

Guidelines

www.goldcopd.org

Boj proti CHOPN

- CHOPN je špatně léčená nemoc

Stádium I: Lehké $FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 \geq 80\% NH$	Stádium II: Středně těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\% NH$	Stádium III: Těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\% NH$	Stádium IV: Velmi těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < 30\% NH$ nebo $FEV_1 < 50\% NH$ CHB
---	---	--	---

Aktivní redukce rizikových faktorů; protichřipkové vakcinace;
 Přidání SBD podle potřeby

Přidání pravidelné léčby: jedné nebo více LABD (je-li třeba);
 Přidání rehabilitace

Přidání ICS – pokud jsou časté exacerbace;
 Přidání roflumilastu – pokud jsou časté exacerbace a fenotyp CHB

• Přidání DDOT je-li CHB;
 • Zvažení chirurgické léčby

GOLD guidelines, www.goldcopd.org

Bruselský boj s kouřením je směšný, řekl Klaus a otevřel továrnu na cigarety

12.10.2010 15:48 - Jak informoval Euroserver.com Evropská komise chystá na příští rok celoplošný zákaz kouření na veřejných místech po celé Evropě a u nás. Málo by to být závažné pro všechny, ale vzhledem k tomu, že v ČR je kouření stále velmi rozšířené, je třeba se zaměřit na další opatření. Parlamentní ústředí požádá o realizaci občanských svobod různých politických směrů.

Kouření prospívá státní kase, shodují se Heger a Kalousek

14.8.2011 20:35 - Kouřáci nejsou ztrátou kasy podle ministra zdravotnictví. Léčba přispívá asi 60 miliard korun ročně, kde jejich nemocí následně plyne jen šest mil. "Za léčení nemocí kouřáků se ročně spotřebuje veřejného zdravotního pojištění asi šest miliard státního rozpočtu z té částky, za kterou se asi 60...

Guidelines vs REALITA

Farmakologické studie vs realita

INCLUSION CRITERIA ?

EXCLUSION CRITERIA ?

STUDY PATIENT = REAL PATIENT ?

STATISTIKA POMÁHÁ ?



Guidelines vs REALITA



Realita chování lékařů dle UPLIFT

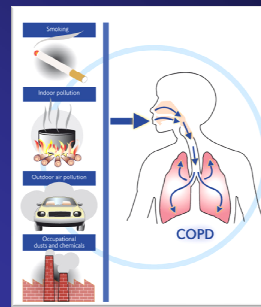
■ Tiotropium (n = 2986) ■ Control (n = 3006)

- UPLIFT – 60% IKS+LABA a 40% IKS
- léčba je neadekvátní tíži nemoci
 - pacienti často nemají LAMA / LABA
 - časná stádia mají iracionálně IKS
- marketing výrobců IKS+LABA je kvalitní
- GUIDELINES = úspora 200-300 €/rok/pac.



- **kouření cigaret je zodpovědné za 85% případů CHOPN¹**

- celosvětově celkem 1.2 mld lidí je exponováno rizikům z kouření²
- asi u 50% kuřáků může dojít ke vzniku CHOPN³
- genetické faktory tedy modifikují individuální rizika vzniku CHOPN



1. Yawn and Keenan, COPD 2007, 2. Guindon and Boisclair 2003, 3. Lundback et al. Respir Med 2003

Hlavní cíle léčby CHOPN dle GOLD

Odstranění příznaků

Zlepšení tolerance námahy

Zlepšení zdravotního stavu

Zlepšení současné kontroly

Prevence a léčba exacerbací

Prevence progresu nemoci

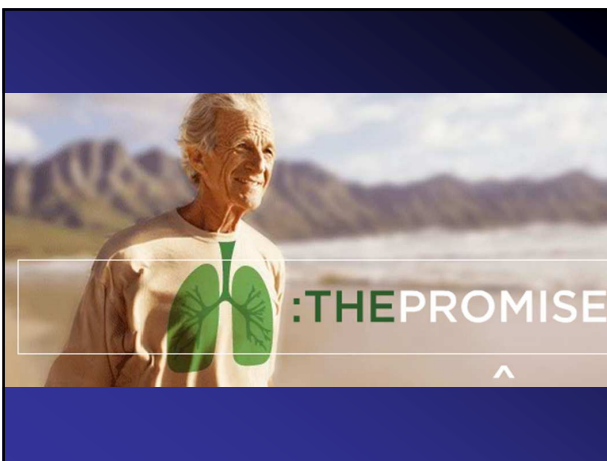
Prevence a léčba komplikací

Redukce mortality

Redukce budoucího rizika



Adapted from the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.



Farmakologická léčba by měla být stupňovitá, aditivní, respektující progresi CHOPN


Stádium I: Lehké $FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 \geq 80\% \text{ NH}$	Stádium II: Středně těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\% \text{ NH}$	Stádium III: Těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\% \text{ NH}$	Stádium IV: Velmi těžké $FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < 30\% \text{ NH}$ nebo $FEV_1 < 50\% \text{ NH}$ CHRI
---	---	--	--

Aktivní redukce rizikových faktorů; protichřipková vakcinace - Přidání SBD podle potřeby

Přidání pravidelné léčby jedné nebo více LABD (je-li třeba); Přidání rehabilitace

Přidání IKS – pokud jsou časté exacerbace
Přidání roflumilastu - pokud jsou časté exacerbace a fenotyp CHB

- je-li CHRI zvaženi chirurgických intervencí



Mantra FEV1

LLN ?
BODE ?

From the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GINO) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.





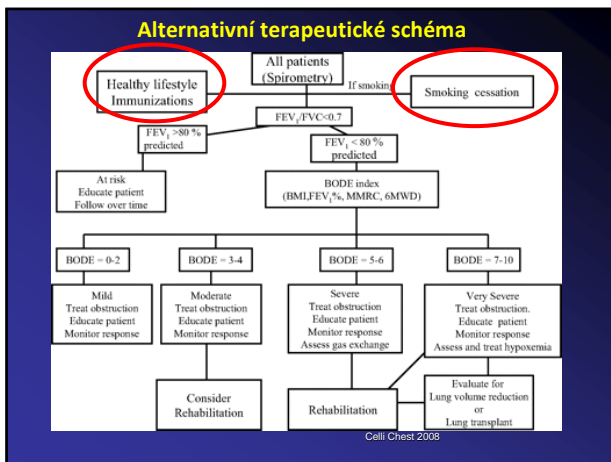

Lung With Emphysema

Expanded, enlarged air sacs



Lung With Chronic Bronchitis

Swollen, inflamed airways




Kdo má přesvědčivější data ? Jak se v tom vlastně vyznat ?









ACP Clinical Practice
American College of Physicians
GUIDELINES

CLINICAL GUIDELINE


Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Timothy J. Wilt, MD, MPH; Steven E. Weinberger, MD; Nicola A. Hanania, MD, MS; Gerard Citret, MD; Thys van der Molen, PhD; Darcy D. Marciniuk, MD; Tom Denberg, MD, PhD; Holger Schönemann, MD, PhD, MSc; Wisia Wedrich, PhD; Roderick MacDonald, MS; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society*

Ann Intern Med. 2011;155:175-191.

ACCP/ACP/ATS/ERS 2011

- **Léčba COPD FEV1>50% bez symptomů**
- **Léčba COPD a deklince FEV1**
- **Monoterapie COPD**
 - exacerbace, hospitalizace, mortalita
 - kvalita života, dušnost
 - vedlejší účinky
- **Kombinace léků u COPD**
 - exacerbace, hospitalizace, mortalita
 - kvalita života, dušnost
 - vedlejší účinky



Léčba asymptomatické COPD FEV₁ >50%



- Chybí přesvědčivé důkazy o efektivitě bronchodilatační nebo protizánětlivé léčby v **prevenci rozvoje** bronchiální obstrukce u rizikových pacientů bez obstrukce DC
- Není doporučena léčba asymptomatických pacientů bez bronchiální obstrukce a **asymptomatických pacientů s FEV₁ > 50%**

Evidence for Treating At-Risk Asymptomatic Individuals With Mild to Moderate Airflow Obstruction (FEV₁-FVC Ratio <0.70 and FEV₁ ≥50% Predicted) or Without Airflow Obstruction (FEV₁-FVC Ratio ≥0.70) to Prevent the Development of Symptomatic Airflow Obstruction

Thus, we reaffirm our 2007 guideline, which recommends against treating asymptomatic individuals with or without spirometric evidence of airflow obstruction, regardless of the presence or absence of risk factors for airflow obstruction.

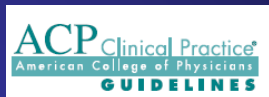
Význam spirometrie



- **Chybí data potvrzující význam spirometrie jako metody sledující efektivitu léčby, symptomy nekorelují se spirometrií**
- Užitečná metoda u **symptomatických pacientů** s obstrukcí, kteří mohou mít benefit z léčby
- intraindividuální variabilita

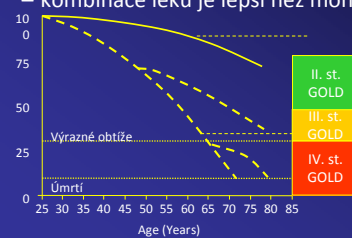
In our guideline update, there is no new evidence to support the use of routine periodic spirometry after initiation of therapy to monitor disease status or to modify therapy in symptomatic patients. Improvements in clinical symptoms do not necessarily correlate with spirometric responses to therapy or reduction of long-term decline in FEV₁. Spirometry is useful to identify symptomatic patients with airflow obstruction who may benefit from pharmacotherapy. The evidence supports the initiation of inhaled bronchodilator treatment (anticholinergics, long-acting β₂-agonists, or corticosteroids) in patients who have respiratory symptoms and FEV₁ less than 60% predicted.

Inhalační léčba COPD a deklinace FEV₁



Inhalační léčba COPD a deklinace FEV₁

- 9 dlouhodobých studií (LABA, LAMA, IKS)
 - léčba je lepší než placebo na roční pokles FEV₁
 - kombinace léků je lepší než monoterapie



Fletcher C, Peto R. Br Med J 1977; 1:1645-8

Roční pokles FEV₁ po bronchodilataci Dlouhodobé studie u CHOPN

Study (Duration) (order, year of publication)	Aktivní kuřáci	Baseline FEV ₁ , % predicted	Study drug	Annual decline in FEV ₁ (mL/year)		
				Study drug	Placebo only	Placebo* +
EUROSCOP 3 roky	100%	~ 79%	Budesonide	57	69	-
ISOLDE 3 roky	36 – 39%	~ 50%	Fluticasone	50	59	-
LHS II 3.3 roky	90%	~ 68%	Triamcinolone	44	47	-
BRNCUS 3 roky	41- 51%	~ 57%	NAC	54	47	-
TORCH 3 roky	43%	~ 48%	S / F / SFC	42 / 42 / 39	55	-
UPLIFT (3 roky)	30%	~ 47%	Tiotropium	37	-	42
UPLIFT (4 roky)	30%	~ 47%	Tiotropium	40	-	42

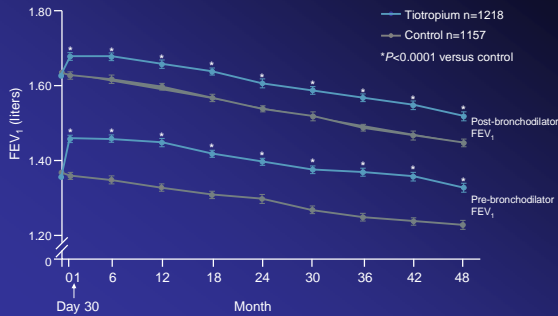
* All respiratory medications permitted throughout the trial, other than inhaled anticholinergics

Inhalační léčba COPD a deklinace FEV₁

- 9 dlouhodobých studií (LABA, LAMA, IKS)
- Jsou velké rozdíly v kvalitě studií
 - **UPLIFT** – maximální bronchodilatace + kvalita spirometrií
 - TORCH – bez standardizace spirometrií, první po 24 w
 - INSPIRE – 2 roky – TIO vs SAL/FLU bez rozdílu na FEV₁
- **největší BENEFIT = COPD symptomy a FEV₁<60%**



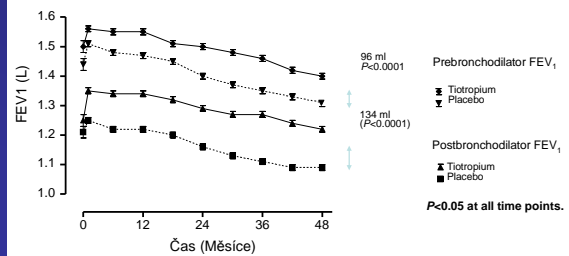
UPLIFT: FEV1 pokles u stádia II



Reprinted from The Lancet, 374, Decramer M, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial, 1171-1178. <http://www.thelancet.com/journal/S0140673610392909>

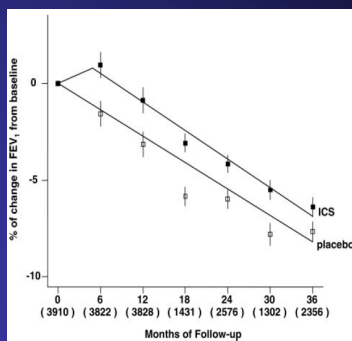
Prokázán efekt TIO na zpomalení deklinace FEV1 u dosud neléčených

- Tiotropium významně zlepšilo plicní funkce v čase.
- Tiotropium zmírnilo deklinace FEV1 42±4 mL/rok vs 53±4 mL/rok **p=0.026**



Troosters T, et al. *Eur Respir J* 2010;36:65-73.

Inhalační kortikosteroidy neovlivňují pokles FEV1 u CHOPN

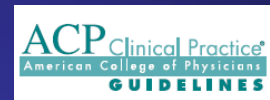


Inhaled Steroids Effect Evaluation in COPD (ISEEC) study

Data pooled from LHS, EUROSCOP, ISOLDE, CCL & budesonide & placebo arms of Szafranski and Calverley studies.

Soriano et al. *Chest* 2007; 131:682-9

Monoterapie terapie CHOPN



Monoterapie CHOPN

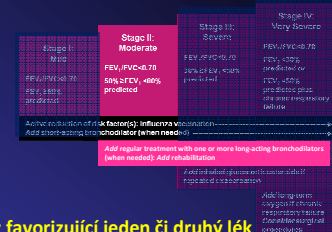


- Co je lepší – LAMA ?, LABA ?, IKS ?
- IKS = nejsou doporučovány !!!**
- TORCH
- UPLIFT
- POET



Co říká GOLD k LAMA/LABA

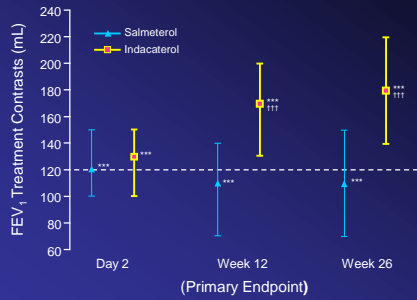
- Zástupci:
 - Tiotropium
 - Salmeterol
 - Formoterol
 - Indacaterol²



- Chybí jednoznačný důkaz favorizující jeden či druhý lék

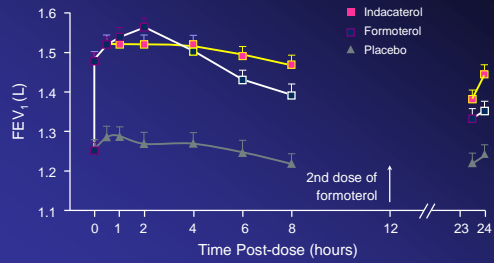
1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) updated 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>

Indacaterol versus Salmeterol Trough FEV₁ po 26 týdnech léčby



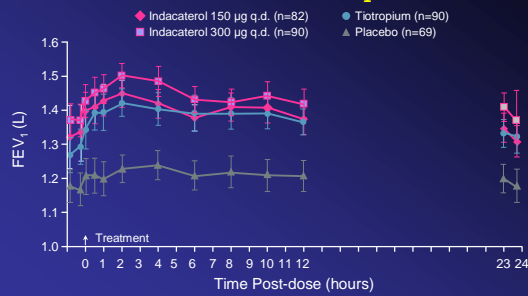
Indacaterol zvýšil „trough FEV₁“ po 12 týdnech léčby o 170mL více než placebo ($P < 0.001$) a o 60 mL více než salmeterol ($P < 0.001$).
 *** $P < 0.001$ vs placebo; **** $P < 0.001$ for treatment difference for indacaterol vs salmeterol. Dotted line shows pre-specified 120 mL clinically important difference vs placebo.
 Kormann O, et al. *Eur Respir J* 2011;37:273-279.

Bronchodilatační efekt Indacaterolu a Formoterolu u pacientů s CHOPN



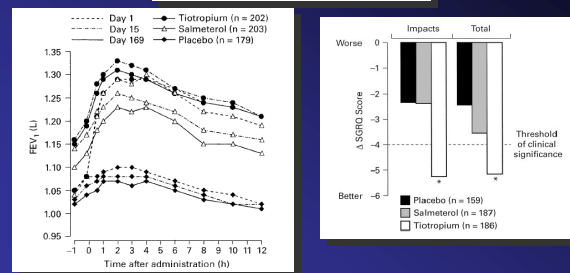
Indacaterol and formoterol increased FEV₁ at all time points relative to placebo ($P < 0.001$). Indacaterol had a greater effect than formoterol on FEV₁ at 8 hours ($P = 0.014$) and 24 hours ($P = 0.003$).
 Beier J, et al. *Pharmazie* 2009;64:492-496. Reproduced with permission of ACADEMIC PRESS in the format Journal via Copyright Clearance Center.

Indacaterol vs Tiotropium open label vs Placebo a FEV₁



Both indacaterol doses and tiotropium were significantly superior to placebo at all time points ($P < 0.05$) and indacaterol 300 µg was significantly superior to tiotropium at -50, -15 and 5 minutes, 2 hours, 4 hours and 23 hours and 10 minutes ($P < 0.05$).
 Donohue JF, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-162. Permission granted from the American Thoracic Society.

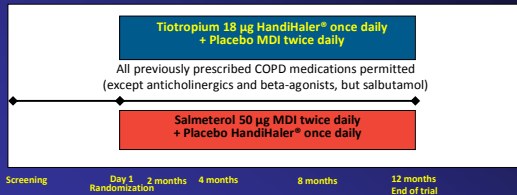
A 6-Month, Placebo-Controlled Study Comparing Lung Function and Health Status Changes in COPD Patients Treated With Tiotropium or Salmeterol*



Donohue JF, *Chest* 2002

POET-COPD double-blind, double-dummy Study

Run in 2 weeks	Treatment period 12 months	Follow-up SAEs 30 days
-------------------	-------------------------------	---------------------------



- na klinických návštěvách hodnoceny exacerbace
- povolena LABA, fixní kombinace převedeny na ICS monoterapii před randomizací

Jozelemeier C et al. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103

POET-COPD Vstupní data

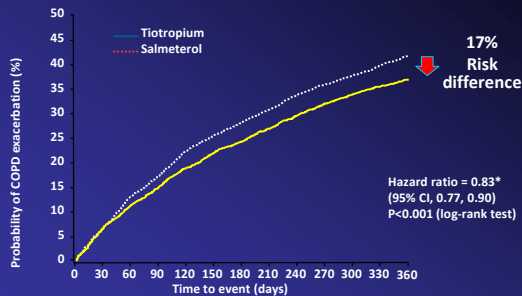
Characteristic	Tiotropium (N=3707)	Salmeterol (N=3669)
Male, %	74.4	74.9
Age, years*	62.9 (9.0)	62.8 (9.0)
Smoking status		
Current smoker, %	48.0	48.3
Smoking history, pack-years*	38.8 (20.0)	37.8 (19.2)
Duration of COPD, years* [†]	8.0 (6.7)	7.9 (6.5)
GOLD stage, % [‡]		
II	47.8	49.6
III	43.1	42.1
IV	8.9	7.9

*Mean (standard deviation).
[†]Data on duration of COPD missing for 15 and 5 patients in tiotropium and salmeterol groups, respectively.
[‡]23 patients had GOLD stage I disease (tiotropium 0.2%; salmeterol 0.4%).
 GOLD-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Jozelemeier C et al. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103

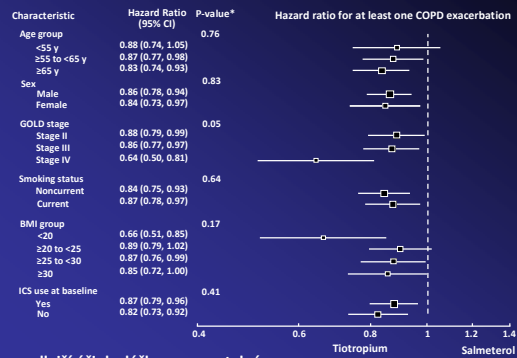
POET-COPD

Tiotropium oddálilo dobu do první exacerpace



*Cox regression adjusted for (pooled) centre and treatment.
Josefmeier C et al. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103

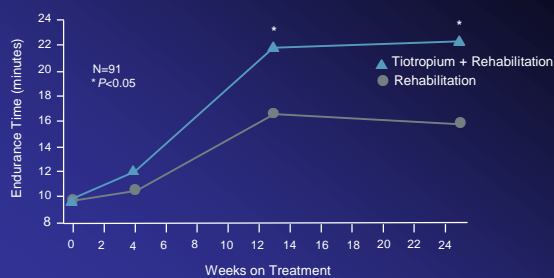
POET-COPD – AE a analýza podskupin



• vedlejší účinky léčby porovnatelné

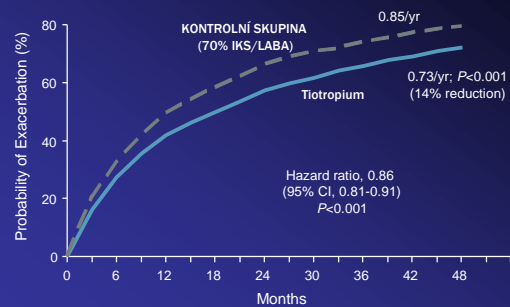
Josefmeier C et al. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103

Tiotropium zlepšuje cvičební kapacitu



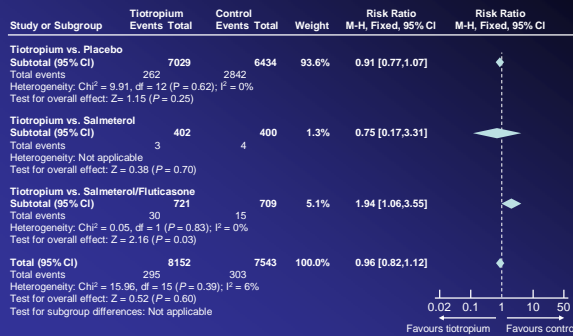
Casaburi R, et al. *Chest*. 2005;127:809-817. Reproduced with permission from American College of Chest Physicians.

UPLIFT Study – Tio snižuje exacerpace o 14%



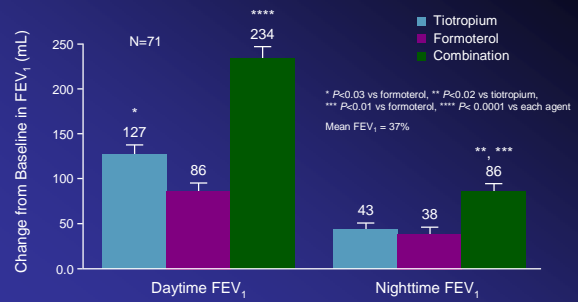
Tashkin DP, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Tiotropium a riziko kardiovaskulárních příhod



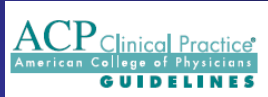
Adapted from Rodrigo GJ, et al. *Respir Med*. 2009;103:1421-429.

Synergie LAMA / LABA na FEV₁



Adapted from Van Noord JA, et al. *Eur Respir J*. 2005;26:214-222.

Kombinační terapie CHOPN



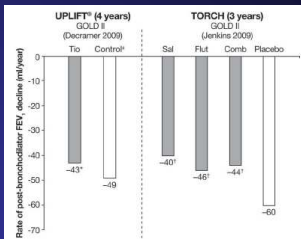
Kombinační terapie CHOPN

- 9 studií trvajících déle než 2 roky
- LAMA/LABA vs LABA/IKS vs LAMA/LABA/IKS
- UPLIFT
- INSPIRE
- POET
- COCHRANE – nejistá efektivita a bezpečnost
- **Kombinace přináší lepší bronchodilataci (UPLIFT, INSPIRE)**
- **Chybí jednoznačná preference kombinace**

Plicní funkce II.st. UPLIFT a TORCH

GOLD II UPLIFT

TIO n=1218
43 mL/rok
Control n=1158
49 mL/rok
Rozdíl 6mL/rok
TIO vs. COKOLIV
P=0.02



GOLD II TORCH

SAL/FLU srovnání oproti placebu
post hoc analýza
nebylo sledováno prospektivně
standardizace spirometrií AT5? jiný BD test

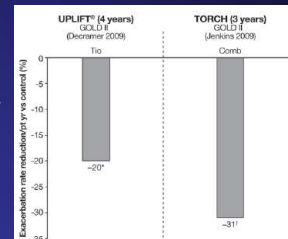
p<0.05 vs control. †Active treatments vs placebo not analysed statistically. ‡Control group in the UPLIFT study was permitted use of ICS or LABA (alone or in combination); patients in the TORCH study were not permitted background respiratory medication.

Celli BR, AJRRCM 2008, Decramer M, Lancet 2009

Exacerbace II.st. - UPLIFT a TORCH

GOLD II UPLIFT

redukuje exacerbaci o 20%
P<0.0001
riziko hospitalizace pro AE sníženo o 26%
P<0.001



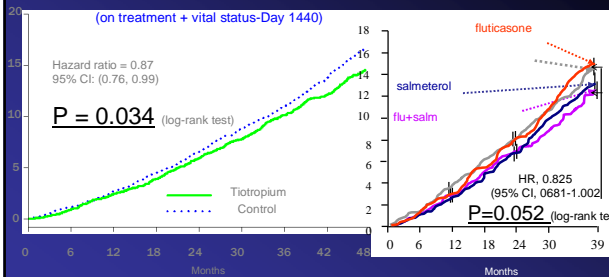
GOLD II TORCH

srovnání oproti placebu
post hoc analýza
statistická významnost rozdílů oproti placebu nebyla stanovena
riziko hospitalizace pro AE nesledováno
placebo (mean of 0.57/year in SF versus 0.82/year in placebo) in patients with GOLD stage 2 COPD.

Mean number of exacerbations were 0.56 per year and 0.57 per year in the UPLIFT* and TORCH studies, respectively. *p<0.0001 vs control. †Statistical significance of comparisons between active treatments and placebo not reported.

Celli BR, AJRRCM 2008, Decramer M, Lancet 2009

MORTALITA UPLIFT vs TORCH

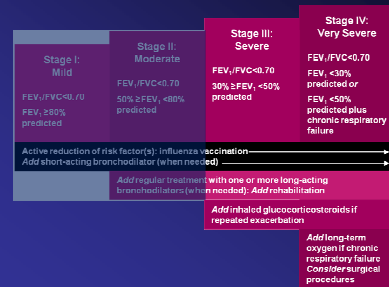


GOLD II	46%	35%
GOLD III & IV	52%	65%

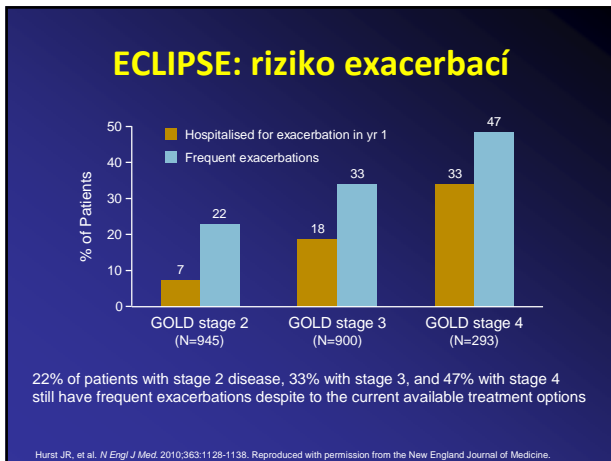
Tashkin DP et al NEJM 2008; 359:1543-54

Calverley et al NEJM 2007

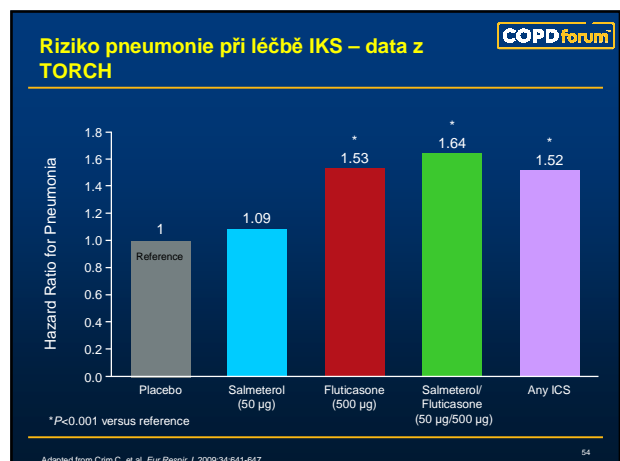
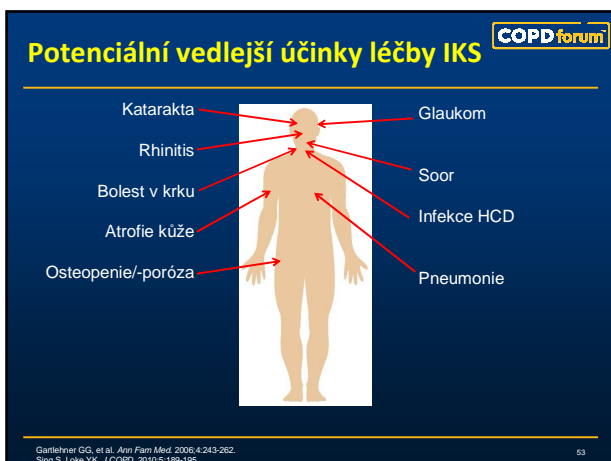
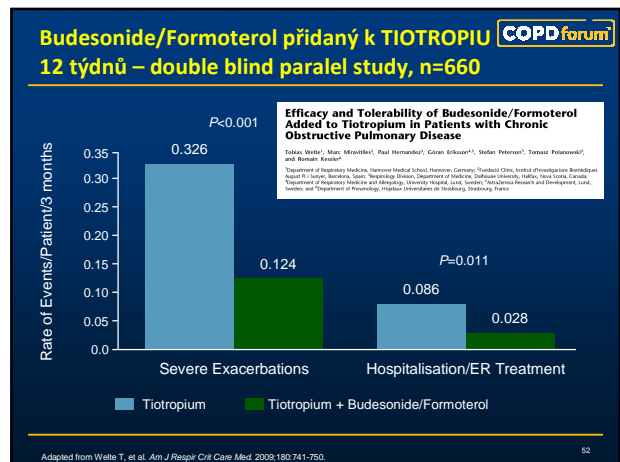
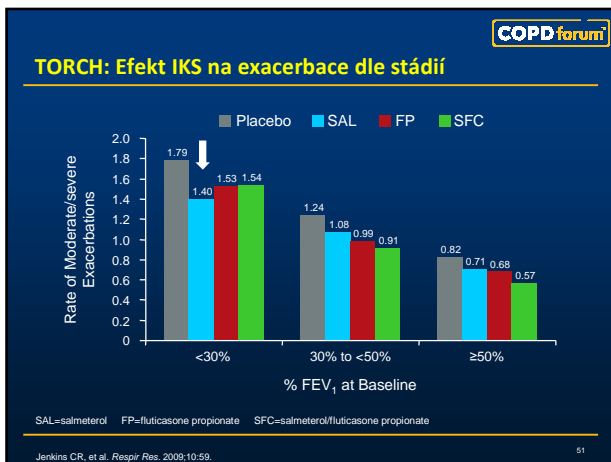
A co nejtěžší pacienti ?

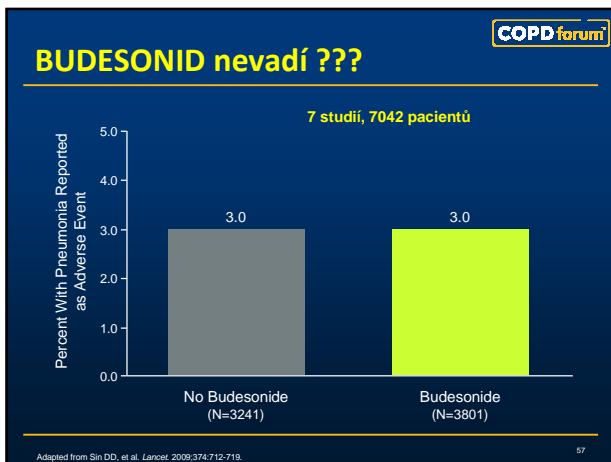
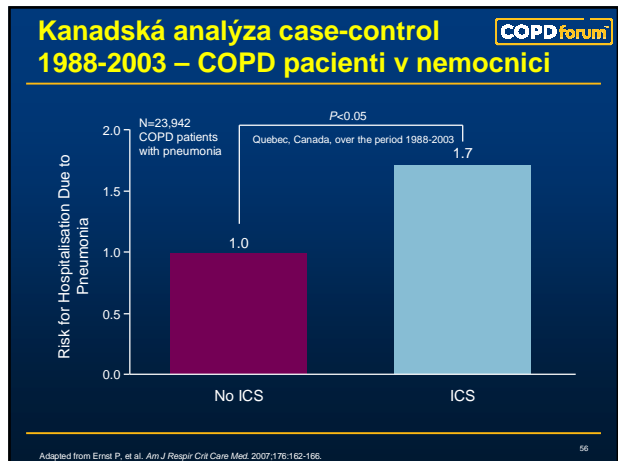
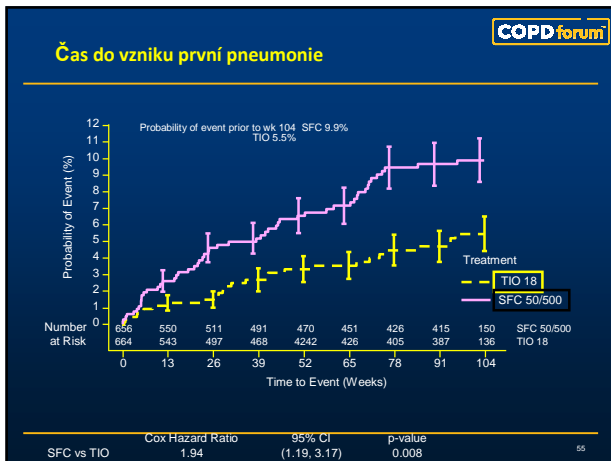


From the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) updated 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>



- ### Inhalační kortikosteroidy
- IKS snižují výskyt exacerbací
 - IKS mohou zlepšit dušnost
 - IKS mohou zlepšit odpověď na BD léčbu
 - IKS mají svoje rizika – CAP (TORCH)
 - IKS jen v kombinaci s LABA²
 - IKS neovlivňují deklinaci plicních funkcí
1. Folk JA, et al. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:606-612.
2. Cyr M-C, et al. *Ann Pharmacother*. 2010;44:613-622.





Concern Regarding Pneumonia in Patients Treated With ICS

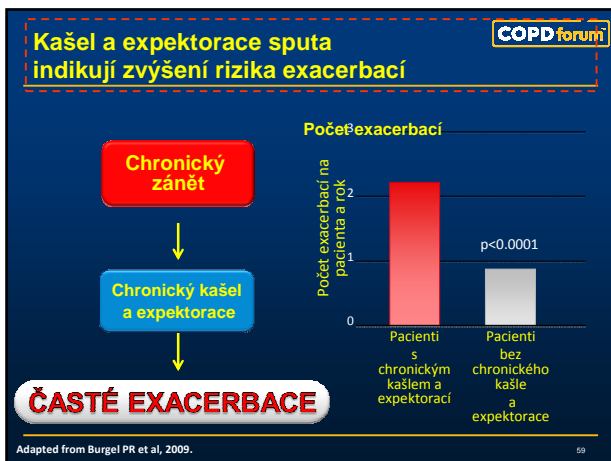
Evidence for Increased Pneumonia Risk

- Biologically plausible link – through inhibition of NF- κ B by ICS
- Several large prospective trials report increased pneumonia associated with ICS use
- Case-control study showing increased risk of pneumonia hospitalisation with ICS use
- Two separate meta-analyses showing increased risk of pneumonia associated with ICS use in pooled analysis

Evidence Against Increased Pneumonia Risk

- In vitro and in vivo studies using ICS show reduced bacterial invasion
- Clinical trials not designed to assess pneumonia risk and no radiographic confirmation of pneumonia
- ICS not identified as an independent risk factor for pneumonia in a population based study
- Meta-analysis restricted to budesonide trials did not find a link with pneumonia
- Failure of trials and meta-analyses to control for antibiotic usage in treatment and control groups

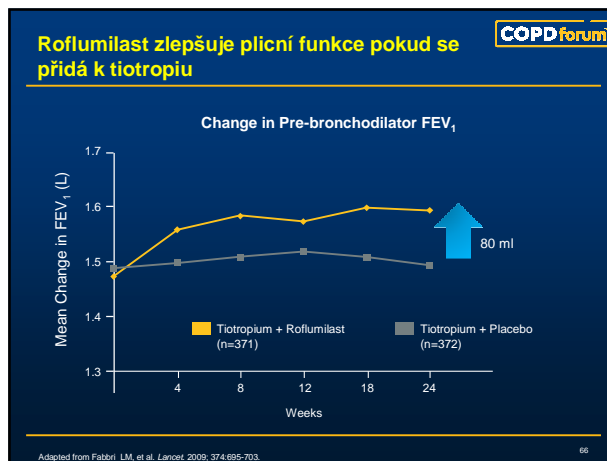
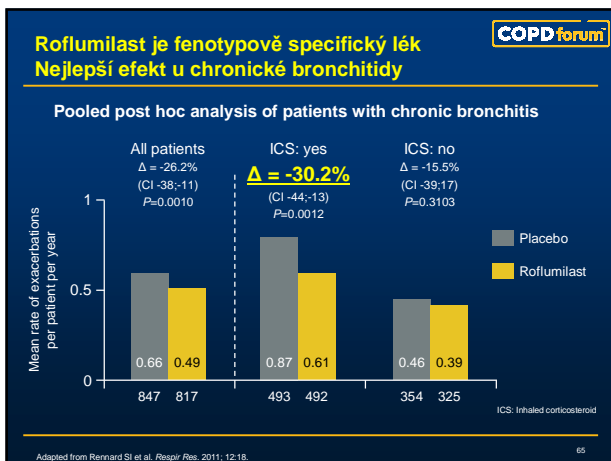
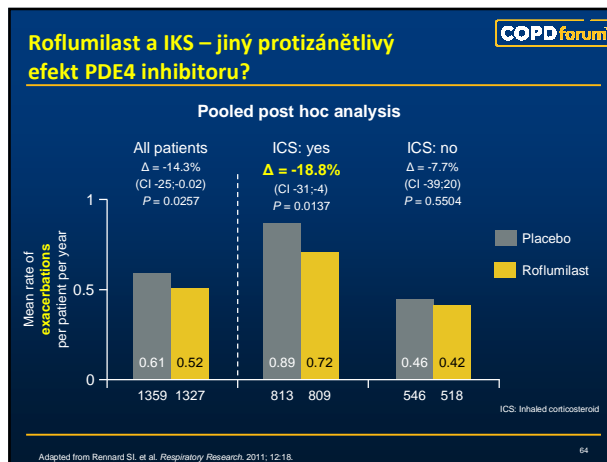
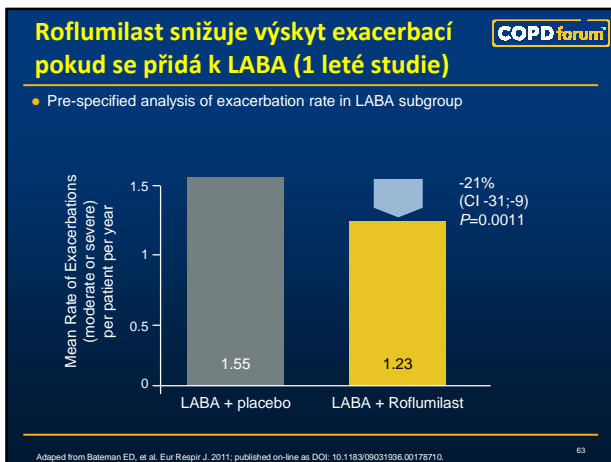
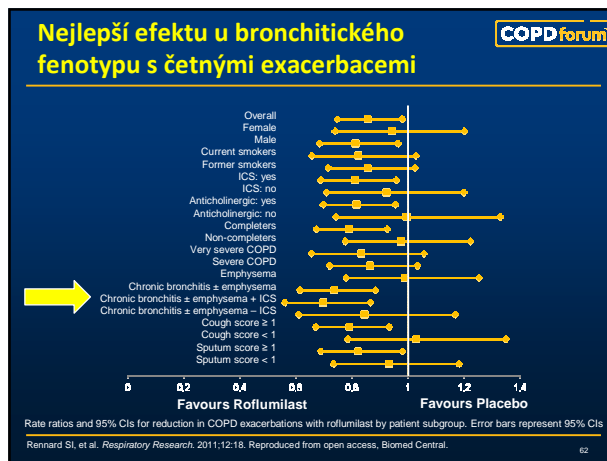
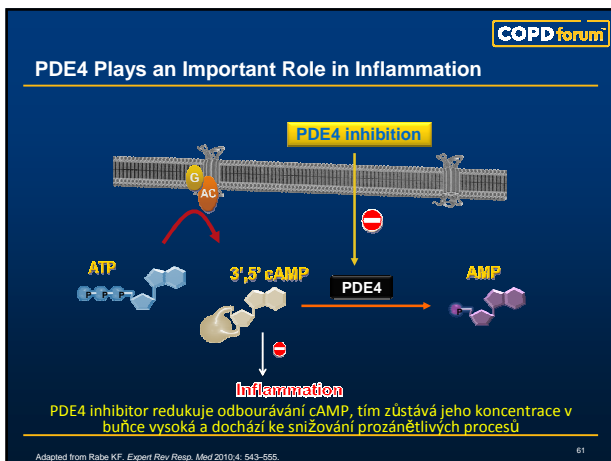
?



ROFLUMILAST PDE4 Inhibitor - 2010 GOLD Guidelines

Roflumilast Information:

"In patients with **Stage III: Severe COPD** or **Stage IV: Very Severe COPD** and a **history of exacerbations** and **chronic bronchitis**, the phosphodiesterase 4 inhibitor, roflumilast, reduces exacerbations treated with oral glucocorticosteroids. These effects are also seen when roflumilast is **added to long-acting bronchodilators.**"



COPD forum

Roflumilast – nízké vedlejší účinky

- Vedlejší účinky jsou většinou mírné
- Většinou se objeví v prvních týdnech léčby a pak zmizí

Nejčastěji pozorované vedlejší účinky*	
Průjem	5.9%
Úbytek hmotnosti	3.4%
Nausea	2.9%
Bolesti břicha	1.9%
Bolesti hlavy	1.7%

Změny hmotnosti by měly být během léčby monitorovány.
*Expressed as percent of total study population

Dasas® European SmPC. Available at www.ems.eurpms.eu

COPD forum

Očkování chřipka a pneumokok

Prokázáno snížení exacerbací (data z DBPCR studií)

Pneumokok: Alfageme I, et al. Thorax. 2006;61:189-195

Poolé PJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD002733.

COPD forum

Pozice teofyllinu v léčbě CHOPN

- Retardované preparáty, jednodušší podávání než inhalace
- U pacientů s obtížnou compliance
- Snižují mírně exacerbace (důkaz B)
- Bronchodilatační efekt, mukociliární transport, resp. svaly
- CAVE: intolerance, toxicita, koncentrace (44-110 mg/l)
- Pokud to jde, tak preferovat inhalační léčbu
- Sledovat lékové interakce

69

COPD forum

Co nás čeká v brzké budoucnosti ???

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
LABA	Indacaterol: EU: Q2 10 / US: Q1-Q4 10				Carmeterol: 09/13 GSK 444: 11/13	LAS 977: 04/15
LAAC				Aclid: 05/13	Darotroprum: 02/14 Glyc: 09/13	GSK 719: 04/15
LAAC / LABA					Ind.+Glyc: 09/13 Acl.+Form: 06/14	
LABA / ICS	Form.+Beclomet: EU: 10/09?	Form.+Momet: 01/11			Darotroprum+444: 02/14 ?Acl.+LAS 977: 01/15	444+Fluticasone f: 10/14 Indac.+Momet: 07/14
PDE4		Roflumilast: EU: Q3 10 / US: Q1 11				

Companies: Almirall/Forest, Novartis, SP/Merck, GSK, Chiesi, Nycomed

Status: June 2009
*Low confidence for Launch Date, since only limited information available (e.g Phase II for a long time)

70

KDO TĚDY VYHRÁL ???

AE, TIO, U-LABA, FEV1, IKS, PDE4 INH

DĚKUJI ZA POZORONOST

LEKÁRNÍ MEMORIUM
PRAHA