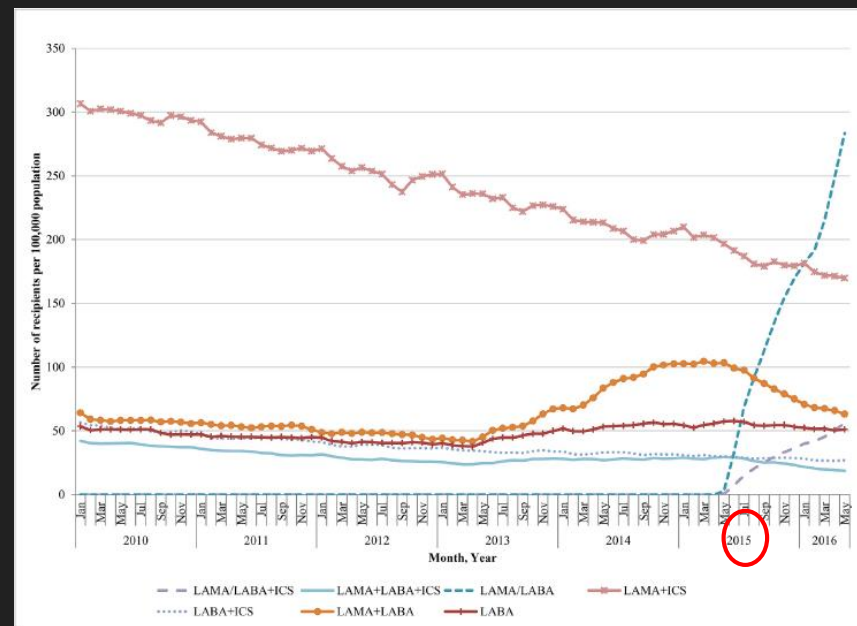
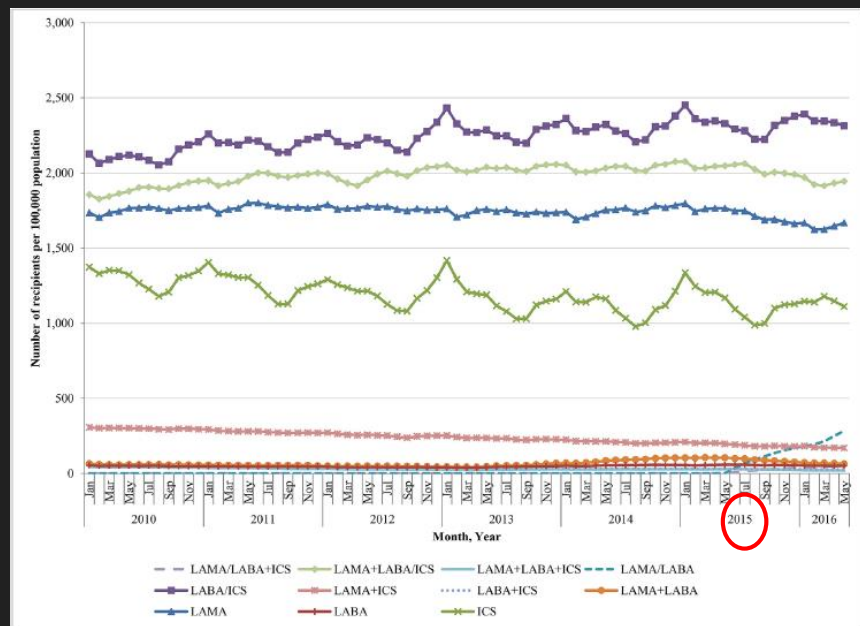


LABA/LAMA ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Σπυρόπουλος Γιώργος
Επιμελητής Πνευμονολογικής Κλινικής 424 Γ.Σ.Ν.Ε.

LABA/LAMA στη ΧΑΠ



- Άνδρες ασθενείς που επισκέφθηκαν Πνευμονολόγο και λάμβαναν LABA/ICS

L. Parkin et al. Trends in the utilisation of COPD therapeutic regimens before and after the introduction of LAMA/LABA combination products: A population-based study
Respiratory Medicine 143 (2018) 1–7

LABA-LAMA FDCs (Fixed dose combination)

- Ποιοι είναι;
- Για ποιο λόγο τους χρησιμοποιούμε;
- Πότε τους χρησιμοποιούμε;
- Για πόσο χρονικό διάστημα τους χρησιμοποιούμε;
- Είναι ασφαλείς;
- Ποιο είναι το καλύτερο σκεύασμα;

ΧΑΠ - Ορισμός

“Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases.”

Θεραπευτικές επιλογές στη ΧΑΠ

Στόχος της θεραπείας:

- Relieve Symptoms
- Improve Exercise Tolerance
- Improve Health Status



REDUCE SYMPTOMS

and

- Prevent Disease Progression
- Prevent and Treat Exacerbations
- Reduce Mortality

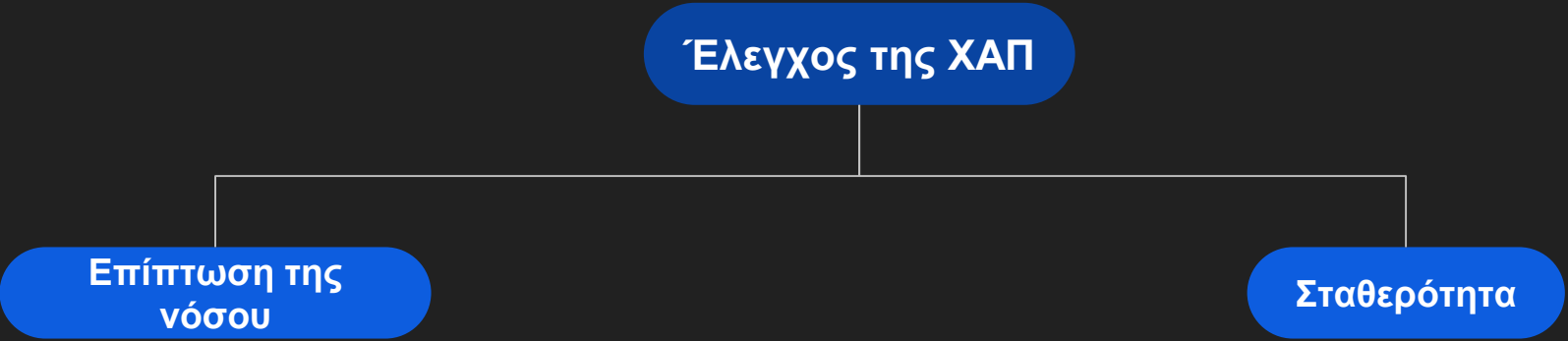


REDUCE RISK

“To date, there is no conclusive clinical trial evidence that any existing medications for COPD modify the long-term decline in lung function.”

Έλεγχος της νόσου

Έλεγχος της ΧΑΠ



```
graph TD; A[Έλεγχος της ΧΑΠ] --> B[Επίπτωση της νόσου]; A --> C[Σταθερότητα];
```

Επίπτωση της νόσου

- CAT/SGRQ scores
- Επίπεδο της δύσπνοιας
- Χρήση ανακουφιστικής θεραπείας
- Φυσική δραστηριότητα
- Ποιότητα απόχρεμψης

Σταθερότητα

- Η εξέλιξη των επιπτώσεων στο χρόνο.

Soler-Cataluña JJ, Alcazar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1397–1405.

Φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές στη ΧΑΠ

- Beta2-agonists
 - Short acting (SABA)
 - Long acting (LABA)
- Anticholinergics
 - Short acting (SAMA)
 - Long acting (LAMA)
- Combination SABA/SAMA in one device
- **Combination LABA/LAMA in one device**
- Combination LABA/ICS in one device
- Triple combination LABA/LAMA/ICS in one device
- Methylxanthines
- Phosphodiesterase-4 inhibitors
- Mucolytic agents

COMMONLY USED MAINTENANCE MEDICATIONS IN COPD*					
Generic Drug Name	DELIVERY OPTIONS				Duration Of Action
	Inhaler Type	Nebulizer	Oral	Injection	
BETA ₂ -AGONISTS					
SHORT-ACTING (SABA)					
Formoterol	MDI	✓	pH, oral		6-8 hours
Levosalbutamol	MDI	✓			6-8 hours
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	pH, oral, intravenous, intrapulmonary	✓	6-8 hours 12 hours (not-released)
Terbutaline	DPI		pH	✓	6-8 hours
LONG-ACTING (LABA)					
Aclomethasone		✓			12 hours
Formoterol	DPI	✓			12 hours
Indacaterol	DPI				24 hours
Olodaterol	DPI				24 hours
Salmeterol	MDI & DPI				12 hours
ANTICHOLINERGICS					
SHORT-ACTING (SAMA)					
Ipratropium bromide	MDI	✓			6-8 hours
Oxotropium bromide	MDI				7-8 hours
LONG-ACTING (LAMA)					
Aclidinium bromide	DPI, MDI				12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	✓	12-24 hours
Tiotropium	DPI, SMI				24 hours
Umeclidinium	DPI				24 hours
COMBINATION SHORT-ACTING BETA ₂ -AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (SABA/SAMA)					
Formoterol/Ipratropium	SMI	✓			6-8 hours
Salbutamol/Ipratropium	SMI, MDI	✓			6-8 hours
COMBINATION LONG-ACTING BETA ₂ -AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (LABA/LAMA)					
Formoterol/Umeclidinium	DPI				12 hours
Formoterol/Glycopyrronium	MDI				12 hours
Indacaterol/Glycopyrronium	DPI				12-24 hours
Vilanterol/Umeclidinium	DPI				24 hours
Olodaterol/Tiotropium	SMI				24 hours
METHYLXANTHINES					
Antipyrilone			solution	✓	Variable, up to 24 hours
Theophylline (DPI)			pH	✓	Variable, up to 24 hours
COMBINATION OF LONG-ACTING BETA ₂ -AGONIST PLUS CORTICOSTEROIDS IN ONE DEVICE (LABA/ICS)					
Formoterol/Budesonide	MDI				
Formoterol/Formoterol	MDI, DPI				
Formoterol/Formoterol	MDI				
Salbutamol/Formoterol	MDI, DPI				
Vilanterol/Formoterol	DPI				
TRIPLE COMBINATION IN ONE DEVICE (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol	DPI				
Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium	MDI				
PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS					
Roflumilast			pH		
MUCOLYTIC AGENTS					
Erdostein			pH		

*Not all formulations are available in all countries, in some countries other formulations and dosages may be available. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; pH = oral solution.

TABLE 3.3

*Not all formulations are available in all countries, in some countries other formulations and dosages may be available.
MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler.

TABLE 3.3

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report)

LABA-LAMA FDCs

- **European Medicines Agency, Summary of the European Public Assessment Report for Ultibro Breezhaler, (2013)**

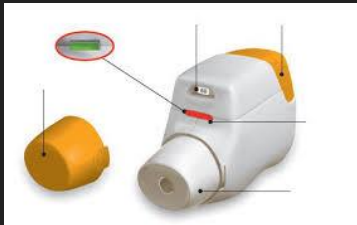
Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- **United States Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2013**

Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170722032109/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm381263.htm>

LABA-LAMA FDCs

Generic Drug Name	Inhaler Type	Duration of Action
Formoterol/Aclidinium	DPI	12h
<i>Formoterol/Glycopyrronium</i>	<i>MDI</i>	<i>12h</i>
Indacaterol/Glycopyrronium	DPI	24h
Vilanterol/Umeclidinium	DPI	24h
Olodaterol/Tiotropium	SMI	24h



Συσκευή χορήγησης LABA/LAMA - **MDI**

Device	Formulation	Features	Patient Suitability
Pressurized metered dose inhaler	Drug suspended or dissolved in propellant	Requires coordination between actuation and inspiration (except when using a spacer) Independent of inspiratory flow Reproducible dosing Requires shaking prior to use Low internal resistance Portable and compact	Patients receiving other medications via a pMDI Patients with poor inspiratory flow Patients on a ventilator

Formoterol/Glycopyrronium

Antonio Anzueto, Marc Miravittles
The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD
The American Journal of Medicine (2018)

Συσκευή χορήγησης LABA/LAMA - **DPI**

Device	Formulation	Features	Patient Suitability
Dry powder inhaler	Drug blend in lactose, drug alone, drug/excipient particles	No coordination needed Dependent on inspiratory flow (peak inspiratory flow rate must be >30 L/ min; 60 L min/1 for optimal delivery) Poor dose reproducibility Does not require a spacer Portable and compact Internal resistances can be high, medium or low, depending on device	Patients with poor coordination between actuation and inhalation

Formoterol/Aclidinium, Indacaterol/Glycopyrronium, Vilanderol/Umeclidinium

Antonio Anzueto, Marc Miravittles
The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD
The American Journal of Medicine (2018)

Συσκευή χορήγησης LABA/LAMA - **SMI**

Device	Formulation	Features	Patient Suitability
Soft Mist™ inhaler	Aqueous solution or suspension	No coordination needed High lung deposition Slow velocity aerosol Multi-dose device No spacer required Does not contain propellants Low internal resistance	Patients with poor coordination between actuation and inhalation

Olodaterol/Tiotropium

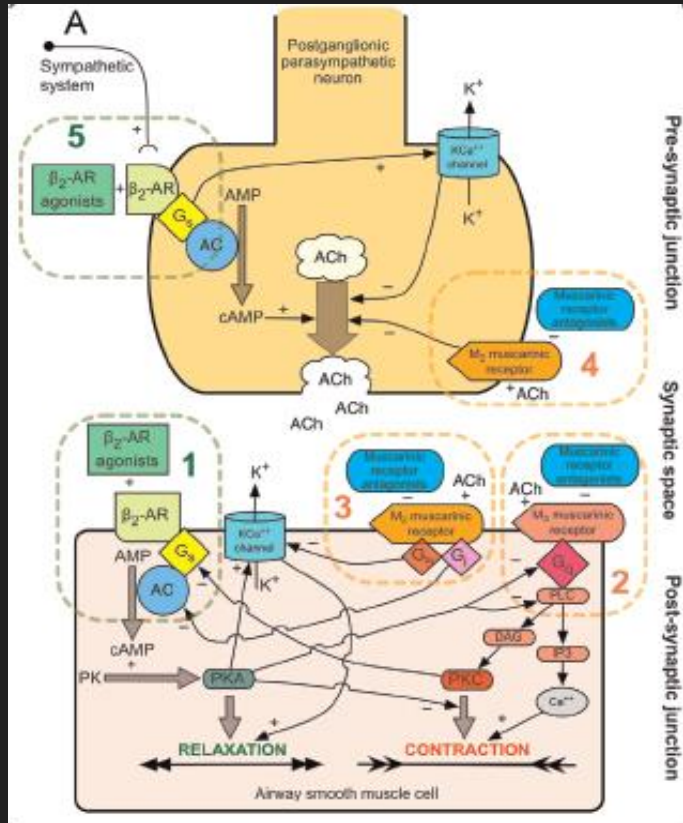
Antonio Anzueto, Marc Miravittles
The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD
The American Journal of Medicine (2018)

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

Επιθυμητά αποτελέσματα από τη χορήγηση διπλής θεραπείας:

- A) Συνέργεια στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.
 - B) Ελάττωση του συνολικού κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών.
 - C) Μείωση της δόσης για δεδομένο θεραπευτικό αποτέλεσμα.
- ➡ Οι τοξικότητες των φαρμάκων δεν πρέπει να επικαλύπτονται.

Τρόπος δράσης LABA/LAMA



1. Διέγερση των β₂-AR υποδοχέων
2. Αποκλεισμό των M₃ μουσκαρινικών υποδοχέων
3. Αποκλεισμός των M₂ μουσκαρινικών υποδοχέων

προσυναπτικό
επίπεδο

1. Αποκλεισμός των M₂ μουσκαρινικών υποδοχέων

μετασυναπτικό
επίπεδο

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

- Η ανταπόκριση των ασθενών στη δράση των β_2 διεγερτών και των αντιχολινεργικών ποικίλει.
- Η διαφορά στην ανταπόκριση αντιμετωπίζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση LABA/LAMA.

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

LABA/LAMA FDC	Comparators	Trough FEV ₁	Peak FEV ₁
Formoterol/acclidinium 400/12 µg BID via Genuair	LABA monotherapy	↑: [12, 14, 15]	↑: [14, 15]
	LAMA monotherapy	↑: [15] ≪: [11, 14]	↑: [14, 15]
	LABA/ICS	≪: [13]	↑: [13]
Formoterol/ glycopyrrolate 8/9.6 µg (two actuations) BID via pMDI	LABA monotherapy	↑: [16, 17]	↑: [16, 17]
	LAMA monotherapy	↑: [16a, 17]	↑: [16, 17]
	LABA/ICS		
Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 µg OD via Breezhaler or 27.5/15.6 µg BID via Neohaler	LABA monotherapy	↑: [18b, 19, 22, 24]	↑: [22, 24]
	LAMA monotherapy	↑: [18b, 22, 24, 25]	↑: [22, 24]
	LABA/ICS	↑: [18, 20, 21, 26]	↑: [21, 26]
Olodaterol/tiotropium 5/5 µg OD via Respimat	LABA monotherapy	↑: [29]	
	LAMA monotherapy	↑: [29, 30c]	
	LABA/ICS		
Vilanterol/umeclidinium 62.5/25 µg OD via Ellipta	LABA monotherapy	↑: [34, 36d, 37]	↑: [34, 37]
	LAMA monotherapy	↑: [31, 34, 35, 36d, 37]	↑: [34, 35, 37]
	LABA/ICS	↑: [32, 33e]	↑: [32, 33e]

27 RCTs

FEV1: Σημαντική βελτίωση των pre dose trough FEV1 και peak FEV1 σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Rogliani et al LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review
International Journal of COPD 2018;13 3115–3130

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

LABA/LAMA FDC	Comparators	TDI
Formoterol/acclidinium 400/12 µg BID via Genuair	LABA monotherapy	↑: [11, 15]
	LAMA monotherapy	↑: [11] ↔: [15]
	LABA/ICS	↔: [13]
Formoterol/ glycopyrrolate 8/9.6 µg (two actuations) BID via pMDI	LABA monotherapy	↑: [17]
	LAMA monotherapy	↑: [17f]
	LABA/ICS	
Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 µg OD via Breezhaler or 27.5/15.6 µg BID via Neohaler	LABA monotherapy	↑: [18b, 22] ↔: [24]
	LAMA monotherapy	↑: [18b, 22, 24g]
	LABA/ICS	↑: [18, 26] ↔: [21]
Olodaterol/tiotropium 5/5 µg OD via Respimat	LABA monotherapy	↑: [27, 29]
	LAMA monotherapy	↑: [27, 29, 30]
	LABA/ICS	
Vilanterol/umeclidinium 62.5/25 µg OD via Ellipta	LABA monotherapy	↔: [34, 37]
	LAMA monotherapy	↔: [31, 34, 37]
	LABA/ICS	↔: [32, 33]

27 RCTs

Transition Dyspnea Index (TDI) : Σημαντική βελτίωση του TDI score στις 12 εβδομάδες σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

- Ο συνδυασμός vilanterol/umeclidinium δεν έδειξε ανωτερότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία ή το tiotropium.
- Μόνο ο συνδυασμός indacaterol/glycopyrronium έδειξε σε δύο μελέτες να βελτιώνει σημαντικά το TDI score σε σχέση με το LABA/ICS

Rogliani et al LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review
International Journal of COPD 2018;13 3115–3130

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

LABA/LAMA FDC	Comparators	SGRQ
Formoterol/acclidinium 400/12 µg BID via Genuair	LABA monotherapy	≈: [11, 14, 15]
	LAMA monotherapy	≈: [11, 14, 15]
	LABA/ICS	≈: [13]
Formoterol/ glycopyrrolate 8/9.6 µg (two actuations) BID via pMDI	LABA monotherapy	≈: [16, 17]
	LAMA monotherapy	↑: [16f and h, 17f]
	LABA/ICS	
Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 µg OD via Breezhaler or 27.5/15.6 µg BID via Neohaler	LABA monotherapy	↑: [22] ≈: [24]
	LAMA monotherapy	↑: [22, 24g, 25]
	LABA/ICS	↑: [20] ≈: [21, 26]
Olodaterol/tiotropium 5/5 µg OD via Respimat	LABA monotherapy	↑: [29]
	LAMA monotherapy	↑: [29, 30i]
	LABA/ICS	
Vilanterol/umeclidinium 62.5/25 µg OD via Ellipta	LABA monotherapy	≈: [34, 37]
	LAMA monotherapy	↑: [35] ≈: [31, 34, 37]
	LABA/ICS	≈: [32, 33]

27 RCTs

SGRQ : σημαντική βελτίωση του SGRQ σε 12 εβδομάδες σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

- Οι συνδυασμοί formoterol/acclidinium και vilanterol/umeclidinium δεν έδειξαν ανωτερότητα σε σχέση με το ICS/LABA FDC.

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

LABA/LAMA FDC	Comparators	Exacerbations
Formoterol/acclidinium 400/12 µg BID via Genuair	LABA monotherapy	≤: [11, 12]
	LAMA monotherapy	≤: [11]
	LABA/ICS	
Formoterol/ glycopyrrolate 8/9.6 µg (two actuations) BID via pMDI	LABA monotherapy	≤: [17]
	LAMA monotherapy	≤: [17]
	LABA/ICS	
Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 µg OD via Breezhaler or 27.5/15.6 µg BID via Neohaler	LABA monotherapy	≤: [19]
	LAMA monotherapy	↑: [25f]
	LABA/ICS	↑: [20]
Olodaterol/tiotropium 5/5 µg OD via Respimat	LABA monotherapy	
	LAMA monotherapy	
	LABA/ICS	
Vilanterol/umeclidinium 62.5/25 µg OD via Ellipta	LABA monotherapy	
	LAMA monotherapy	
27 RCTs	LABA/ICS	

Παροξύνσεις : Μόνο ο συνδυασμός indacaterol/glycopyrronium έδειξε ανωτερότητα σε σχέση με LAMA και LABA/ICS FDC (SFC) για τη μείωση των παροξύνσεων.

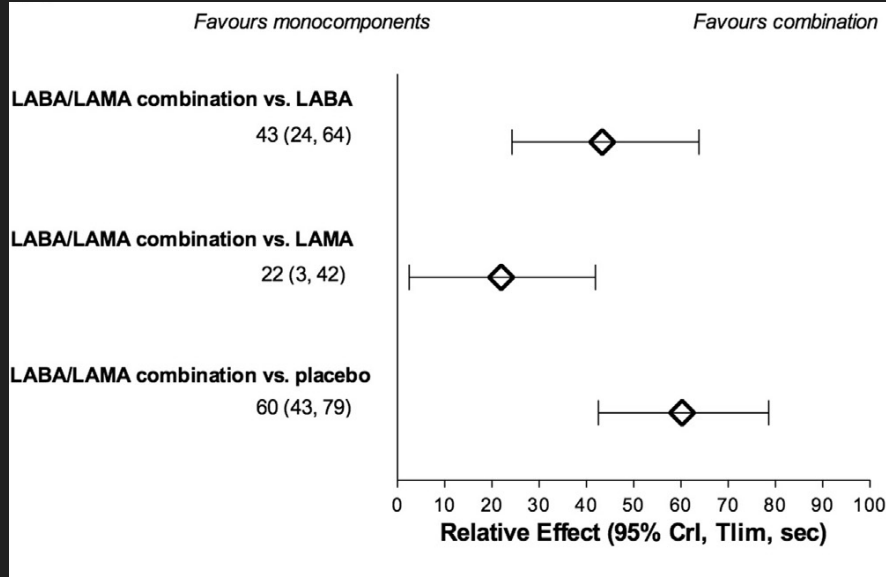
Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;

LABA/LAMA FDC	Comparators	Exercise tolerance	Isotime IC
Formoterol/acclidinium 400/12 µg BID via Genuair	LABA monotherapy		
	LAMA monotherapy		
	LABA/ICS		
Formoterol/glycopyrrolate 8/9.6 µg (two actuations) BID via pMDI	LABA monotherapy		
	LAMA monotherapy		
	LABA/ICS		
Indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg OD via Breezhaler or 27.5/15.6 µg BID via Neohaler	LABA monotherapy		
	LAMA monotherapy	: [23]	↑: [23]
	LABA/ICS		
Olodaterol/tiotropium 5/5 µg OD via Respimat	LABA monotherapy	: [28]	↑: [28]
	LAMA monotherapy	: [28]	↑: [28]
	LABA/ICS		
Vilanterol/umeclidinium 62.5/25 µg OD via Ellipta	LABA monotherapy		
	LAMA monotherapy		
	LABA/ICS		
27 RCTs			

Αντοχή στην άσκηση (exercise tolerance) και εισπνευστική χωρητικότητα (inspiratory capacity) :

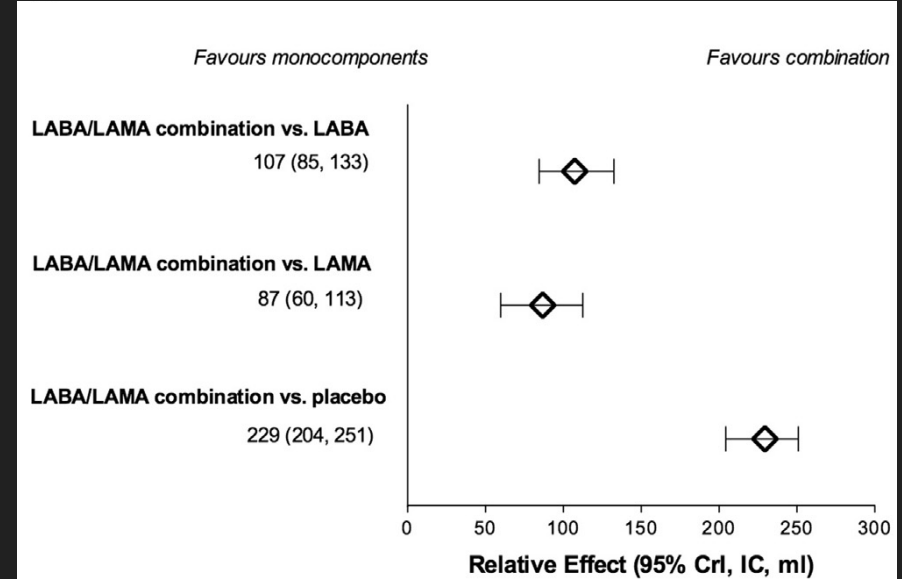
- Ο συνδυασμός olodaterol/tiotropium έδειξε ανωτερότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία.
- Ο συνδυασμός indacaterol/glycopyrronium βελτίωσε την IC σε σχέση με το tiotropium.

Γιατί χρησιμοποιούμε τους LABA/LAMA;



Endurance time

8 RCTs - 1632 COPD ασθενείς

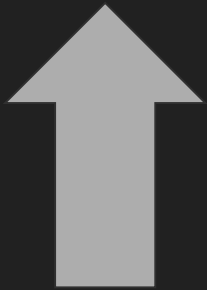


Inspiratory Capacity

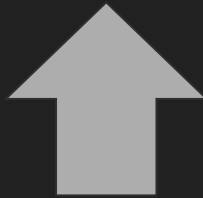
L. Calzetta et al. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: A pair-wise and network meta-analysis
Respiratory Medicine 129 (2017) 189e198

What is the rationale for switching from mono- to dual bronchodilation?

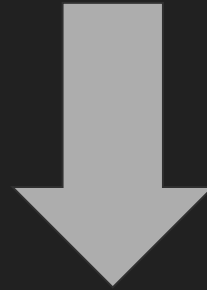
- Lung function
- SGRQ scores
- TDI index



- Exercise tolerance



- Exacerbation rates



Πότε χορηγούνται οι LABA/LAMA

- Έναρξη θεραπείας με ένα ή δύο μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά.

Evidence A



“There is lack of high quality evidence supporting initial pharmacological treatment strategies in newly diagnosed COPD patients.”

- Οι ασθενείς με επίμονη δύσπνοια που λαμβάνουν ένα βρογχοδιασταλτικό φάρμακο, πρέπει να λαμβάνουν και δεύτερο.

ABCD assessment tool

1η εκτίμηση

Spirometrically
Confirmed Diagnosis



Assessment of
airflow limitation



Assessment of
symptoms/risk
of exacerbations

Post-bronchodilator
 $FEV_1/FVC < 0.7$

GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

Moderate or Severe
Exacerbation History

≥ 2 or
 ≥ 1 leading
to hospital
admission

0 or 1
(not leading
to hospital
admission)

C	D
A	B

mMRC 0-1
CAT < 10

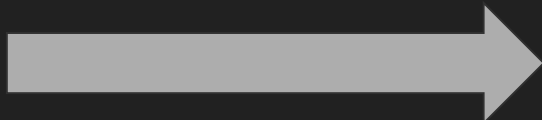
mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

Symptoms

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of
chronic obstructive pulmonary disease (2019 report)

Πότε χορηγούνται οι LABA/LAMA

Group A



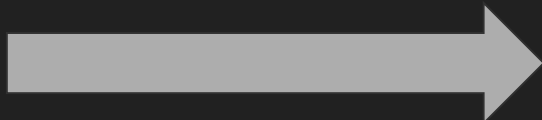
- 0-1 μέτρια παρόξυνση που δεν οδηγεί σε νοσηλεία
- mMRC 0-1
- CAT<10

“A bronchodilator”

Μικρής ή μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό, ανάλογα με τη επίδραση στη δύσπνοια του ασθενή.

Πότε χορηγούνται οι LABA/LAMA

Group B



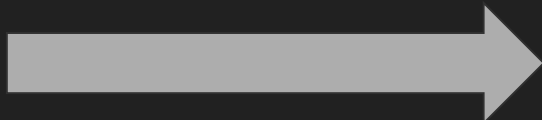
LABA or LAMA

- 0-1 μέτρια παρόξυνση που δεν οδηγεί σε νοσηλεία
- mMRC ≥ 2
- CAT ≥ 10

- Αρχική θεραπεία με LABA ή LAMA
- Σε ασθενείς με πολύ σοβαρή δύσπνοια η αρχική θεραπεία μπορεί να είναι δύο βρογχοδιασταλτικά.

Πότε χορηγούνται οι LABA/LAMA

Group C



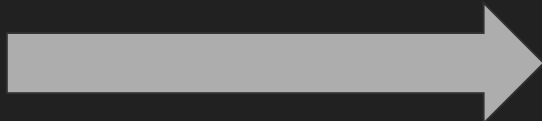
LAMA

- ≥ 2 μέτριες παροξύνσεις ή ≥ 1 οδηγεί σε νοσηλεία
- mMRC 0-1
- CAT < 10

Αρχική θεραπείας με ένα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό.

Πότε χορηγούνται οι LABA/LAMA

Group D



- ≥ 2 ήπιες παροξύνσεις ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία
- mMRC ≥ 2
- CAT ≥ 10

LAMA or LABA/LAMA or ICS/LABA

- Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με LAMA
- Επιλογή LAMA/LABA ως πρώτη γραμμή εάν **CAT ≥ 20**
- Θεραπευτικές αποφάσεις ανάλογα με τα συμπτώματα, όχι τις παροξύνσεις.

Θεραπεία 1ης γραμμής;

“Start immediately, as soon as the diagnosis is made, the treatment of COPD patients with LAMA/LABA FDCs in order to optimize bronchodilation.”

Cazzola, Mario et al. POINT: Should LAMA/LABA Combination Therapy Be Used as Initial Maintenance Treatment for COPD? Yes CHEST , Volume 154 , Issue 4 , 746 - 748

“Clinical trials have not yet addressed the long-term effects of double LABD therapy in terms of FEV1 decline.”

JL Lopez-Campos et al. Current controversies in the stepping up and stepping down of inhaled therapies for COPD at the patient level Respirology (2018)

Θεραπεία 1ης γραμμής;

OTEMTO studies:[†] Tiotropium/olodaterol vs tiotropium¹

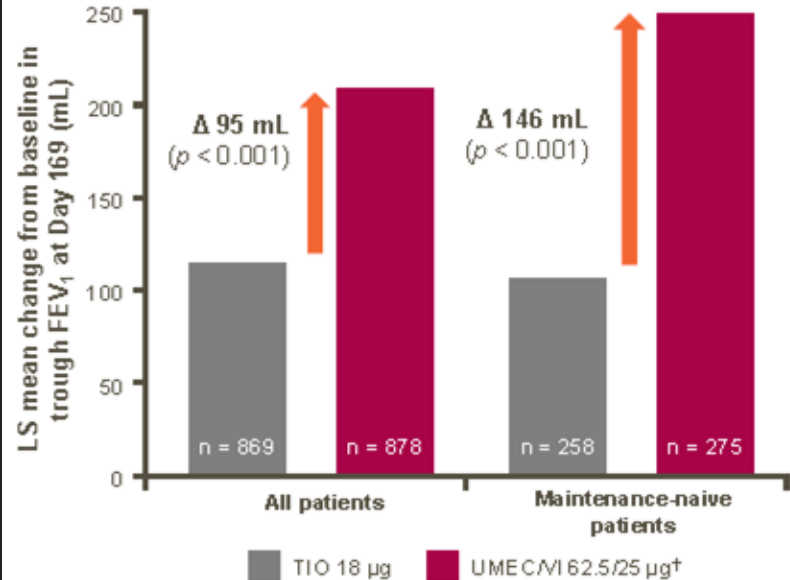
T/O 5/5 µg vs TIO 5 µg

Naive: no n = 233/216

Naive: yes n = 160/168



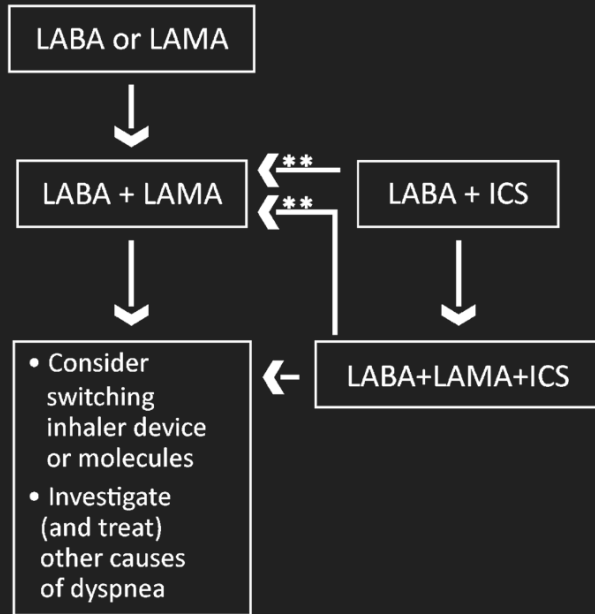
Pooled analysis of three 24-week RCTs:[†] Umeclidinium/vilanterol vs tiotropium²



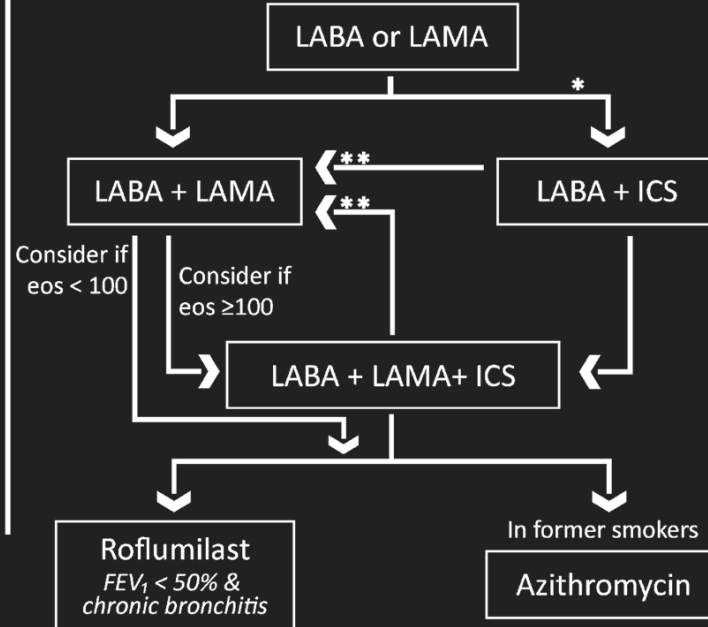
Κατευθυντήριες οδηγίες GOLD

Follow up

• DYSPNEA •



• EXACERBATIONS •



Which criteria might be most useful to guide treatment step-up from mono- to dual bronchodilation?

- Συμπτωματολογία
 - Ανεπαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της μέρας και της νύχτας
 - Επιδείνωση των συμπτωμάτων
 - Επιδείνωση κατά την εξέταση ή σταδιακή επιδείνωση σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. (scores)
- Παροξύνσεις
 - Παρόξυνση με νοσηλεία ή χωρίς μετά την έναρξη της αρχικής θεραπείας.
- Επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας (σε συνδυασμό με κλινική εικόνα)

Which criteria might be most useful to guide treatment step-up from mono- to dual bronchodilation?

- Ανεπαρκής απάντηση στην αρχική θεραπεία
 - Βελτίωση του CAT score <2
 - Ανεπαρκής βελτίωση των συμπτωμάτων
 - Επιδείνωση της δύσπνοιας
 - Επιδείνωση της καθημερινής δραστηριότητας
 - Ποιότητα του ύπνου
- Αυξημένη ανάγκη ανακουφιστικής θεραπείας.
 - Εμμένουσα ανάγκη για τουλάχιστον 6 εισπνοές σαλβουταμόλης ημερησίως.

“Exacerbation rate increased with increasing reliever-medication use.”

Ασφάλεια - ανεπιθύμητες ενέργειες

- **β2-διεγέρτες**

- Αρρυθμιογένεση
- Τρόμος
- Ήπια επιδείνωση της PaO₂
- Υποκαλιαιμία

- **Αντιχολινεργικά**

- Ξηροστομία
- Μεταλλική γεύση
- Γλαύκωμα (χρήση νεφελοποιητή)

Ασφάλεια

Κριτήρια αποκλεισμού σε RCTs

- Καρδιαγγειακό σύστημα
 - Ασταθής στηθάγχη
 - Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
 - Στεφανιαία νόσος
 - αρρυθμία
- Νευρολογικά νοσήματα
- Νοσήματα νεφρού
- Ενδοκρινολογικά νοσήματα
- Ανοσολογικές διαταραχές
- Ψυχιατρικά νοσήματα
- Αιματολογικά νοσήματα
- Νοσήματα του ΓΕΣ

Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Safety considerations with dual bronchodilator therapy in COPD: An update. Drug Saf. 2016;39(6):501-508.

Ασφάλεια

- **Umeclidinium/vilanterol** : ανάλογη με τα συστατικά τους ως μονοθεραπεία
- **Tiotropium/olodaterol** : ανάλογη με τα συστατικά τους ως μονοθεραπεία
- **Glycopyrrolate/formoterol** : ανάλογη με τα συστατικά τους ως μονοθεραπεία
- **Glycopyrrolate/indacaterol** : ανάλογη με indacaterol ως μονοθεραπεία

- **umeclidinium/vilanterol**
- **glycopyrronium/indacaterol**
- **tiotropium/olodaterol**



Σε σύγκριση με LABA/ICS : ανάλογη
ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες
ασθενών

Ασφάλεια

- **TIO/OLO FDC vs OLO, TIO, placebo** : ήπια αύξηση ΑΕ σε μεγαλύτερη ηλικία
- **ACLI/FORM FDC**: μικρή αριθμητική αύξηση ΑΕ στην ομάδα θεραπείας σε σχέση με placebo
- **UMEC/VI FDC vs VI, UMEC, TIO plus IND, SFC**: μικρός αριθμός ΑΕ

Paola Rogliani, Luigino Calzetta, Maria Gabriella Matera, Nicola di Daniele, Andrea Girolami, Mario Cazzola & Josuel Ora (2019): Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Expert Opinion on Pharmacotherapy

Ασφάλεια

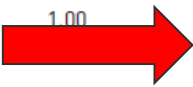
	Mortality FE, HR (95% CrI)	Total SAEs FE, HR (95% CrI)	Cardiac SAEs RE, HR (95% CrI)	Dropouts due to AE RE, HR (95% CrI)
Number of studies	15	20	16	16
Number of patients	24,041	27,172	25,913	23,529
vs placebo	1.95 (0.73, 7.71)	1.10 (0.89, 1.38)	1.65 (0.81, 3.35)	0.95 (0.71, 1.28)
vs LABA	0.99 (0.61, 1.66)	0.96 (0.84, 1.10)	0.82 (0.46, 1.35)	0.92 (0.72, 1.19)
vs LAMA	0.87 (0.64, 1.16)	1.04 (0.95, 1.14)	0.87 (0.59, 1.27)	1.03 (0.84, 1.26)

LAMA/LABA dual bronchodilation therapy has been shown to have a similar safety profile to monotherapy with either a LABA or a LAMA

23 RCTs

Ασφάλεια

- 31138 ασθενείς με προσθήκη tiotropium σε LABA ή vice versa
- 31138 ασθενείς με LABA ή tiotropium ως μονοθεραπεία

	Patients n	Events n	Person-years	Rate per 1000 per year	Crude [#] HR	Adjusted [¶] HR (95% CI)
Acute myocardial infarction						
Monotherapy	31 138	180	17 842	10.1	1.00	1.00 (reference)
Combination	31 138	235	20 795	11.3	1.13	1.12 (0.92–1.37)
Stroke						
Monotherapy	31 123	148	17 854	8.3	1.00	1.00 (reference)
Combination	31 123	145	20 813	7.0	0.85	0.87 (0.69–1.10)
Heart failure						
Monotherapy	31 174	524	17 870	29.3	1.00	1.00 (reference)
Combination	31 174	698	20 612	33.9		1.16 (1.03–1.30)
Arrhythmia						
Monotherapy	18 861	109	10 936	10.0	1.00	1.00 (reference)
Combination	18 861	135	12 610	10.7	1.09	1.05 (0.81–1.36)

Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. Eur Respir J 2017; 49: 1602245

Ασφάλεια

Bronchodilator	Cases ^b (n = 37 719)	Controls ^b (n = 146 139)	Crude OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR ^c (95% CI)	P Value
Current bronchodilator use (≤30 d)						
LABA	1482 (3.9)	4981 (3.4)	1.18 (1.12-1.26)	<.001	1.06 (0.99-1.12)	.08
New use	520 (1.4)	1186 (0.8)	1.74 (1.57-1.93)	<.001	1.50 (1.35-1.67)	<.001
Prevalent use	962 (2.6)	3795 (2.6)	1.01 (0.94-1.08)	.81	0.91 (0.85-0.98)	.02
LAMA	648 (1.7)	2440 (1.7)	1.05 (0.96-1.15)	.26	1.00 (0.92-1.10)	.97
New use	190 (0.5)	463 (0.3)	1.62 (1.37-1.92)	<.001	1.52 (1.28-1.80)	<.001
Prevalent use	458 (1.2)	1977 (1.4)	0.92 (0.83-1.02)	.11	0.88 (0.79-0.98)	.02
LABA and LAMA	581 (1.5)	1706 (1.2)	1.37 (1.24-1.50)	<.001	1.16 (1.05-1.28)	.003
New use	50 (0.1)	84 (0.1)	2.38 (1.68-3.38)	<.001	2.03 (1.42-2.91)	<.001
Prevalent use	531 (1.4)	1622 (1.1)	1.31 (1.19-1.45)	<.001	1.11 (1.00-1.23)	.04
Recent bronchodilator use (31-90 d)						
LABA	787 (2.1)	2770 (1.9)	1.13 (1.04-1.22)	.004	0.97 (0.89-1.05)	.47
LAMA	304 (0.8)	1129 (0.8)	1.07 (0.94-1.22)	.28	1.00 (0.88-1.14)	.98
LABA and LAMA	192 (0.5)	604 (0.4)	1.28 (1.09-1.51)	.003	1.09 (0.92-1.29)	.31
Past bronchodilator use (91-180 d)						
LABA	621 (1.7)	2384 (1.6)	1.03 (0.95-1.13)	.46	0.90 (0.83-0.99)	.03
LAMA	205 (0.5)	875 (0.6)	0.93 (0.80-1.08)	.36	0.86 (0.74-1.00)	.06
LABA and LAMA	98 (0.3)	338 (0.2)	1.14 (0.91-1.43)	.26	0.95 (0.76-1.20)	.69
Remote bronchodilator use (>180 d)						
LABA	738 (2.0)	2643 (1.7)	1.11 (1.02-1.21)	.01	1.04 (0.96-1.13)	.33
LAMA	259 (0.7)	1046 (0.7)	0.98 (0.86-1.13)	.82	0.96 (0.84-1.10)	.55
LABA and LAMA	72 (0.2)	280 (0.2)	1.03 (0.80-1.34)	.82	0.95 (0.73-1.24)	.71

- 280.000 ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς χρήση LABA ή LAMA.
- 2 έτη παρακολούθησης
- 38.000 ΑΕ από καρδιαγγειακό σύστημα τις πρώτες 30 ημέρες.

Wang MT, Liou JT, Lin CW, et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A nested case-control study. JAMA Intern Med. 2018;doi:10.1001/jamainternmed.2017.7720.

Ασφάλεια

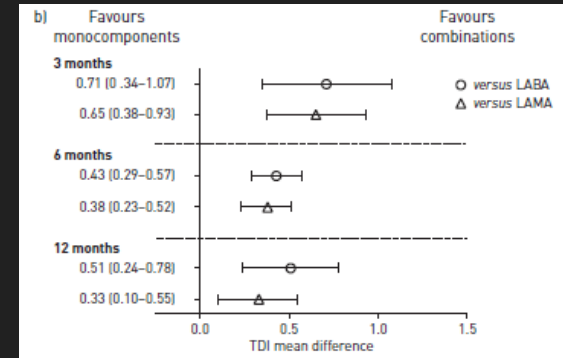
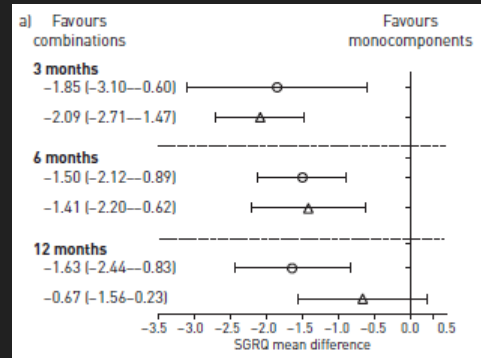
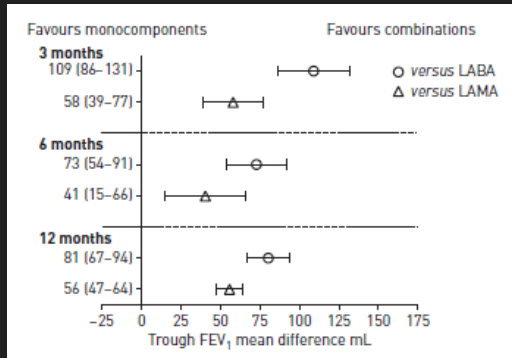


- Η διπλή βρογχοδιαστολή είναι ασφαλής θεραπευτική επιλογή.
- Προσεκτική αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Maria Gabriella Matera, Luigino Calzetta, Ermanno Puxeddu, Paola Rogliani, Mario Cazzola (2018)
A safety comparison of LABA+LAMA vs LABA+ICS combination therapy for COPD, Expert Opinion on Drug Safety

Διάρκεια θεραπείας

- 20329 ασθενείς με ΧΑΠ
 - LABA/LAMA FDCs, n=9292
 - LABAs και LAMAs ως μονοθεραπεία, n=11037)
- 14 μελετες /20 RCTs.



Βελτίωση > 60 mL {minimal clinically important difference (MCID)}

Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. Eur Respir Rev 2017; 26: 160043

Step down ?

- Εάν η προσθήκη του δευτερου βρογχοδιασταλτικού δεν βελτίωσε τη συμπτωματολογία

Συννοσυρότητες

- Λήψη διπλής βρογχοδιασταλτικής αγωγής από ασθενείς χωρίς ανάλογη συμπτωματολογία

“No clinical trials have evaluated this type of treatment switch at the patient level”

JL Lopez-Campos et al. Current controversies in the stepping up and stepping down of inhaled therapies for COPD at the patient level *Respirology* (2018)

Ποιο είναι το καλύτερο σκεύασμα;

- Συνεργική δράση στη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών
- Συνεργική δράση στην αύξηση της διαμέτρου των βρόγχων

“effect of class”

Cazzola, Mario et al. **POINT:** Should LAMA/LABA Combination Therapy Be Used as Initial Maintenance Treatment for COPD? Yes CHEST , Volume 154 , Issue 4 , 746 - 748

Ποιο είναι το καλύτερο σκεύασμα;

	FEV ₁		TDI score		TDI responder		SGRQ score		SGRQ responder		Adverse events	
	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks
Placebo	2.6	6.9	2.4	9.6	1.8	10.8	0.7	6.8	1.0	2.0	25.2	62.1
Tio18	29.5	42.6	29.7	40.1	39.1	38.5	32.9	42.1	33.4	30.2	58.9	62.6
Tio5	40.8	36.1	59.5	NA	NA	NA	27.4	44.6	NA	35.2	75.4	NA
Acl	39.6	43.6	56	47.6	36.6	55.4	23.9	51.7	20.1	72.7	63.3	NA
Glyco	39.2	49.2	36.1	54.5	58.3	61.3	50.5	61.3	48.0	32.7	49.9	72.3
Umec	72.6	53.9	42.2	43.8	58.6	34.2	68.1	68.1	38.5	38.1	31.5	29.4
AclForm	64.5	66.8	NA	88.4	72.8	88.7	NA	61.6	68.2	76.9	NA	74.8
IndaGlyco	97.6	91.7	91.6	94.2	49.1	93.5	93.1	60.6	81.7	76.1	NA	83.9
TioOlo	84.2	82.8	97.8	NA	NA	NA	77.0	66.1	93.4	85.0	75.8	NA
UmecVil	93.0	93.3	71.9	53.5	85.1	54.8	65.6	69.5	62.6	60.7	56.6	33.7
SFC500	48.9	24.5	69.9	66.8	85.6	62.2	71.1	19.2	64.6	72.6	49.3	33.3
SFC250	19.4	76.9	35.7	NA	NA	NA	53.0	NA	NA	NA	40.0	26.2
BudeForm	NA	17.5	NA	NA	NA	NA	NA	60.5	NA	48.4	NA	23.4
FFVI	63.0	64.0	NA	NA	NA	NA	75.6	71.9	70.7	NA	28.8	48.5
lpra	5.1	0.2	7.2	1.5	13.0	0.4	11.2	15.8	17.8	19.6	45.3	NA

74 RCTs
(74,832 participants)

“There were no significant differences among the LAMAs and LAMA/LABAs within their respective classes.”

Abdul Aziz et al Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis International Journal of COPD 2018;13 3203–3231

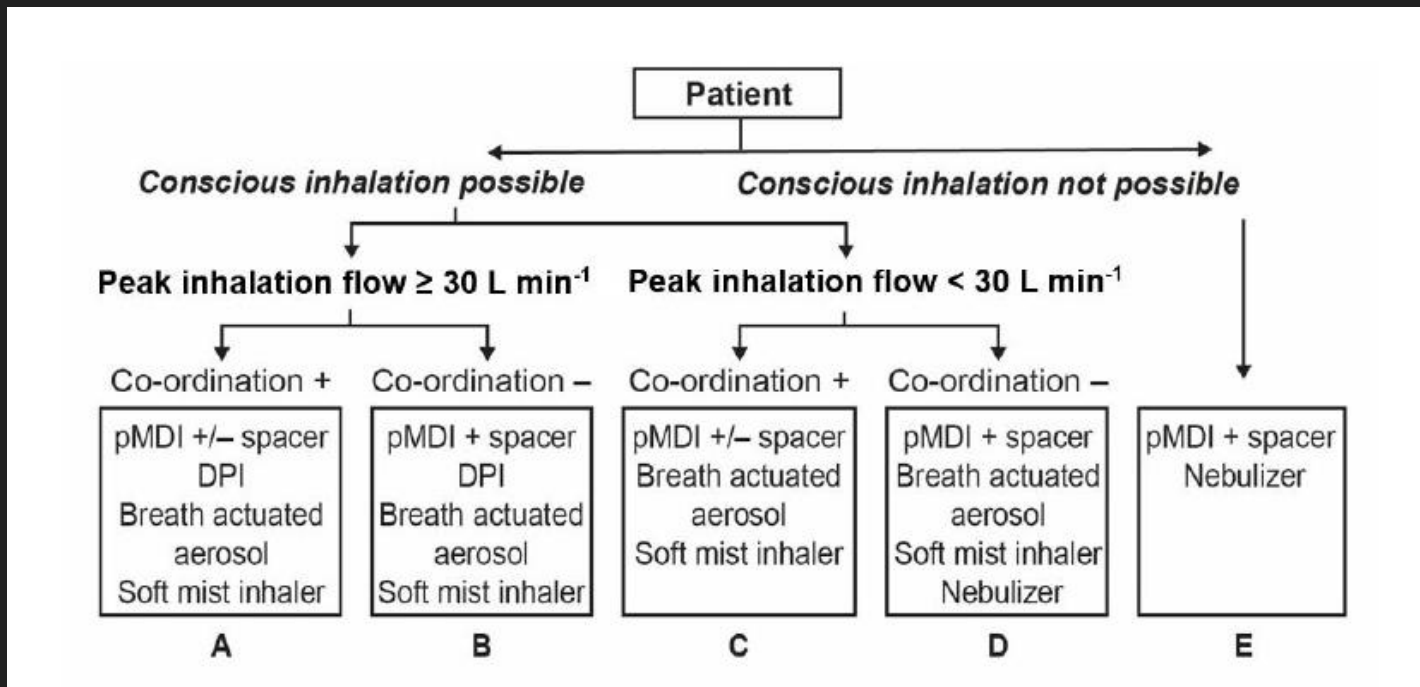
Ποιο είναι το καλύτερο σκεύασμα;

- Η συμπτωματολογία της νόσου εμφανίζει κιρκαδιανή διακύμανση.
- Επιδείνωση συμπτωματολογίας τις πρώτες πρωινές ώρες.

Formoterol/Aclidinium	DPI	12h
Formoterol/Glycopyrronium	MDI	12h

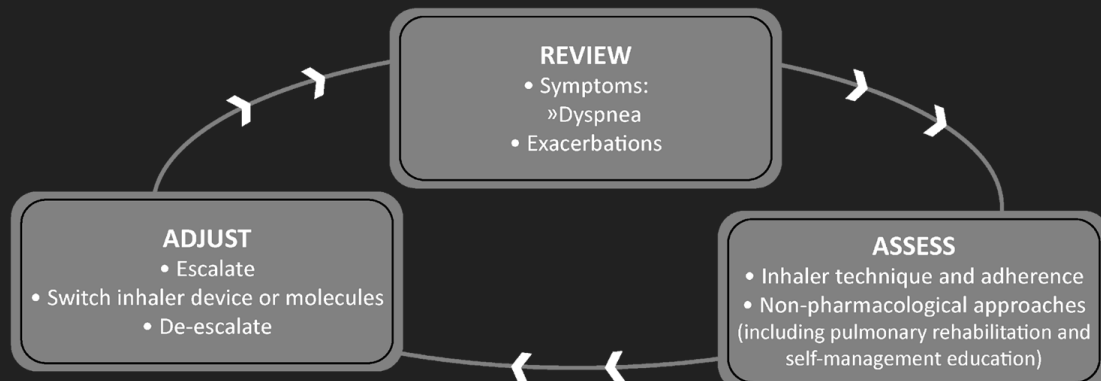
- Οι ασθενείς με συμπτωματολογία τη νύχτα ή νωρίς το πρωί, *ίσως* να ωφελούνται περισσότερο από χορήγηση δις ημερησίως LABA/LAMA FDCs.

Ποιά είναι η καλύτερη συσκευή;

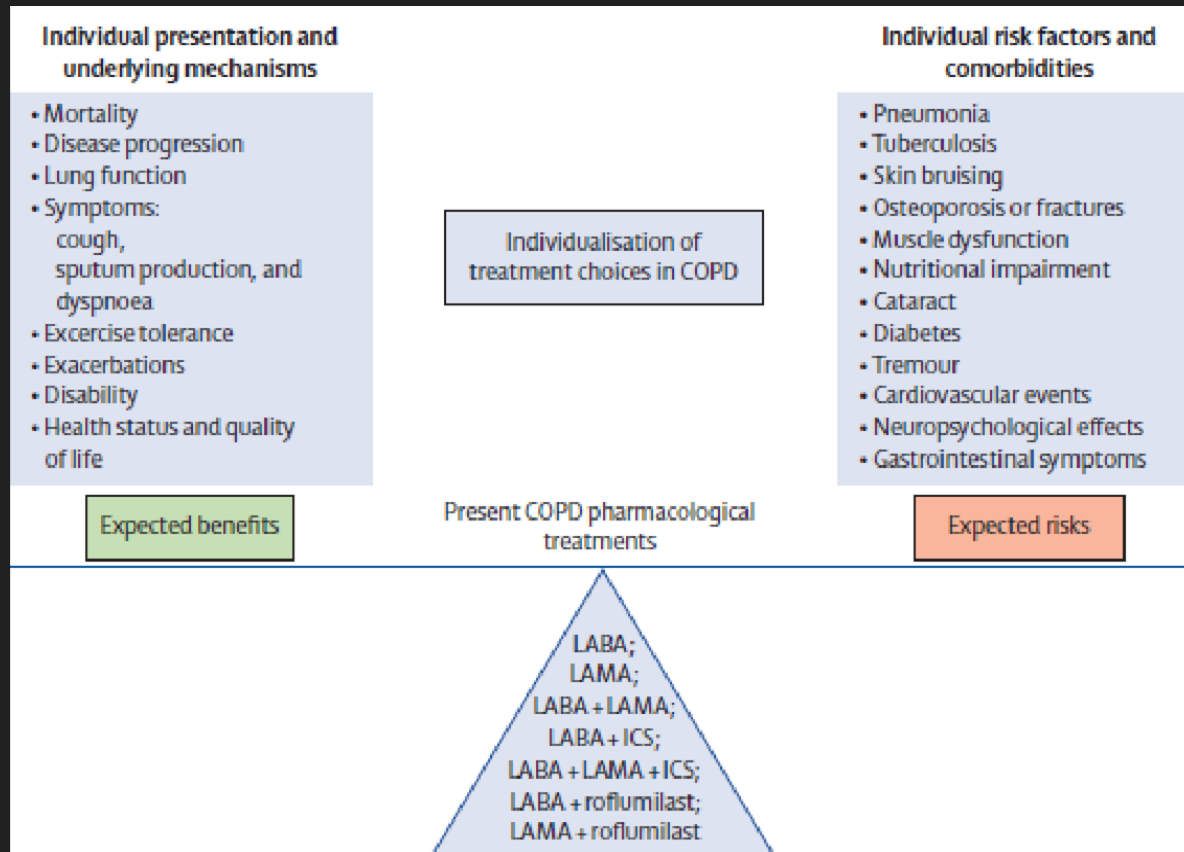


Κατευθυντήριες οδηγίες GOLD

- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, health status, and reduce exacerbation rates. (Evidence A)
- Combination treatment with a LABA and a LAMA increases FEV1 and reduces symptoms compared to monotherapy (Evidence A)
- Combination treatment with LABA/LAMA reduces exacerbations compared to monotherapy (Evidence B)



Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report)



Πώς πήγε το σεμινάριο
διαχείρισης χρόνου;

ΣΗΜΕΡΑ ΗΤΑΝ;

THE REAL ANCIENT GREEKS

Ευχαριστώ
για την
προσοχή σας.