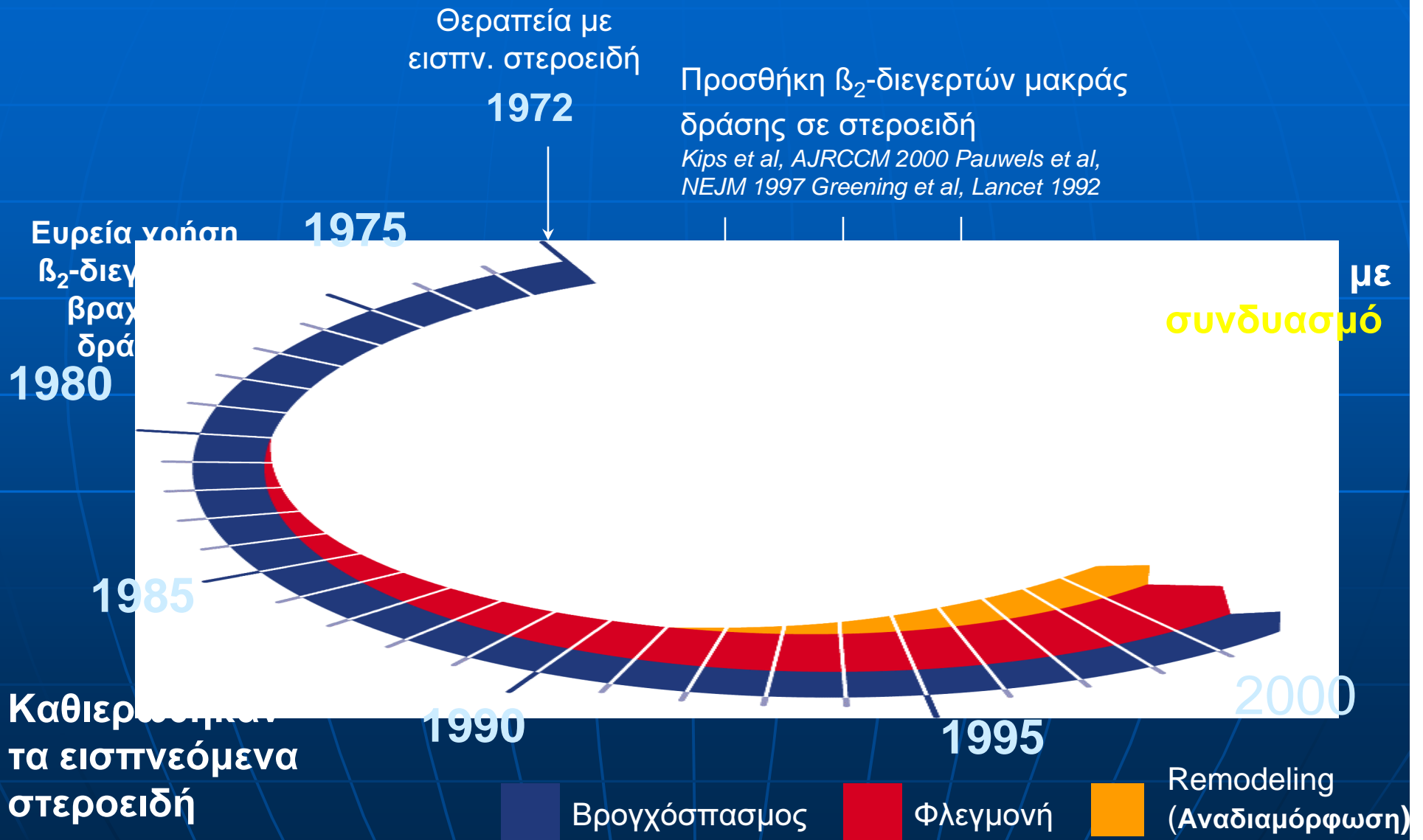




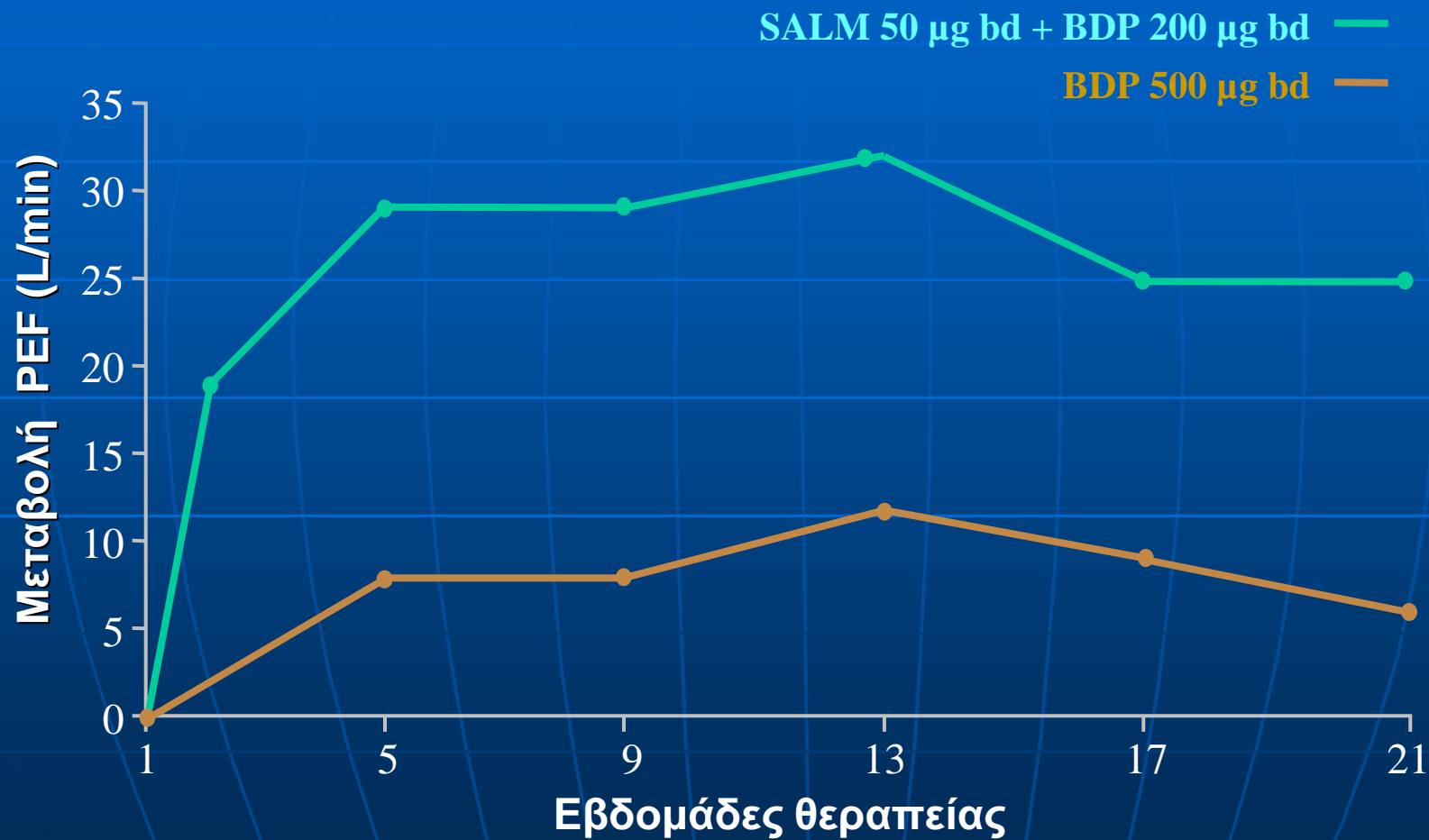
# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

ΠΕΤΡΟΣ ΜΠΑΚΑΚΟΣ  
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
Α' ΠΑΝ/ΚΗ ΠΝΕΥΜ/ΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Ν.Ν.Θ.Α «ΣΩΤΗΡΙΑ»

# Σύνοψη ιστορικής αναδρομής στην εξέλιξη της θεραπείας του άσθματος

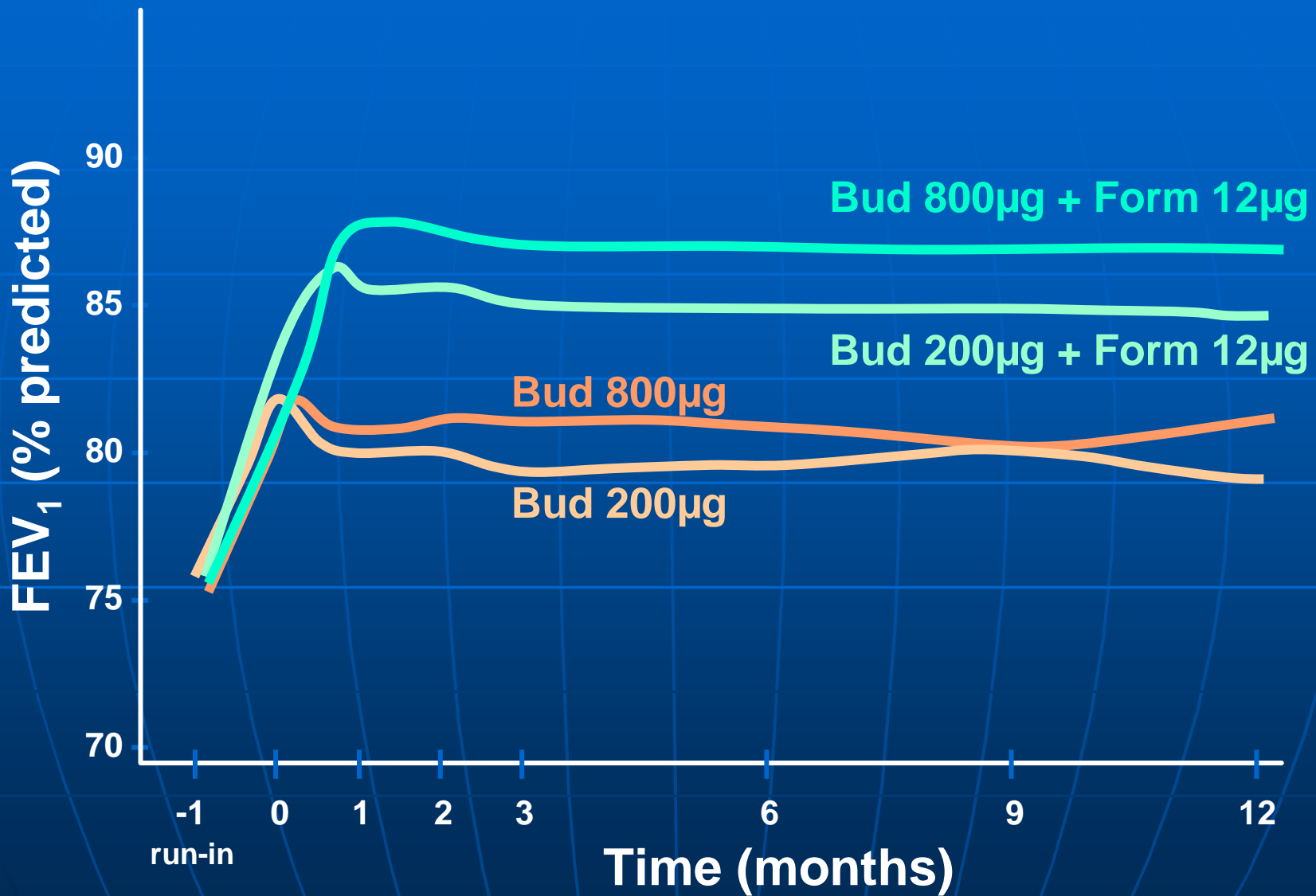


# 1994: χρονιά σταθμός Συνδυασμός ICS + LABA



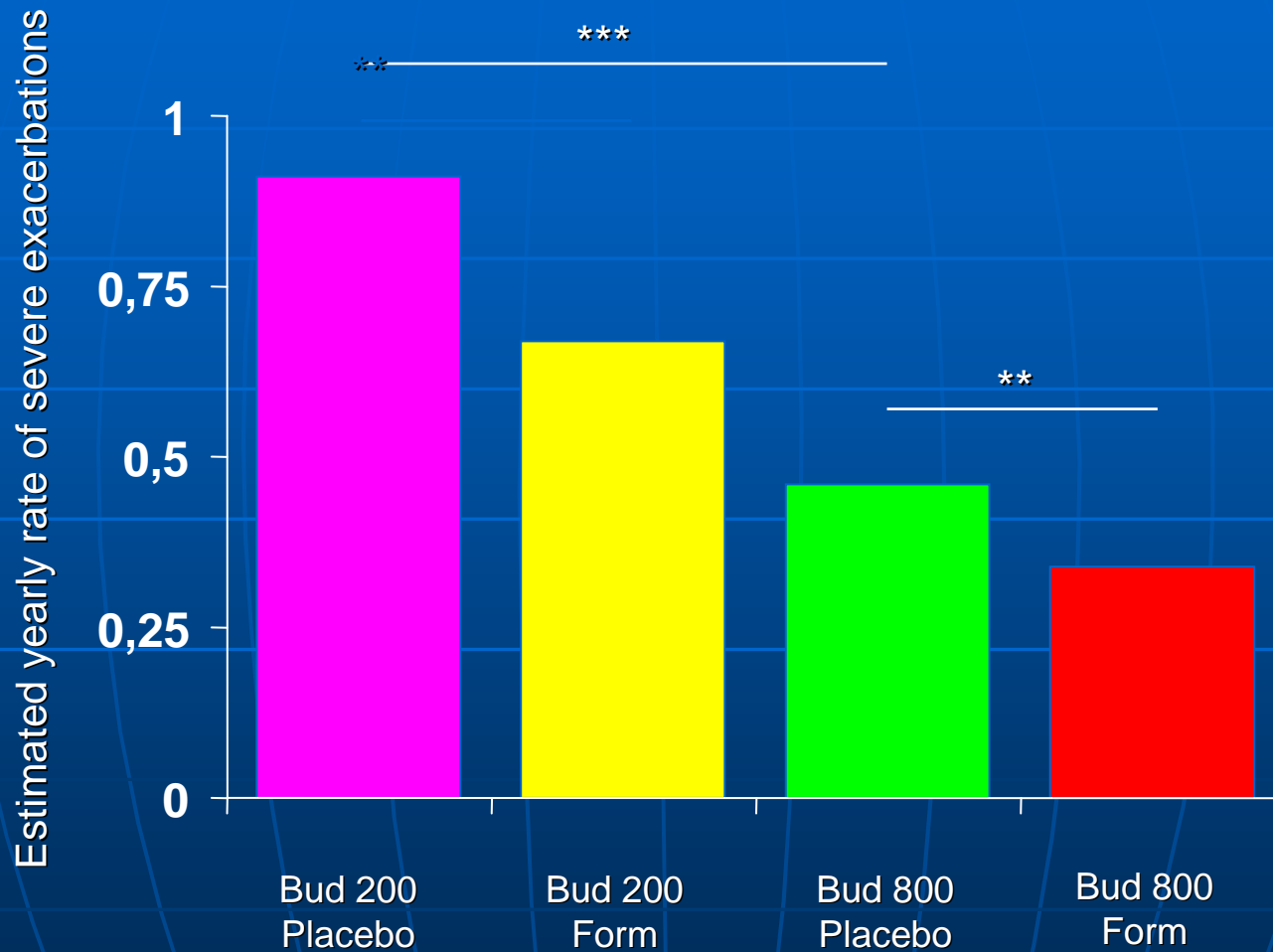
Greening et al, Lancet 1994

# ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗΣ ΣΕ ICS



Pauwels R et al NEJM 1997 FACET Study

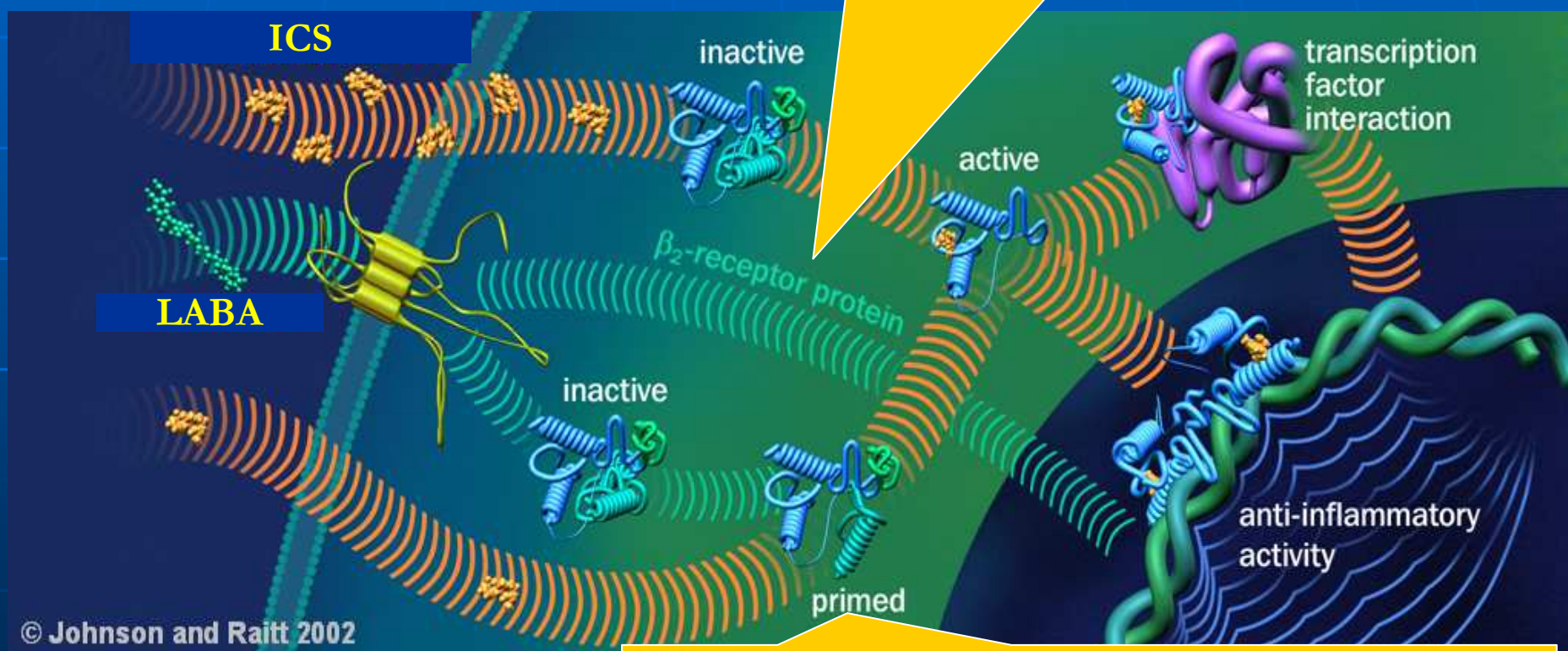
# Θεραπεία με συνδυασμό στο άσθμα



(Pauwels et al. NEJM 1997)

# Αλληλεπιδράσεις ICS και LABA σε επίπεδο υποδοχέων

Τα ICS αυξάνουν τον αριθμό των  $\beta_2$  - υποδοχέων



© Johnson and Raitt 2002

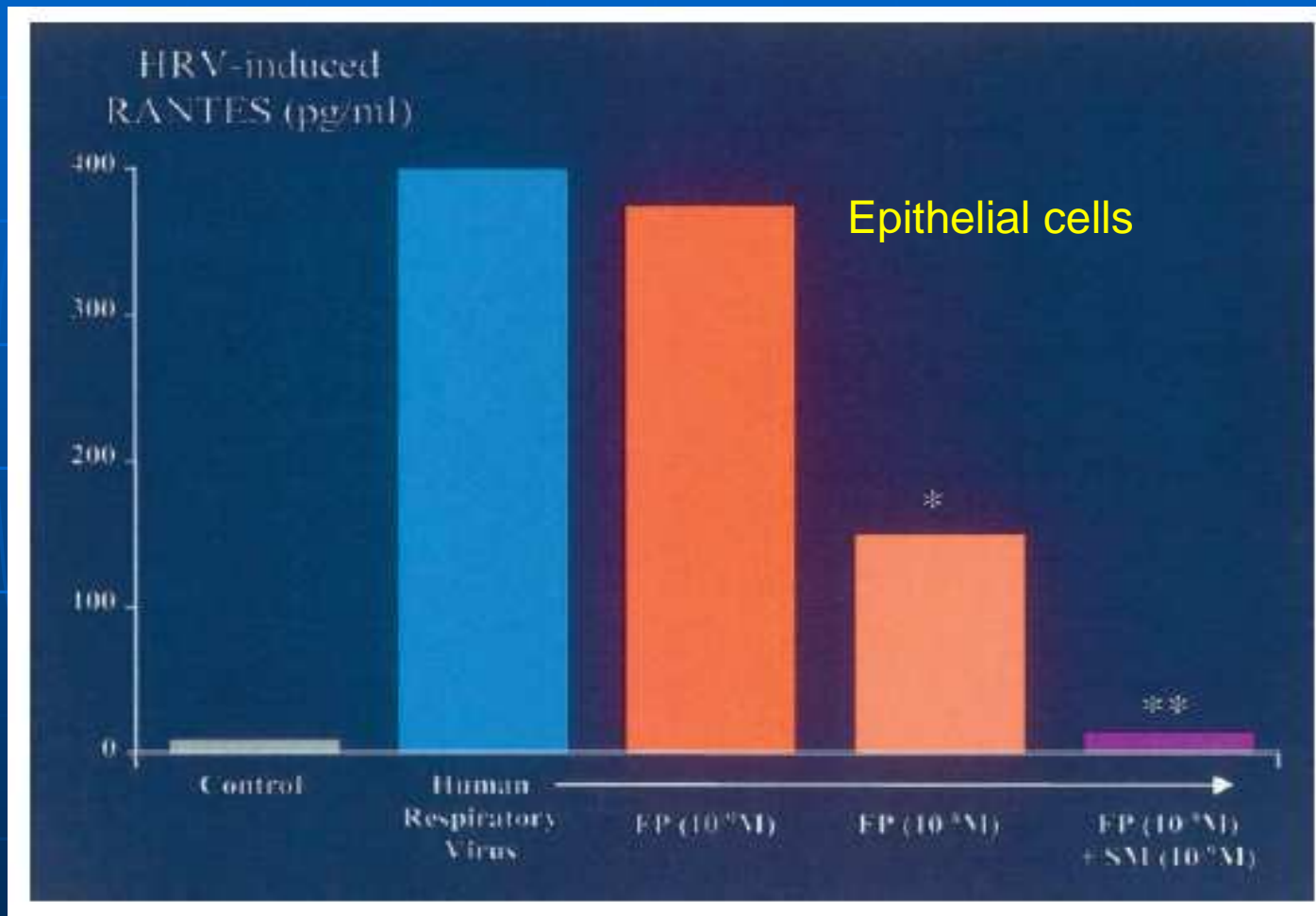
Οι LABA ενεργοποιούν τους υποδοχείς των στεροειδών και διευκολύνουν τη μετάβαση του συμπλέγματος στεροειδούς - υποδοχέα στον πυρήνα.

Adapted from Johnson M et al. Curr Allergy Clin Immunol 2002;15:16-22

# Interactions between Corticosteroids and $\beta_2$ -Agonists in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Malcolm Johnson

Proc Am Thorac Soc Vol 1, pp 200-206, 2004

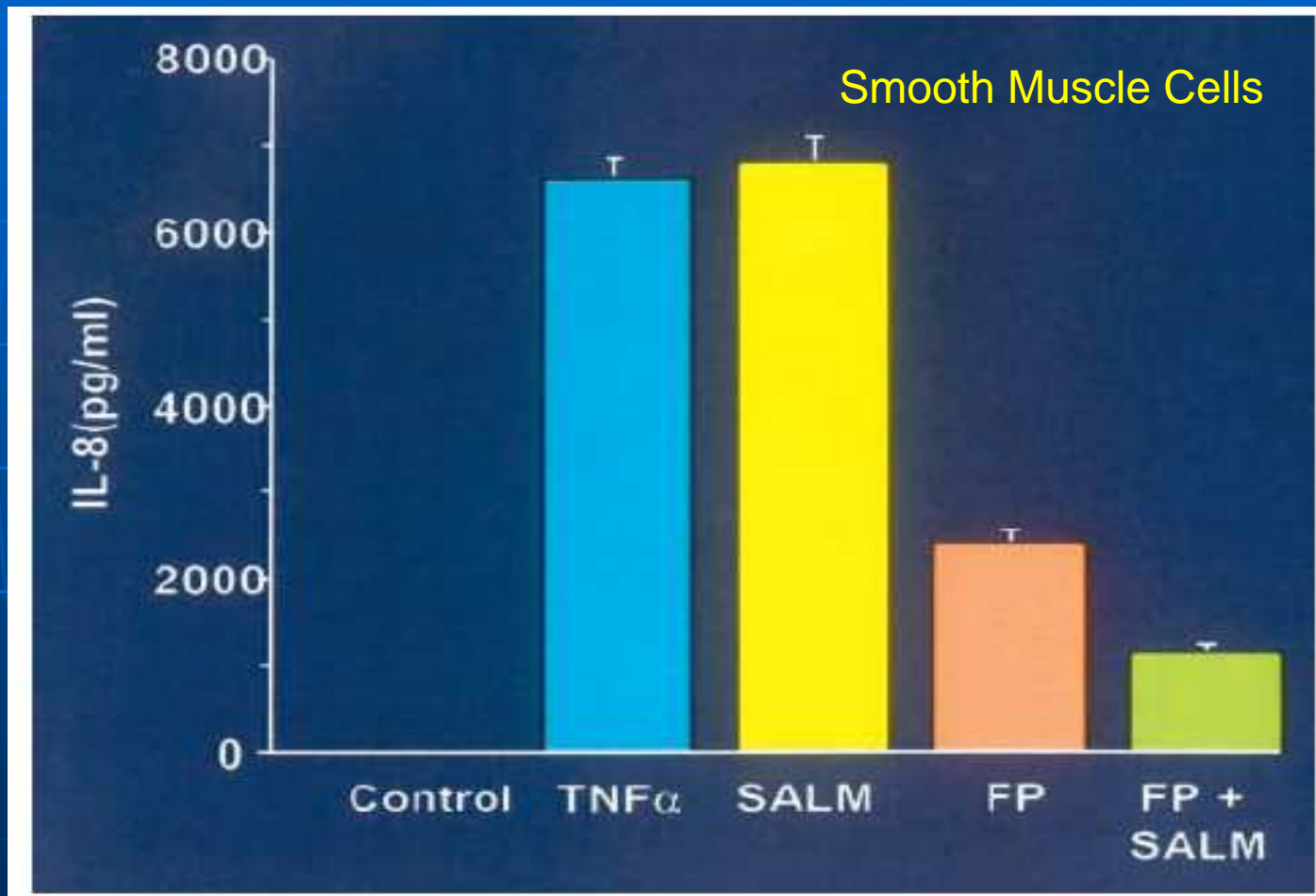


Edwards MR et al, AJRCCM 2003

# Interactions between Corticosteroids and $\beta_2$ -Agonists in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Malcolm Johnson

Proc Am Thorac Soc Vol 1, pp 200-206, 2004

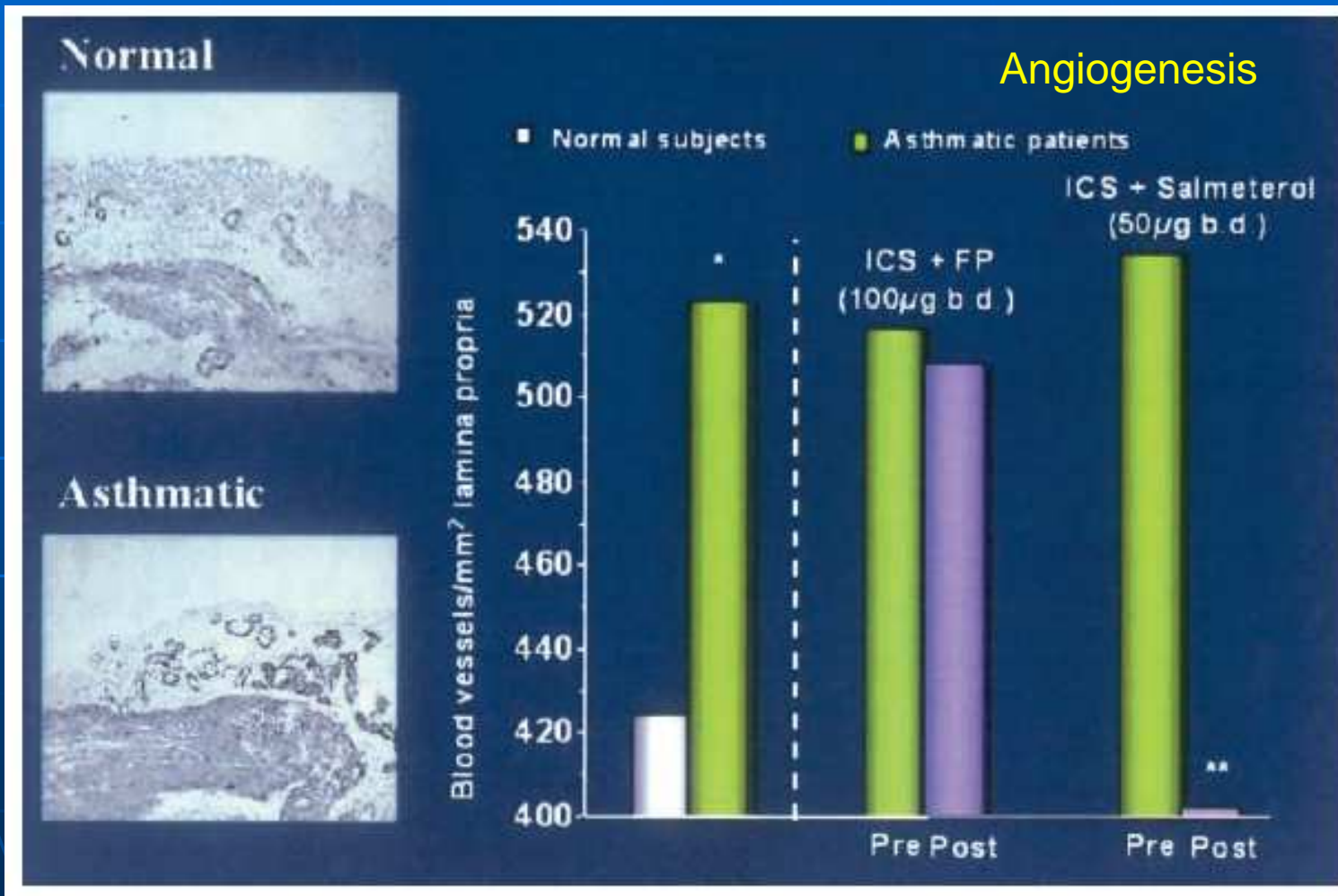


Pang L et al, Am J Respir Cell Mol Biol 2000

# Interactions between Corticosteroids and $\beta_2$ -Agonists in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Malcolm Johnson

Proc Am Thorac Soc. Vol 1. pp 200-206, 2004



Orsida BE et al, Am J Respir Crit Care Med 2001

# GINA 2006

## Θεραπευτικά βήματα



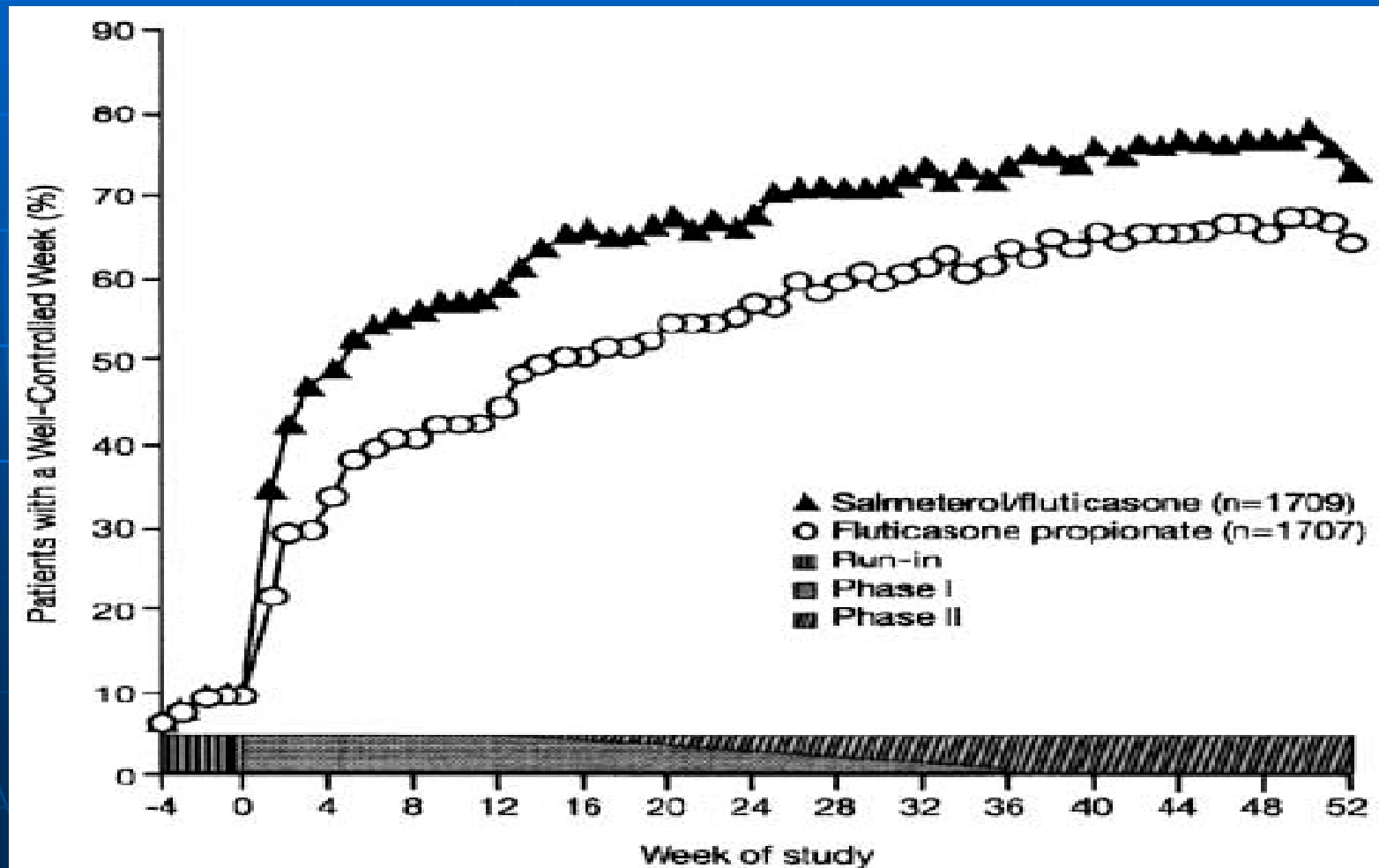
Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	Βήμα 4	Βήμα 5
SABA κατ' επίκληση	β <sub>2</sub> -διεγέρτης βραχείας δράσης κατ' επίκληση			
	<i>Επιλέξτε ένα</i>	<i>Επιλέξτε ένα</i>	<i>Προσθέστε ένα ή περισσότερα</i>	<i>Προσθέστε ένα ή και τα δύο</i>
	Χαμηλή δόση ICS	Χαμηλή δόση ICS + LABA Εάν <6 ετών: Μέτρια δόση ICS	Μέτρια ή Υψηλή δόση ICS + LABA	CS από το στόμα (ελάχιστη δόση)
Επιλογές ρυθμιστικών φαρμάκων	LTRA	Μέτρια ή Υψηλή δόση ICS Χαμηλή δόση ICS + LTRA Χαμηλή δόση ICS + Θεοφυλλίνη SR	LTRA Θεοφυλλίνη SR	Anti-IgE

## Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?

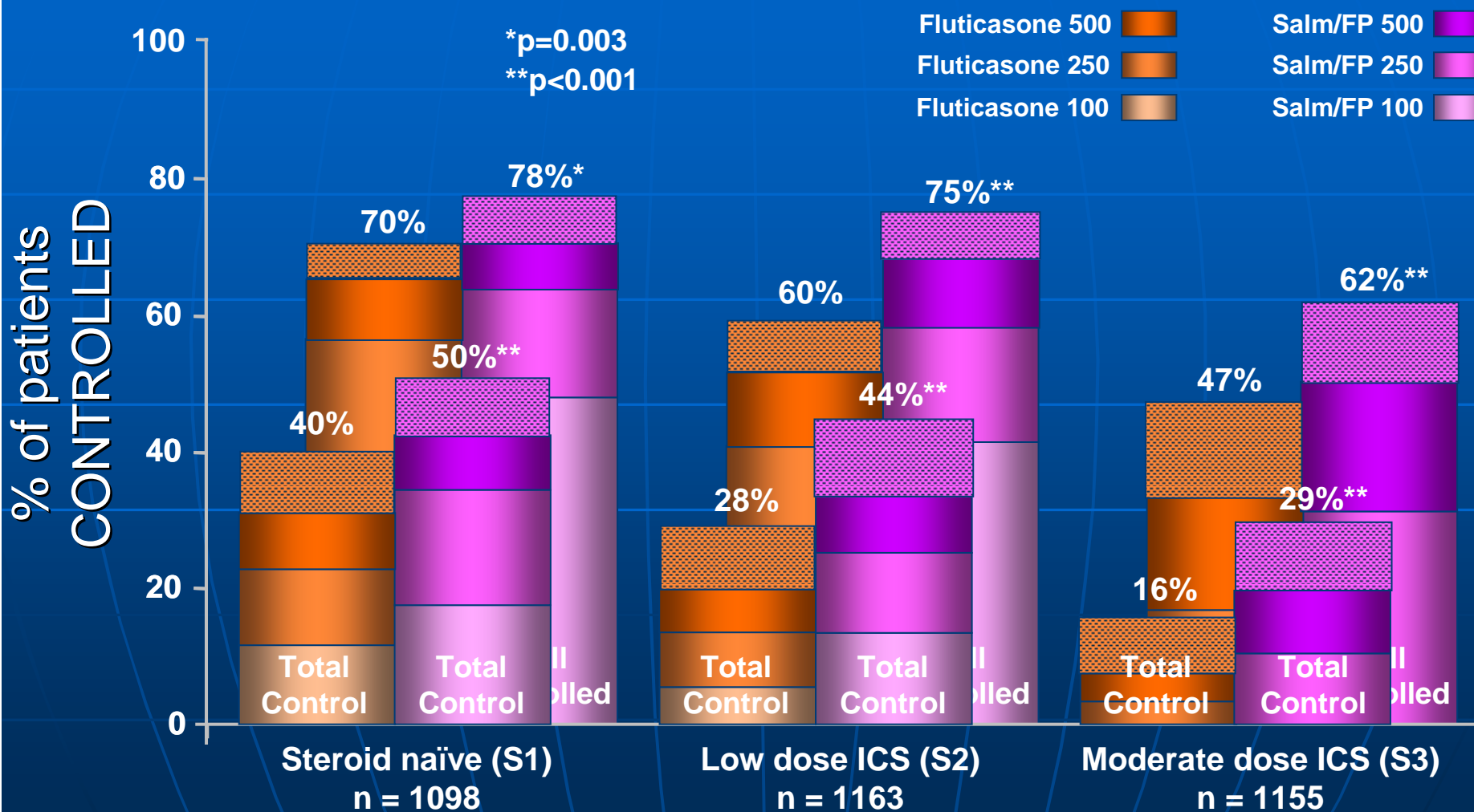
### The Gaining Optimal Asthma Control Study

Eric D. Bateman, Homer A. Boushey, Jean Bousquet, William W. Busse, Tim J. H. Clark, Romain A. Pauwels, and Søren E. Pedersen for the GOAL Investigators Group

Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 836-844, 2004



# Θεραπεύοντας με βάση τον ΕΛΕΓΧΟ

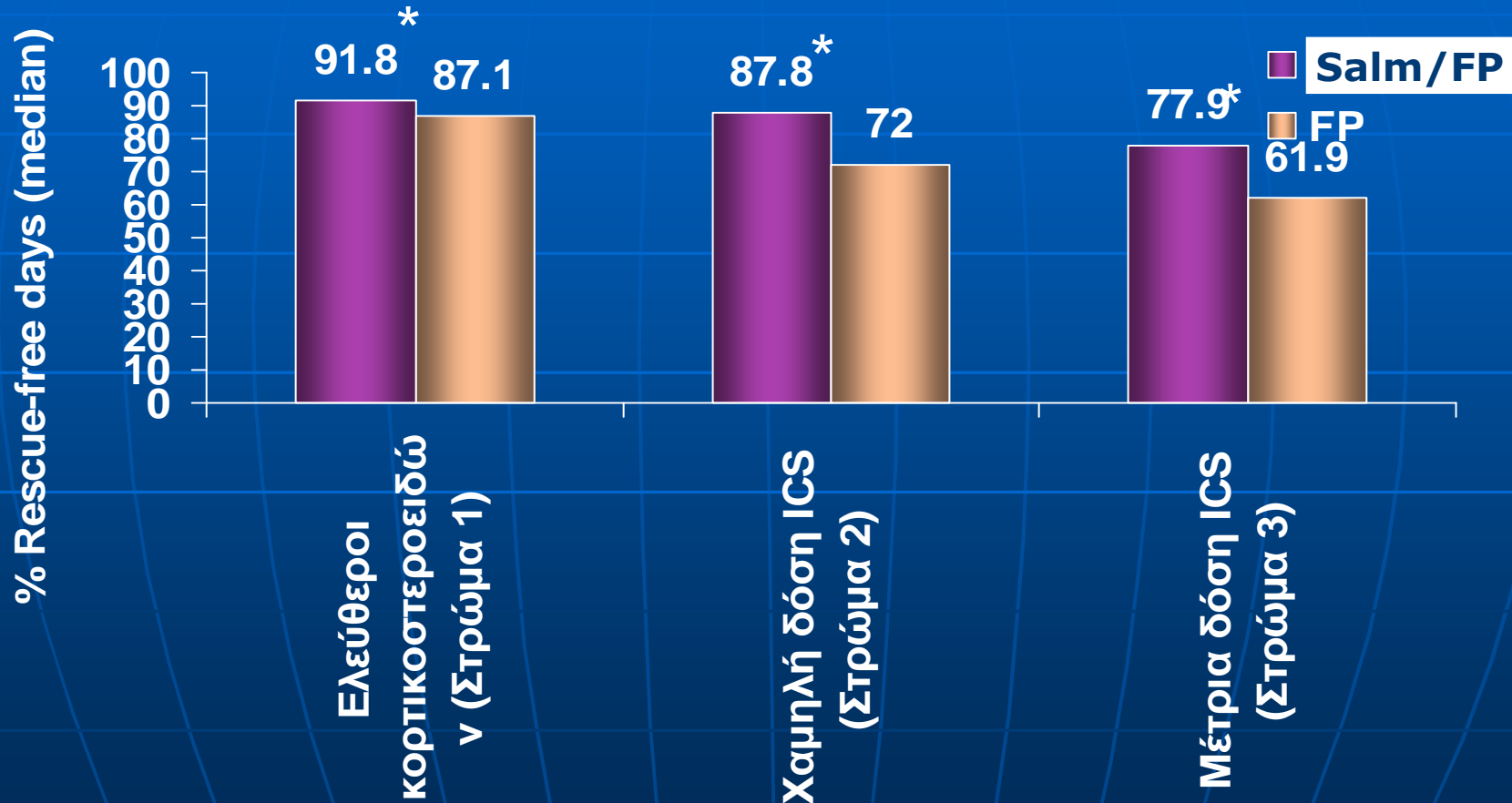


Bateman et al, ARJCCM 2004

# ..... και με ελαχιστοποίηση της χρήσης ανακουφιστικής αγωγής



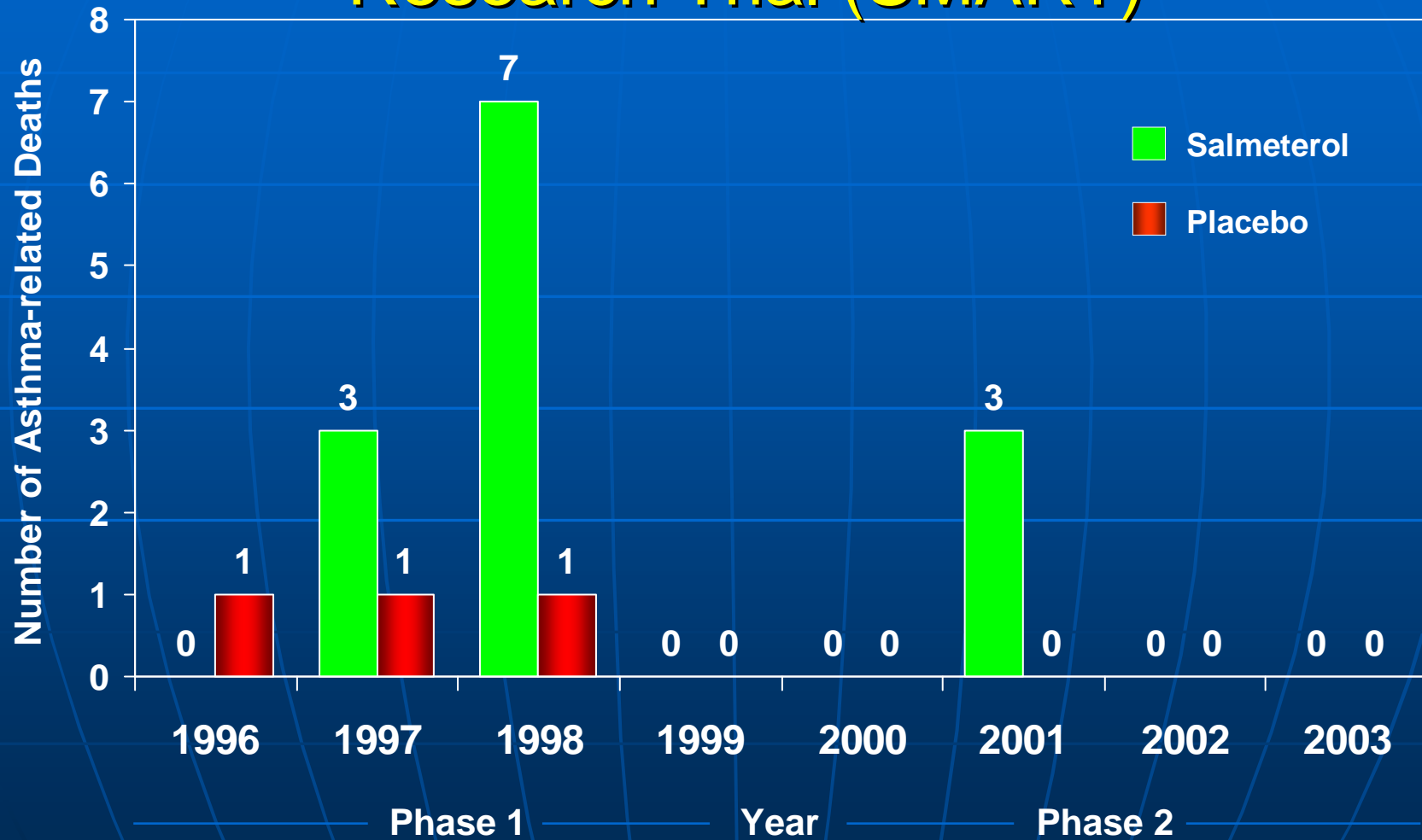
Ημέρες χωρίς ανακουφιστική αγωγή (μέση τιμή %)



\* $P < 0.001$

Woodcock AA et al. Prim Care Respir J 2007;16:155–161

# Salmeterol and asthma related mortality: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)



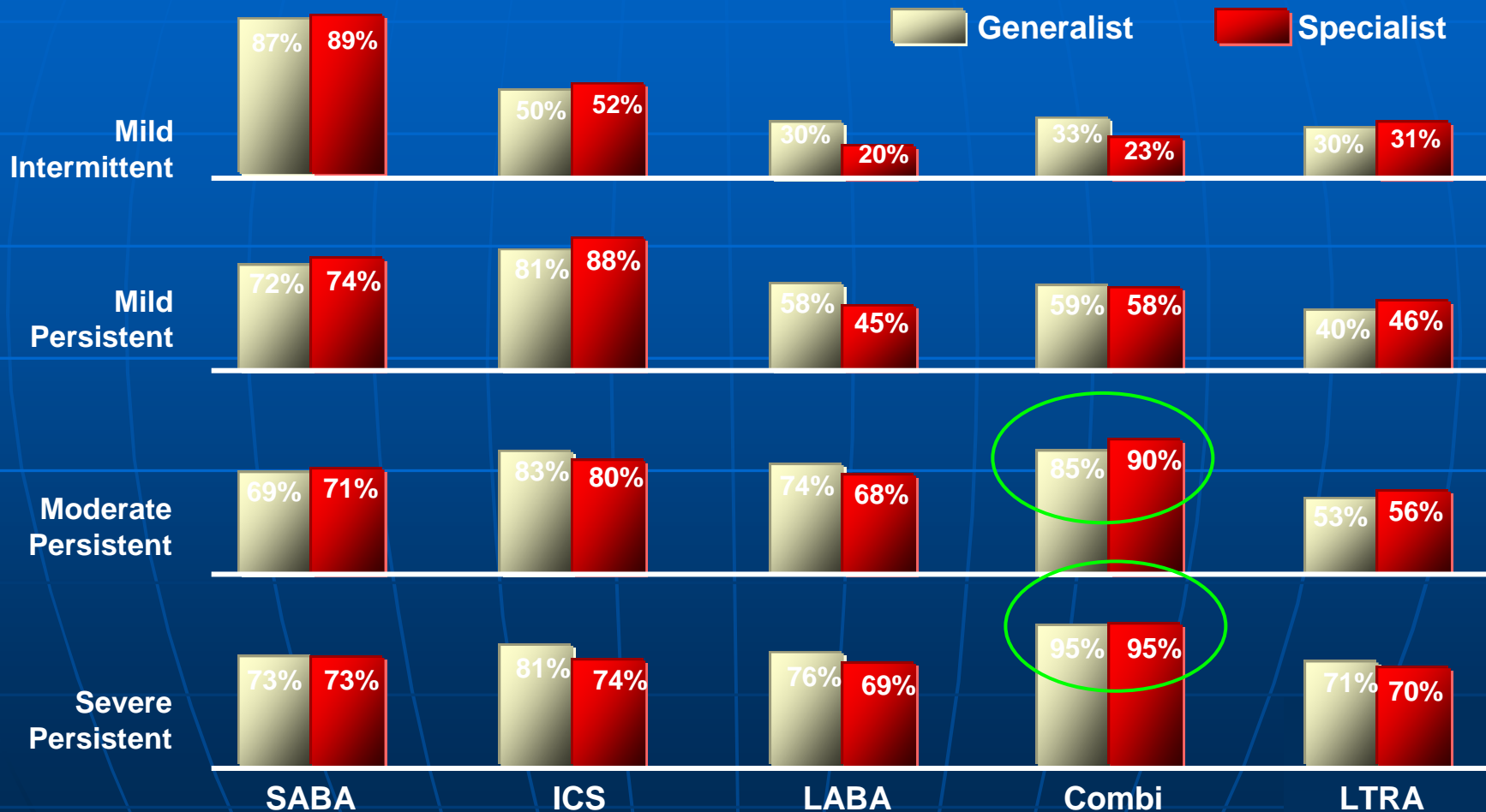
# GINA 2006

## Θεραπευτικά βήματα



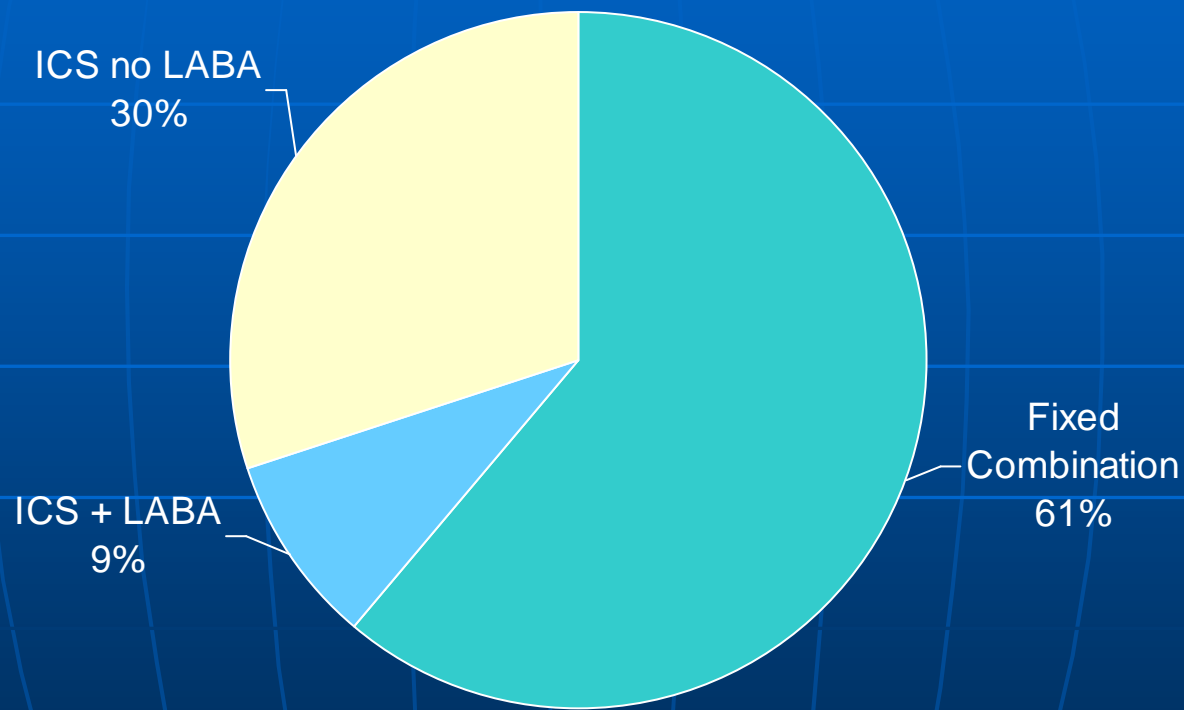
Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	Βήμα 4	Βήμα 5
SABA κατ' επίκληση	β <sub>2</sub> -διεγέρτης βραχείας δράσης κατ' επίκληση			
	<i>Επιλέξτε ένα</i>	<i>Επιλέξτε ένα</i>	<i>Προσθέστε ένα ή περισσότερα</i>	<i>Προσθέστε ένα ή και τα δύο</i>
	Χαμηλή δόση ICS	Χαμηλή δόση ICS + LABA Εάν <6 ετών: Μέτρια δόση ICS	Μέτρια ή Υψηλή δόση ICS + LABA	CS από το στόμα (ελάχιστη δόση)
Επιλογές ρυθμιστικών φαρμάκων	<p>...long-acting beta2-agonists should <b>not</b> be used as <b>monotherapy</b> in asthma, and must only be used in combination with an appropriate dose of inhaled glucocorticosteroid.</p> <p><b>GINA 2006</b> + Θεοφυλλίνη SR</p>			

# GAPP: ΕΠΙΛΟΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



Which medication or medications do you prescribe as first-line treatment for mild intermittent, mild persistent, moderate persistent and severe persistent asthma? Base: All Respondents (Physicians)

# RESPONSE: Συνταγογραφούμενη φαρμακευτική αγωγή



Base: All respondents (n=3,411)

# RESPONSE: 82% των ασθματικών θα προτιμούσαν να χρησιμοποιούν μία συσκευή για να θεραπεύουν και να ελέγχουν το άσθμα τους

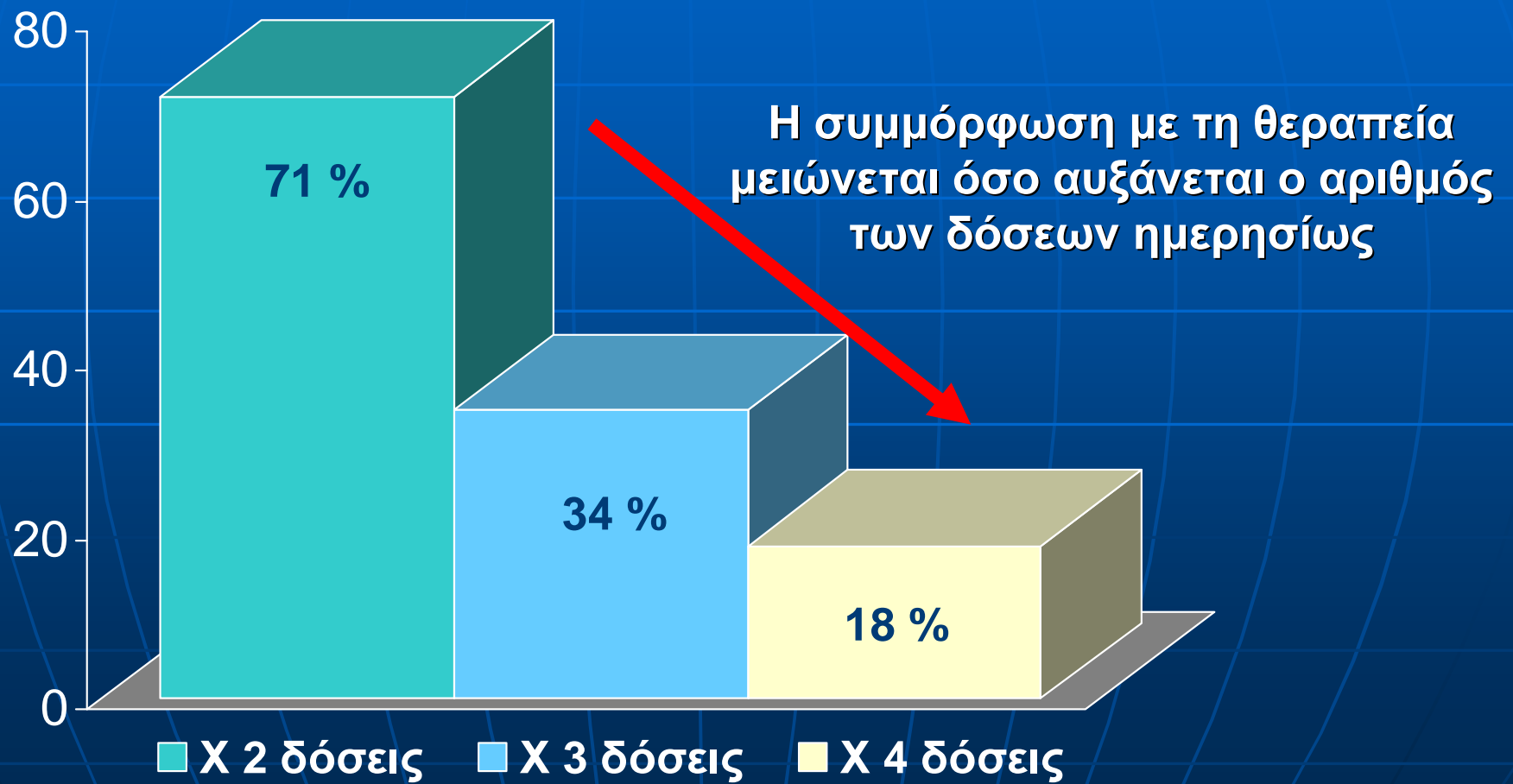


Base = Total sample (454)

Percentage of patients

Ståhl E. Am J Respir Crit Care Med 2002

# Συμμόρφωση και πολυπλοκότητα θεραπευτικών σχημάτων



# Η συμμόρφωση αυξάνεται θεαματικά σε σχήματα άπταξ ημερησίως

Φαρμακευτικά σχήματα με δόση 1 φορά ημερησίως οδηγούν σε μείωση του κόστους υγείας, καλύτερη συμμόρφωση και καλύτερη ποιότητα ζωής<sup>2,3</sup>



Η συμμόρφωση αυξήθηκε σημαντικά με το σχήμα 1/ημερ. έναντι 2/ημερ. fluticasone propionate/salmeterol σε ασθενείς με μέτριο άσθμα (N=280)<sup>1</sup>  
\*p<0.001

1. Agarwal SK. *Chest* 2003
2. Guest JF, et al. *Prim Care Respir J* 2005
3. Richter A, et al. *Clin Ther* 2003

## ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ LABA/ICS ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

- Μεγαλύτερη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας
- Ιακνοποιητικότερο έλεγχο της νόσου
- Καλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση
- Ασφάλεια
- Καλύτερη συμμόρφωση
- Προτίμηση των ασθενών – Ευκολία χρήσης





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΑΠ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ

I: Mild

II: Moderate

III: Severe

IV: Very Severe

- $FEV_1/FVC < 70\%$
- $FEV_1 \geq 80\%$  predicted

- $FEV_1/FVC < 70\%$
- $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  predicted

- $FEV_1/FVC < 70\%$
- $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  predicted

- $FEV_1/FVC < 70\%$
- $FEV_1 < 30\%$  predicted  
or  $FEV_1 < 50\%$  predicted plus chronic respiratory failure

Active reduction of risk factor(s); influenza vaccination

**Add** short-acting bronchodilator (when needed)

**Add** regular treatment with one or more long-acting bronchodilators (when needed); **Add** rehabilitation

**Add** inhaled glucocorticosteroids if repeated exacerbations

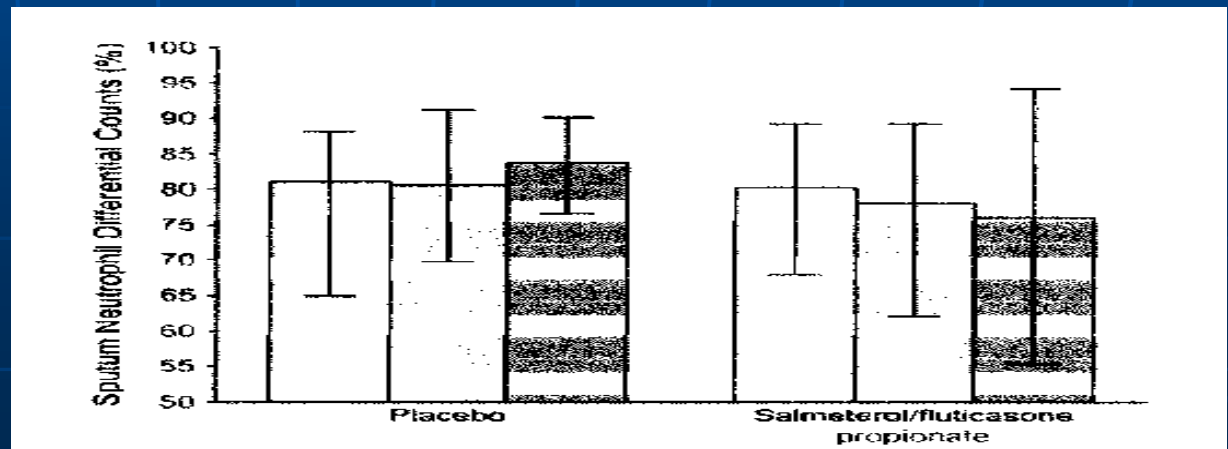
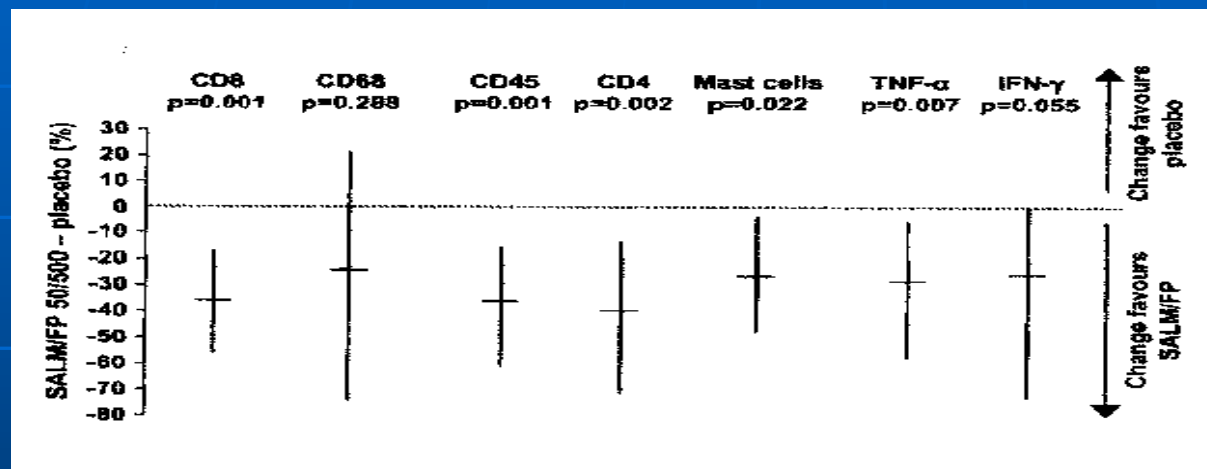
**Add** long-term oxygen if chronic respiratory failure  
**Consider** surgical treatments

FVC = forced vital capacity

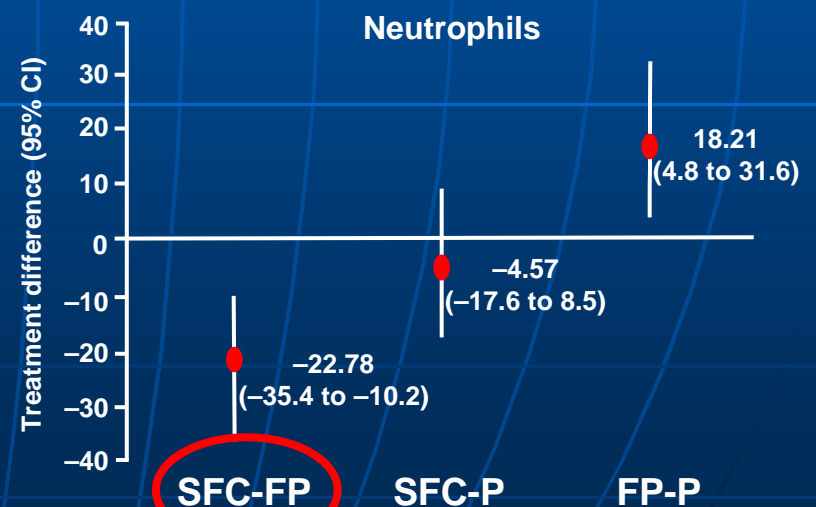
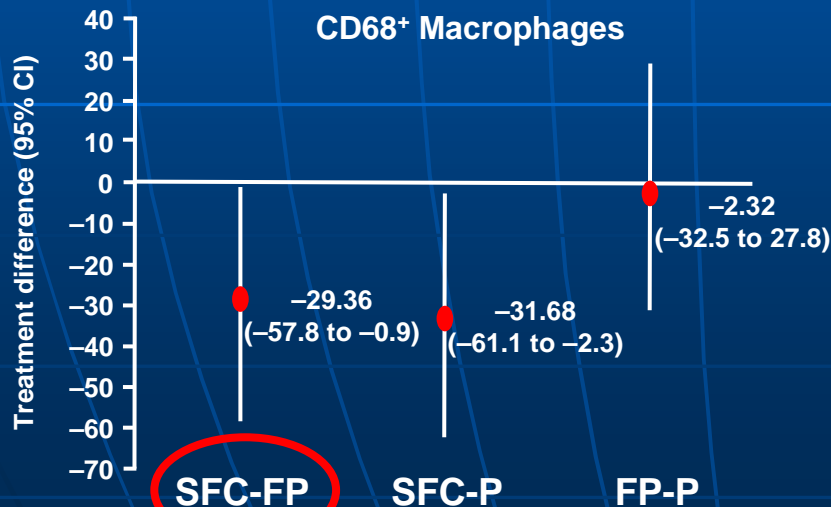
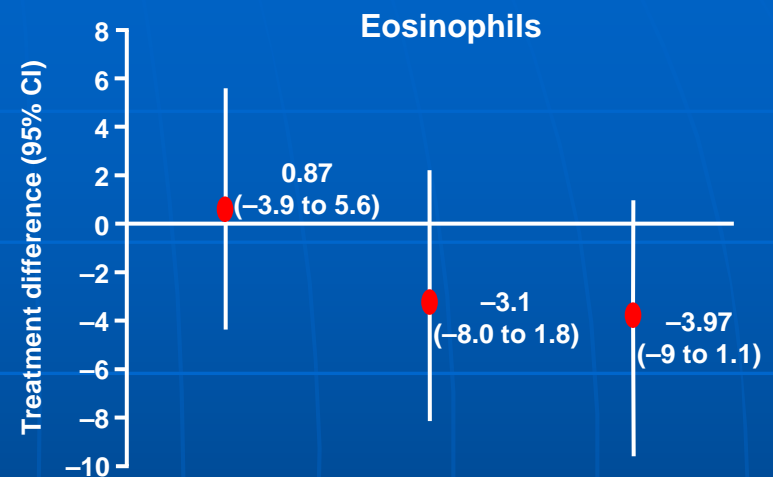
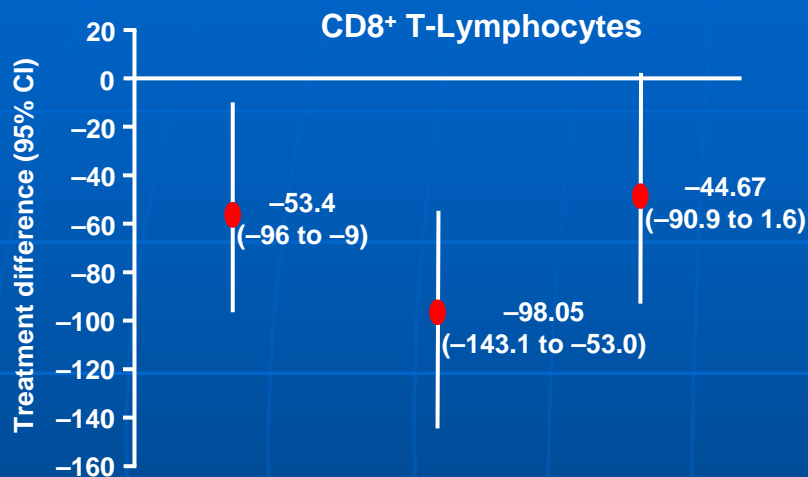
# Antiinflammatory Effects of Salmeterol/Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Lung Disease

Neil C. Barnes, Yu-Sheng Qiu, Ian D. Pavord, Debbie Parker, Peter A. Davis, Jie Zhu, Malcolm Johnson, Neil C. Thomson, and Peter K. Jeffery, on behalf of the SCO30005 Study Group

Am J Respir Crit Care Med 2006



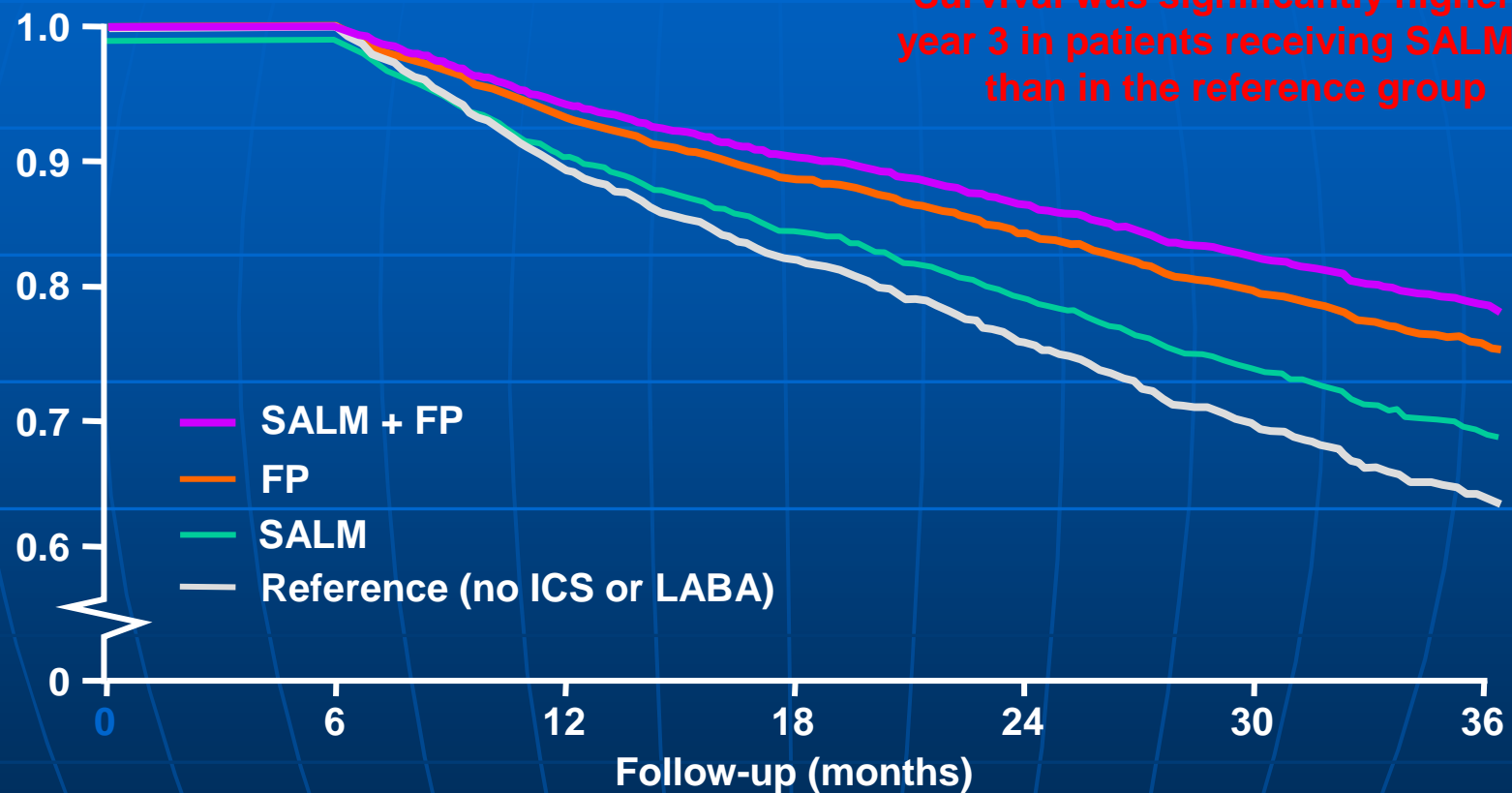
# Συνεργιστική δράση LABA/ICS στη φλεγμονή της ΧΑΠ



SFC-FP = salmeterol/fluticasone DPI vs. fluticasone DPI;  
 SFC-P = salmeterol/fluticasone DPI vs. placebo; FP-P = fluticasone DPI vs. placebo

# LABA/ICS & επιβίωση στη ΧΑΠ

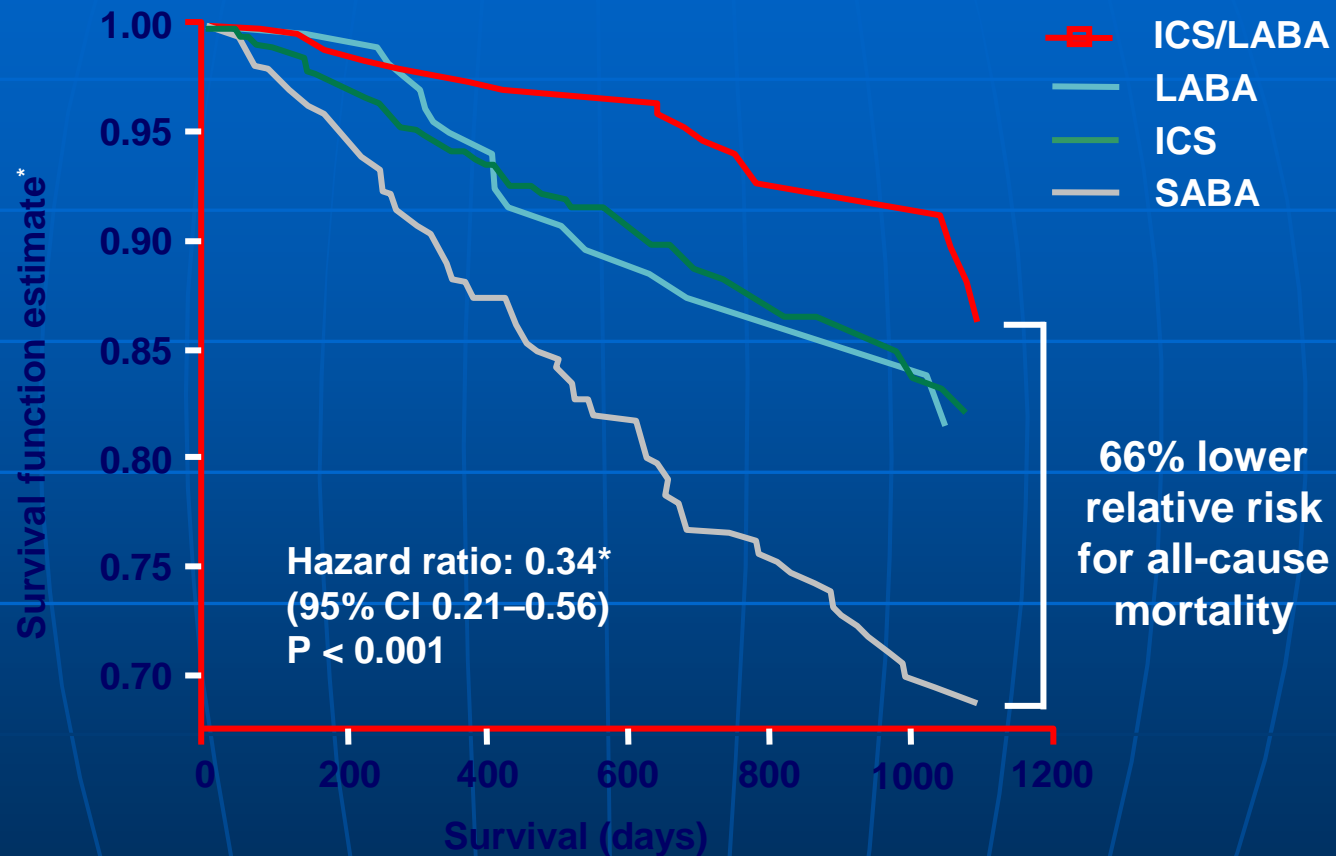
Probability of survival



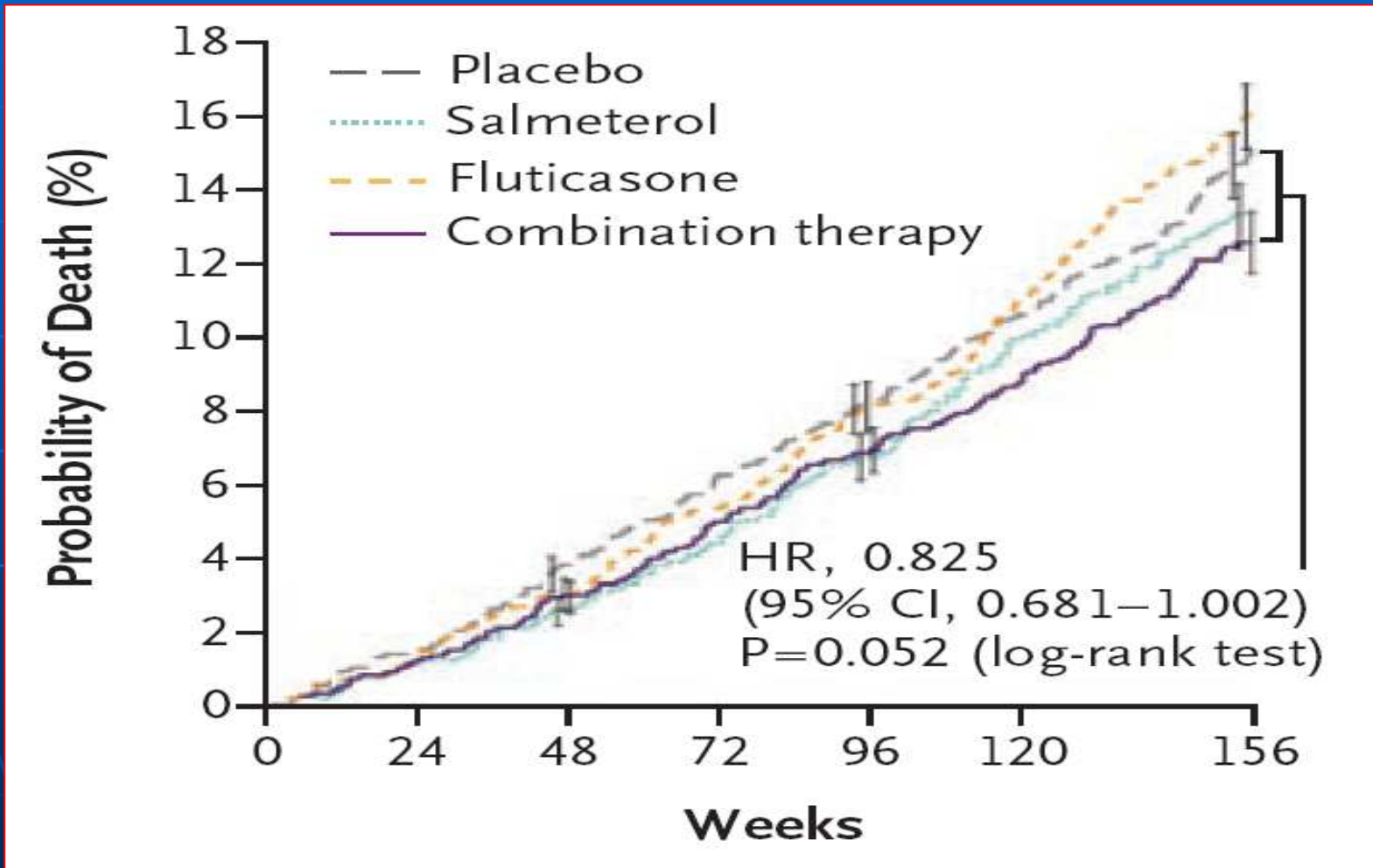
SALM = salmeterol  
ICS = inhaled corticosteroid  
LABA = long-acting  $\beta$ 2-agonist

Soriano et al. Eur Respir J 2002

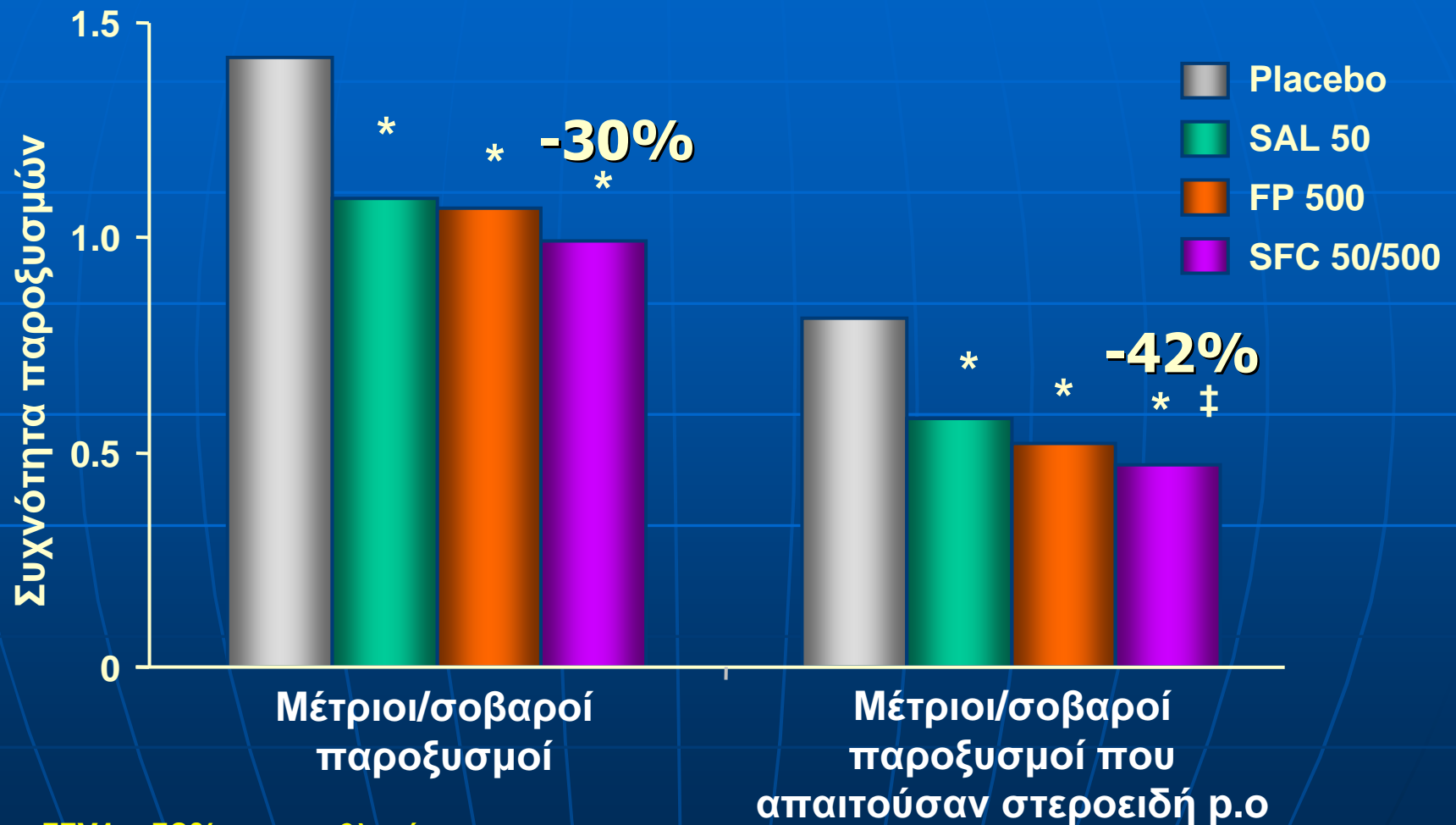
# Ο συνδυασμός LABA/ICS βελτιώνει την επιβίωση



# TORCH: SFC και 3-ετής Επιβίωση



# Ο συνδυασμός σαλμετερόλης φλουτικαζόνης μειώνει τους παροξυσμούς



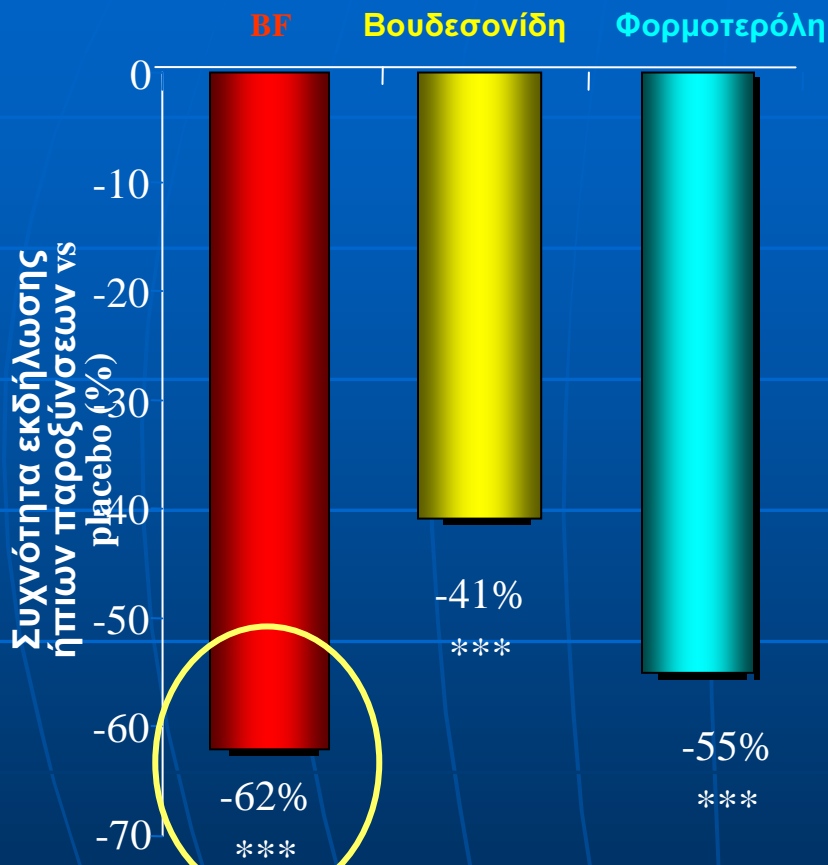
Baseline: FEV1 <50% της προβλεπόμενης

\*  $p \leq 0.002$  vs placebo

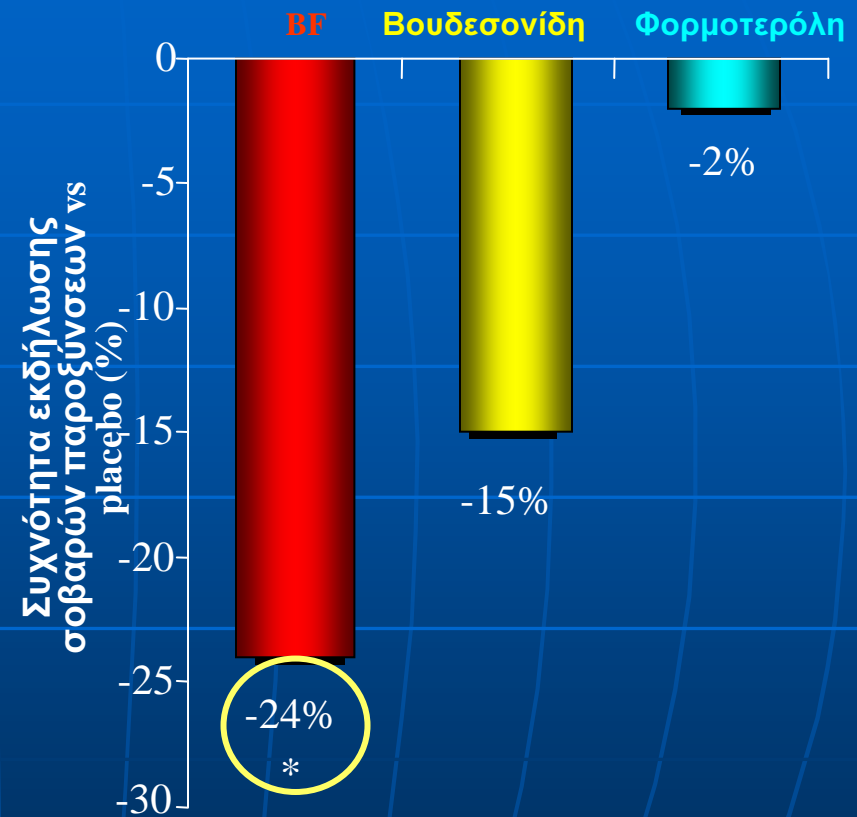
‡  $p = 0.059$  vs SAL

Calverley PMA, Lancet 2003 (TRISTAN)

# Μείωση συχνότητας παροξύνσεων με το συνδυασμό φορμοτερόλης βουδεσονίδης



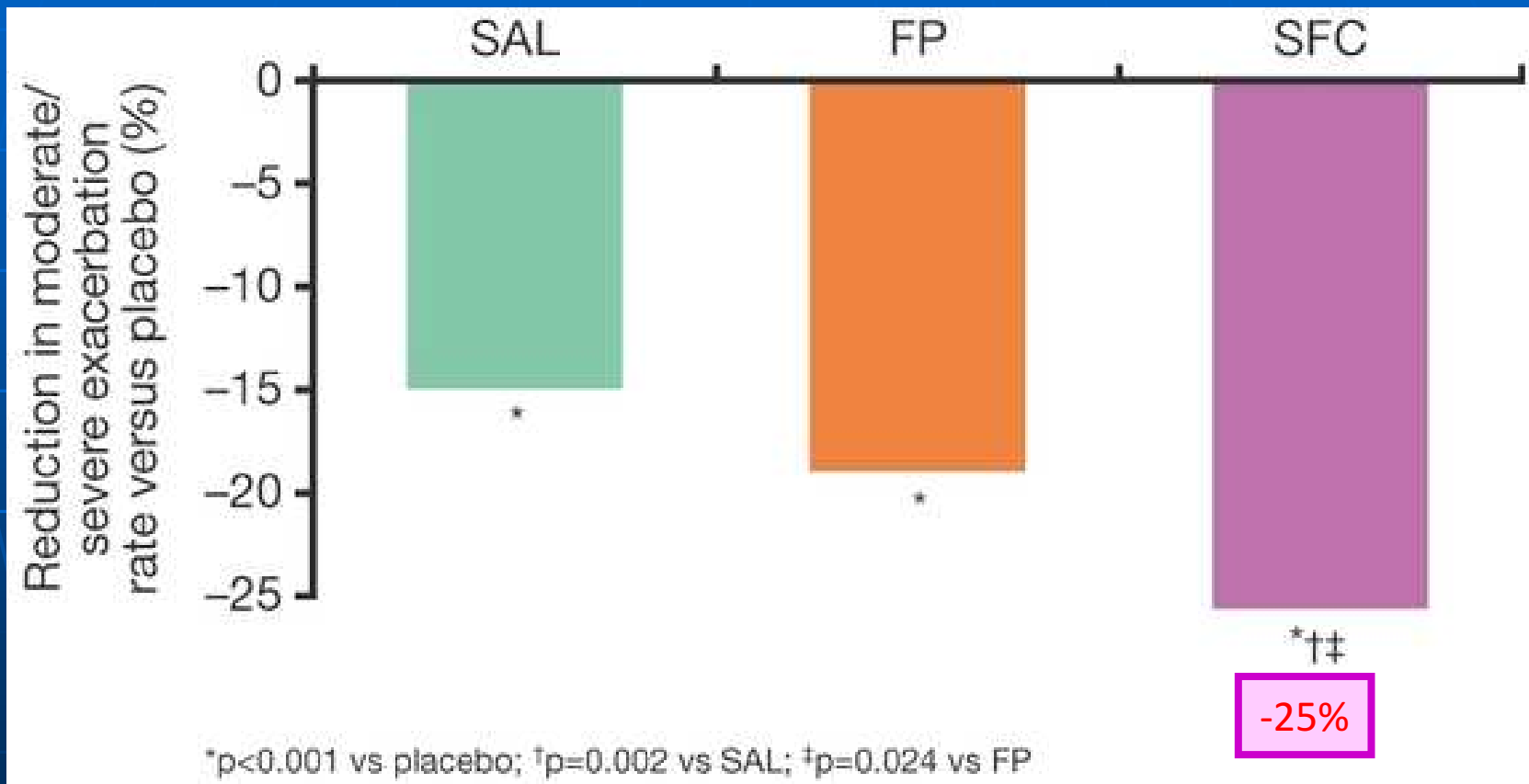
\*\*\* $p < 0.001$  vs. placebo  
 $p = 0.022$  BF vs. βουδεσονίδα



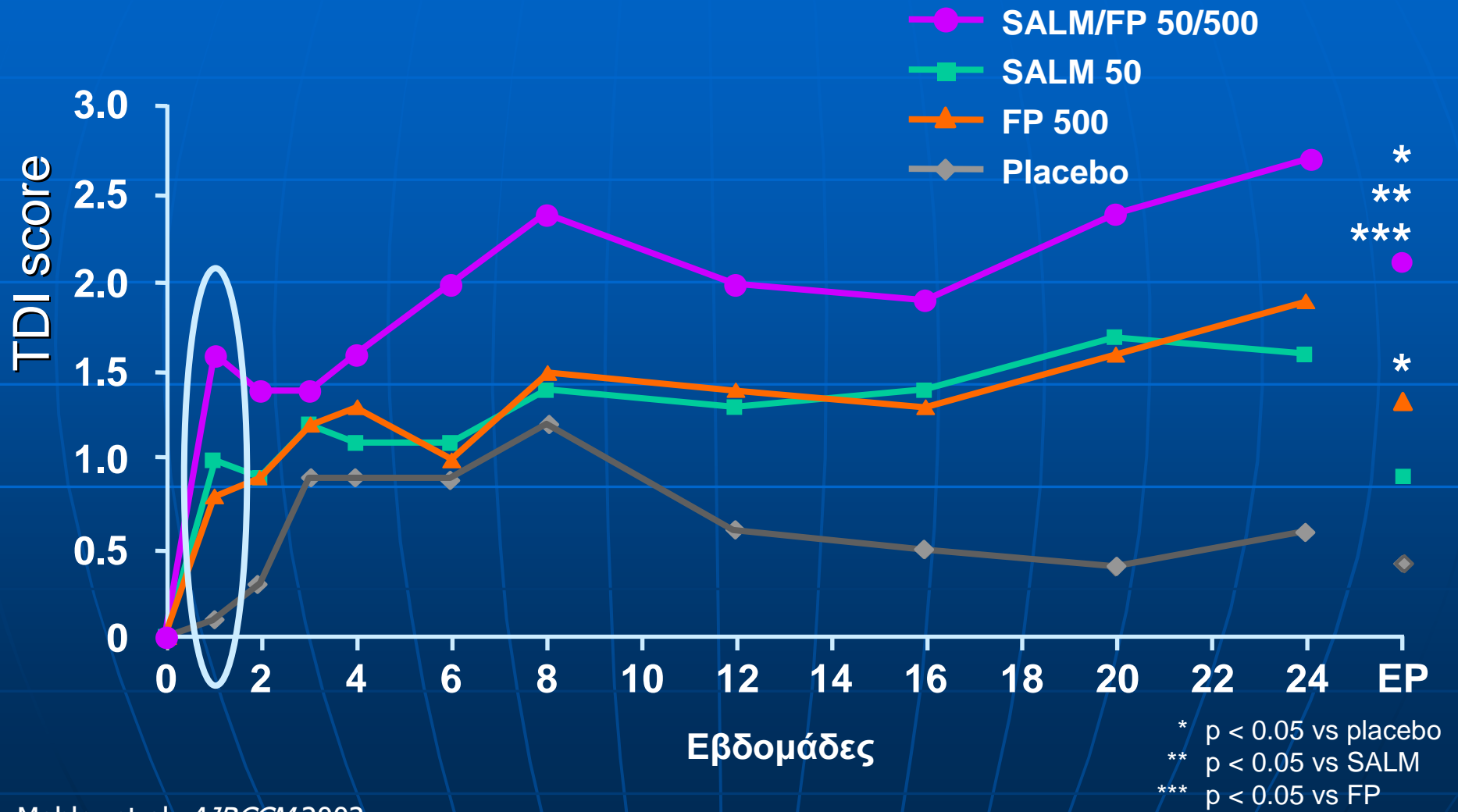
\* $p < 0.05$  vs. placebo  
 $p = 0.043$  BF vs. φορμοτερόλη

Szafranski et al ERJ 2003

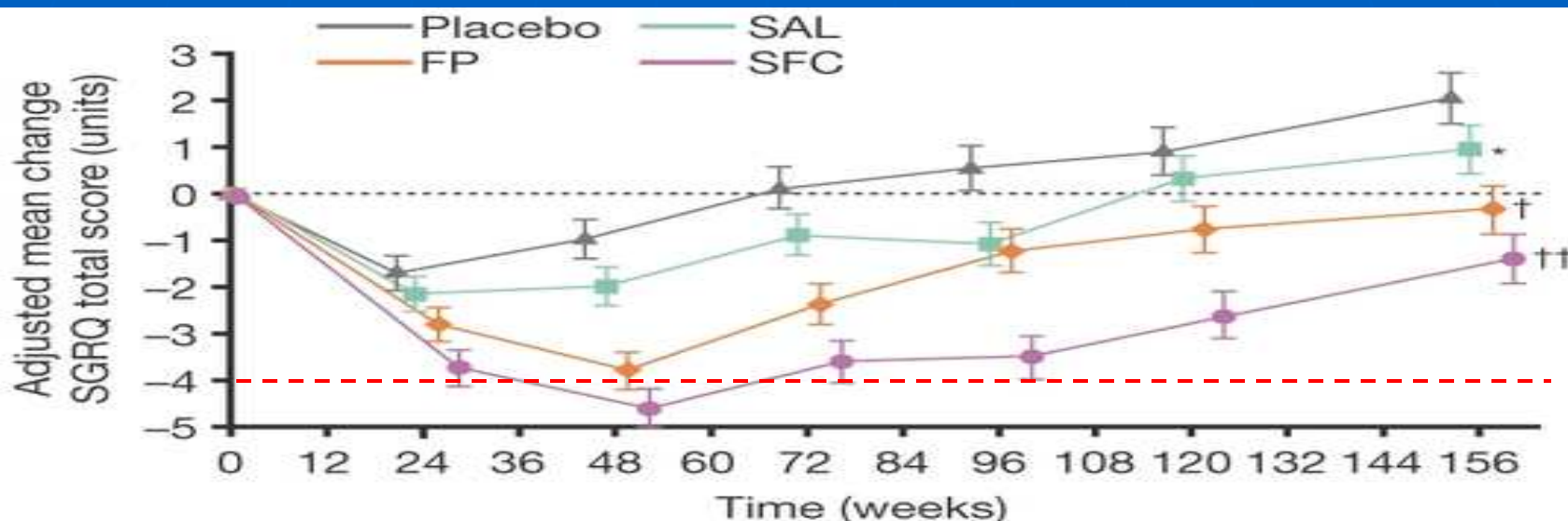
# TORCH: SFC και Παροξύνσεις



# Άμεση και σταθερή βελτίωση της δύσπνοιας



# TORCH: SFC και ποιότητα ζωής



Number	1,149	854	781	726	675	635	569
of	1,148	906	844	807	723	701	634
subjects	1,155	942	848	807	751	686	629
	1,133	941	873	814	773	731	681

\*p=0.057 vs placebo; †p<0.001 vs placebo; ††p<0.001 vs placebo, SAL and FP  
 Vertical bars are standard errors  
 Footnote: a decrease in SGRQ score indicates improvement

-3.1 (-4.1, -2.1)

Respir Res. 2009; 10(1): 59.

**Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study**

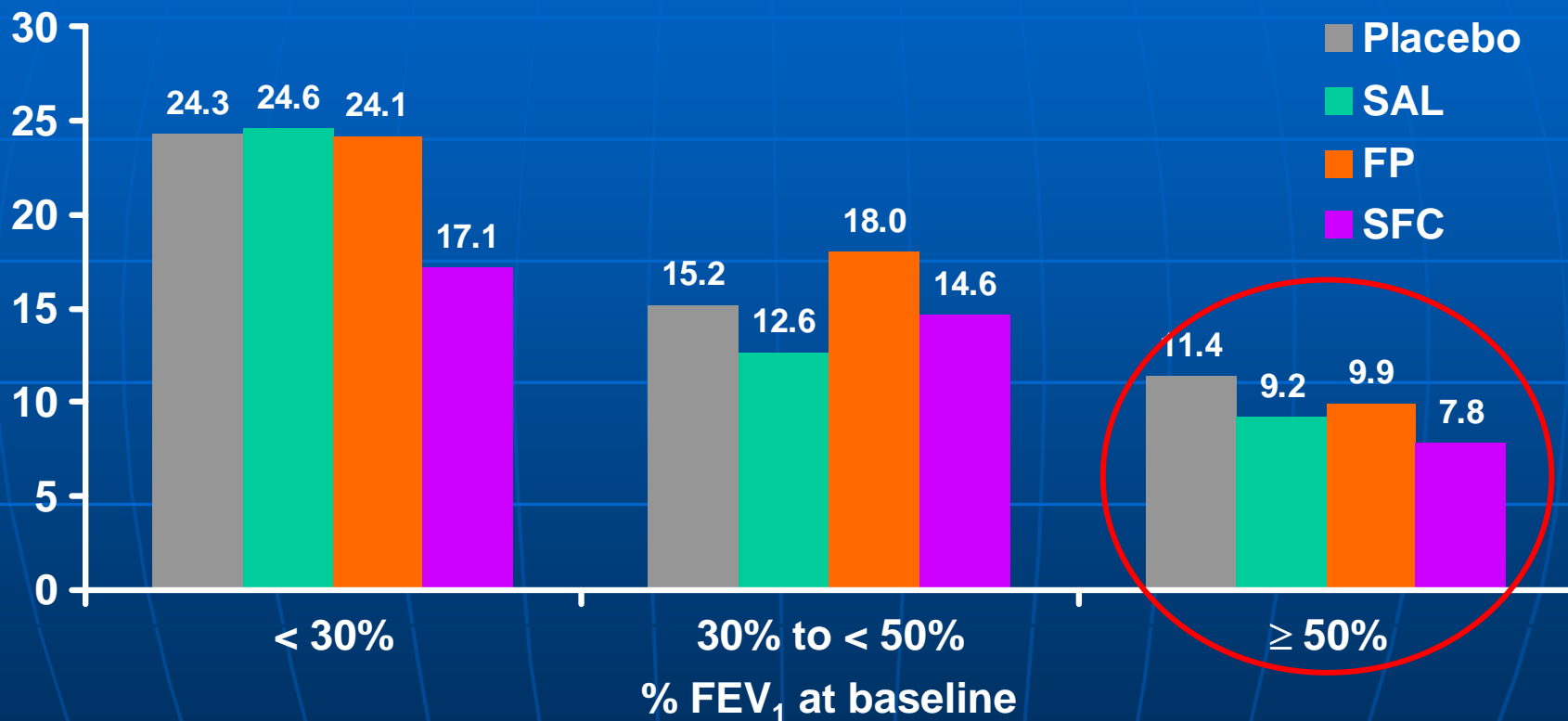
✉

Christine R Jenkins, #1 Paul W Jones, #2 Peter MA Calverley, #3 Bartolome Celli, #4 Julie A Anderson, #5 Gary T Ferguson, #6 Julie C Yates, #7 Lisa R Willits, #5 and Jörgen Vestbo #8,9

<b>Στάδιο II (FEV1 ≥ 50% - 60%)</b>	<b>n = 2156</b>
Στάδιο III	n = 3019
Στάδιο IV	n = 937

# Θνησιμότητα (ανάλυση με βάση τον % προβλ. μετά βρογχοδιαστολή FEV<sub>1</sub>)

Probability of mortality (%)

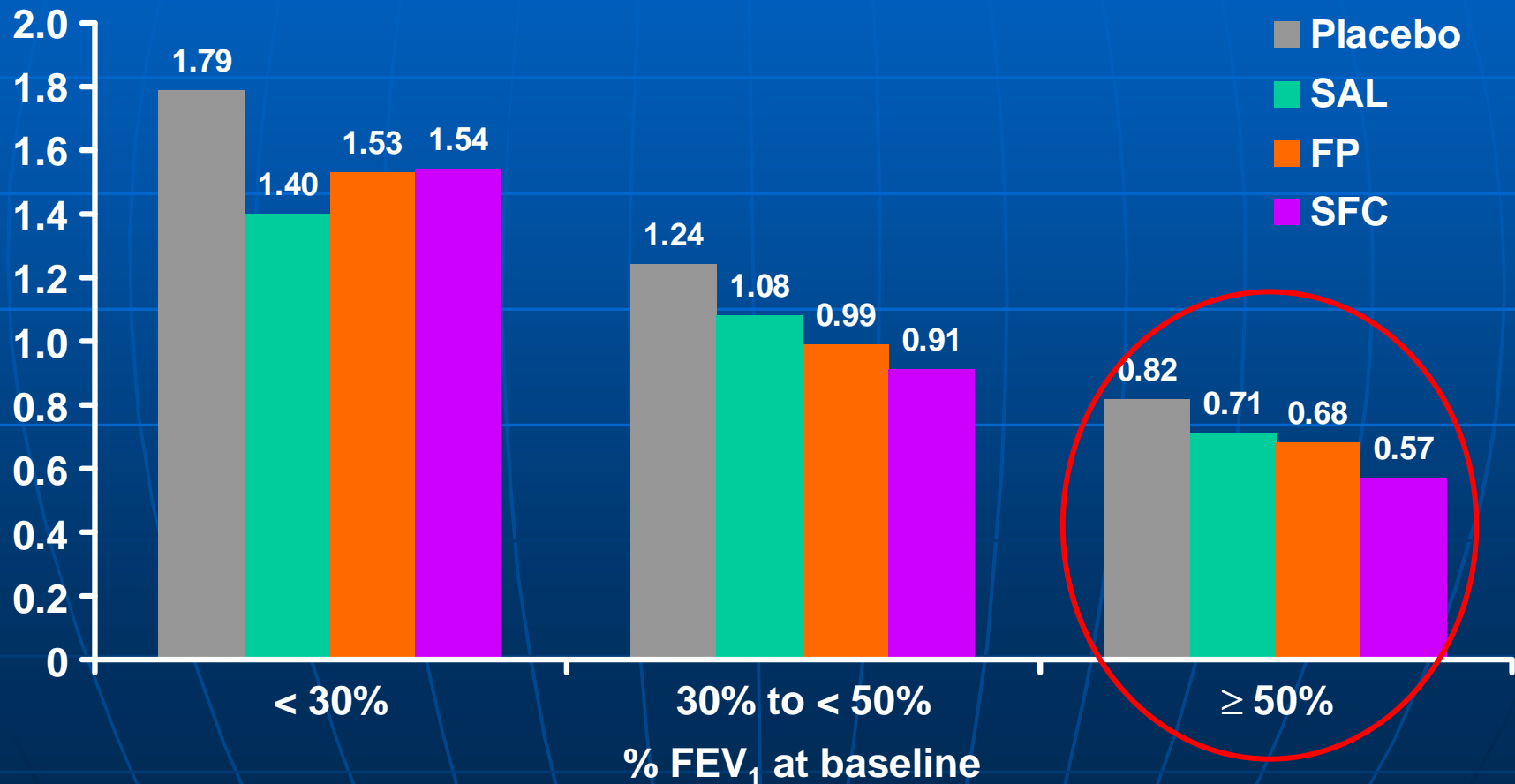


Probability %	24.3	24.6	24.1	17.1	15.2	12.6	18.0	14.6	11.4	9.2	9.9	7.8
Patient (N)	214	260	220	243	775	739	777	728	535	522	537	562
Death (N)	52	64	53	43	118	93	140	106	61	48	53	44

Jenkins *et al.* Respir Res 2009

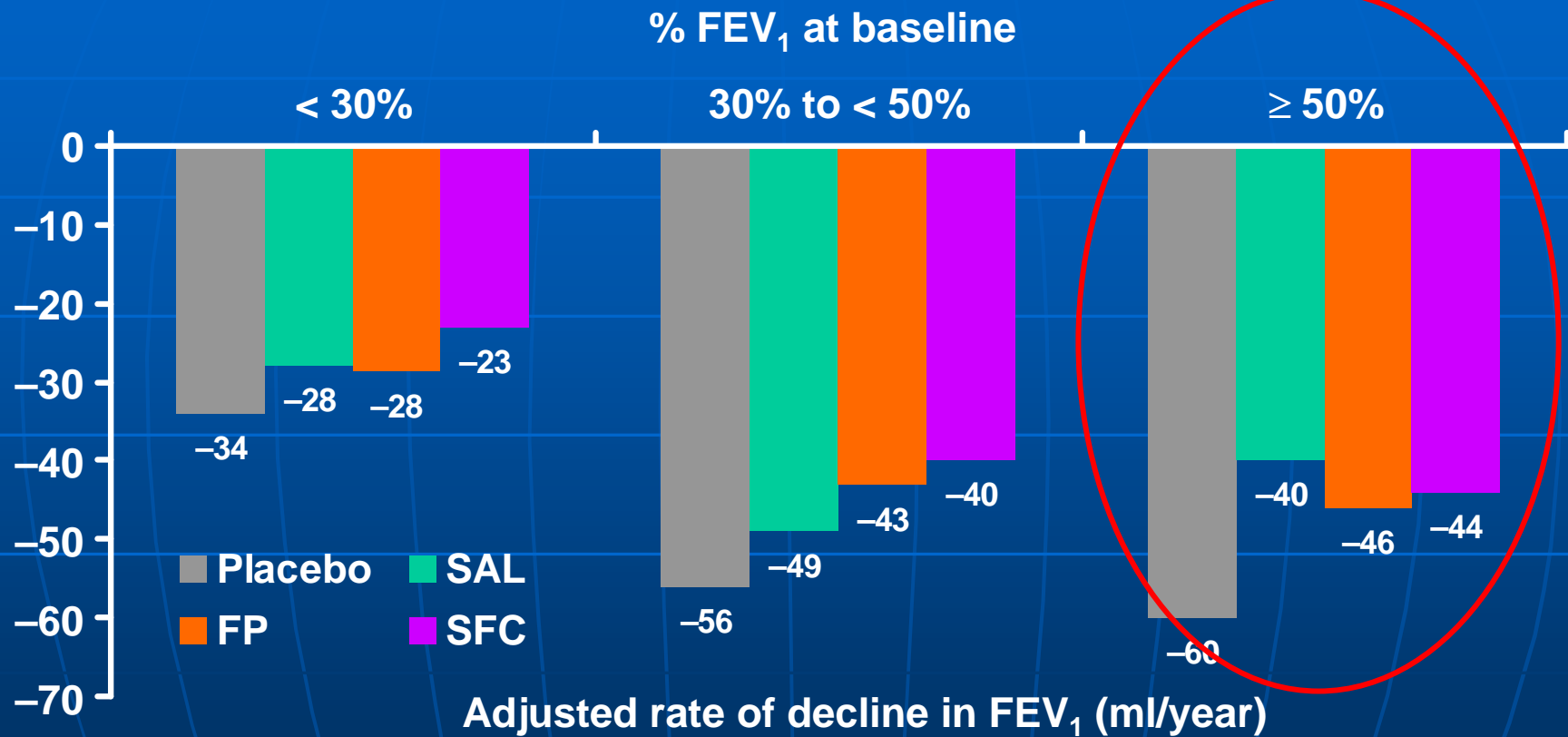
# Συχνότητα παροξύνσεων (ανάλυση με βάση τον % προβλ. μετά βρογχοδιαστολή FEV<sub>1</sub>)

Rate of moderate/severe exacerbations



Jenkins *et al.* Respir Res 2009

# Ρυθμός έκπτωσης του FEV<sub>1</sub> (ανάλυση με βάση τον % προβλ. μετά βρογχοδιαστολή FEV<sub>1</sub>)



Baseline FEV <sub>1</sub> (ml)	717	709	713	707	1108	1137	1101	1113	1634	1587	1635	1625
--------------------------------	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------

# 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

Amlr Qaseem, MD, PhD, MHA; Timothy J. Wilt, MD, MPH; Steven E. Weinberger, MD; Nicola A. Hanania, MD, MS; Gerard Criner, MD; Thys van der Molen, PhD; Darcy D. Marciniuk, MD; Tom Denberg, MD, PhD; Holger Schünemann, MD, PhD, MSc; Wisla Wedzicha, 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\*

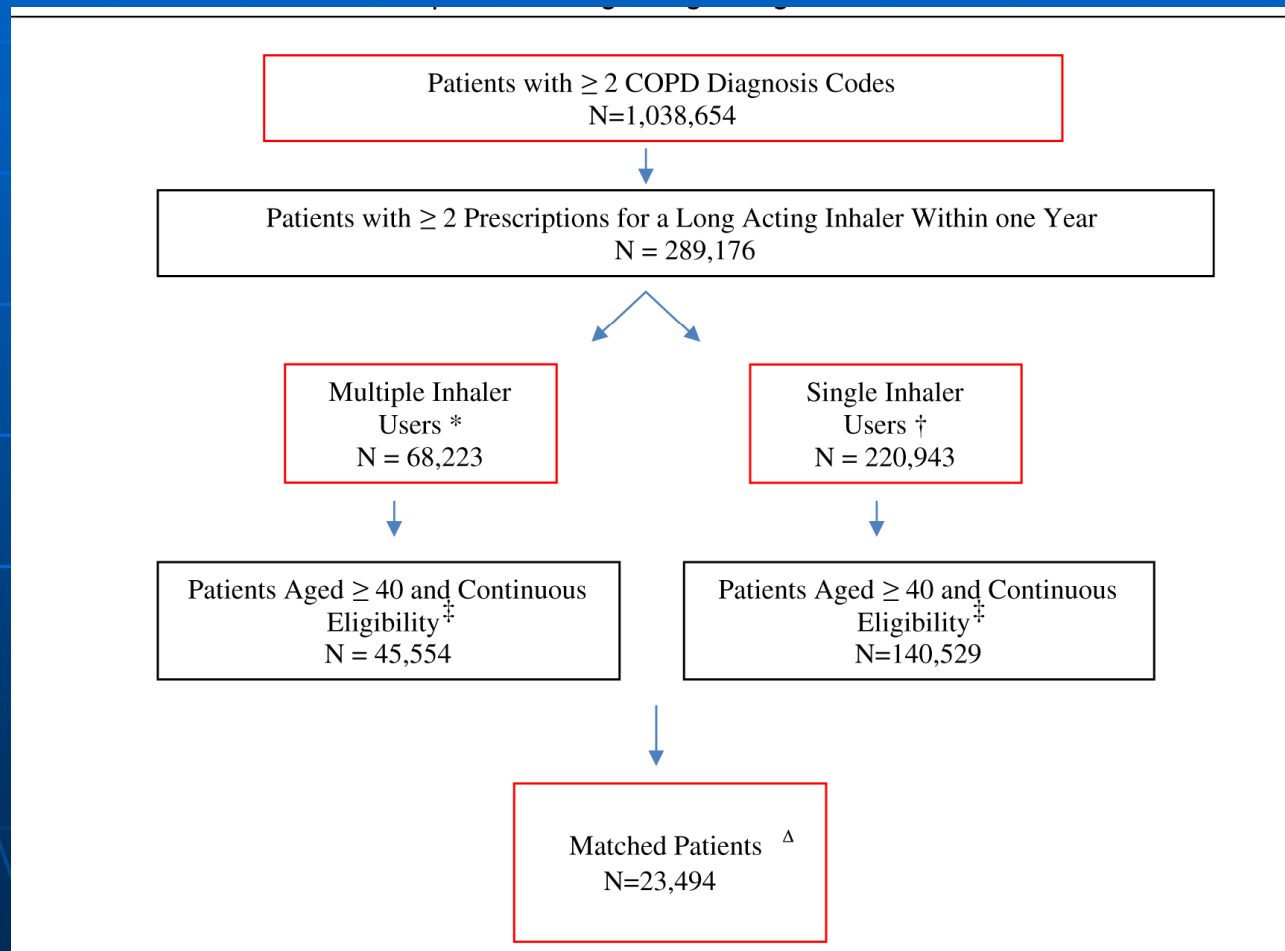
*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

**Recommendation 5:** ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled  $\beta$ -agonists, or inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with stable COPD and FEV<sub>1</sub> < 60% predicted (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).

*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

Many symptomatic patients with stable COPD and an FEV<sub>1</sub> less than 60% predicted may benefit from combination therapy, but when to use combination therapy instead of monotherapy has not been clearly established. The long-term benefit of combination therapy compared to monotherapy in 2 recent large clinical trials (TORCH and UPLIFT) was moderate for COPD exacerbations and of borderline statistical significance for mortality, but was not consistently seen in earlier trials. In some studies, combination therapy has been associated with a modest increase in the risk for adverse events, whereas other studies have not found this. Thus, the evidence is insufficient to support a strong recommendation for the broad use of combination therapy, and clinicians will need to weigh the potential benefits and harms of combination therapy on a case-by-case basis. The combination therapy that has been most studied to date is long-acting inhaled  $\beta$ -agonists plus inhaled corticosteroids.

# “Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD”



# Κόστος της ΧΑΠ

**Table 3** Health Care resource utilization and healthcare costs during the 6-month baseline period.

Resource utilization and cost types	Single-inhaler users N = 11,747	Multiple-inhaler users N = 11,747	P-Value
<b>Baseline resource utilization</b>			
≥1 Inpatient visit, N (%)	1105 (9.4)	1125 (9.6)	0.6544
≥1 Emergency room visit, N (%)	1227 (10.4)	1053 (9.0)	0.0001**
Length of stay (days; mean ± SD)	1.0 ± 5.2	1.0 ± 5.1	0.4124
Number of inpatient admissions (mean ± SD)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.8367
Number of outpatient visits (mean ± SD)	19.6 ± 21.7	18.9 ± 21.3	0.0034**
Number of emergency room visits (mean ± SD)	0.5 ± 2.5	0.4 ± 2.0	<.0001**
Number of other medical service visits (mean ± SD)	3.9 ± 8.1	3.8 ± 7.4	0.8648
<b>Baseline healthcare costs (\$2008; mean ± SD)</b>			
Inpatient services	1269.7 ± 6820.5	1358.3 ± 7760.4	0.3468
Outpatient services	2239.3 ± 5066.4	2157.4 ± 4286.0	0.4920
Emergency room services	64.3 ± 370.5	51.7 ± 338.3	0.0003**
Other medical services	517.4 ± 2182.0	587.1 ± 4459.4	0.0783
COPD pharmacy costs	293.9 ± 322.6	455.5 ± 475.9	<.0001**
Total pharmacy costs	2318.4 ± 2313.3	2747.3 ± 2510.4	<.0001**
Total medical costs	4090.7 ± 9587.1	4154.5 ± 10,695.0	0.8981
Total health care costs (Medical + Pharmacy)	6409.0 ± 10,125.0	6901.8 ± 11,183.1	<.0001**

\*Significant at the 5% level.

\*\*Significant at the 1% level.

# Κόστος της ΧΑΠ

**Table 7** Comparisons of healthcare costs between single- and multiple-inhaler cohorts (US\$2008).

Cost component	Annual costs (US \$2008; mean ± SD)		Unadjusted cost difference <sup>a</sup>	P-Value	Adjusted <sup>b</sup> cost difference	P-Value
	Single-inhaler users	Multiple-inhaler users				
<i>All-cause</i>						
Inpatient costs	4873 ± 21,281	5382 ± 20,502	510	<.0001**	519	0.0080**
Emergency room costs	171 ± 1050	165 ± 1088	-6	0.9515	-2	0.7186
Urgent care costs	5044 ± 21,401	5548 ± 20,613	504	<.0001**	600	<.0001**
Outpatient costs	5206 ± 10,867	5516 ± 10,305	309	<.0001**	410	0.0080**
Other medical service costs <sup>c</sup>	1387 ± 5053	1576 ± 5939	189	<.0001**	251	<.0001**
<b>Total medical costs</b>	<b>11,636 ± 27,818</b>	<b>12,638 ± 26,591</b>	<b>1002</b>	<b>&lt;.0001**</b>	<b>1586</b>	<b>&lt;.0001**</b>
Pharmacy costs	5372 ± 4657	7013 ± 5163	1642	<.0001**	1776	<.0001**
<b>Total health care costs</b>	<b>17,007 ± 28,806</b>	<b>19,650 ± 27,838</b>	<b>2642</b>	<b>&lt;.0001**</b>	<b>3319</b>	<b>&lt;.0001**</b>
<i>COPD-related</i>						
Inpatient costs	245 ± 2302	450 ± 3331	205	<.0001**	199	<.0001**
Emergency room costs	12 ± 297	12 ± 135	0	0.0018**	3	0.3313
Urgent care costs	258 ± 2341	463 ± 3341	205	<.0001**	204	<.0001**
Outpatient costs	185 ± 473	331 ± 813	146	<.0001**	142	<.0001**
Other medical service costs <sup>c</sup>	337 ± 1187	458 ± 1460	121	<.0001**	138	<.0001**
<b>Total medical costs</b>	<b>779 ± 2878</b>	<b>1251 ± 4034</b>	<b>473</b>	<b>&lt;.0001**</b>	<b>520</b>	<b>&lt;.0001**</b>
Pharmacy costs	782 ± 756	1749 ± 1033	967	<.0001**	976	<.0001**
<b>Total health care costs</b>	<b>1560 ± 3012</b>	<b>3000 ± 4229</b>	<b>1440</b>	<b>&lt;.0001**</b>	<b>1516</b>	<b>&lt;.0001**</b>

\*Significant at the 5% level.

\*\*Significant at the 1% level.

The rows in bold correspond to the sum of the above. Therefore, total medical costs is the sum of (inpatient, ER, urgent care, outpatient and other medical service costs). Similarly, total healthcare costs is in bold because it is the sum of total medical costs and pharmacy costs.

<sup>a</sup> Cost difference >0 indicates that multiple-inhaler users had higher healthcare costs compared to single-inhaler users.

<sup>b</sup> Multivariate regression models were adjusted for confounding factors including patient demographics, CCI, prior COPD drug use, and COPD associated comorbidities.

<sup>c</sup> Other medical service costs include costs for items such as single delivery port oxygen concentrators, portable gaseous oxygen systems and nebulizers.

# ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ LABA/ICS ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

- Μείωση των παροξύνσεων vs. LABA ως μονοθεραπεία
- Ταχεία βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ακόμη και σε πρώιμα στάδια vs. LABA ως μονοθεραπεία
- Ελάττωση φλεγμονής
- Βελτίωση της κατάστασης υγείας και της ποιότητας ζωής
- Μείωση των παροξύνσεων
- Αύξηση της επιβίωσης



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ