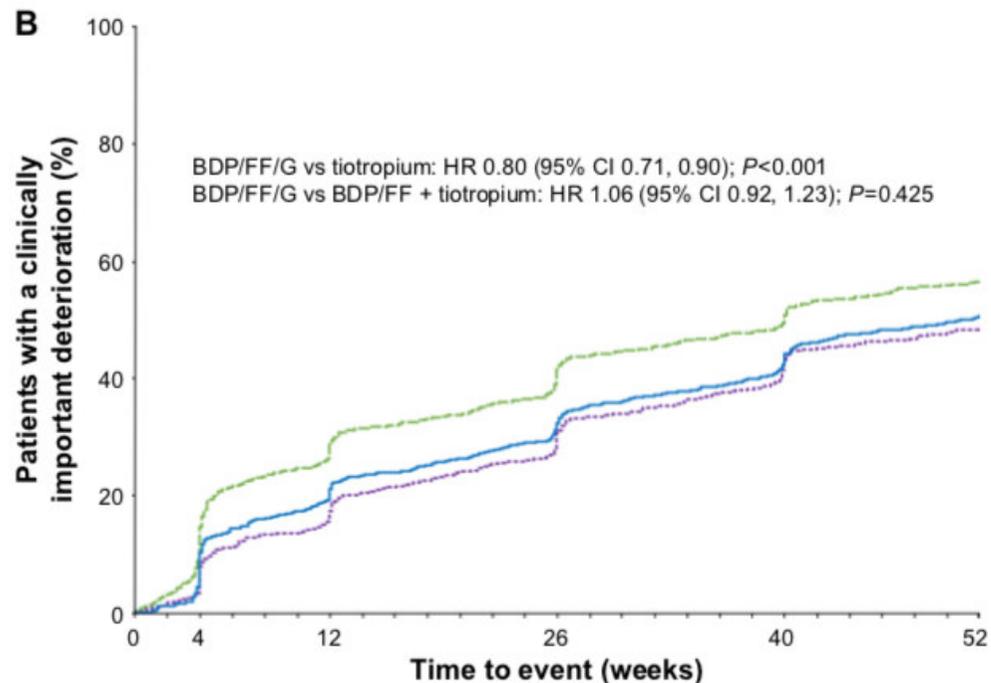
Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA



Time to first CID was based on the first occurrence of any of the following: decrease of 100 ml from baseline in FeV1; increase of 4 units from baseline in SGRQ total score; occurrence of a moderate/severe exacerbation; or death. Time to sustained CID was defined as: a CID in FEV1 and/or SGrQ total score maintained at all subsequent visits, occurrence of a moderate/severe exacerbation, or death.

Abbreviations: CID, clinically important deterioration; BDP, beclometasone dipropionate; FF, formoterol fumarate; G, glycopyrronium; TDI, Transition Dyspnea Index; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

International Journal of COPD 2019:14 531–540



Number of patients at risk

BDP/FF/G	n=1,077	954	827	701	573	144
Tiotropium	n=1,074	901	729	587	488	134
BDP/FF + tio	n=538	493	439	361	292	87

— BDP/FF/G - - - Tiotropium ···· BDP/FF + tiotropium



Uso dei biomarcatori nella BPCO

L'uso della conta eosinofila per predire l'effetto degli ICS dovrebbe essere combinato con la valutazione clinica del rischio di esacerbazioni, in particolare la storia clinica di precedenti riacutizzazioni.¹⁻²

1. Bafadhel M, et al. The Lancet Resp Med 2018
2. Siddiqui SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015

Extra fine beclomethasone/formoterol is more effective on exacerbations in eosinophilic COPD

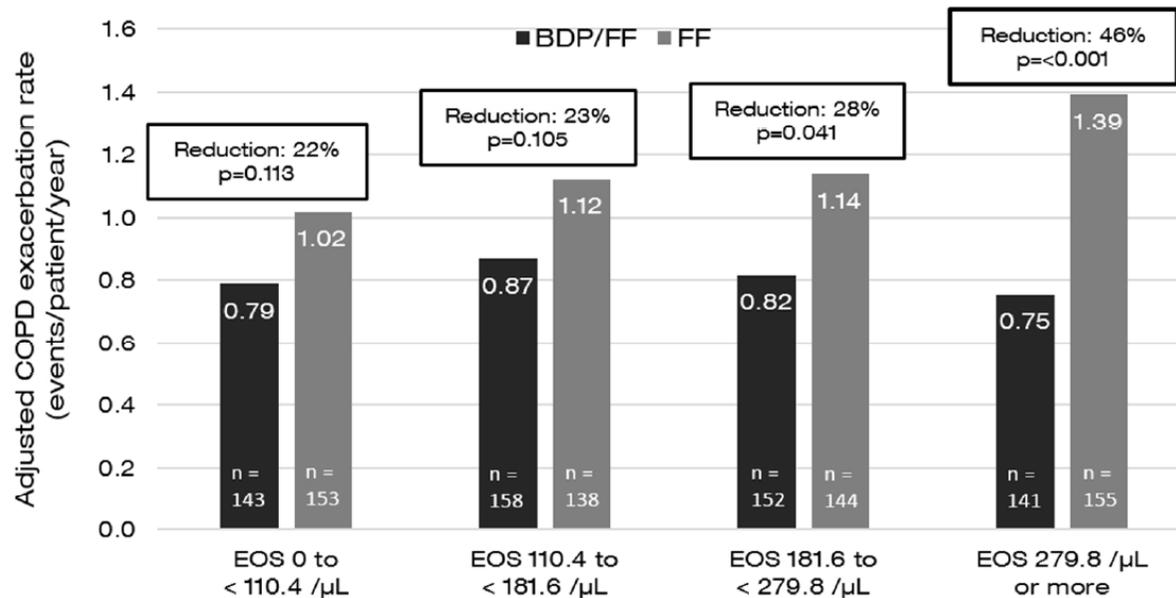


Figure 1a: Adjusted COPD exacerbation rate (events/patient/year) with BDP/FF (black) and FF (grey) stratified by baseline blood eosinophil quartile.

Siddiqui SH et al. AJRCCM 2015

Nuove prospettive: triplice terapia in un unico inalatore

Triple Therapy in COPD

Current Respiratory Medicine Reviews, 2019, Vol. 15, No. 1 3

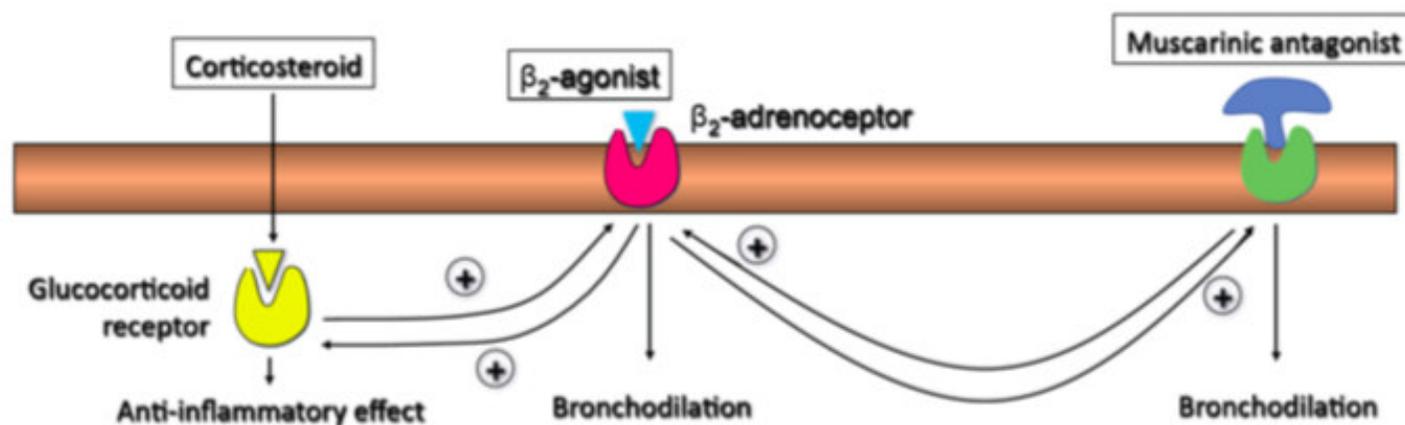


Fig. (1). Possible synergic mechanisms of inhaled corticosteroid, β_2 -agonists and antimuscarinic agents.

Micheletto C. Triple therapy in COPD. Current Respiratory Medicine Reviews, 2019, 15, 1-10



Table 1. Design of the beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopirronium bronide (BDP/FF/GB) single inhaler triple study.

Study	Run-in 2 Weeks	Treatments One Year	Exacerbation Reduction
TRILOGY N=1368	BDP/FF	BDP/FF/GLY BDP/FF	23 %
TRINITY N=2691	Tiotropium	BDP/FF/GLY Tiotropium Open Triple	20 % No difference
TRIBUTE N=1532	Ind/Gly	BDP/FF/GLY Ind/Gly	15%

Micheletto C. Triple therapy in COPD. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2019, 15, 1-10



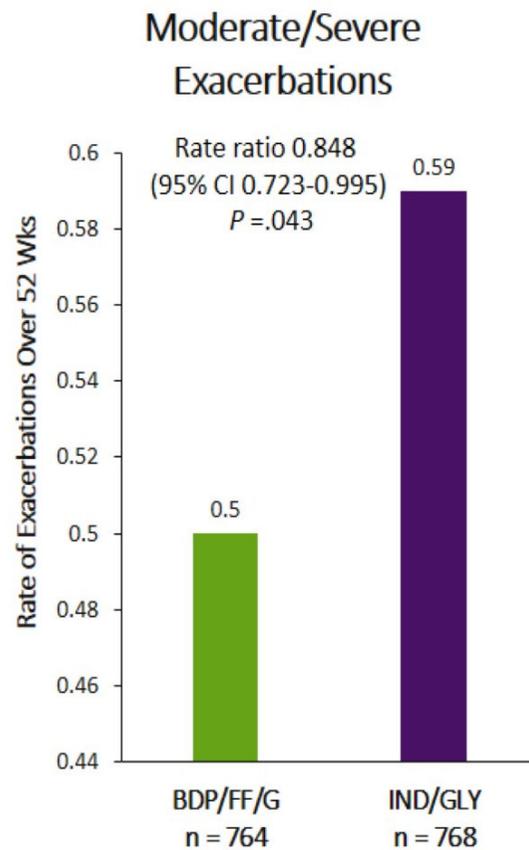
Table 2. Key inclusion criteria of TRILOGY⁴¹, TRINITY⁴² and TRIBUTE⁴³ studies.

- Age \geq 40 years
- Diagnosis of COPD at least 12 months before screening
- Current smokers or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack-years
- A post-bronchodilator FEV₁ <50% of the predicted normal value and a post-bronchodilator FEV₁/FVC < 0.7, within 30 min after four puffs (4 \times 100 μ g) of salbutamol pMDI
- A documented history of at least one exacerbation in the 12 months preceding screening
- Patients under double therapy for at least 2 months prior to screening with either:
ICS + LABA
ICS + LAMA
LABA + LAMA
LAMA
- CAT score \geq 10
- BDI focal score \leq 10^a

Note: ^aIn TRILOGY only. **Abbreviations:** BDI, baseline dyspnea index; CAT, COPD assessment test; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta₂ agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; pMDI, pressurized metered dose inhaler.

Micheletto C. Triple therapy in COPD. Current Respiratory Medicine Reviews, 2019, 15, 1-10

Tripla terapia: effetto sulle riacutizzazioni



Papi A, et al. Lancet 2018

Frequenti riacutizzatori: post-hoc analisi TRILOGY e TRINITY

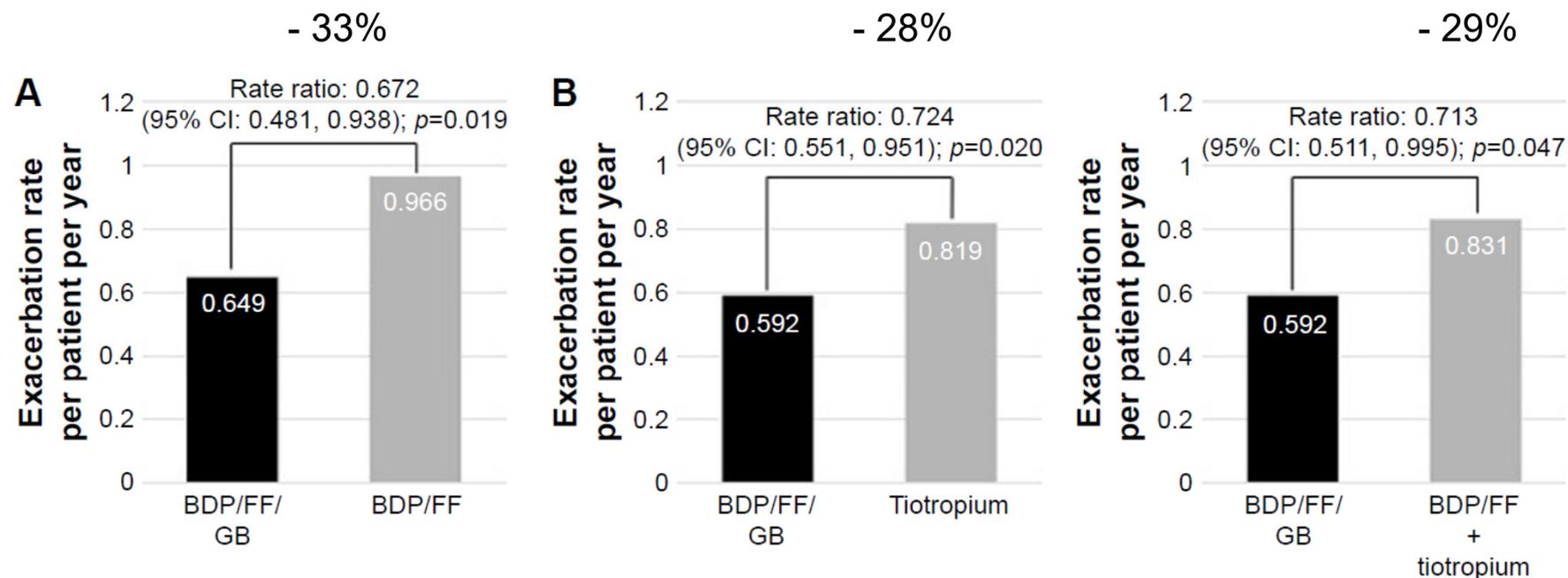


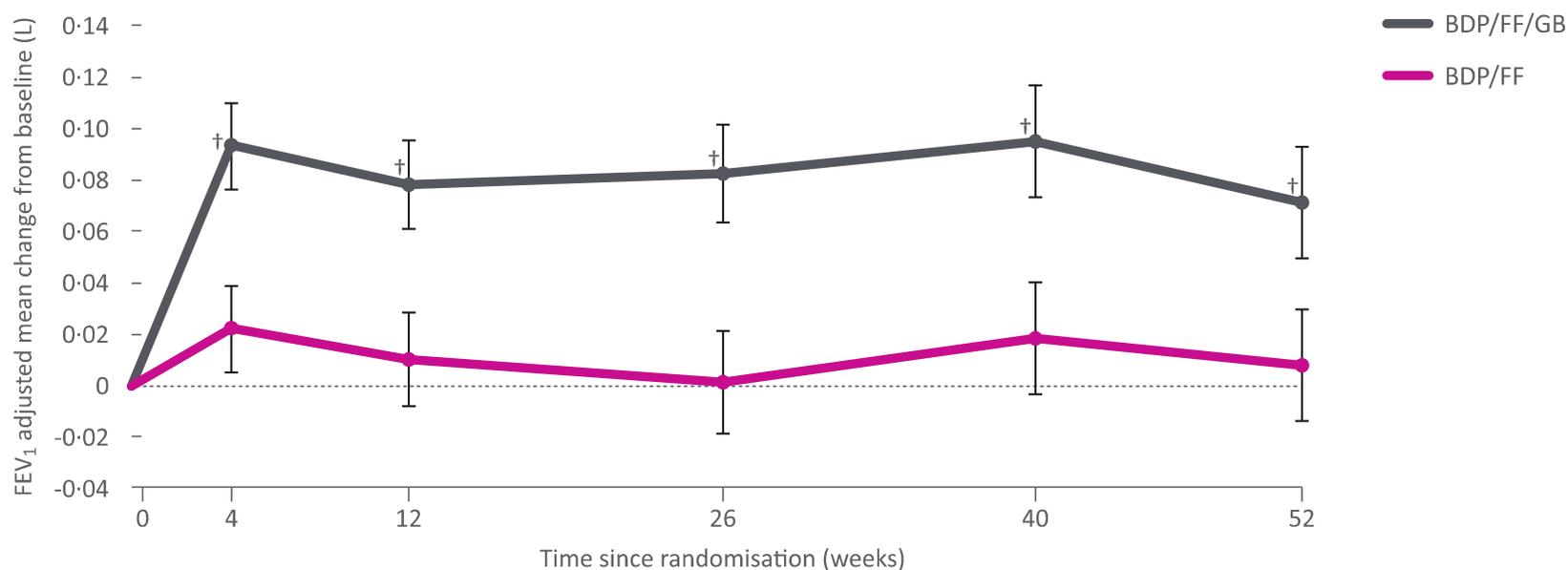
Figure 2 Moderate/severe exacerbation rate in COPD patients with two or more moderate/severe exacerbations in the year before study entry.

Note: TRILOGY²⁴ (A) and TRINITY²⁵ (B) studies – ITT population.

Abbreviations: BDP, beclomethasone dipropionate; FF, formoterol fumarate; GB, glycopyrronium bromide; ITT, intention-to-treat.

Singh D International Journal of COPD 2017;12 2917–2928

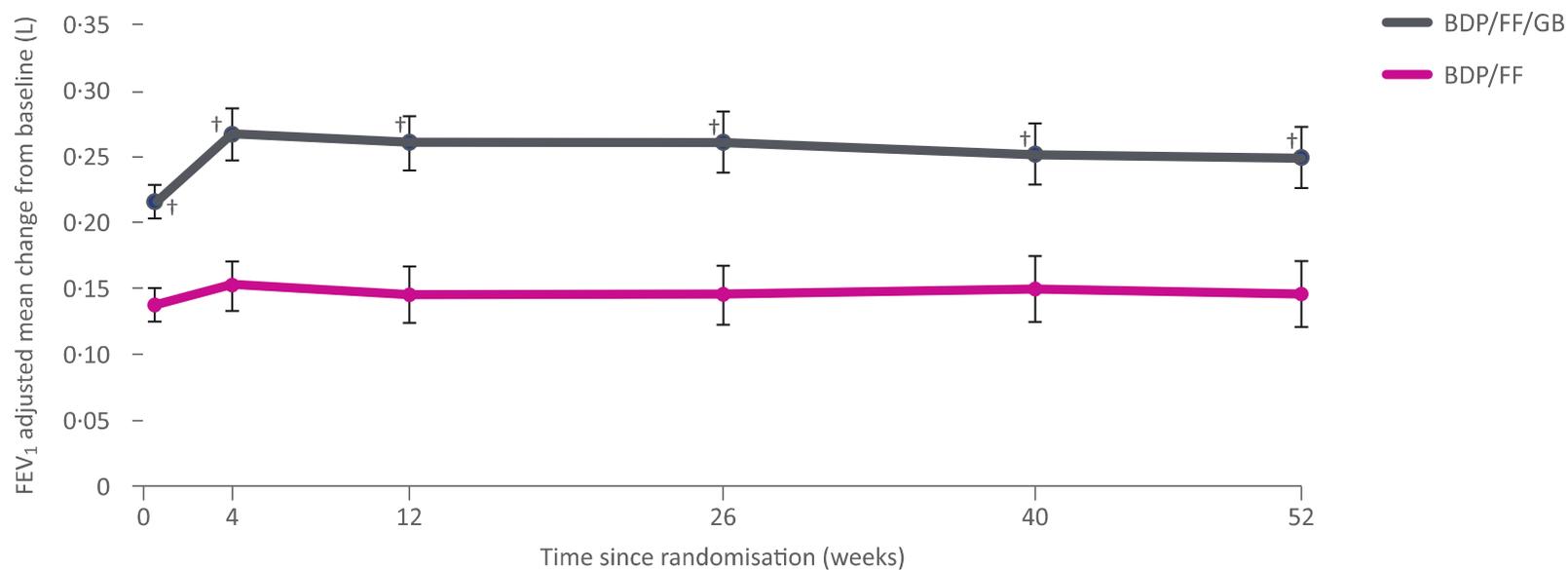
Superiorità di BDP/FF/GB vs BDP/FF (81 ml alla settimana 26)



† $p < 0.001$ for the difference between BDP/FF/GB and BDP/FF

Singh et al. Lancet 2016; 388: 963–73

Superiorità di BDP/FF/GB vs BDP/FF (117 ml alla settimana 26)



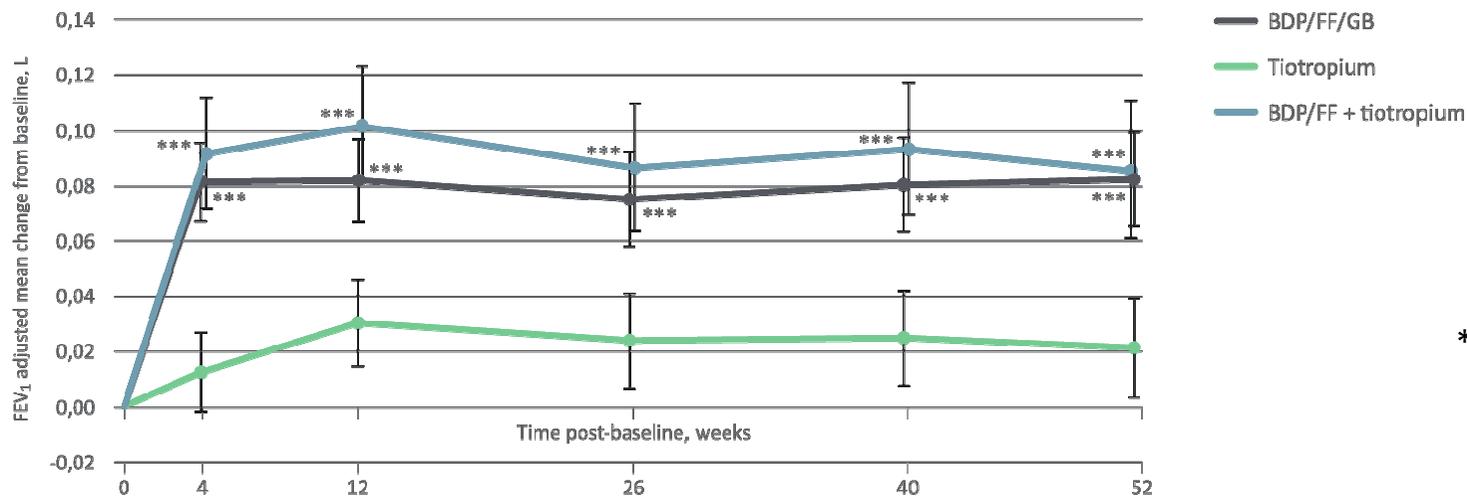
†p<0.001 for the difference between BDP/FF/GB and BDP/FF

Singh et al. Lancet 2016; 388: 963–73



BDP/FF/GB superiore a Tiotropio: differenza media corretta 0,061 L a 52 settimane

Non inferiore alla tripla estemporanea: differenza media corretta -0,003 L a 52 settimane (p=0,852)



***p<0,001 vs Tiotropio

*Significant differences vs Tiotropium

BDP/FF/GB	n=1077	1067	1047	1027	998	985
Tiotropium	n=1074	1052	1019	977	944	921
BDP/FF/GB + tiotropium	n=538	536	526	510	502	495

Vestbo, et al. The Lancet 2017



Considerazioni Finali (2)

- BDP/FF/GB si è dimostrato non inferiore ad una tripla terapia estemporanea che richiede però almeno due dispositivi differenti e, in molti casi, diversi regimi di somministrazione.
- Il profilo di sicurezza è risultato paragonabile alle terapie di confronto nei rispettivi studi, con una percentuale di polmoniti in un anno, inferiore a quelle riportate in numerosi altri studi randomizzati per gli ICS/LABA e per i LABA/LAMA

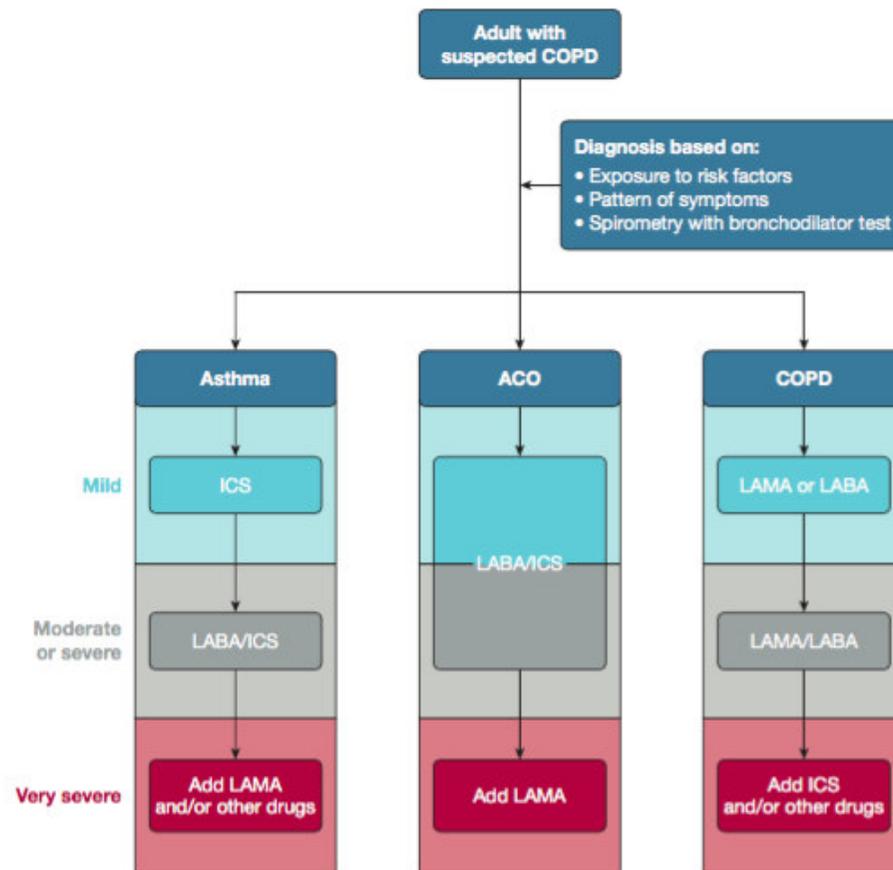


Figure 1 – Differential diagnosis and first-line therapies for COPD. ACO = asthma-COPD overlap; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting β_2 -agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist.

Antonio Anzueto, Marc Miravittles. Chest 2018



Conclusioni

- I broncodilatatori possono essere utili anche nelle fasi iniziali della malattia
- Le terapie di combinazione LABA/LAMA migliorano la broncodilatazione, confrontate con i monocomponenti ed il placebo.
- Gli effetti positivi delle terapie di combinazione LABA/LAMA sono osservati immediatamente nel post-dose
- Il profilo di sicurezza e tollerabilità della duplice terapia LABA/LAMA è confrontabile a quello delle monoterapie.
- Gli steroidi inalatori in associazione possono avere un ruolo nei frequenti riacutizzatori.



Grazie per l'attenzione