

# Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΑΑ (ΧΑΠ)

*Ροβίνα Νικολέττα*

*Επίκουρη καθηγήτρια*

*Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας*

*Α Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική*

*ΝΝΘΑ «η Σωτηρία»*

# Ορισμός ΧΑΠ

## Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



### POCKET GUIDE TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION

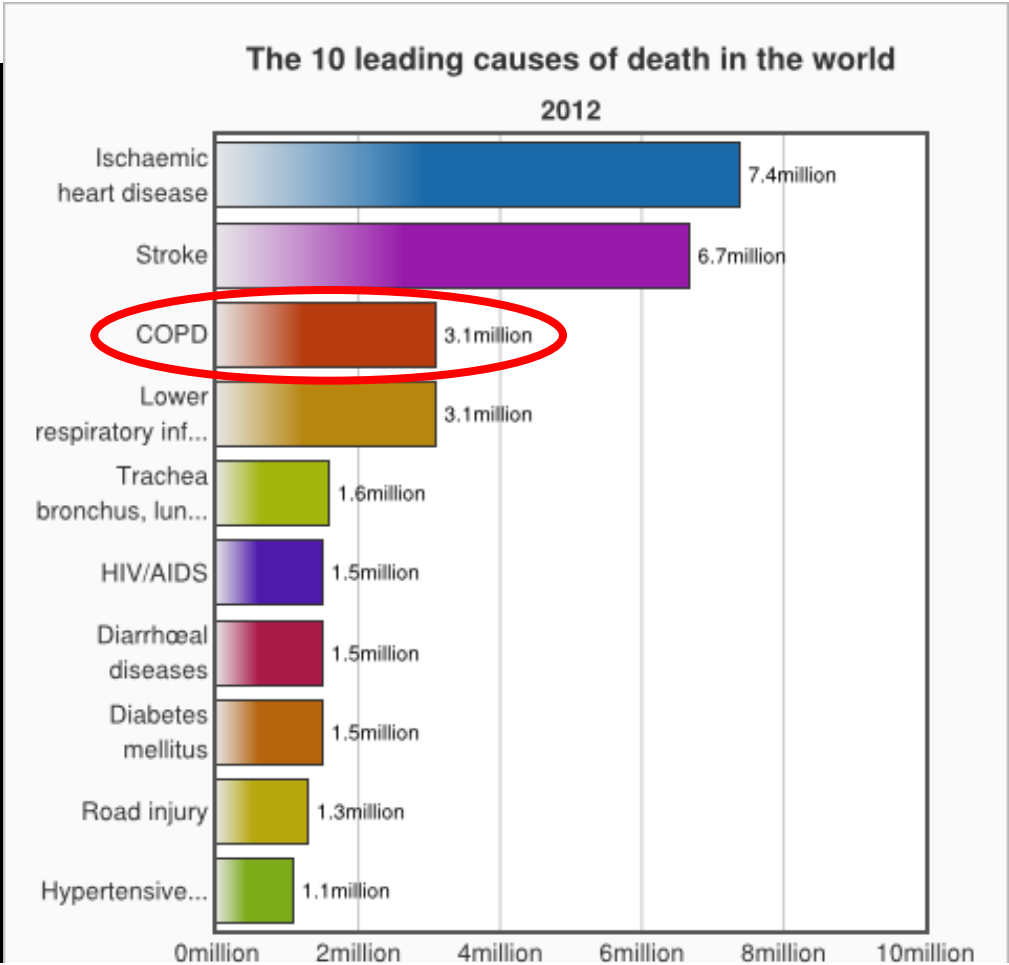
A Guide for Health Care Professionals

2018 REPORT

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια συχνή νόσος, η οποία μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί και η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής αέρα εξαιτίας της παθολογίας των αεραγωγών και/ή των κυψελίδων, που οφείλεται συνήθως σε σημαντική έκθεση σε τοξικά σωματίδια ή αέρια.

Ο χρόνιος περιορισμός της ροής αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ οφείλεται στο συνδυασμό της νόσου των αεραγωγών (π.χ. αποφρακτική βρογχολίτιδα) και της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), η συμβολή των οποίων ποικίλει από άτομο σε άτομο

# 3η αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

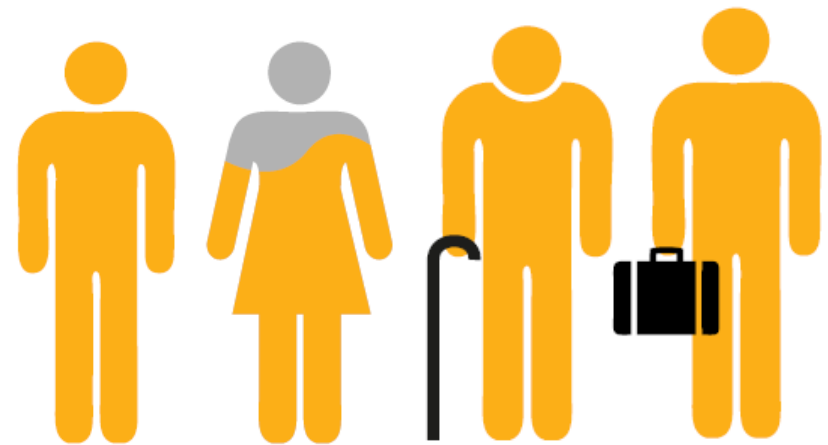
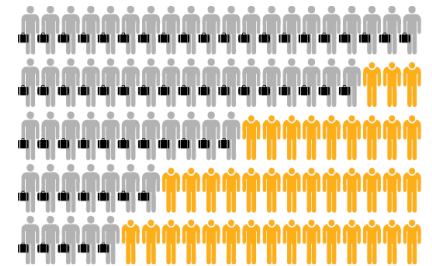
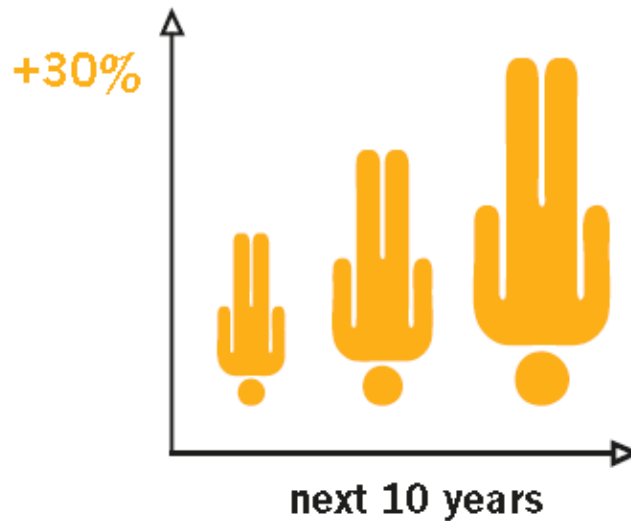
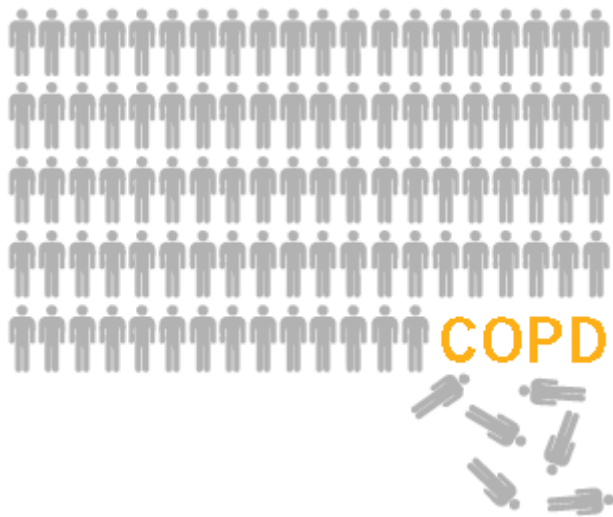







## GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014

*"Attaining the nine global noncommunicable disease targets: a shared responsibility"*



# Η ΧΑΠ είναι μια νόσος με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα



-  Η ΧΑΠ ευθύνεται για το 5% των θανάτων παγκοσμίως<sup>1</sup>
-  Η συχνότητα θανάτων από ΧΑΠ αναμένεται να αυξηθεί **>30%** την επόμενη δεκαετία<sup>1</sup>
-  Η ΧΑΠ επηρεάζει σε παρόμοιο βαθμό άντρες κι γυναίκες
-  Το 50% των ασθενών με ΧΑΠ είναι > 60 ετών<sup>2</sup>
-  Το 20-40% αυτών συνταξιοδοτούνται πρόωρα λόγω της ΧΑΠ<sup>5</sup>

1. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Factsheet No. 310, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Last accessed 7 Aug 2013

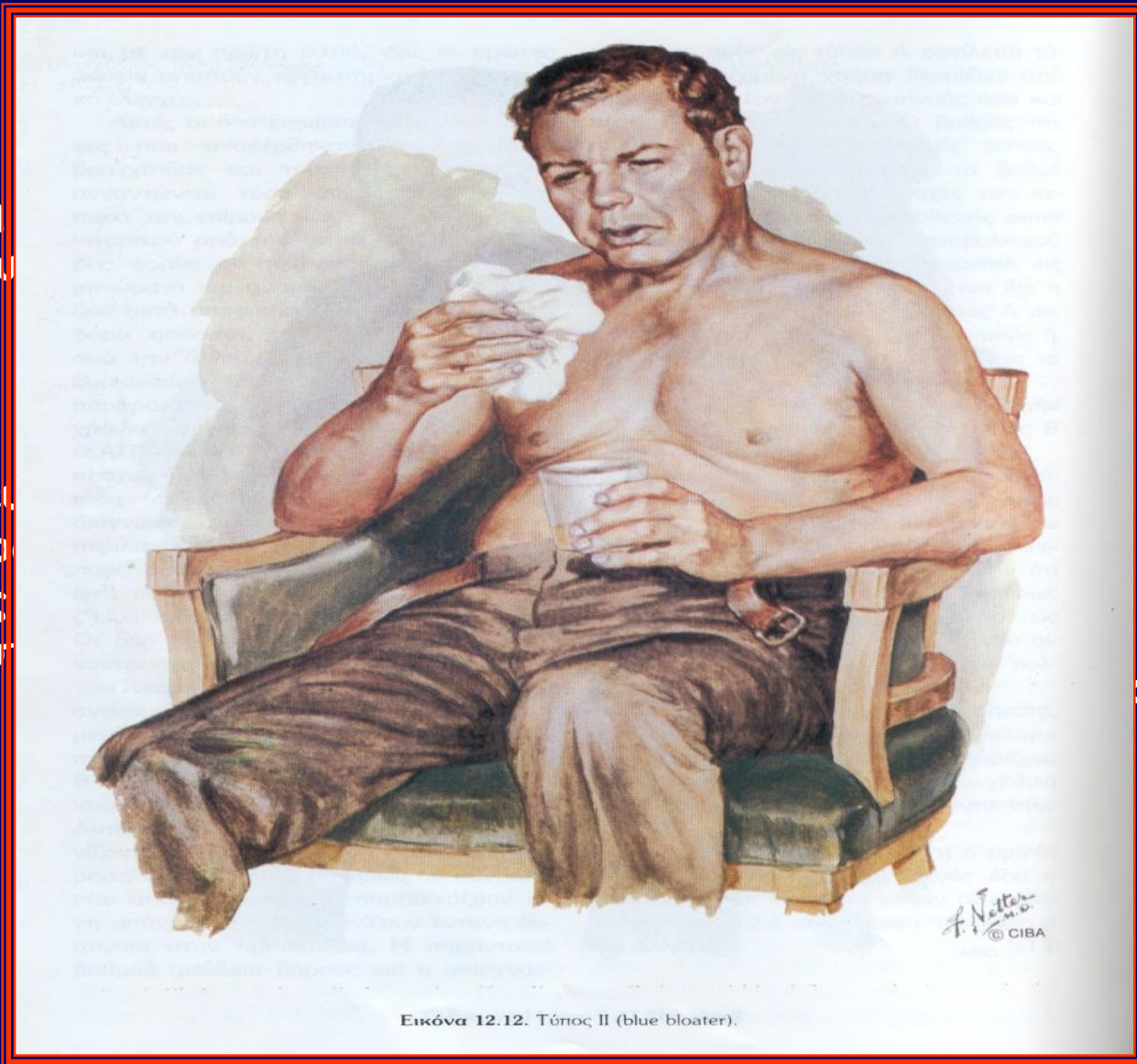
2. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lancet 2012; 379: 1341-51.

3. Fletcher M, et al. COPD Uncovered. BMC Public Health 2011; 11: 612.

# Δομικές αλλαγές στο βρογχικό

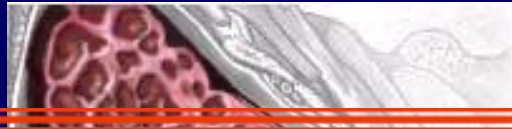
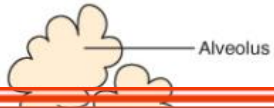
Ίνωση  
αεραγω

Προοδε  
των αερ  
μερικώς  
μη ανασ



αγωγή

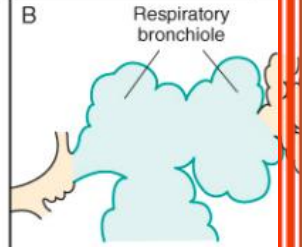
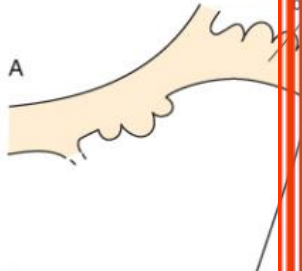
Εικόνα 12.12. Τύπος II (blue bloater).



Alveoli with emphysema



NORMAL ACINUS

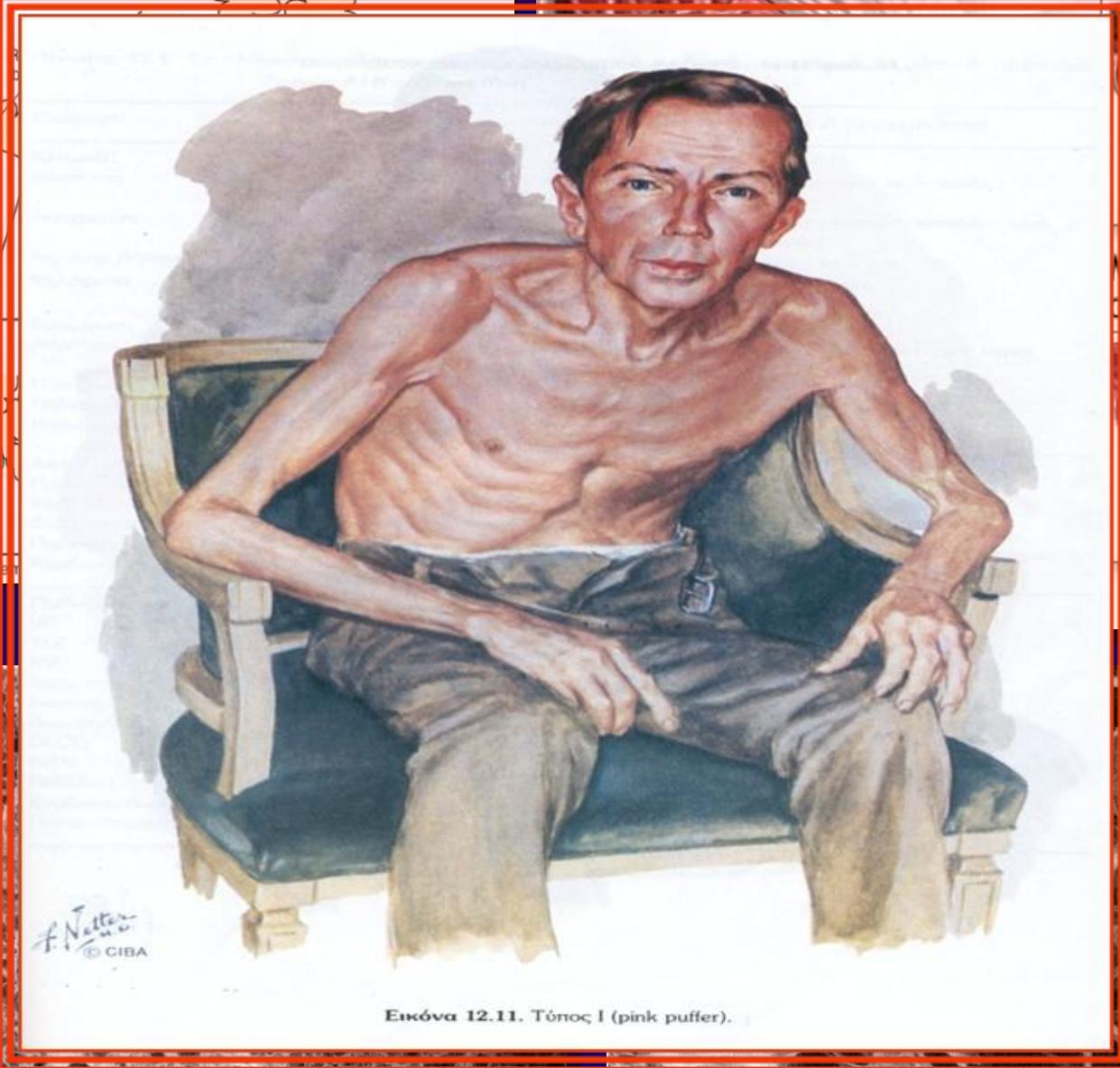


Centriacinar emphysema

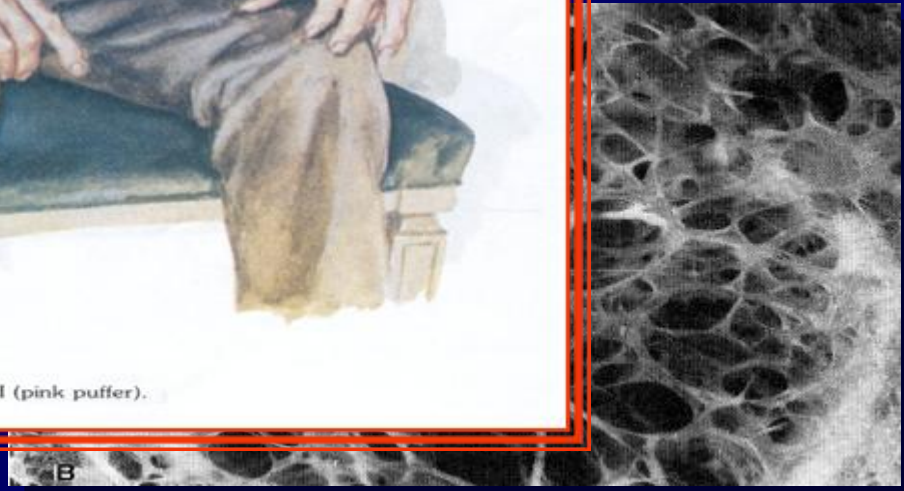
Microscopic view of normal alveoli



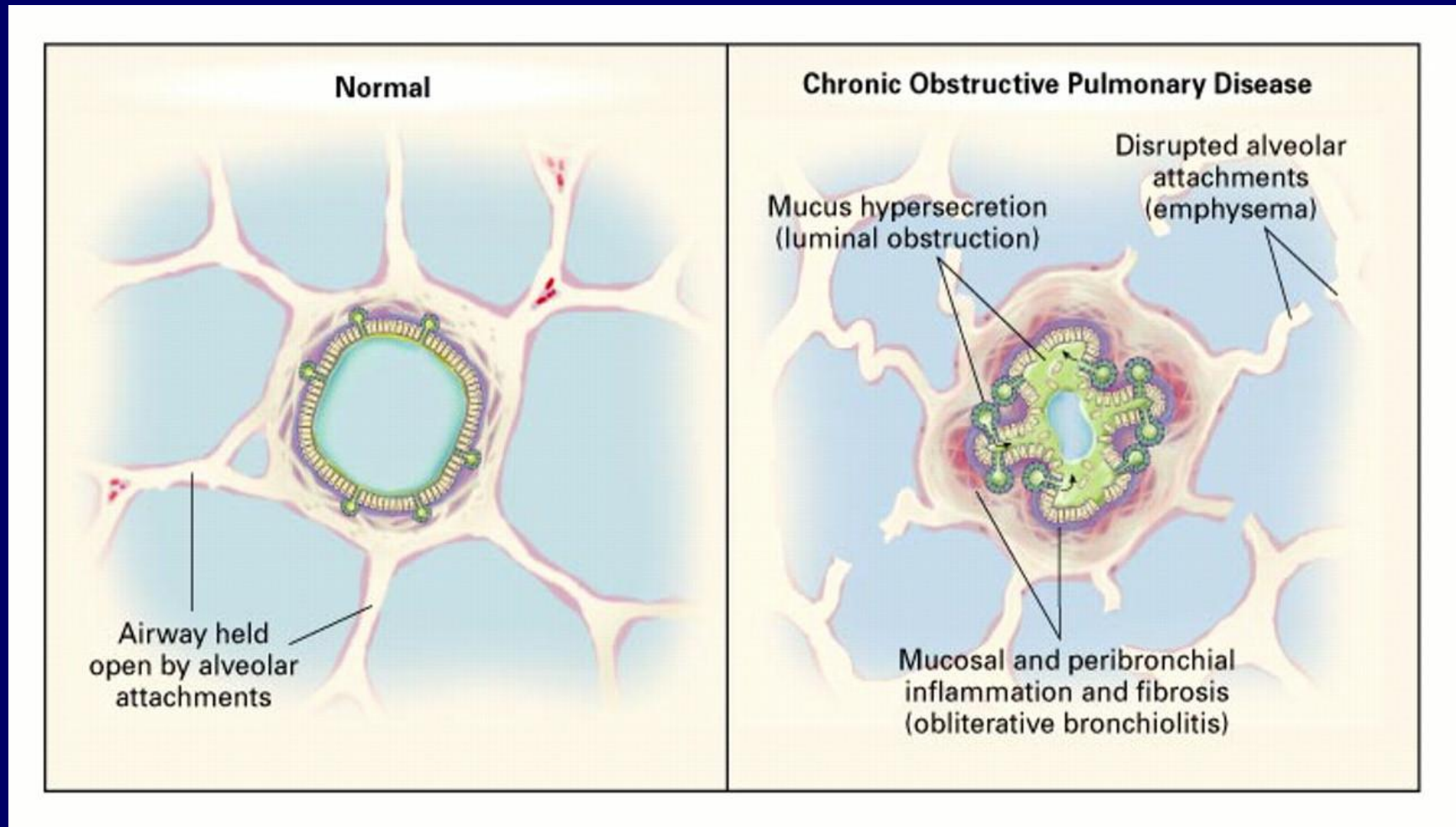
ADAM.



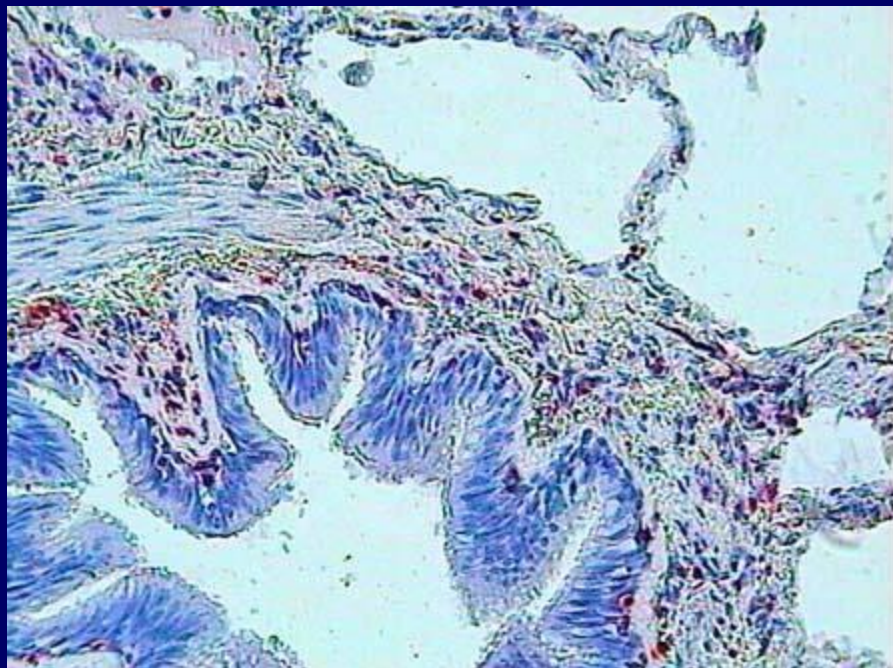
Εικόνα 12.11. Τόπος I (pink puffer).



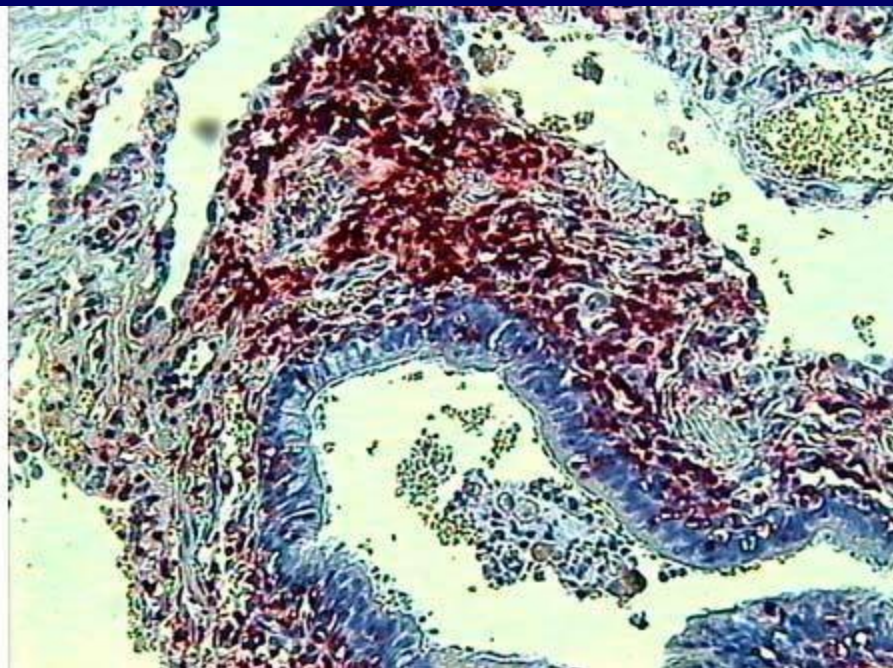
# Ως αποτέλεσμα: στένωση των αεραγωγών



# Όσο σοβαρότερη η νόσος τόσο εντονότερη η φλεγμονή



Υγιής καπνιστής



Ασθενής με  
σοβαρή ΧΑΠ

*Turato, AJRCCM 2002; 166: 105-110*

*Retamales, AJRCCM 2001; 164:469-473*

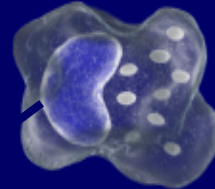
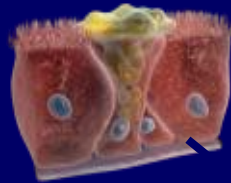


# Ανοσοπαθολογία της ΧΑΠ



Cigarette smoke  
(and other inhaled irritants)

*Epithelial cells*



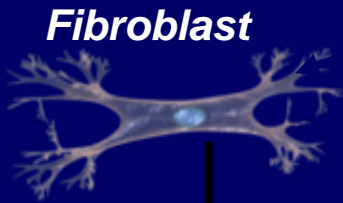
*Macrophage*

**CXCL9,10,11**

**TGF- $\beta$**

**CXCL1  
CXCL8**

**CCL2**



*Fibroblast*

*Th1  
cell*



**CXCR3**



*Tc1 cell*



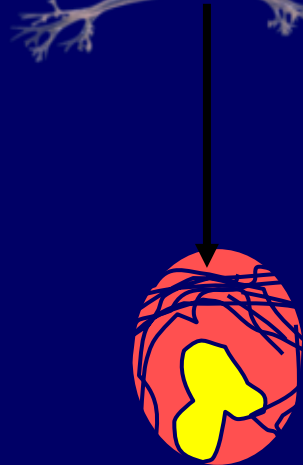
**CXCR2**

*Neutrophil*



**CCR2**

*Monocyte*



**Fibrosis  
(Small airways)**



**PROTEASES**

**Neutrophil elastase  
MMP-9**



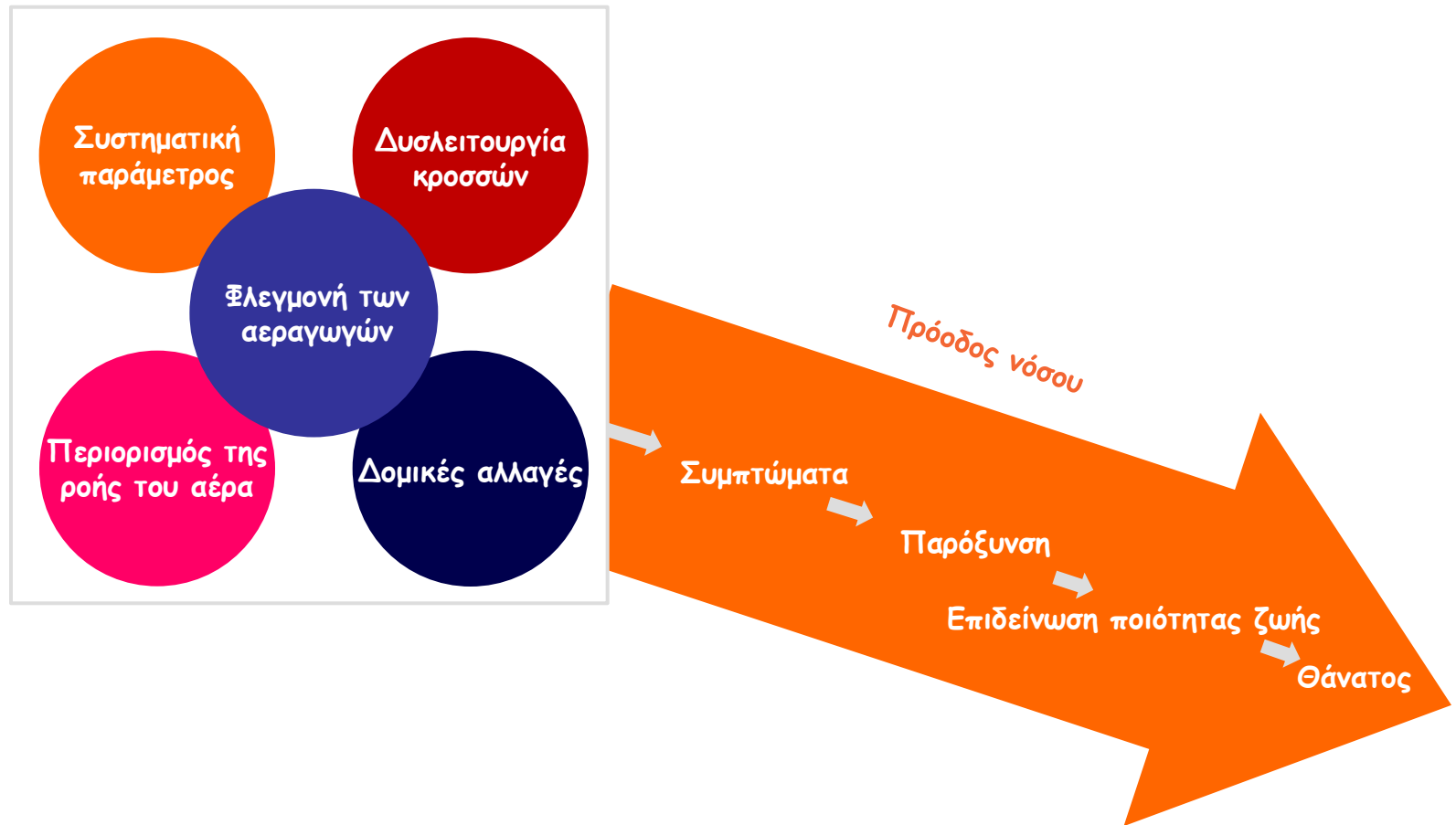
Alveolar wall destruction

(Emphysema)

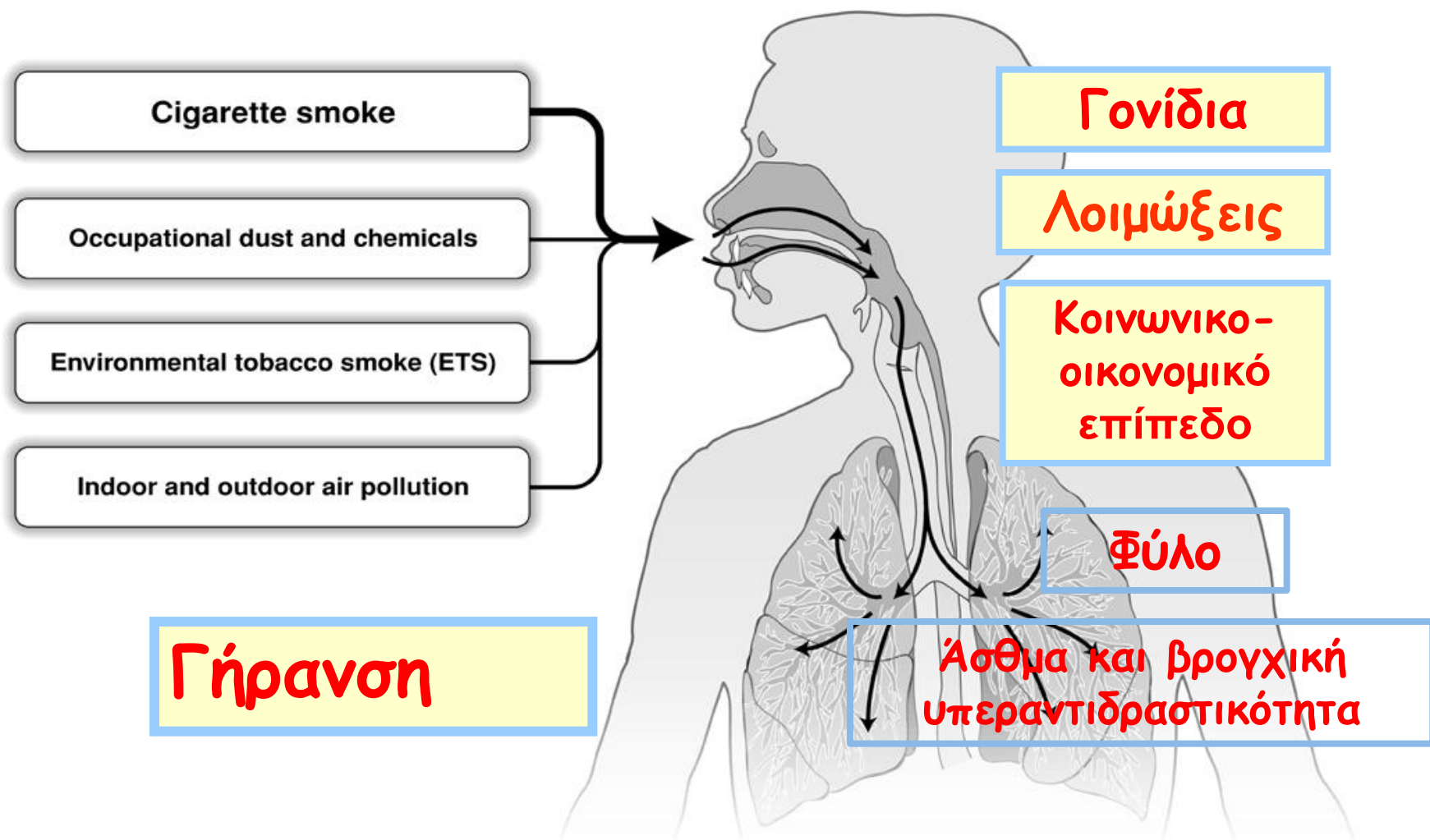


Mucus hypersecretion

# Η ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντική νόσος



# Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της ΧΑΠ





# Διάγνωση της ΧΑΠ

## Συμπτώματα

**Δύσπνοια:** σταθερή  
προϊούσα, επιδεινούμενη στην άσκηση

**Χρόνιος βήχας**  
**Απόχρεμψη**

**Έκθεση σε  
παράγοντες κινδύνου**

Καπνός τσιγάρου  
Επαγγελματική έκθεση  
Ρύπανση

Γενετικοί παράγοντες, συγγενείς ανωμαλίες  
ανωμαλίες στη διάπλαση

Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις  
αναπνευστικού

**Σπιρομέτρηση:** απαιτείται για την  
τεκμηρίωση της διάγνωσης

# Υποδιάγνωση και υποθεραπεία

## Γιατί υποδιαγιγνώσκεται

- Δύσκολη η διαφοροδιάγνωση από άλλα νοσήματα καθώς παρουσιάζεται με συχνά συμπτώματα όπως δύσπνοια, βήχας, αυξημένα πτύελα.
- Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μην αναφέρονται
- Πολλοί ασθενείς απευθύνονται στο γιατρό όταν η νόσος έχει προκαλέσει σημαντική έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

## Η νόσος υποθεραπεύεται

- Σημαντικό ποσοστό των ασθενών υποθεραπεύεται
- Με αποτέλεσμα:
  - i. Επηρεασμένη ποιότητα ζωής
  - ii. Αυξημένο κίνδυνο για παροξύνσεις

# Σπιρομέτρηση

Figure 2.2A. Spirometry - Normal Trace

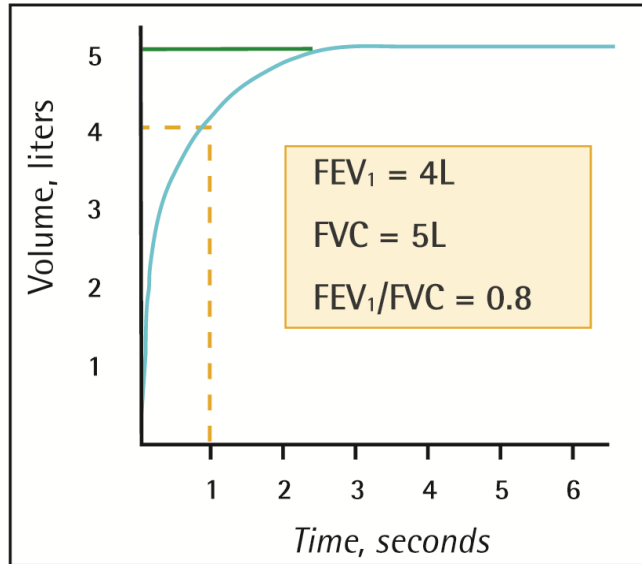
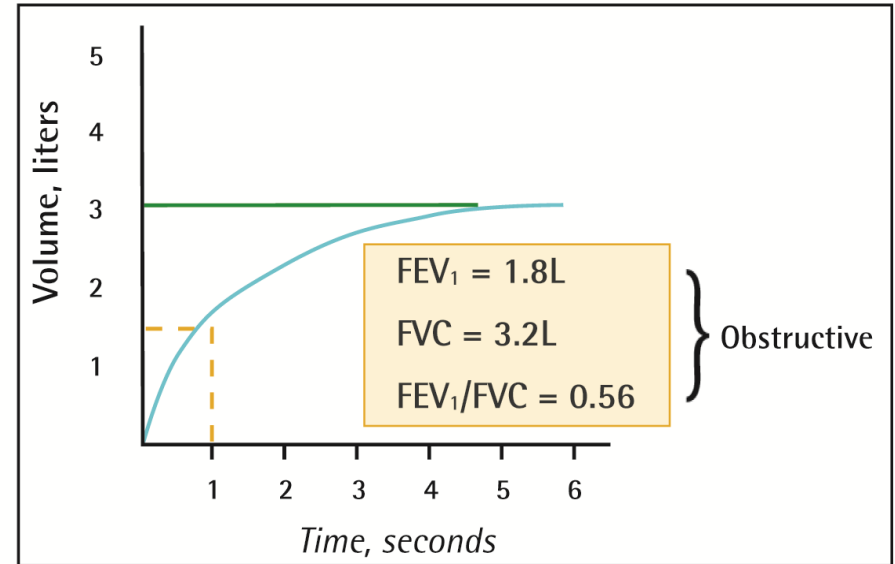


Figure 2.2B. Spirometry - Obstructive Disease



FVC = ———  
FEV<sub>1</sub> = - - - - -

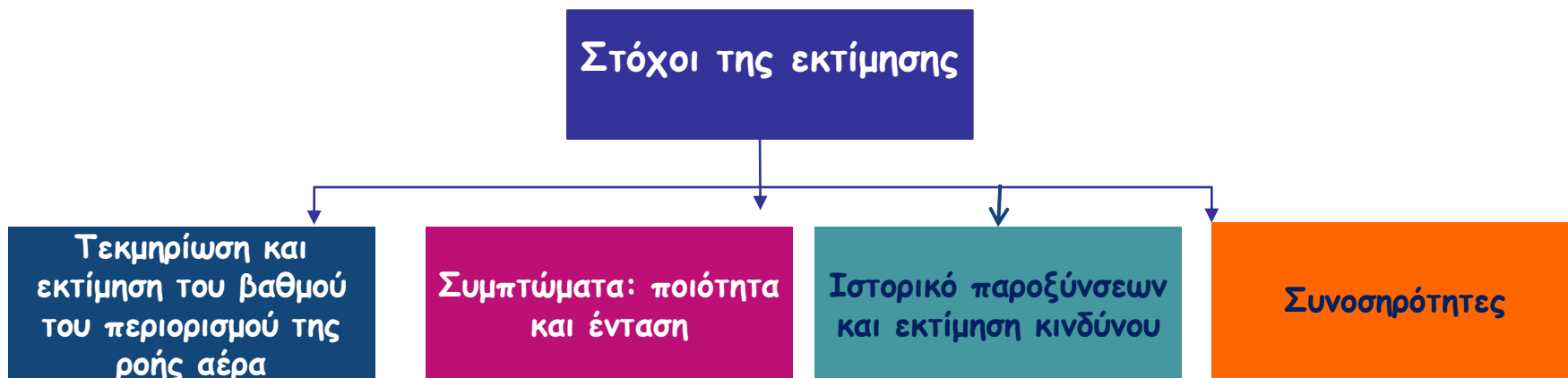
**Table 2.4. Classification of airflow limitation severity in COPD (Based on post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>)**

In patients with FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70:

<b>GOLD 1:</b>	Mild	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predicted
<b>GOLD 2:</b>	Moderate	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% predicted
<b>GOLD 3:</b>	Severe	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% predicted
<b>GOLD 4:</b>	Very Severe	FEV <sub>1</sub> < 30% predicted



# Εκτίμηση της ΧΑΠ





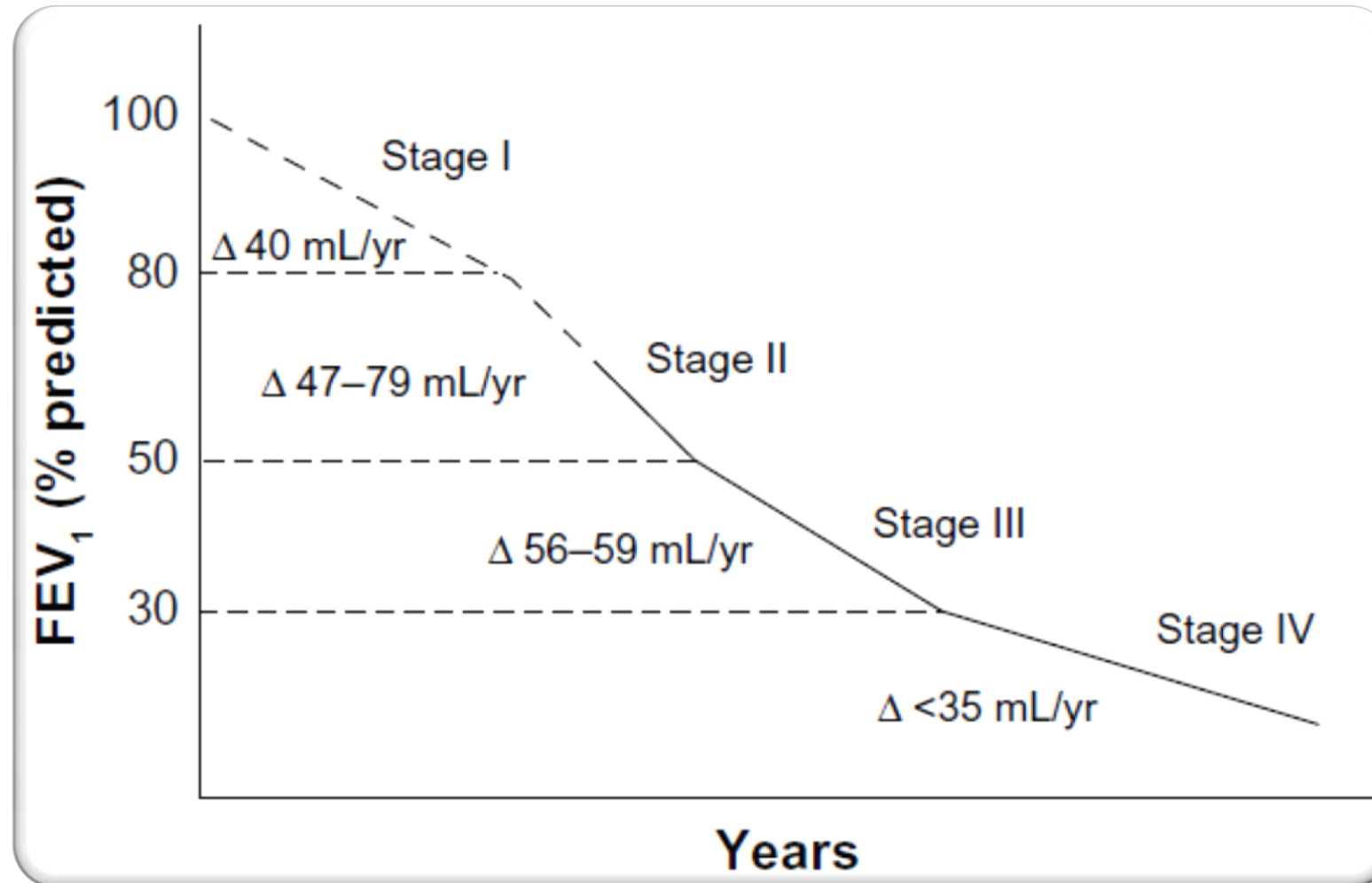
# Ο ρόλος της σπυρομέτρησης στη ΧΑΠ

**Table 2.6. Role of spirometry**

- **Diagnosis**
- **Assessment of severity of airflow obstruction (for prognosis)**
- **Follow-up assessment**
  - » Therapeutic decisions.
    - Pharmacological in selected circumstances (e.g., discrepancy between spirometry and level of symptoms).
    - Consider alternative diagnoses when symptoms are disproportionate to degree of airflow obstruction.
    - Non-pharmacological (e.g., interventional procedures).
  - » Identification of rapid decline.



# Έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας με την πρόοδο της νόσου



Years



# Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης

Σε ποιους πρέπει να γίνεται έλεγχος;

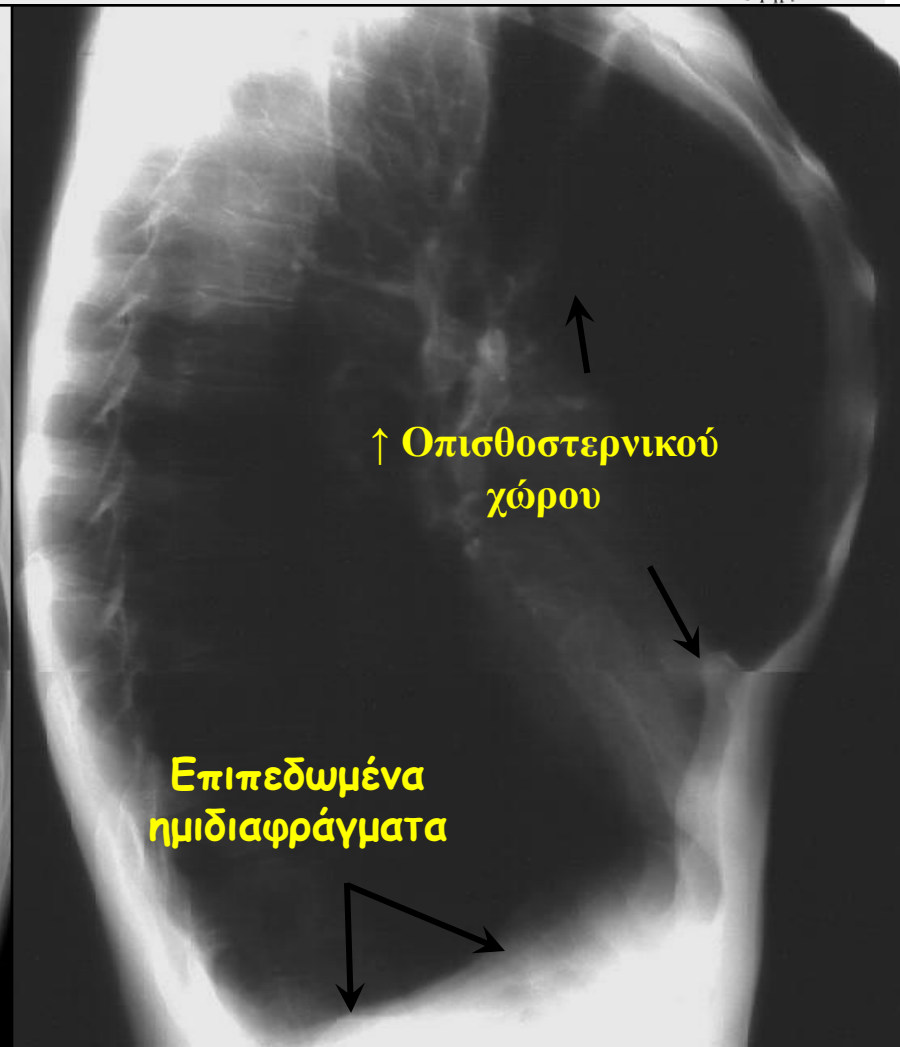
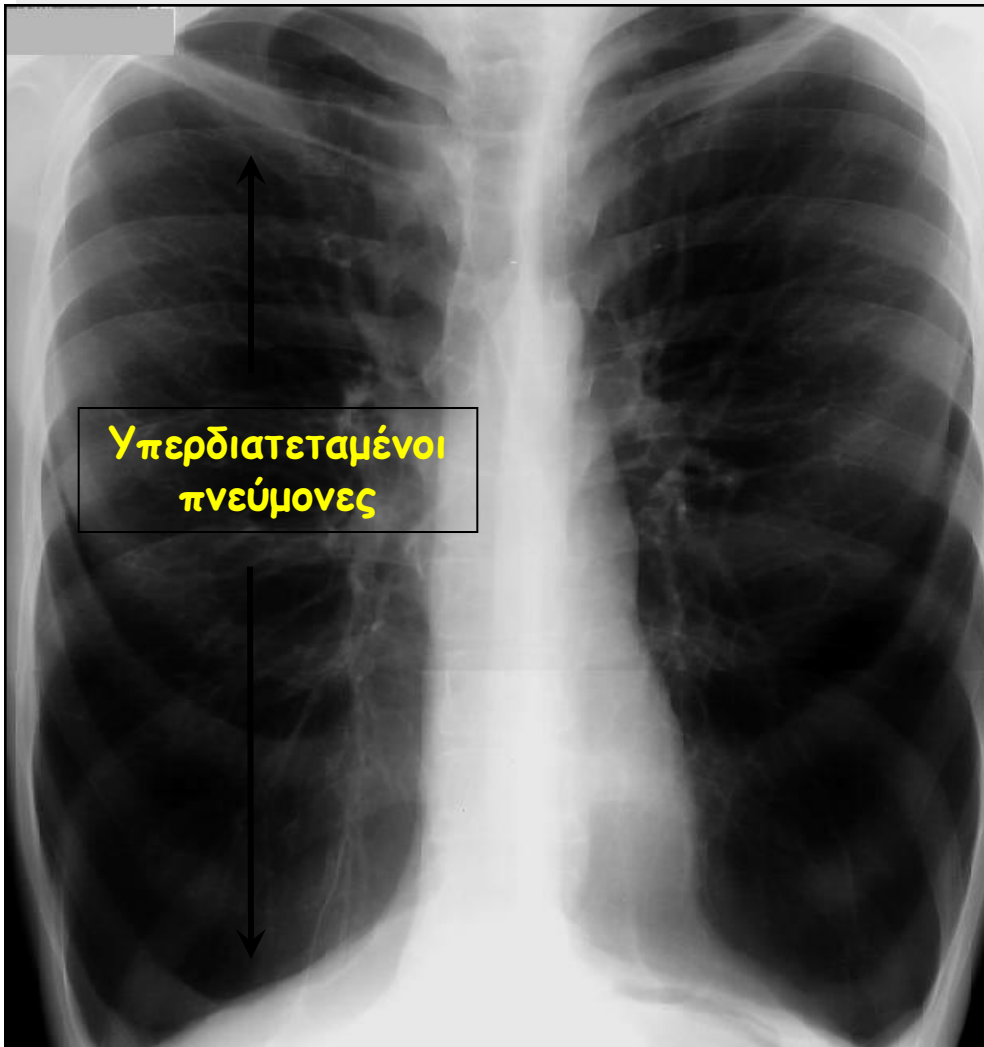
- ▶ Σύμφωνα με τον ΠΟΥ όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να ελεγχθούν έστω μια φορά, ειδικά σε περιοχές με αυξημένο επιπολασμό έλλειψης α1-αντιθρυψίνης.
- ▶ Οι ασθενείς με έλλειψη α1-αντιθρυψίνης συνήθως είναι ηλικίας < 45 ετών με πανλοβιώδες εμφύσημα.
- ▶ Η καθυστέρηση στη διάγνωση της έλλειψης α1-αντιθρυψίνης σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς εκδηλώνεται με την τυπική κατανομή του εμφυσήματος (κεντρολοβιώδες κορυφών).
- ▶ Χαμηλές τιμές (< 20% normal) υποδεικνύουν συνήθως ομοζυγωτία.

# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ



- Ακτινογραφία Θώρακα : Υπερδιάταση ±
- Αξονική τομογραφία Θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT):
  - Ποσοτική και περιοχική κατανομή του εμφυσήματος
  - Εμφυσηματικού τύπου αλλοιώσεις (Plebs & Bullae)
  - Πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων

# Πνευμονική υπερδιάταση

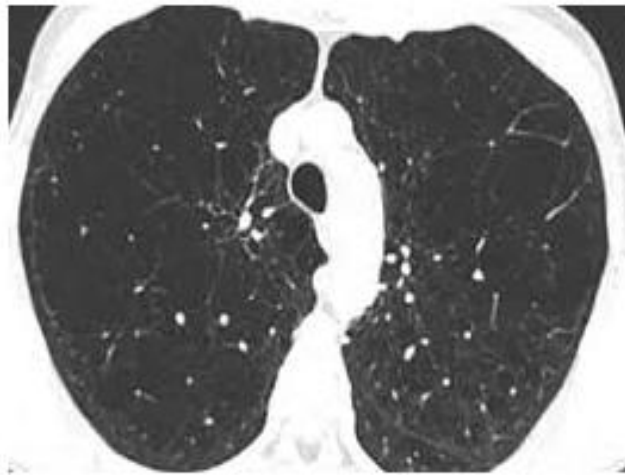
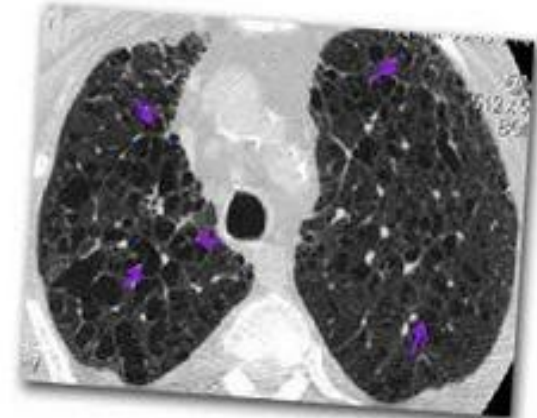
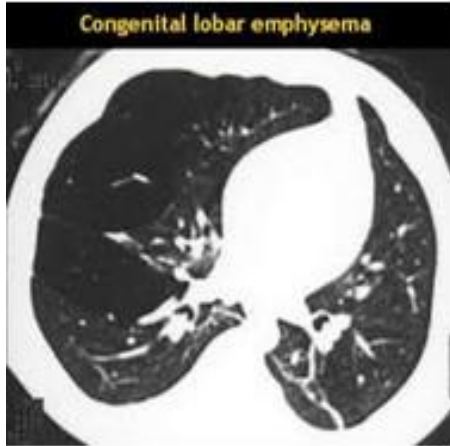


*Wright FW. Radiology of the Chest. London, Taylor & Francis, 2002*

# Υπερδιάταση

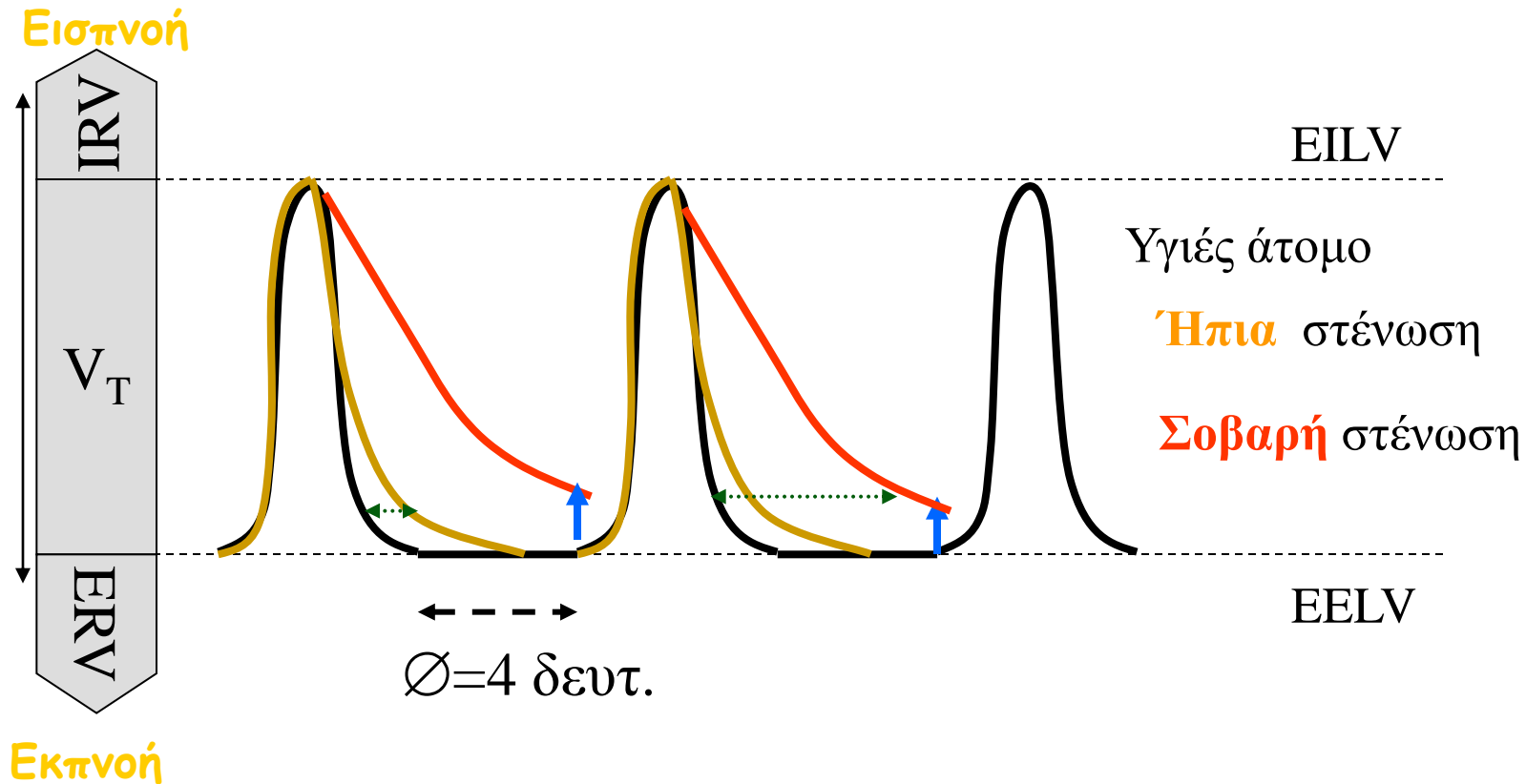


# Πνευμονική υπερδιάταση Εμφύσημα

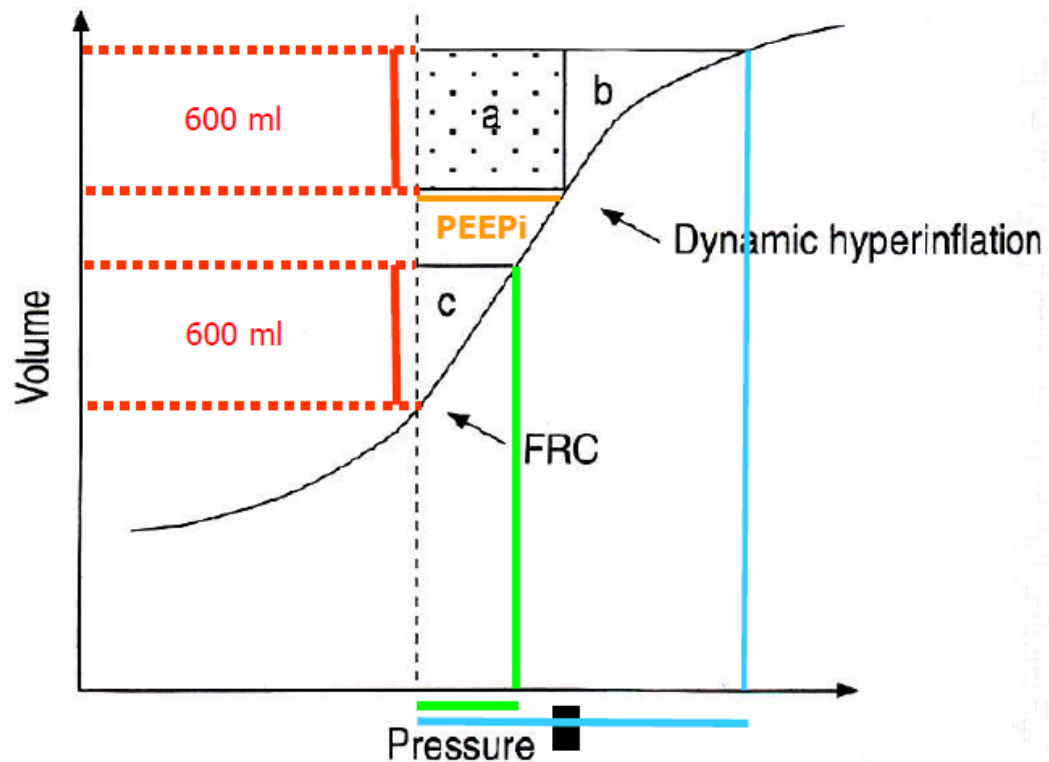
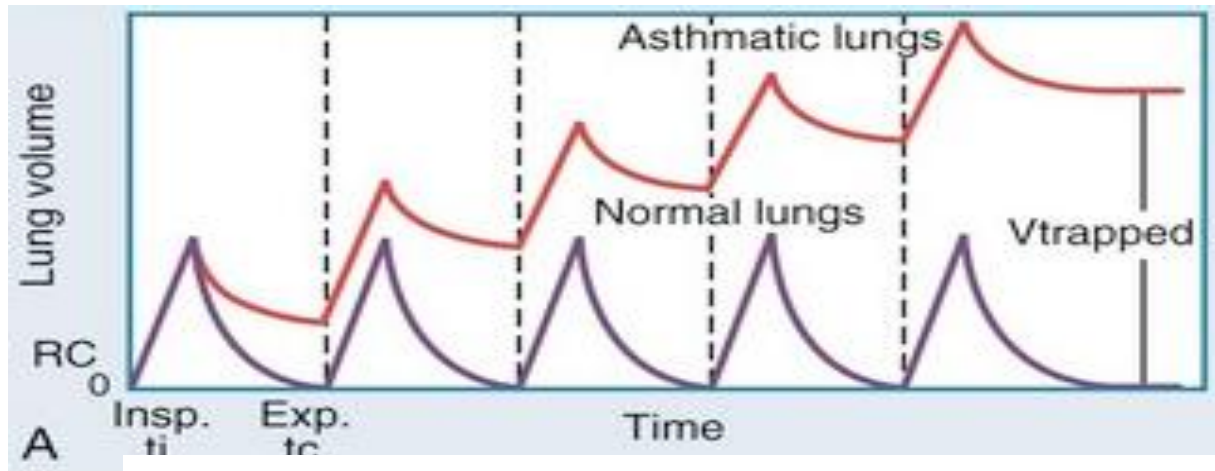


# Όγκος αναπνεόμενου αέρα σε κατάσταση ηρεμίας

Συχνότητα αναπνοής σε κατάσταση ηρεμίας: 12 - 15/λεπτό



# Δυναμική υπερδιάταση στην παρόξυνση







# Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ δεν είναι ίδιοι...

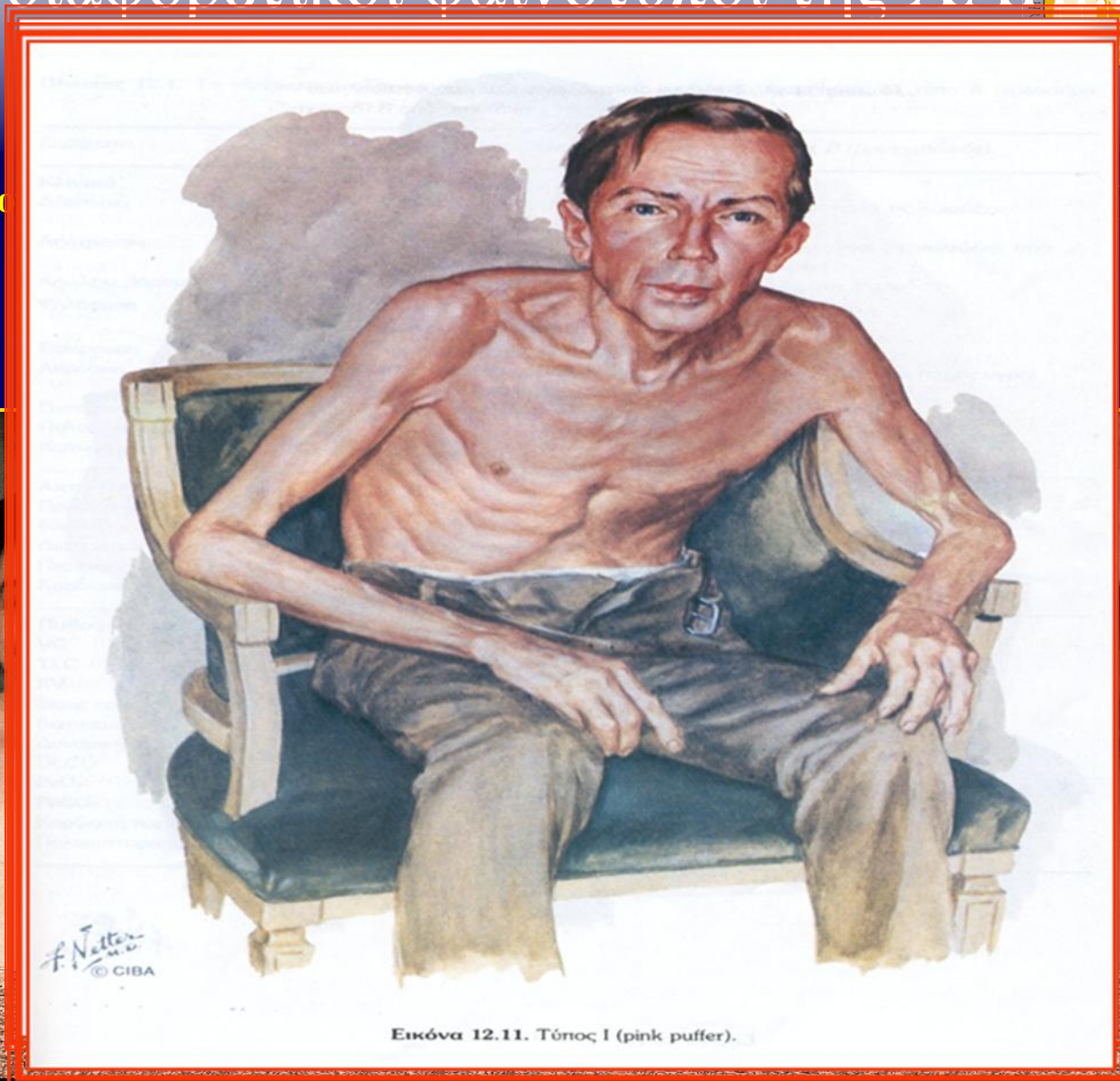
Οι διαφορετικοί «φαινότυποι» της ΧΑΠ χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης και ο FEV1 δεν επαρκεί για να περιγράψει μια σειρά από παραμέτρους που συνδέονται με την ποιότητα ζωής, την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών.

# Οι διαφορετικοί φαινότυποι της ΧΑΠ



Η εμφάνιση στο

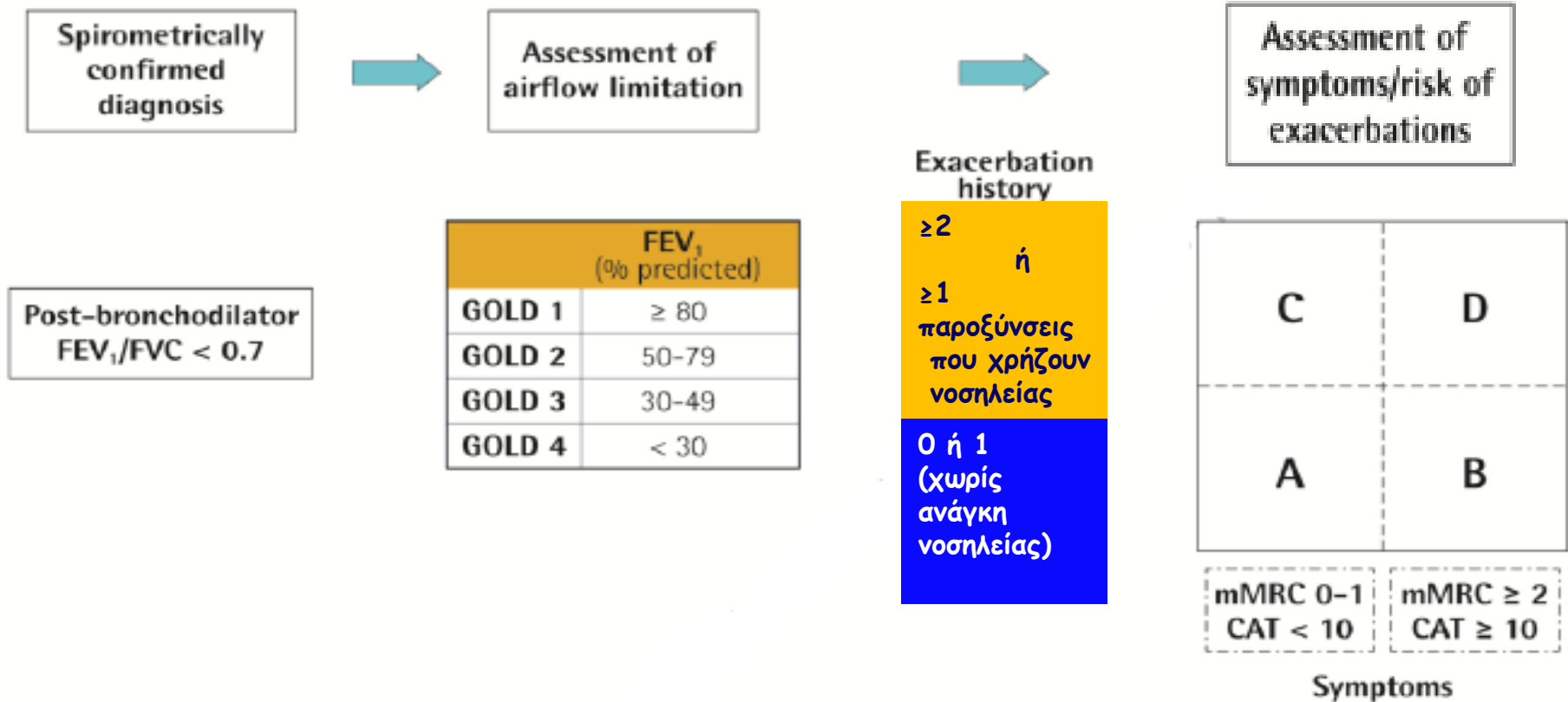
του όλοι έχουν



Εικόνα 12.11. Τύπος I (pink puffer).



# Συνδυασμένη εκτίμηση της ΧΑΠ





# Εκτίμηση των συμπτωμάτων

modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale	
<b>0</b>	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
<b>1</b>	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή βαδίζω σε μικρή ανηφόρα
<b>2</b>	Σε επίπεδο έδαφος, βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό
<b>3</b>	Σταματάω για να πάρω μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
<b>4</b>	Έχω τόσο δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι



# Εκτίμηση συμπτωμάτων

## COPD Assessment Test (CAT)

Δεν βήχω ποτέ	0 1 2 3 4 5	Βήχω συνέχεια	
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0 1 2 3 4 5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0 1 2 3 4 5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0 1 2 3 4 5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0 1 2 3 4 5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	



# Διαφορική διάγνωση

**Table 2.7. Differential diagnosis of COPD**

Diagnosis	Suggestive Features
<b>COPD</b>	Onset in mid-life. Symptoms slowly progressive. History of tobacco smoking or exposure to other types of smoke.
<b>Asthma</b>	Onset early in life (often childhood). Symptoms vary widely from day to day. Symptoms worse at night/early morning. Allergy, rhinitis, and/or eczema also present. Family history of asthma. Obesity coexistence.
<b>Congestive Heart Failure</b>	Chest X-ray shows dilated heart, pulmonary edema. Pulmonary function tests indicate volume restriction, not airflow limitation.
<b>Bronchiectasis</b>	Large volumes of purulent sputum. Commonly associated with bacterial infection. Chest X-ray/CT shows bronchial dilation, bronchial wall thickening.
<b>Tuberculosis</b>	Onset all ages. Chest X-ray shows lung infiltrate. Microbiological confirmation. High local prevalence of tuberculosis.
<b>Obliterative Bronchiolitis</b>	Onset at younger age, nonsmokers. May have history of rheumatoid arthritis or acute fume exposure. Seen after lung or bone marrow transplantation. CT on expiration shows hypodense areas.
<b>Diffuse Panbronchiolitis</b>	Predominantly seen in patients of Asian descent. Most patients are male and nonsmokers. Almost all have chronic sinusitis. Chest X-ray and HRCT show diffuse small centrilobular nodular opacities and hyperinflation.

*These features tend to be characteristic of the respective diseases, but are not mandatory. For example, a person who has never smoked may develop COPD (especially in the developing world where other risk factors may be more important than cigarette smoking); asthma may develop in adult and even in elderly patients.*

Είναι άσθμα ή ΧΑΠ;

# ΧΑΠ vs ΑΣΘΜΑ

## ΧΑΠ

Ουδετερόφιλα  
Μακροφάγα  
CD8<sup>+</sup>

Ελάχιστη AHR  
Όχι ατοπία

Χωρίς ανταπόκριση  
στα στεροειδή

## ΑΣΘΜΑ

Ηωσινόφιλα  
Μαστοκύτταρα  
CD4<sup>+</sup>

AHR  
Ατοπία

Ανταπόκριση  
στα στεροειδή

~10%

"Wheezy  
bronchitis"



# Ομοιότητες μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ

**Σοβαρό άσθμα**

**Ουδετεροφιλικό ± ηωσινοφιλικό**

**Αντοχή στα στεροειδή**

**Άσθμα σε καπνιστές**

• Ουδετεροφιλικό ± ηωσινοφιλικό

• ↑ οξειδωτικό στρες, αντοχή στα στεροειδή

**Οξείες παροξύνσεις**

• Ουδετεροφιλικό ± ηωσινοφιλικό

• ↑ οξειδωτικό στρες, αντοχή στα στεροειδή

**ΧΑΠ με αναστρεψιμότητα**

↑ ηωσινόφιλα, ανταπόκριση στα στεροειδή

# Σπιρομέτρηση



Spirometric variable	Asthma	COPD	ACOS
Normal FEV <sub>1</sub> /FVC pre- or post-BD	Compatible with asthma	Not compatible with diagnosis (GOLD)	Not compatible unless other evidence of chronic airflow limitation
Post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7	Indicates airflow limitation; may improve	Required for diagnosis by GOLD criteria	Usual in ACOS
FEV <sub>1</sub> =80% predicted	Compatible with asthma (good control, or interval between symptoms)	Compatible with GOLD category A or B if post BD FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7	Compatible with mild ACOS
FEV <sub>1</sub> <80% predicted	Compatible with asthma. A risk factor for exacerbations	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality
Post-BD increase in FEV <sub>1</sub> >12% and 200mL from baseline (reversible airflow limitation)	Usual at some time in course of asthma; not always present	Common in COPD and more likely when FEV <sub>1</sub> is low, but consider ACOS	Common in ACOS, and more likely when FEV <sub>1</sub> is low
Post-BD increase in FEV <sub>1</sub> >12% and 400mL from baseline	High probability of asthma	Unusual in COPD. Consider ACOS	Compatible with diagnosis of ACOS

# Παραπομπή για περαιτέρω έλεγχο



Investigation	Asthma	COPD
DLCO	Normal or slightly elevated	Often reduced
Arterial blood gases	Normal between exacerbations	In severe COPD, may be abnormal between exacerbations
Airway hyperresponsiveness	Not useful on its own in distinguishing asthma and COPD. High levels favor asthma	
High resolution CT scan	Usually normal; may show air trapping and increased airway wall thickness	Air trapping or emphysema; may show bronchial wall thickening and features of pulmonary hypertension
Tests for atopy (s IgE and/or skin prick tests)	Not essential for diagnosis; increases probability of asthma	Conforms to background prevalence; does not rule out COPD
FENO	If high (>50ppb) supports eosinophilic inflammation	Usually normal. Low in current smokers
Blood eosinophilia	Supports asthma diagnosis	May be found during exacerbations
Sputum inflammatory cell analysis	Role in differential diagnosis not established in large populations	

# Θεραπεία

- *Πρόληψη-Μείωση κινδύνου*
- *Θεραπεία σταθερής ΧΑΠ*
- *Θεραπεία παροξύνσεων*

# Στόχοι Θεραπείας



- Ανακούφιση συμπτωμάτων
- Βελτίωση ικανότητας για άσκηση
- Βελτίωση γενικής κατάστασης υγείας

↓ συμπτωμάτων

- Παρεμπόδιση εξέλιξης της νόσου
- Πρόληψη και θεραπεία παροξύνσεων
- Μείωση θνητότητας

↓ κινδύνου



# Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Συστάσεις GOLD 2017 <sup>1</sup>	Group A	Group B	Group C	Group D
Διακοπή καπνίσματος	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Άσκηση	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Επαρκής ύπνος	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Καλή διατροφή	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Εμβολιασμός	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Πνευμονική αποκατάσταση		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Παραπομπή σε ειδικό			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Παρηγορητική θεραπεία				<input checked="" type="checkbox"/>
Αυξημένη φροντίδα				<input checked="" type="checkbox"/>

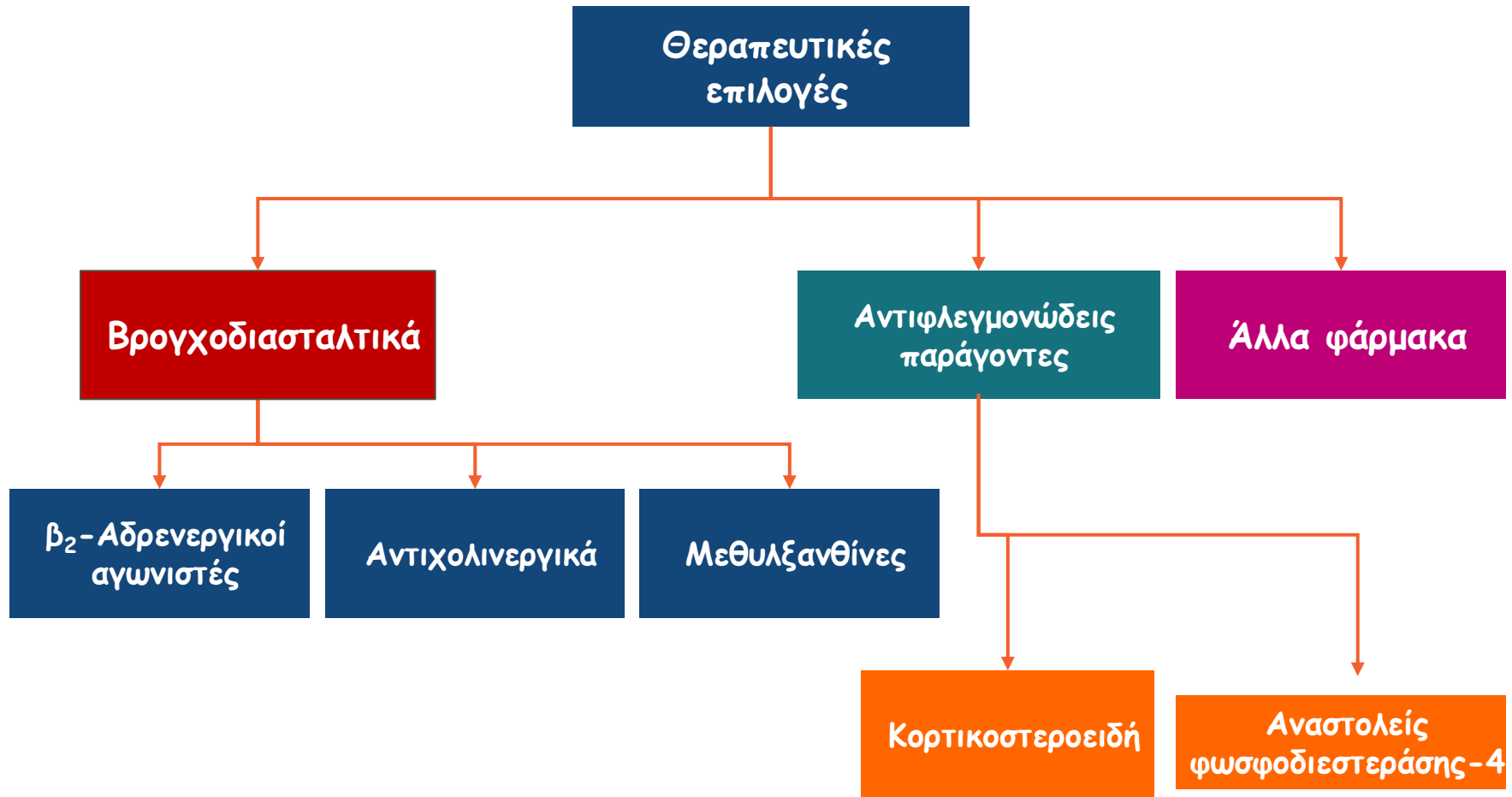
## Πρόληψη παροξύνσεων ΧΑΠ: Εμβολιασμοί

- ▶ Ο αντιγριπικός εμβολιασμός μειώνει την πιθανότητα σοβαρής νόσου (δηλ. λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού που οδηγούν τους ασθενείς με ΧΑΠ σε νοσηλεία και σε θάνατο)
- ▶ Ο πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός με τα PCV13 και PPSV23 συστήνεται σε όλους τους ασθενείς  $\geq 65$  ετών

### Table 3.2. Vaccination for stable COPD

- Influenza vaccination reduces serious illness and death in COPD patients (**Evidence B**).
- The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) has been shown to reduce the incidence of community-acquired pneumonia in COPD patients aged  $< 65$  years with an  $FEV_1 < 40\%$  predicted and in those with comorbidities (**Evidence B**).
- In the general population of adults  $\geq 65$  years the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) has demonstrated significant efficacy in reducing bacteremia and serious invasive pneumococcal disease (**Evidence B**).

# Θεραπευτικές επιλογές: με βάση τις οδηγίες GOLD 2018





# β2-Αδρενεργικοί αγωνιστές

Κατηγορία	Παραδείγματα
Βραχεία δράσης β <sub>2</sub> -αγωνιστές (SABA)	Fenoterol, albuterol, levalbuterol, terbutaline, levalbuterol
Μακράς δράσης β <sub>2</sub> -αγωνιστές (LABA)	Arformoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, olodaterol and vilanterol

## Τρόπος χορήγησης

- Εισπνοή μέσω εισπνευστικής συσκευής / ευκολία στη χρήση



**LABA:** βελτιώνουν σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και μειώνουν τις παροξύνσεις.

# Αντιχολινεργικά

Κατηγορία	Παραδείγματα
Βραχείας δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές (SAMA)	Ipratropium, oxitropium
Μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές (LAMA)	Tiotropium, glycopyrronium, umeclidinum, aclidinium

## Τρόπος χορήγησης

- Εισπνοή μέσω εισπνευστικής συσκευής / ευκολία στη χρήση



**LAMA:** βελτιώνουν σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και μειώνουν τις παροξύνσεις. Μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση των παροξύνσεων σε σύγκριση με τα LABA.

# Βρογχοδιασταλτικά στη ΧΑΠ

**Table 3.4. Bronchodilators in stable COPD**

- Inhaled bronchodilators in COPD are central to symptom management and commonly given on a regular basis to prevent or reduce symptoms **(Evidence A)**.
- Regular and as-needed use of SABA or SAMA improves FEV<sub>1</sub> and symptoms **(Evidence A)**.
- Combinations of SABA and SAMA are superior compared to either medication alone in improving FEV<sub>1</sub> and symptoms **(Evidence A)**.
- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, health status, and reduce exacerbation rates **(Evidence A)**.
- LAMAs have a greater effect on exacerbation reduction compared with LABAs **(Evidence A)** and decrease hospitalizations **(Evidence B)**.
- Combination treatment with a LABA and LAMA increases FEV<sub>1</sub> and reduces symptoms compared to monotherapy **(Evidence A)**.
- Combination treatment with a LABA and LAMA reduces exacerbations compared to monotherapy **(Evidence B)** or ICS/LABA **(Evidence B)**.
- Tiotropium improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in increasing exercise performance **(Evidence B)**.
- Theophylline exerts a small bronchodilator effect in stable COPD **(Evidence A)** and that is associated with modest symptomatic benefits **(Evidence B)**.

# Η λογική του συνδυασμού μακράς δράσης αντιχολινεργικών με $\beta_2$ -αγωνιστές<sup>1,2</sup>

**Χολινεργικοί  
ανταγωνιστές  
(π.χ. Τιοτρόπιο)**

Μουσκαρινικοί  
υποδοχείς M3



**Αδρενεργικοί  
υποδοχείς  
(π.χ. ινδακατερόλη)**

$\beta_2$ -αδρενεργικοί  
υποδοχείς



Σύσπαση ΛΜΙ



Χάλαση ΛΜΙ

- Μεγαλύτερα οφέλη στη πνευμονική λειτουργία, τα συμπτώματα και την αντοχή στην άσκηση με τον συνδυασμό διαφορετικών τρόπων δράσης<sup>3-4</sup>
- Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με την αναμενόμενη από τις μονοθεραπείες<sup>3</sup>

# Κορτικοστεροειδή

Κατηγορία	Παραδείγματα
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)	Fluticasone, triamcinolone and budesonide
Συστηματικά κορτικοστεροειδή	Prednisolone

## Τρόπος χορήγησης

- Εισπνοή μέσω εισπνευστικής συσκευής, από το στόμα, ενδοφλέβια



ICS σε συνδυασμό με LABA είναι πιο αποτελεσματικά από τα μεμονωμένα συστατικά στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, της ποιότητας ζωής και μειώνει τις παροξύνσεις σε ασθενείς με παροξύνσεις και μέτρια ως πολύ σοβαρή ΧΑΠ.

# ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΧΑΠΠ

**Table 3.5. Anti-inflammatory therapy in stable COPD**

## **Inhaled corticosteroids**

- An ICS combined with a LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbations and moderate to very severe COPD (**Evidence A**).
- Regular treatment with ICS increases the risk of pneumonia especially in those with severe disease (**Evidence A**).
- Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms and health status (**Evidence A**) and reduces exacerbations (**Evidence B**) compared to ICS/LABA or LAMA monotherapy.

## **Oral glucocorticoids**

- Long-term use of oral glucocorticoids has numerous side effects (**Evidence A**) with no evidence of benefits (**Evidence C**).

## **PDE4 inhibitors**

- In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbations:
  - » A PDE4 inhibitor improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (**Evidence A**).
  - » A PDE4 inhibitor improves lung function and decreases exacerbations in patients who are on fixed-dose LABA/ICS combinations (**Evidence B**).

## **Antibiotics**

- Long-term azithromycin and erythromycin therapy reduces exacerbations over one year (**Evidence A**).
- Treatment with azithromycin is associated with an increased incidence of bacterial resistance (**Evidence A**) and hearing test impairments (**Evidence B**).

## **Mucolytics/antioxidants**

- Regular use of NAC and carbocysteine reduces the risk of exacerbations in select populations (**Evidence B**).

## **Other anti-inflammatory agents**

- Simvastatin does not prevent exacerbations in COPD patients at increased risk of exacerbations and without indications for statin therapy (**Evidence A**). However, observational studies suggest that statins may have positive effects on some outcomes in patients with COPD who receive them for cardiovascular and metabolic indications (**Evidence C**).
- Leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients.



# Φαρμακευτική Θεραπεία

<b>Table 3.3. Commonly used maintenance medications in COPD*</b>					
<b>Drug</b>	<b>Inhaler (mcg)</b>	<b>Solution for nebulizer (mg/ml)</b>	<b>Oral</b>	<b>Vials for injection (mg)</b>	<b>Duration of action (hours)</b>
<b>Beta<sub>2</sub>-agonists</b>					
<i>Short-acting</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2.5 mg (pill), 0.05% (syrup)		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0.1, 0.21, 0.25, 0.42			6-8
Salbutamol (albuterol)	90, 100, 200 (MDI & DPI) <sup>†</sup>	1, 2, 2.5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (pill), 8 mg (extended release tablet) 0.024%/0.4 mg (syrup)	0.1, 0.5 mg	4-6, 12 (ex- tended release)
Terbutaline	500 (DPI)		2.5, 5 mg (pill)	0.2, 0.25, 1 mg	4-6
<i>Long-acting</i>					
Arformoterol		0.0075 <sup>†</sup>			12
Formoterol	4.5-9 (DPI)	0.01 <sup>^</sup>			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Olodaterol	2.5, 5 (SMI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12
<b>Anticholinergics</b>					
<i>Short-acting</i>					
Ipratropium bromide	20, 40 (MDI)	0.2			6-8
Oxipropium bromide	100 (MDI)				7-9
<i>Long-acting</i>					
Aclidinium bromide	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Glycopyrronium bromide	15.6 & 50 (DPI) <sup>†</sup>		1 mg (solution)	0.2 mg	12-24
Tiotropium	18 (DPI), 2.5 & 5 (SMI)				24
Umeclidinium	62.5 (DPI)				24
<b>Combination of short-acting beta<sub>2</sub>-agonist plus anticholinergic in one device</b>					
Fenoterol/ipratropium	50/20 (SMI)	1.25, 0.5 mg in 4ml			6-8
Salbutamol/ipratropium	100/20 (SMI), 75/15 (MDI)	0.5, 2.5 mg in 3ml			6-8



# Φαρμακευτική Θεραπεία

<b>Combination of long-acting beta<sub>2</sub>-agonist plus anticholinergic in one device</b>			
Formoterol/acclidinium	12/400 (DPI)		12
Formoterol/glycopyrronium	9.6/18 (MDI)		12
Indacaterol/glycopyrronium	27.5/15.6 & 110/50 (DPI)*		12-24
Vilanterol/umeclidinium	25/62.5 (DPI)		24
Olodaterol/tiotropium	5/5 (SMI)		24
<b>Methylxanthines</b>			
Aminophylline	105 mg/ml (solution)	250, 500 mg	Variable, up to 24
Theophylline (SR)	100-600 mg (pill)	250, 400, 500 mg	Variable, up to 24
<b>Combination of long-acting beta<sub>2</sub>-agonist plus corticosteroids in one device</b>			
Formoterol/beclomethasone	6/100 (MDI)		
Formoterol/budesonide	4.5/160 (MDI), 4.5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)		
Formoterol/mometasone	10/200, 10/400 (MDI)		
Salmeterol/fluticasone	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)		
Vilanterol/fluticasone furoate	25/100 (DPI)		
<b>Phosphodiesterase-4 inhibitors</b>			
Roflumilast		500 mcg (pill)	

MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler

\* Not all formulations are available in all countries; in some countries other formulations and dosages may be available

† Dose availability varies by country

‡ Formoterol nebulized solution is based on the unit dose vial containing 20 mcg in a volume of 2.0 ml

† Dose varies by country





# Η εισπνεόμενη θεραπεία

## Table 3.6. The inhaled route

- When a treatment is given by the inhaled route, the importance of education and training in inhaler device technique cannot be over-emphasized.
- The choice of inhaler device has to be individually tailored and will depend on access, cost, prescriber, and most importantly, patient's ability and preference.
- It is essential to provide instructions and to demonstrate the proper inhalation technique when prescribing a device, to ensure that inhaler technique is adequate and re-check at each visit that patients continue to use their inhaler correctly.
- Inhaler technique (and adherence to therapy) should be assessed before concluding that the current therapy is insufficient.

# Άλλες φαρμακευτικές Θεραπείες

## Table 3.7. Other pharmacological treatments

### Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy

- Intravenous augmentation therapy may slow down the progression of emphysema (**Evidence B**).

### Antitussives

- There is no conclusive evidence of a beneficial role of antitussives in patients with COPD (**Evidence C**).

### Vasodilators

- Vasodilators do not improve outcomes and may worsen oxygenation (**Evidence B**).

# Χρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία (LTOT)

Η LTOT αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, που ορίζεται ως:

- $PaO_2 \leq 55$  mmHg ή  $SaO_2 \leq 88\%$  με ή χωρίς υπερκαπνία επιβεβαιωμένη 2 φορές σε διάστημα 3 εβδομάδων (Evidence B)
- $PaO_2$  55-60 mmHg σε παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, περιφερικών οιδημάτων ενδεικτικών συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πολυκυτταραιμίας ( $Ht > 55\%$ ) (Evidence D)

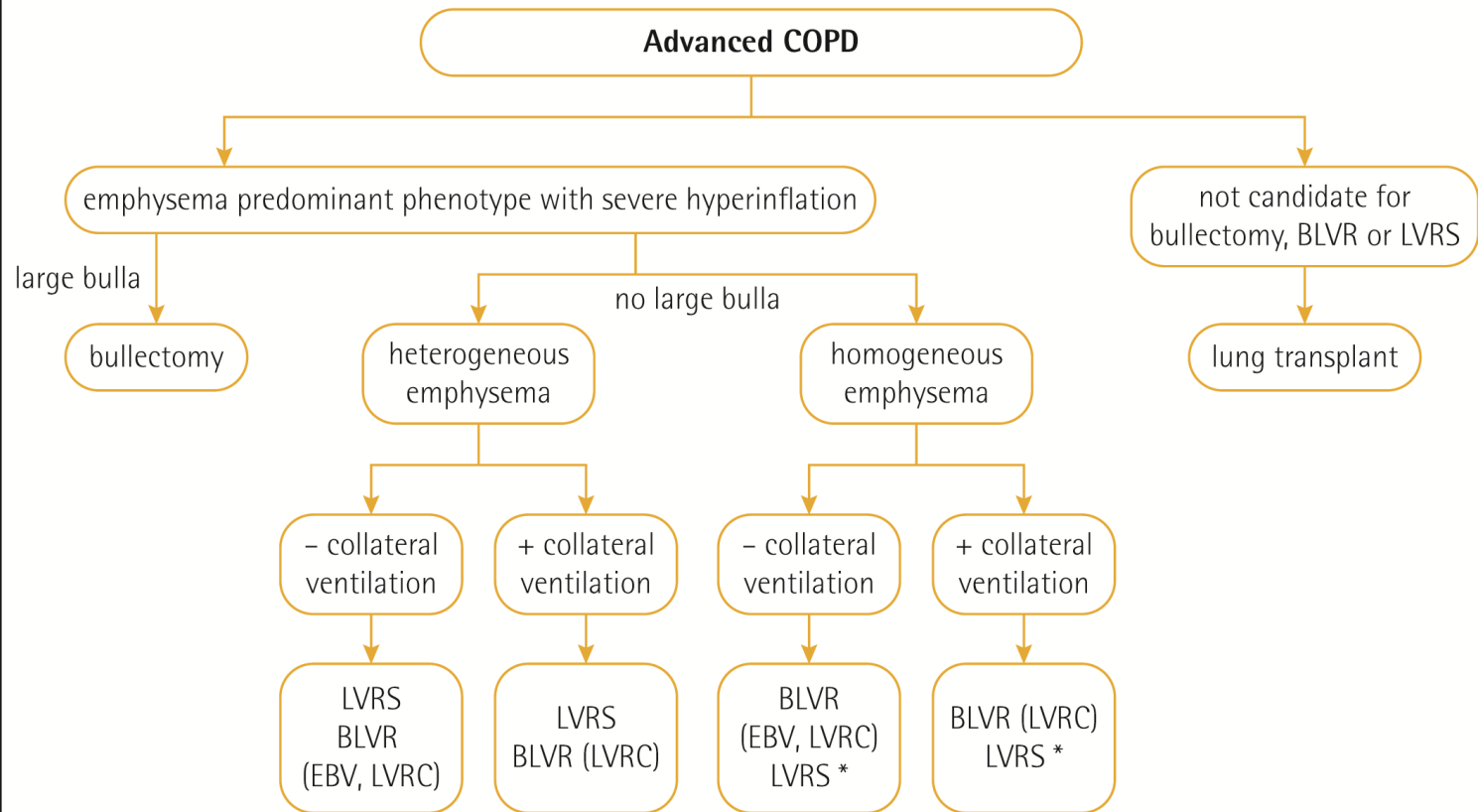
## Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός

### Ventilatory support

- NPPV may improve hospitalization-free survival in selected patients after recent hospitalization, particularly in those with pronounced daytime persistent hypercapnia ( $PaCO_2 \geq 52$  mmHg) (Evidence B).

# Χειρουργικές επιλογές

Overview of various therapies used to treat patients with COPD and emphysema worldwide. Note that all therapies are not approved for clinical care in all countries. Additionally, the effects of BLVR on survival or other long term outcomes or comparison to LVRS are unknown.

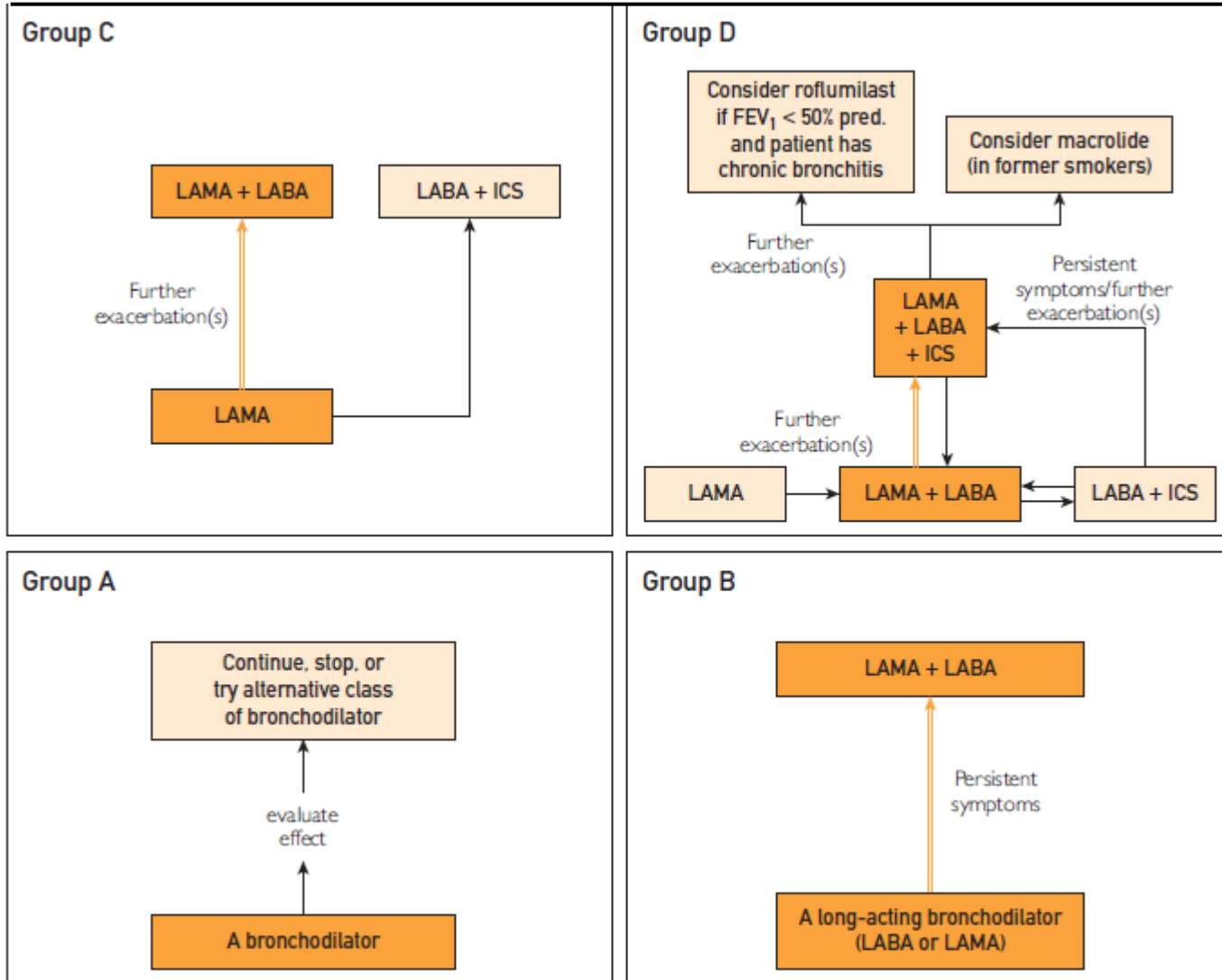


Definition of Abbreviations: BLVR, Bronchoscopic Lung Volume Reduction, EBV, endobronchial Valve, LVRS, Lung volume reduction surgery, LVRC, Lung volume reduction coil

\*at some but not all centers

# GOLD 2018

## Φαρμακευτική διαχείριση σταθερής ΧΑΠ



## ΟΜΑΔΑ Α

### Λίγα συμπτώματα και χαμηλός κίνδυνος παροξύνσεων



- LAMA και LABA προτιμούνται έναντι βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά, εκτός από ασθενείς με περιστασιακή δύσπνοια

**Μόνο ~10% των ασθενών ταξινομούνται στην ομάδα Α, επομένως αντιπροσωπεύει μικρό ποσοστό των ασθενών**

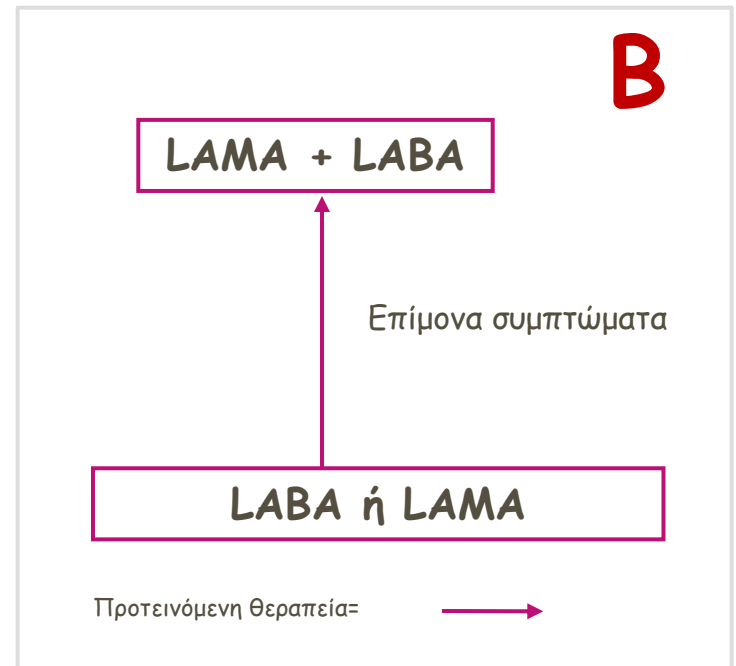
# ΟΜΑΔΑ Β

## Πολλά συμπτώματα και χαμηλός κίνδυνος παροξύνσεων

### Group B

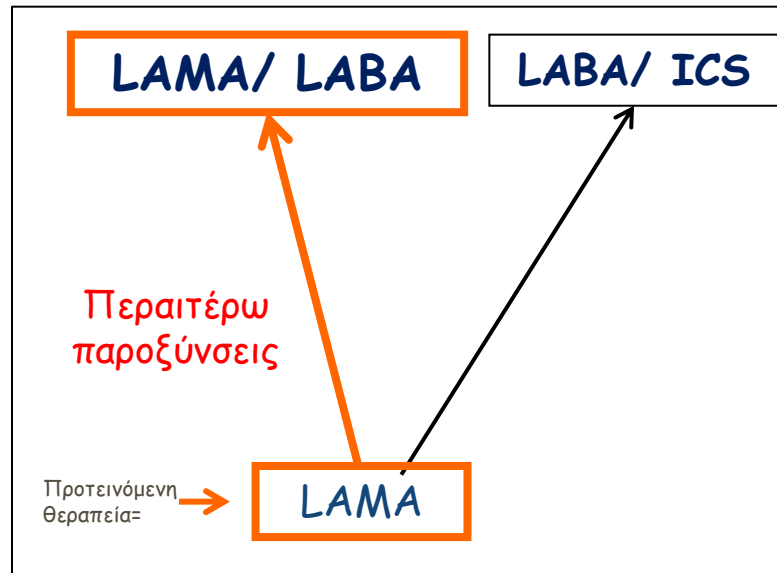
(~60% των ασθενών ταξινομούνται ως GOLD B)

- Για τους ασθενείς με επίμονη **δύσπνοια** παρά τη μονοθεραπεία, συνιστάται η χρήση **διπλής βρογχοδιαστολής**
- Για τους ασθενείς με **σοβαρή δύσπνοια**, θα πρέπει να σκεφτούμε ως αρχική θεραπεία τη **διπλή βρογχοδιαστολή**



## ΟΜΑΔΑ C

Λίγα συμπτώματα και υψηλός κίνδυνος παροξύνσεων



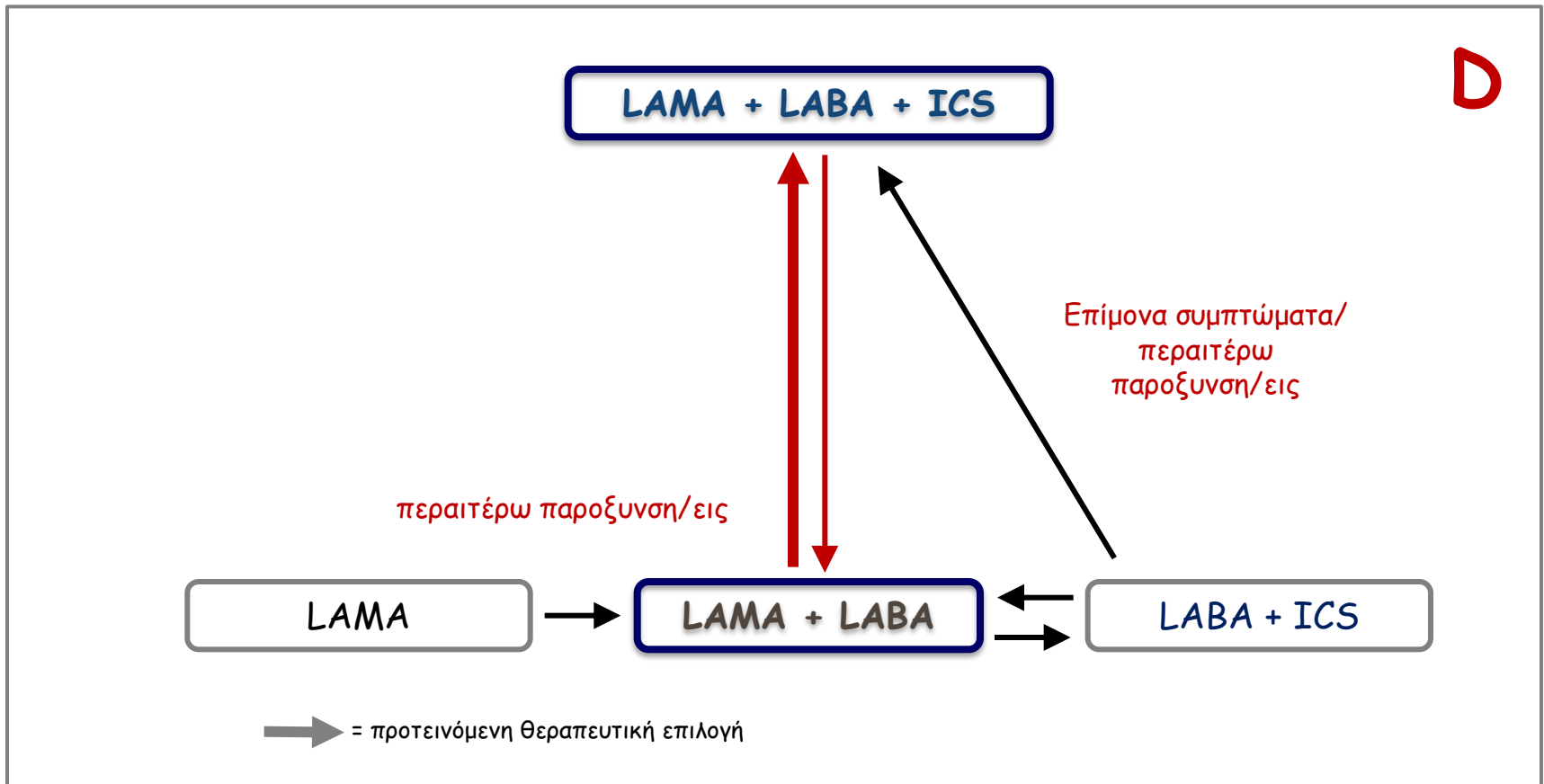
C

Μόνο ~1% των ασθενών είναι Ομάδα C



## ΟΜΑΔΑ D

### Πολλά συμπτώματα και υψηλός κίνδυνος παροξύνσεων



# Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της σταθερής ΧΑΠ

Ασθενής	Απαραίτητα	Συνιστώμενα	Σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες
A	Διακοπή καπνίσματος ή/και άλλου <u>προδιαθεσικού</u> παράγοντα	Σωματική άσκηση	Αντιγριπικός εμβολιασμός <u>Αντιπνευμονιοκοκκικός</u> εμβολιασμός
B, C, D	Διακοπή καπνίσματος ή/και άλλου <u>προδιαθεσικού</u> παράγοντα Πνευμονική αποκατάσταση	Σωματική άσκηση	Αντιγριπικός εμβολιασμός <u>Αντιπνευμονιοκοκκικός</u> εμβολιασμός

# Παρόξυνση ΧΑΠ

**COPD exacerbations are defined as an acute worsening of respiratory symptoms that result in additional therapy.**

They are classified as:

- Mild (treated with short acting bronchodilators only, SABDs)
- Moderate (treated with SABDs plus antibiotics and/or oral corticosteroids) or
- Severe (patient requires hospitalization or visits the emergency room). Severe exacerbations may also be associated with acute respiratory failure.



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ παροξύνσεων

## Ταξινόμηση νοσηλευόμενων ασθενών

### *Χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια:*

- Αναπνευστικός ρυθμός: 20-30 αναπνοές/λεπτό
- Χωρίς χρήση επικουρικών μυών
- Χωρίς αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης
- Υποξαιμία που βελτιώνεται με μάσκα Venturi 28-35%
- Χωρίς αύξηση στην  $PaCO_2$ .



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ παροξύνσεων

## Ταξινόμηση νοσηλευόμενων ασθενών

### *Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν απειλεί τη ζωή:*

- Αναπνευστικός ρυθμός: >30 αναπνοές/λεπτό
- Χρήση επικουρικών μυών
- Χωρίς αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης
- Υποξαιμία που βελτιώνεται με μάσκα Venturi 25-30%
- Αύξηση της  $PaCO_2$  συγκριτικά με την αρχική τιμή ή 50-60 mmHg



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ παροξύνσεων

## Ταξινόμηση νοσηλευόμενων ασθενών

### *Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που απειλεί τη ζωή:*

- Αναπνευστικός ρυθμός:  $>30$  αναπνοές/λεπτό
- Χρήση επικουρικών μυών
- Οξείες αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης
- Υποξαιμία που δεν βελτιώνεται με την οξυγονοθεραπεία ή απαιτεί μάσκα Venturi  $>40\%$
- Αύξηση της  $PaCO_2$  συγκριτικά με την αρχική τιμή ή  $>60$  mmHg με συνοδό αναπνευστική οξέωση ( $pH \leq 7.25$ )



# Ενδείξεις για εισαγωγή στο νοσοκομείο

## Table 5.1. Potential indications for hospitalization assessment\*

- Severe symptoms such as sudden worsening of resting dyspnea, high respiratory rate, decreased oxygen saturation, confusion, drowsiness.
- Acute respiratory failure.
- Onset of new physical signs (e.g., cyanosis, peripheral edema).
- Failure of an exacerbation to respond to initial medical management.
- Presence of serious comorbidities (e.g., heart failure, newly occurring arrhythmias, etc.).
- Insufficient home support.

\*Local resources need to be considered.

# ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΧΑΠ

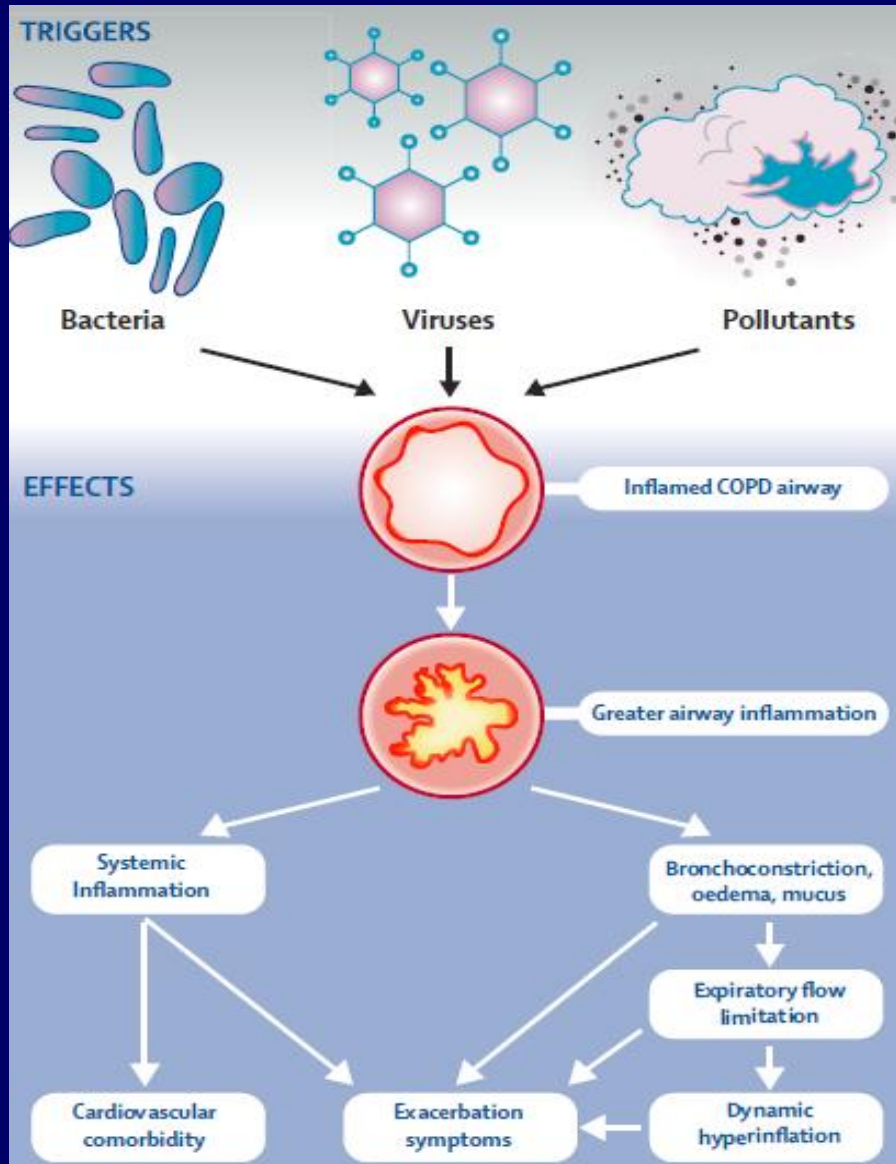
- 70% λοιμώδεις
  - 40-50% μικροβιακές
  - 20-30% ιογενείς
- 10% περιβαλλοντικοί/διακοπή αγωγής
- 20% άγνωστης αιτιολογίας

- > 80% των ασθενών λαμβάνουν αντιβιοτικά

*Lindenauer, Ann Intern Med 2006;144:894*



# Αίτια εμφάνισης παροξύνσεων ΧΑΠ



Panel: Most common bacterial and viral pathogens isolated from patients with COPD exacerbations

## Bacteria

*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Pseudomonas aeruginosa*

## Viruses

Rhinovirus  
Coronavirus  
Influenza  
Parainfluenza  
Adenovirus  
Respiratory syncytial virus

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- The "shotgun" approach!

Η προσέγγιση ABC

- A antibiotics
- B bronchodilators
- C corticosteroids



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ παρόξυνσης

**Table 5.3. Key points for the management of exacerbations**

- Short-acting inhaled beta<sub>2</sub>-agonists, with or without short-acting anticholinergics, are recommended as the initial bronchodilators to treat an acute exacerbation **(Evidence C)**.
- Systemic corticosteroids can improve lung function (FEV<sub>1</sub>), oxygenation and shorten recovery time and hospitalization duration. Duration of therapy should not be more than 5-7 days **(Evidence A)**.
- Antibiotics, when indicated, can shorten recovery time, reduce the risk of early relapse, treatment failure, and hospitalization duration. Duration of therapy should be 5-7 days **(Evidence B)**.
- Methylxanthines are not recommended due to increased side effect profiles **(Evidence B)**.
- Non-invasive mechanical ventilation should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure **(Evidence A)**.
- NIV should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure who have no absolute contraindication because it improves gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, decreases hospitalization duration and improves survival **(Evidence A)**.



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ σοβαρής παρόξυνσης που δεν απειλεί τη ζωή

**Table 5.2. Management of severe but not life-threatening exacerbations\***

- Assess severity of symptoms, blood gases, chest radiograph.
- Administer supplemental oxygen therapy, obtain serial arterial blood gas, venous blood gas and pulse oximetry measurements.
- Bronchodilators:
  - » Increase doses and/or frequency of short-acting bronchodilators.
  - » Combine short-acting beta 2-agonists and anticholinergics.
  - » Consider use of long-acting bronchodilators when patient becomes stable.
  - » Use spacers or air-driven nebulizers when appropriate.
- Consider oral corticosteroids.
- Consider antibiotics (oral) when signs of bacterial infection are present.
- Consider noninvasive mechanical ventilation (NIV).
- At all times:
  - » Monitor fluid balance.
  - » Consider subcutaneous heparin or low molecular weight heparin for thromboembolism prophylaxis.
  - » Identify and treat associated conditions (e.g., heart failure, arrhythmias, pulmonary embolism etc.).

\*Local resources need to be considered.

# Μη επεμβατικός αερισμός (NIV)



Patient admitted with acute exacerbation of COPD  
Institute standard medical therapy, including controlled oxygen therapy (using 24% or 28% Venturi oxygen mask or nasal cannulae, flow rate targeted to achieve oxygen saturation 88–92%)

Repeat arterial blood gases

pH < 7.20

NIV strongly advised

Even with NIV, 50% of patients likely to need endotracheal intubation  
If NIV can be applied successfully, better outcome in hospital and up to 1 year

pH < 7.30

NIV strongly advised

Without NIV, 50% of patients will deteriorate until endotracheal intubation is needed, or may die

pH < 7.35

Respiratory rate > 23 per minute  
Paco<sub>2</sub> > 6 kPa

NIV advised

80% of patients will recover with standard therapy without NIV, but need to treat only ten patients to avoid one intubation; in addition, resolution of dyspnoea is more rapid

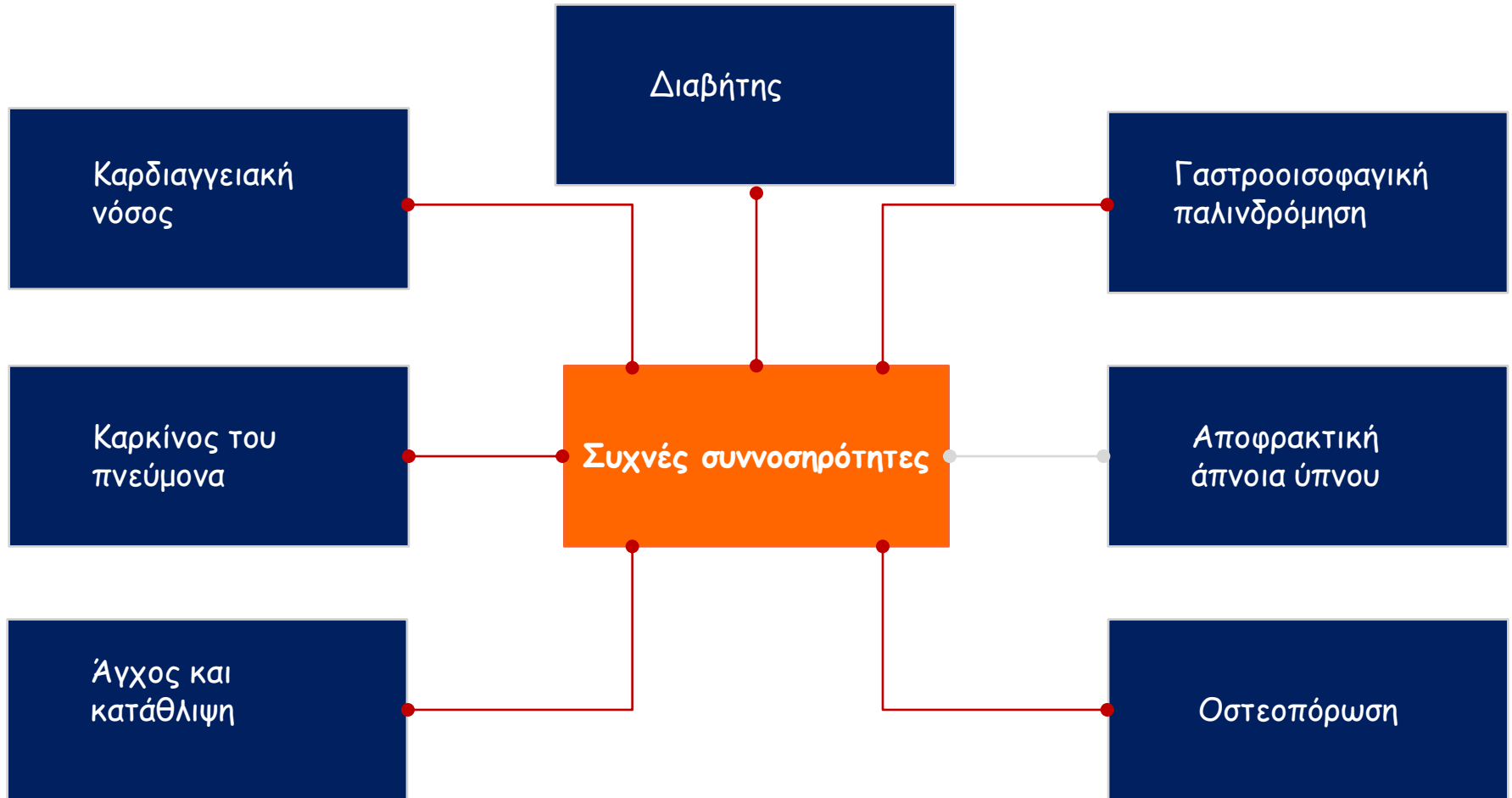


# Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

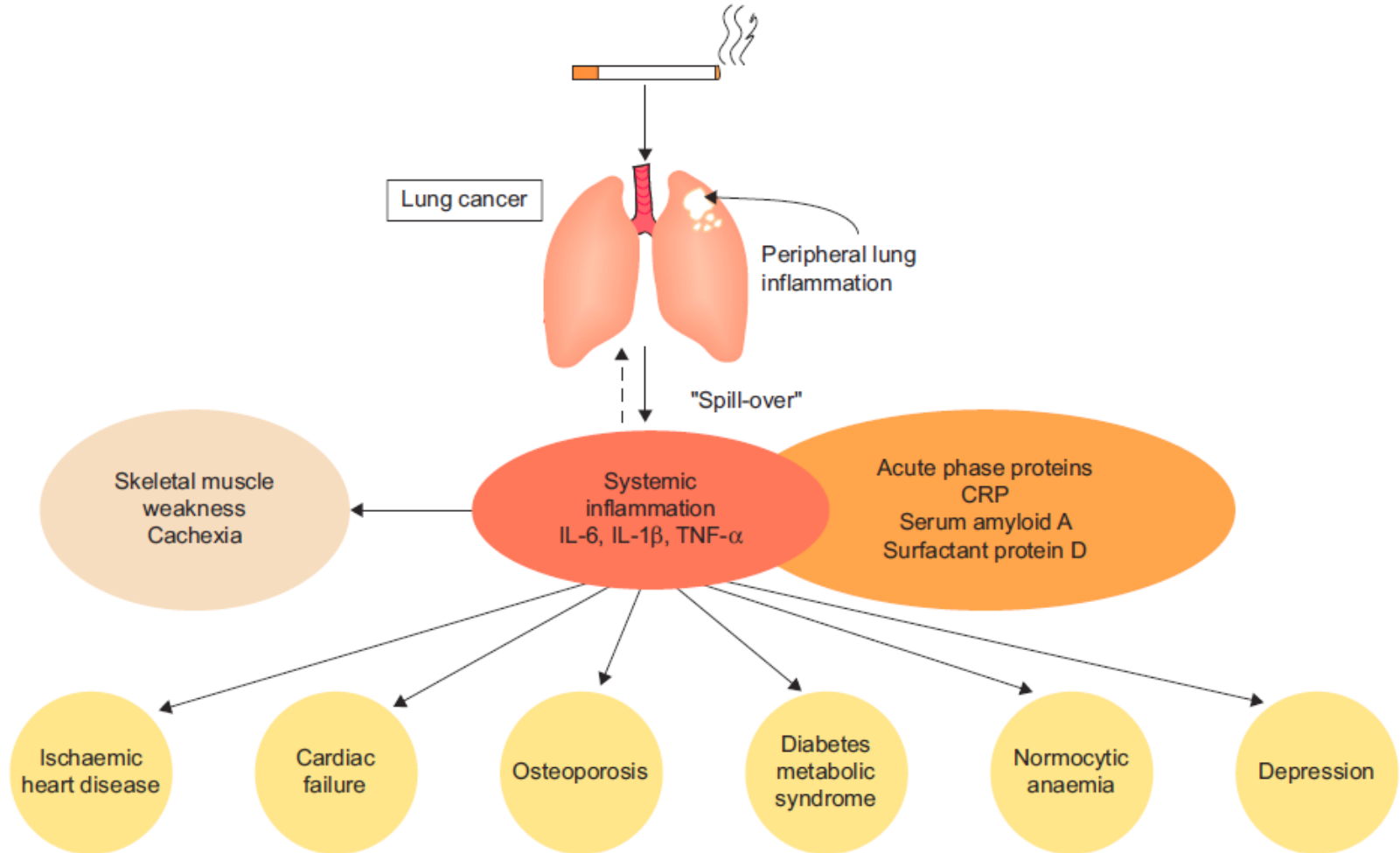
## Table 5.6. Indications for invasive mechanical ventilation

- Unable to tolerate NIV or NIV failure.
- Status post - respiratory or cardiac arrest.
- Diminished consciousness, psychomotor agitation inadequately controlled by sedation.
- Massive aspiration or persistent vomiting.
- Persistent inability to remove respiratory secretions.
- Severe hemodynamic instability without response to fluids and vasoactive drugs.
- Severe ventricular or supraventricular arrhythmias.
- Life-threatening hypoxemia in patients unable to tolerate NIV.

# Οι συννοσηρότητες είναι συχνές και έχουν σημαντική επίδραση στη ΧΑΠ



# Συννοσηρότητες στη ΧΑΠ







# Οι συννοσηρότητες είναι συχνές και έχουν σημαντική επίδραση στη ΧΑΠ

## *Η ΧΑΠ ως μέρος μιας πολυνοσηρότητας*

- ▶ Ως πολυνοσηρότητα χαρακτηρίζεται η παρουσία δυο ή περισσότερων χρόνιων καταστάσεων. Η ΧΑΠ αποτελεί μέρος των χρόνιων καταστάσεων στην πλειοψηφία των ασθενών με πολυνοσηρότητα.
- ▶ Οι ασθενείς αυτοί έχουν συμπτώματα πολλών νοσημάτων και τόσο τα συμπτώματα όσο και τα σημεία τους συχνά αποδίδονται σε διάφορα αίτια χρόνιων καταστάσεων, αλλά και της παρόξυνσής τους.
- ▶ Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν πως οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται διαφορετικά όταν η ΧΑΠ αποτελεί μέρος συννοσηρότητας. Ωστόσο, θα πρέπει να έχουμε κατά νου, πως τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς όπου η ΧΑΠ είναι η κύρια νόσος.
- ▶ Οι θεραπείες θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο απλές ώστε να αποφεύγεται η πολυφαρμακία σε αυτούς τους ασθενείς.

## GOLD 2018: ανοικτά θέματα προς συζήτηση

- Η θεραπευτική απόφαση βασίζεται στα συμπτώματα και τις παροξύνσεις, η σπυρομετρική ταξινόμηση δεν συμπεριλαμβάνεται
- Η διάγνωση βασίζεται στο σπυρομετρικό κριτήριο του λόγου  $FEV1/FVC < 0.70$
- Στον ορισμό αναφέρεται πως οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθερά επίμονα συμπτώματα
- Φαινότυπος Άσθματος-ΧΑΠ
- Χρήση e-cigarette στη θεραπεία της διακοπής καπνίσματος

*Ευχαριστώ για την προσοχή σας!*