

ACOS



A) DEFINIZIONI E CARATTERISTICHE FISIOPATOLOGICHE E BIOLOGICHE

B) EPIDEMIOLOGIA, COMORBILITA' E RIACUTIZZAZIONI

C) ACOS UN FENOTIPO AUTONOMO? STORIA NATURALE

D) TERAPIA

**Sindrome da sovrapposizione
Asma-BPCO. Work in progress**
Asthma-COPD overlap syndrome. Work in progress

Riassunto

Nel contesto delle malattie ostruttive croniche delle vie aeree e del polmone esiste una quantità di condizioni patologiche "miste" caratterizzate dalla presenza simultanea di due o più delle stesse. Il termine "sindrome da sovrapposizione asma e BPCO (ACOS)", è stato proposto per una condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono (o è possibile trovare) caratteristiche fisiologiche, fisiopatologiche e cliniche dell'A-

Gennaro D'Amato¹
Adriano Vaghi²
Fabiano Di Marco³
Manlio Milanesi⁴
Andrea Rossi⁵

*Work in
progress*

Documento AIPO-SIMER

**E' possibile porre una diagnosi di ACOS
quando in un paziente sono
contemporaneamente presenti sia alcune
delle caratteristiche **clinico-funzionali**
della **BPCO**, più frequentemente un
ostruzione non completamente reversibile
, **che dell'asma.****

Anamnesi + markers funzionali + markers biologici

Definizione di Asma e BPCO secondo le Linee Guida

Diagnosi
principale

+

BPCO



asma

+



Con caratteristiche presenti nell'asma

- Elevata reversibilità dell'ostruzione : pronta o dopo adeguata terapia (steroidea)
- Elevata variabilità dell'ostruzione : confronto tra valori spirometrici durante le riacutizzazione ed in fase di remissione , elevata variabilità spontanea della funzione respiratoria riscontrata in ripetuti test spirometrici
- Presenza di elevata iperreattività bronchiale

Clinici

- Storia asma (prima dei 40 anni), storia di atopia

Biologici

- eosinofila nell'espettorato o aumento degli eosinofili circolanti , aumento IgE, aumento FENO

Con caratteristiche presenti nella BPCO

- Ostruzione non completamente reversibile
- Elevata iperinsufflazione polmonare
- Riduzione della diffusione alveolo capillare
- Quadro TAC HRCT con chiaro quadro di enfisema

Biologici

- Neutrofilia o neutrofilia/eosinofila nell'espettorato
- Clinici-anamnestici : storia di fumo

Gibson P, Simpson J, 2009	Asma e BPCO (sintomi di un'aumentata variabilità di flusso e di incompleta reversibilità al flusso)
COPD gene, 2011	Pazienti con BPCO e una diagnosi di asma prima di 40 anni
GesEPOC, 2012 (un paziente deve soddisfare 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori)	<p><i>Criteri maggiori</i></p> <p>Risposta molto positiva al broncodilatatore (>400 ml e FEV₁> 15%)</p> <p>Eosinofilia dello sputo</p> <p>Precedente diagnosi di asma</p> <p><i>Criteri minori</i></p> <p>Aumento delle IgE totali nel siero</p> <p>Precedente storia di atopia</p> <p>Positività al test di broncodilatazione (>200 ml e FEV₁> 12%) in almeno due occasioni</p>
Linee guida Repubblica Ceca, 2013 (un paziente deve soddisfare 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori)	<p><i>Criteri maggiori</i></p> <p>Test del broncodilatatore fortemente positivo (FEV₁> 15% e > 400 ml)</p> <p>Iperreattività bronchiale</p> <p>FeNO > 45-50 ppb e/o eosinofilia da sputo ≥ 3%</p> <p>Storia di asma</p> <p><i>Criteri minori</i></p> <p>Test di positività al broncodilatatore medio (FEV₁ >12% e > 200 ml)</p> <p>Aumento delle IgE totali</p> <p>Storia di atopia</p>
Louie S et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Asma con un'ostruzione parzialmente reversibile con o senza enfisema o riduzione della DL_{CO} < 80% del predetto - BPCO con enfisema accompagnato da ostruzione al flusso reversibile o parzialmente reversibile, con o senza allergie ambientali o ridotta DL_{CO}
PLATINO, 2013	FEV ₁ /FVC < 0.7 e diagnosi medica di asma o sibili + positività al test del broncodilatatore (>200 ml e FEV ₁ > 12%)

Riconoscono ACOS - overlap Asma -BPCO

	Asma	BPCO
LG Australiane	+	+
LG Canadesi	+	+
LG Finlandesi	+	+
		(fenotipo negletto)
LG Spagnole	++	++
		(4 fenotipi)
LG UK	+/-	--
LG USA	+/-	--
GOLD	+	+
GINA	+	+

mancano però evidenze secondo GRADE : RTCs

KEY POINTS



- Distinguishing asthma from COPD can be problematic, particularly in smokers and older adults.
- ACOS is identified by the features that it shares with both asthma and COPD.
- A stepwise approach to diagnosis is advised, comprising recognition of the presence of a chronic airways disease, syndromic categorization as asthma, COPD or the overlap between asthma and COPD (the Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS)), confirmation by spirometry and, if necessary, referral for specialized investigations.
- Although initial recognition and treatment of ACOS may be made in primary care, referral for confirmatory investigations is encouraged, as outcomes for ACOS are often worse than for asthma or COPD alone.
- Initial treatment should be selected to ensure that:
 - Patients with features of asthma receive adequate controller therapy including inhaled corticosteroids, but not long-acting bronchodilators alone (as monotherapy), and
 - Patients with COPD receive appropriate symptomatic treatment with bronchodilators or combination therapy, but not inhaled corticosteroids alone (as monotherapy).
- The consensus-based description of the Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS) is intended to stimulate further study of the character and treatments for this common clinical problem.

ACOS è definita come compresenza di caratteristiche clinico-fisiopatologiche dell' asma e della BPCO

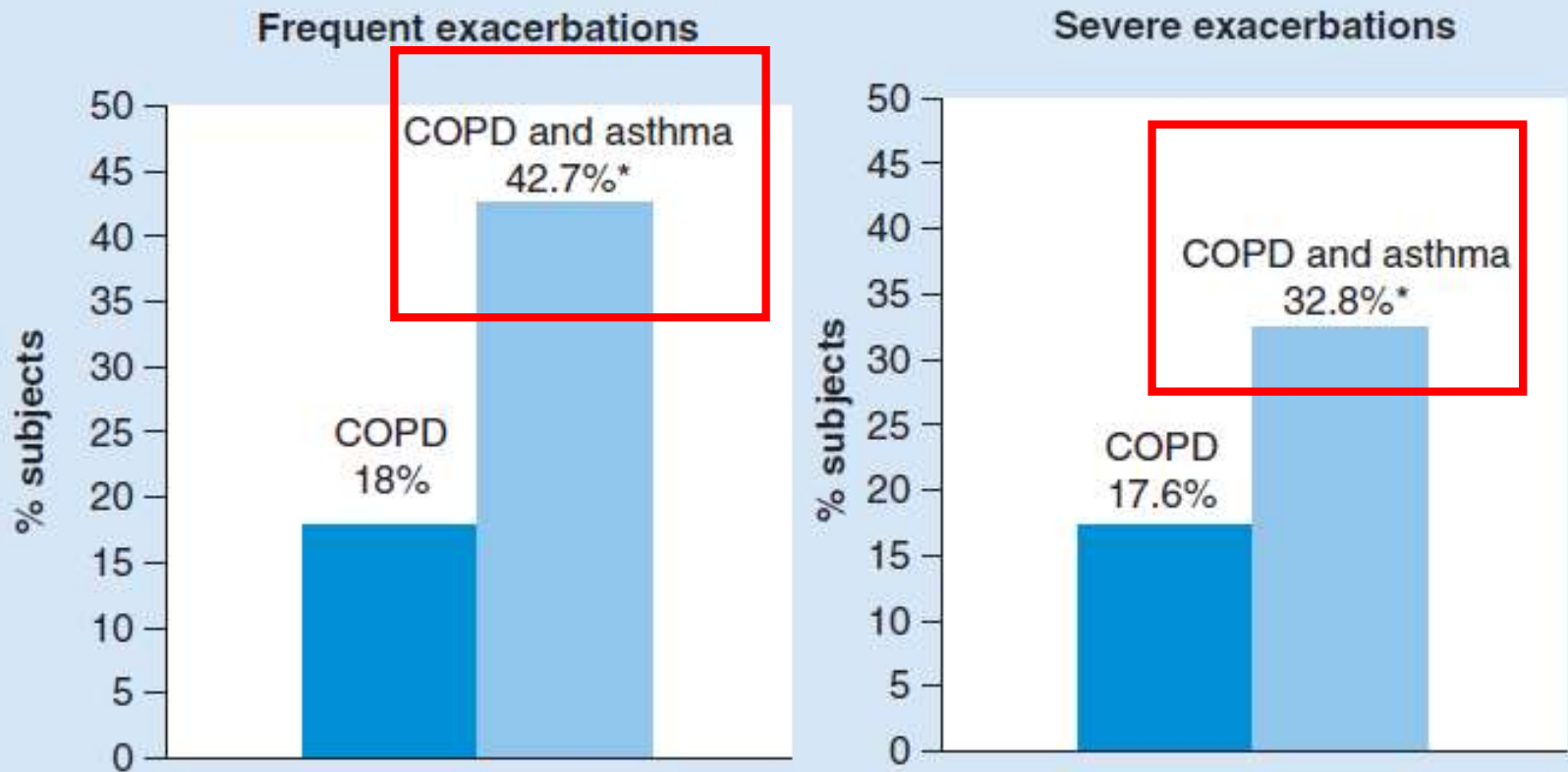


Figure 3. Percentage of frequent and severe exacerbations in subjects with chronic obstructive pulmonary disease compared with subjects with chronic obstructive pulmonary disease with asthma.

*p < 0.0001 for the difference between COPD and COPD with asthma.

Hospers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow-up of 30 years in a general population sample. *Epidemiology* 2000;11:261-8.

Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest* 2008;134:14-19.

Menezes AMB, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al., for the PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.

Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.

Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J. Allergy (Cairo)* 2011, 861926 (2011).

Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?

Helen K. Reddel, MBBS, PhD *Sydney, Australia* (2015;136:546-52.)

(J Allergy Clin Immunol)

Non esistono RTCs specifici sulle diverse opzioni terapeutiche dell'ACOS dato che i pz con tali caratteristiche sono esclusi dagli RTCs

	Asma	BPCO
LG Australiane	+	+
LG Canadesi	+	+
LG Finlandesi	+	+
		(fenotipo negativo)
LG Spagnole	+	+
		(4 fenotipi)
LG UK	+/-	--
LG USA	+/-	--
GOLD	+	+
GINA	+	+

Table 1. Four Examples of Patients with Obstructive Airway Disease.*

Characteristic	Patient with "Easy" Asthma	Patient with "Easy" COPD	Patient with ACOS Stemming from Asthma	Patient with ACOS Stemming from COPD
Age (yr)	21	65	45	45
Atopy	Yes	No	Yes	Yes
Current smoker	No	Yes	No	Yes
Pack-years	0	95	0	20
Dyspnea	Recurrent	Chronic	Chronic with flares	Chronic with flares
Wheezing	Yes	No	Yes	Yes
Reversible airway obstruction	Yes	No	No	Yes
Bronchial hyperresponsiveness	Yes	No	Yes	Yes or no

Tutti sottolineano attenzione al trattamento con soli broncodilatatori (LABA) in pz con storia di asma e ostruzione non reversibile (quadro funzionale simil BPCO)

ICS **BD** **ICS+** **LABA +**
a LT,LABA LABA ICS

Il lavoro di Gershon e coll., in cui sono stati utilizzati dati secondari amministrativi, ha confrontato l'efficacia della terapia con LABA e ICS in associazione (8.712 pazienti) vs i soli LABA (3.160 pazienti), prendendo in considerazione un intervallo temporale rispettivamente di 2,7 e 2,5 anni.

I pazienti con diagnosi di asma e BPCO (ACOS), rispetto a quelli con sola diagnosi di BPCO, hanno dimostrato un maggior beneficio in termini di riduzione dell'ospedalizzazione e mortalità con l'associazione LABA e ICS rispetto al solo impiego dei LABA

Gershon AS, Campitelli M, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaler corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2014;312:1114-21.

Table 2. Associations of Study Outcomes in New Users of LABA-ICS Combination Therapy Compared With New Users of LABAs Alone After Propensity Score Matching

Outcomes	New LABA and ICS Users, No. (%) (n = 8712)		New LABA Alone Users, No. (%) (n = 3160)		Difference in Outcomes at 5 y, % (95% CI)	Propensity Score-Matched Regression	
	Had Outcome	Had Outcome at 5 y	Had Outcome	Had Outcome at 5 y		Hazard Ratio (95% CI) ^a	P Value
Death or hospitalization for COPD	5594 (64.2) ^b	5010 (57.5)	2129 (67.4) ^c	1933 (61.2)	-3.7 (-5.7 to -1.7)	0.92 (0.88-0.96)	<.001
Death	4815 (55.3)	4142 (47.5)	1853 (58.6)	1613 (51.0)	-3.5 (-5.5 to -1.5)	0.92 (0.87-0.97)	<.001
Hospitalization for COPD ^d	2420 (27.8)	2199 (25.2)	950 (30.1)	881 (27.9)	-2.7 (-4.5 to -0.9)	0.91 (0.85-0.98)	.01
Hospitalization for pneumonia ^d	2486 (28.5)	2220 (25.5)	894 (28.3)	811 (25.7)	-0.2 (-2.0 to 1.8)	1.01 (0.93-1.08)	.88
Hospitalization for fracture of hip, wrist, or vertebrae ^d	495 (5.7)	423 (4.9)	159 (5.0)	145 (4.6)	0.3 (-0.6 to 1.2)	1.13 (0.95-1.35)	.17

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β -agonist.

^a Reflects the risk of outcome in new users of LABAs and ICSs compared with new users of LABAs alone.

^b Composite end point in the LABA-ICS group consists of 2420 COPD hospitalizations (27.8%) and 3174 deaths (36.4%) that did not have a

preceding COPD hospitalization during follow-up.

^c Composite end point in the LABA alone group consists of 950 COPD hospitalizations (30.1%) and 1179 deaths (37.3%) that did not have a preceding COPD hospitalization during follow-up.

^d Hospitalization outcomes were modeled using subdistribution proportional hazards models to account for the competing risk of death.

Ruolo dell'associazione LABA - ICS nell'ACOS

Documento AIPO-SIMER

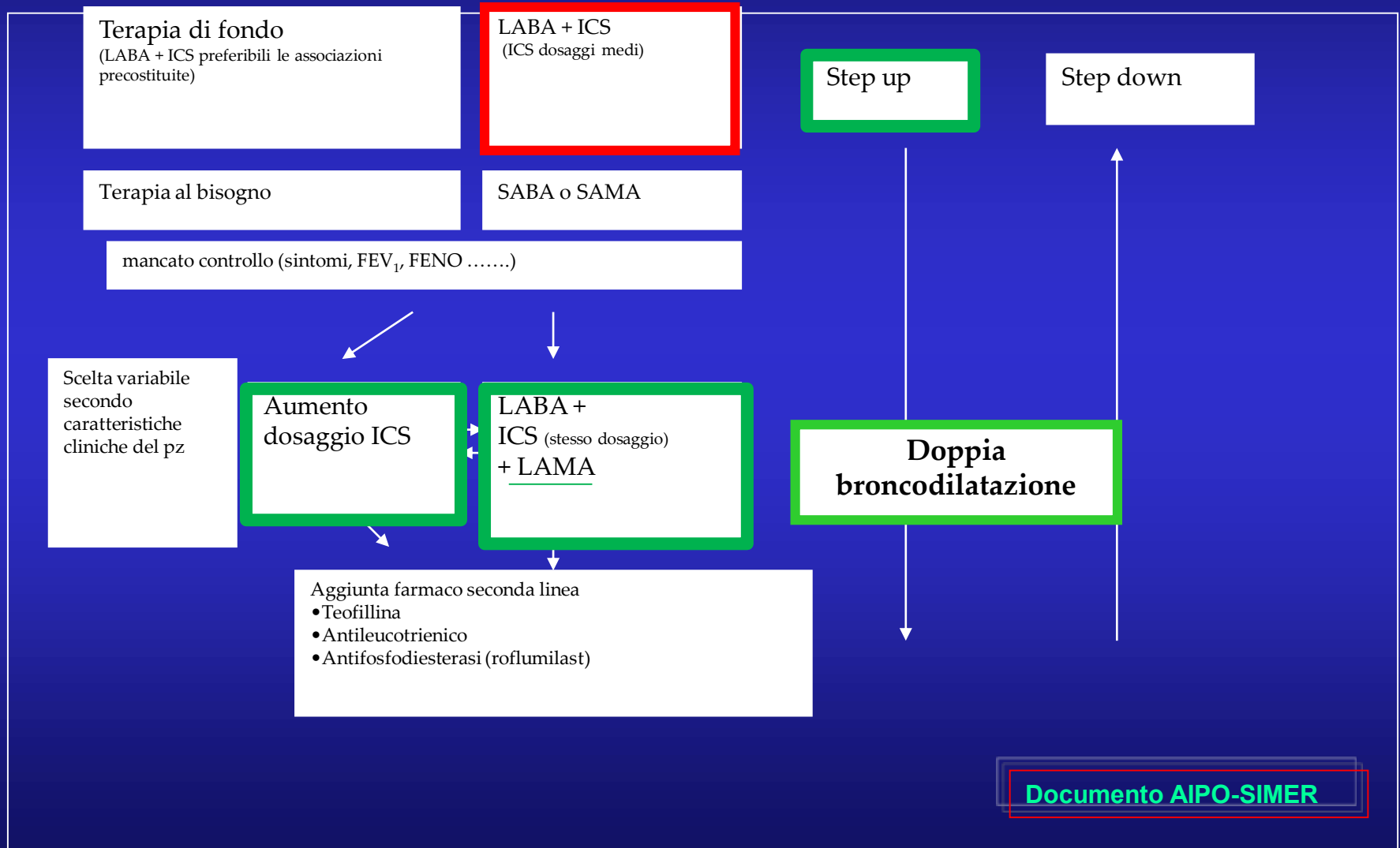
L'analisi post hoc (cluster analysis) in 1.543 pazienti con BPCO , trattati con SFC (salmeterolo e fluticasone in combinazione) o solo salmeterolo ha dimostrato che i pz che presentano una significativa broncodilatazione (≥ 12 e 200 ml, reversibilità del gruppo 28%) **hanno dimostrato maggior riduzione delle riacutizzazioni utilizzando ICS + LABA (SFC) rispetto al solo LABA (salmeterolo) (48%),**

Disantostefano R, Li H, Rubin D, Stempel D. Which patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from the addition of an inhaled corticosteroid to the bronchodilator? A cluster analysis. *BMJ open* 2013;3: e00183

Nello studio PATHOS, condotto in un contesto di "real life", dimostra l'efficacia dell'associazione ICS e LABA (**Budesonide -Formoterolo**) nei pazienti affetti da BPCO e Asma.

Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013; doi: 10.1111/joim.12067.

PROPOSTA DI ALGORITMO TERAPEUTICO DELL'ACOS



LAMA : Tiotropio Br

Peters e coll. hanno studiato in 210 pazienti asmatici non controllati l'effetto dell'aggiunta del Tiotropio agli ICS rispetto al raddoppio del dosaggio degli ICS o all'aggiunta del salmeterolo (TALC study).

Il tiotropio si associa ad significativo miglioramento: del FEV₁ pre-broncodilatatore, della misura del picco di flusso mattutino, dei sintomi e dei giorni con asma controllata rispetto al raddoppio del dosaggio di ICS.

Magnussen e coll. hanno dimostrato, in uno studio della durata di 12 settimane in 472 pazienti affetti da BPCO associata ad asma (età media 60 anni, FEV₁=53% predetto,) che il Tiotropio, somministrato in aggiunta alla terapia già in uso, determina un significativo miglioramento del FEV₁ e dell'FVC.

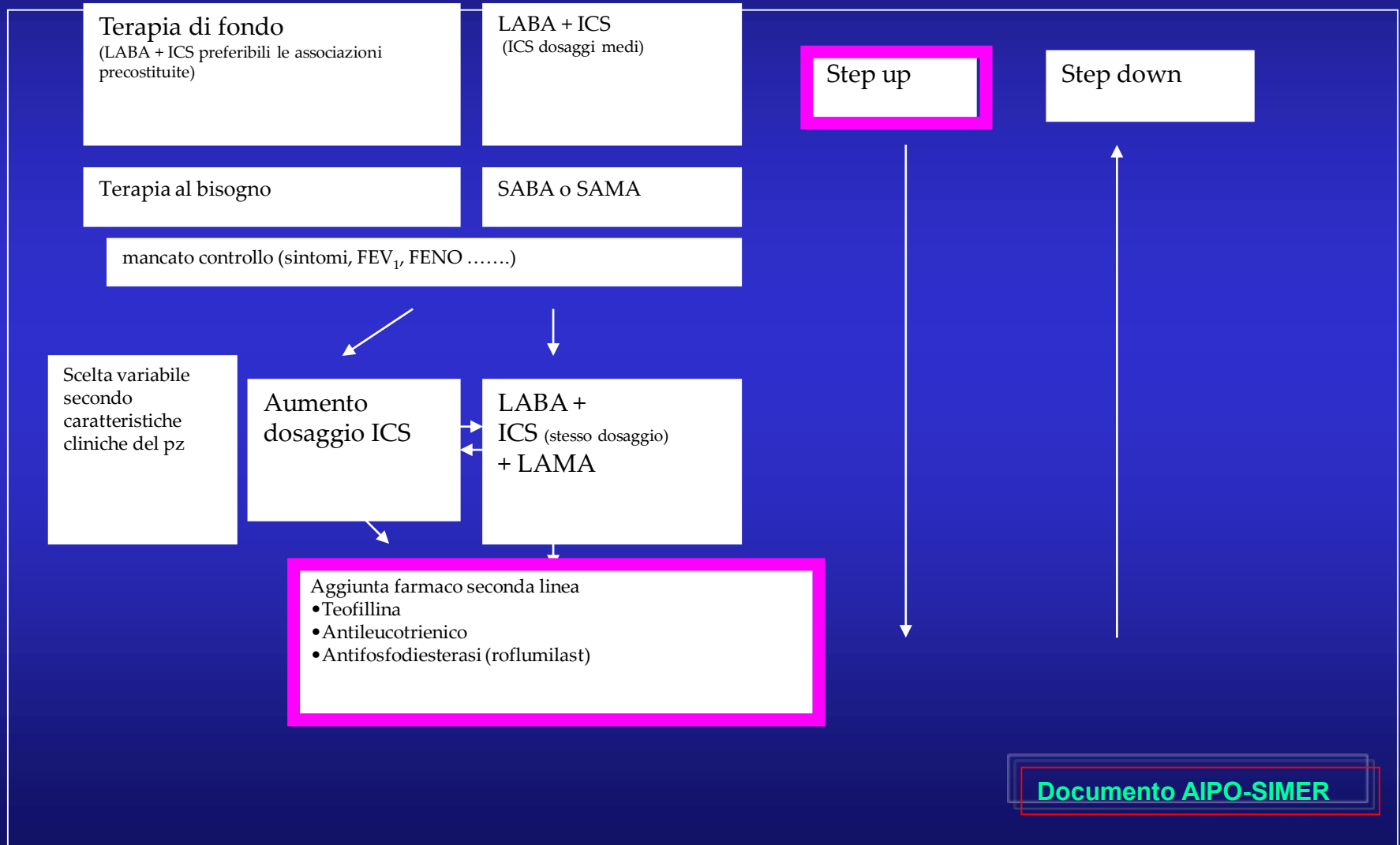
I lavori di Magnussen e coll. e di Kejisteyrn e coll. dimostrando che la doppia broncodilatazione può rivelarsi particolarmente utile nei pazienti in cui persiste una significativa variabilità dell'ostruzione bronchiale, della sintomatologia ed un elevato rischio di riacutizzazioni: tutte caratteristiche cliniche dell'ACOS.

Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715-26.

Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. Respir Med 2008;102:50-56.

Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012;367:1198-1207.

PROPOSTA DI ALGORITMO TERAPEUTICO DELL'OVERLAP SYNDROME





Managing Older Patients with Coexistent Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
 Respiratory and Therapeutic Challenges
 Victoria W. M. Hooper, PhD, FRCGP
 Peter K. Hanley

Approccio terapeutico globale al paziente con ACOS

I pazienti con ACOS sono **spesso anziani** e l'approccio terapeutico deve necessariamente tenere conto della complessità delle loro condizioni cliniche dovute alle :

- (1) **comorbidità,**
- (2) **alla necessità di assumere diversi farmaci contemporaneamente,**
- (3) **alle difficoltà nell'impiego corretto della terapia inalatoria**

l'intervento medico deve essere quanto più possibile individualizzato e "adattato" al singolo paziente

Problemi terapeuti aperti nei pz con ACOS

What is the best self management programme for a ACOS population?

• Behavioural

Problemi

- *Aderenza terapia*
- *Difficoltà effettuare terapia inalatoria*

Self Management Education

LABA + ICS

What features of asthma influence outcomes in COPD?

Is unopposed LABA therapy safe in ACOS?

Does ICS therapy in ACOS increase the risk of pneumonia?

What is the place of biological therapies in ACOS?

• Airway

Pharmacotherapy

What is the pattern of physical activity in ACOS?

What effect does obesity have in an ACOS population?

What is the effect of pulmonary rehabilitation in ACOS?

• Risk Factors

Risk Factor Modification

Specific Guideline Based Treatment

What is the spectrum of comorbidities in ACOS?

Are beta-blockers safe in ACOS?

Does treating systemic inflammation in ACOS influence outcomes?

• Co-morbidities