

**GOLD**Talks

# 《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》

( GOLD ) 2018版

更新要点解读

EM-CN-100153



# 慢阻肺定义: 同GOLD 2017 **GOLD**Talks

## GOLD 2011

- 是一种常见的、可预防、可治疗的疾病
- 特征：**持续性气流受限**，通常不断加重
- 病因：与气道和肺部对有毒颗粒或气体的**慢性炎症反应增强有关**



## GOLD 2017/2018

- 是一种常见的、可预防、可治疗的疾病
- 特征：**持续性呼吸系统症状和气流受限**
- 病因：由暴露于有毒颗粒或气体导致的气道和/或肺泡异常

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.



# GOLD 2018 :

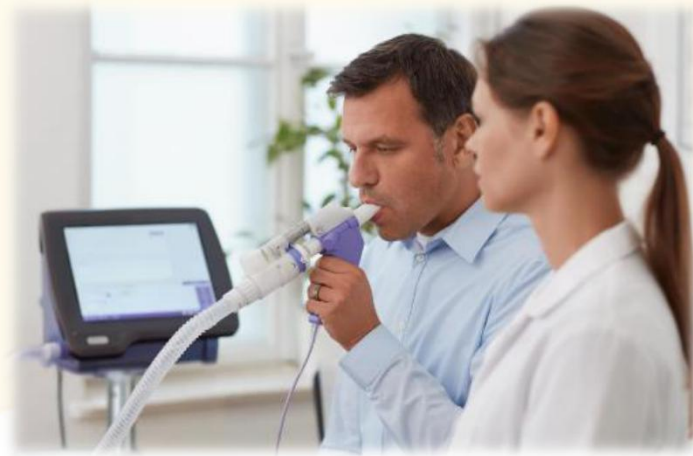
## FEV<sub>1</sub>/FVC介于0.6-0.8, 应重复肺功能测定

# GOLD Talks

➤ 在利用肺功能检查评价气流受限时，考虑到某些患者在下一次测量时FEV<sub>1</sub>/FVC会随生理性变化而改变：

✓ 若使用支扩剂后FEV<sub>1</sub>/FVC介于0.6-0.8，应在另一场合再次测量以确诊

✓ 若FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.6，则不太可能自发升高至0.7以上





# 约15%慢阻肺高危人群的气流受限诊断在1年后发生逆转

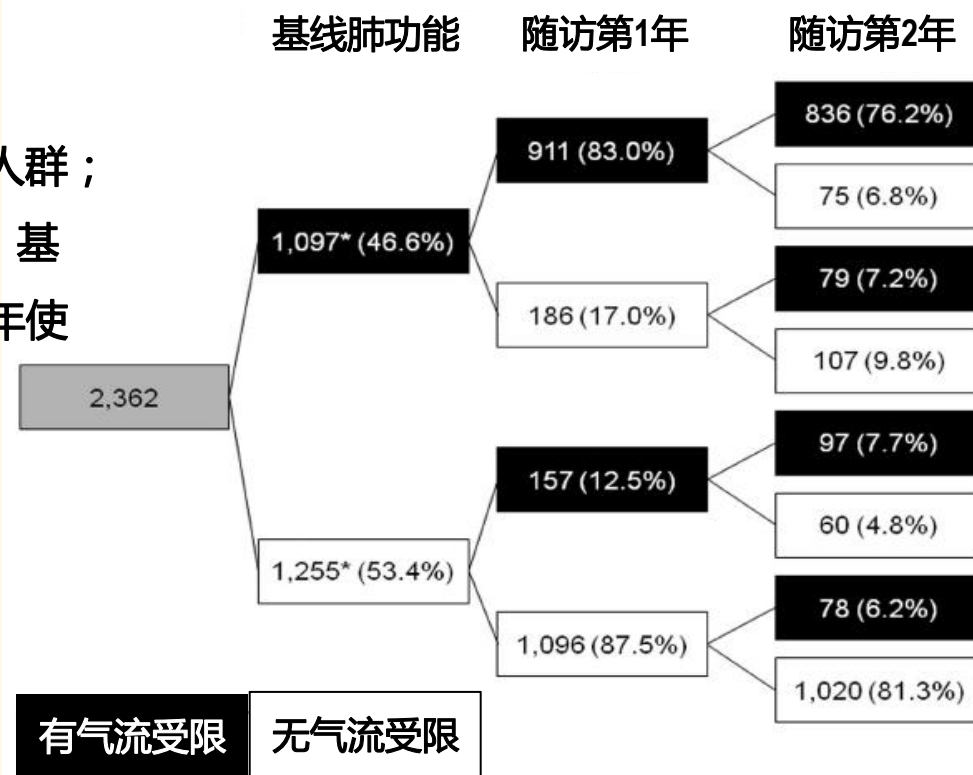
➤以FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7为诊断标准，随访第1和第2年分别有15.1%和14.6%慢阻肺高危人群的气流受限诊断发生转换。

## ➤阻塞 向 非阻塞 转换

- 可能性高：高BMI、基线使用SABA的人群；
- 可能性低：年龄大、低FEV<sub>1</sub>%预计值、基线ICS使用者、现时吸烟者、随访第1年使用SABA人群。

## ➤非阻塞 向 阻塞 转换

- 可能性高：男性，年龄大，正在吸烟，低基线FEV<sub>1</sub>%预计值的人群；
- 可能性低：高BMI的人群。



本研究对荷兰基层的2352例有症状的≥40岁吸烟人群（慢阻肺高危人群，使用支扩剂后FEV<sub>1</sub>%预计值=76.5%）的肺功能进行3次随访检测，每两次检测间隔12±2个月。以FEV<sub>1</sub>/FVC<LLN或0.7来确诊气流受限。



# 综合评估：急性加重史 修改为“中到重度”

肺功能检查  
确诊慢阻肺



评价气流受限程度



评价症状/急性加重风险

吸入支扩剂后  
 $FEV_1/FVC < 0.7$

FEV <sub>1</sub> %预计值	
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

中到重度  
急性加重史

≥ 2 或  
≥ 1次导  
致住院

0或1(未  
导致住院)

C	D
A	B

mMRC 0-1  
CAT < 10

mMRC ≥ 2  
CAT ≥ 10

症状

慢阻肺急性加重分级包括：

- ✓轻度：仅需要短效支扩剂治疗；
- ✓中度：需要短效支扩剂联合抗生素和/或口服糖皮质激素治疗；
- ✓重度：患者需要住院或者至急诊就诊；重度急性加重还可能伴随急性呼吸衰竭。



# 慢阻肺急性加重率存在变异， 急性加重史是未来风险的最佳预测因子

# GOLD Talks

- 目前已开展多项采用GOLD肺功能标准对患者进行分级的大型临床研究，  
**这些研究显示急性加重率在患者个体间和随访期间存在非常大的变异率。**
- **急性加重史是预测频繁急性加重 (年AECOPD $\geq$ 2) 的最佳预测因子。**

Page 31: A number of large studies that classified patients using the GOLD spirometric grading systems have been conducted. (Decramer et al., 2009; Hurst et al., 2010; Jenkins et al., 2009) These studies demonstrate that exacerbation rates vary greatly between patients (Hurst et al., 2010) and during follow-up. (Han et al., 2017)



# 疾病预防： 立法禁烟 & 电子烟

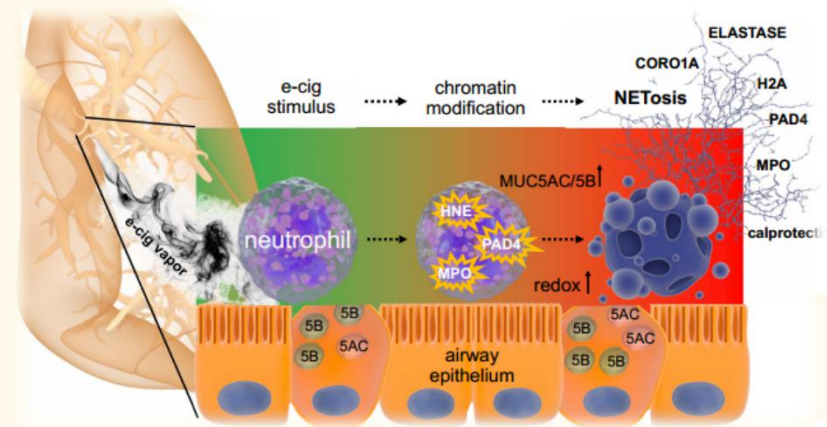
# GOLD Talks

## 立法禁烟

- 除了个人主动戒烟，通过立法禁烟能够有效提高戒烟率、降低二手烟暴露导致的危害<sup>1</sup>

## 电子烟

- 吸入电子烟改变吸烟者的肺部宿主反应<sup>2</sup>
  - ✓ 分泌和固有免疫相关的蛋白表达
  - ✓ 引起中性粒细胞激活和黏液分泌功能改变
  - ✓ 导致独特的、以及与传统吸烟相似的效应
- 挑战了“电子烟比传统卷烟更为健康”的观点



1. GOLD REPORT 2018

2. Reidel B et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 20. doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC. [Epub ahead of print]



# 治疗药物证据更新

# GOLD Talks

## ➤ 双支扩剂：

基线症状与双支扩剂疗效相关

## ➤ 三联疗法：

三联 vs LAMA, 三联 vs ICS/LABA

## ➤ 罗氟司特：

在特定人群中的疗效分析



# 基线症状影响格隆溴铵/福莫特罗 治疗慢阻肺的疗效

Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, Reisner C  
Lancet 2017; 389: 1919–29

## 研究设计

回顾性分析PINNACLE-1和PINNACLE-2研究的数据，分析基线症状与格隆溴铵/福莫特罗疗效的影响；  
PINNACLE-1和PINNACLE-2研究：两项为期24周的多中心、随机、双盲、平行分组、安慰剂对照的临床试验，比较格隆溴铵/福莫特罗（GFF MDI）与单药的疗效

## 患者特点

中到极重度，FEV<sub>1</sub>%预计值<80%，目前正在吸烟或既往吸烟者（≥10包/年）

## 主要终点

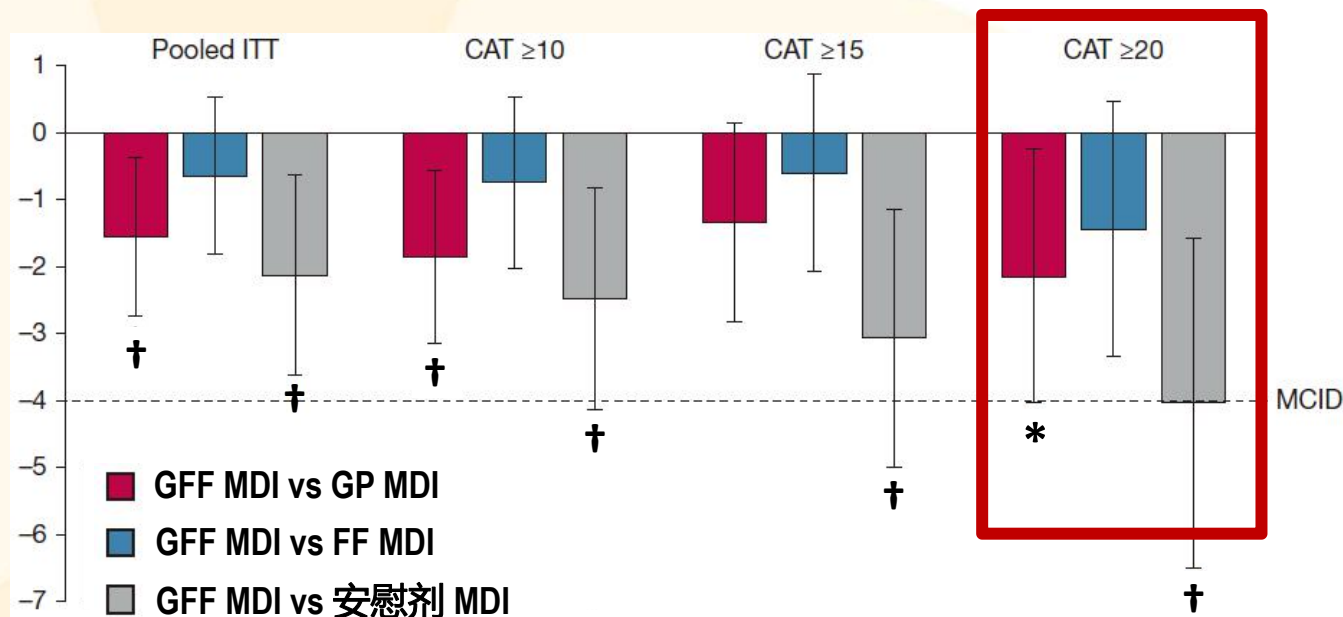
早晨给药前FEV<sub>1</sub>谷值较基线的变化



# 基线症状越重，双支扩剂改善SGRQ越显著

- ▶ 基线CAT分数越高，双支扩剂（ GFF MDI ）相对于单药和安慰剂，改善SGRQ评分越显著
- ▶ 在各组人群中， GFF MDI 改善SGRQ均同福莫特罗 (FF) 相仿

治疗24周时SGRQ较基线的变化之差



GFF: 格隆溴铵/福莫特罗

FF: 福莫特罗

GP: 格隆溴铵

MCID: 有临床意义的最小差异； \* $P < 0.05$ , † $P < 0.01$

# 超细粉末三联疗法与LAMA单药疗法治疗慢阻肺的比较 ( TRINITY ) : 一项双盲、平行分组、随机对照研究

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh  
Lancet 2017; 389: 1919–29

## 研究设计

一项为期52周的双盲、平行分组、随机对照研究，比较超细粉末布地奈德/福莫特罗/格隆溴铵（BDP/FF/GB；固定剂量三联制剂）和噻托溴铵单药以及BDP/FF+噻托溴铵（开放三联：通过两种吸入装置分别吸入的三联疗法）的疗效

## 患者特点

**重到极重度**，FEV<sub>1</sub>%预计值<50%，近一年≥1次中到重度急性加重，CAT评分≥10分

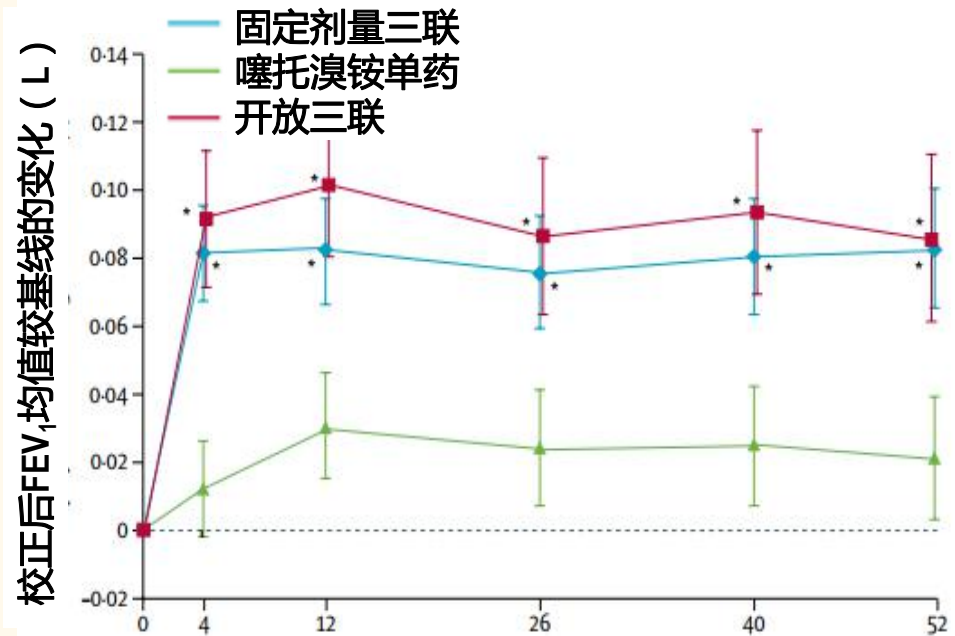
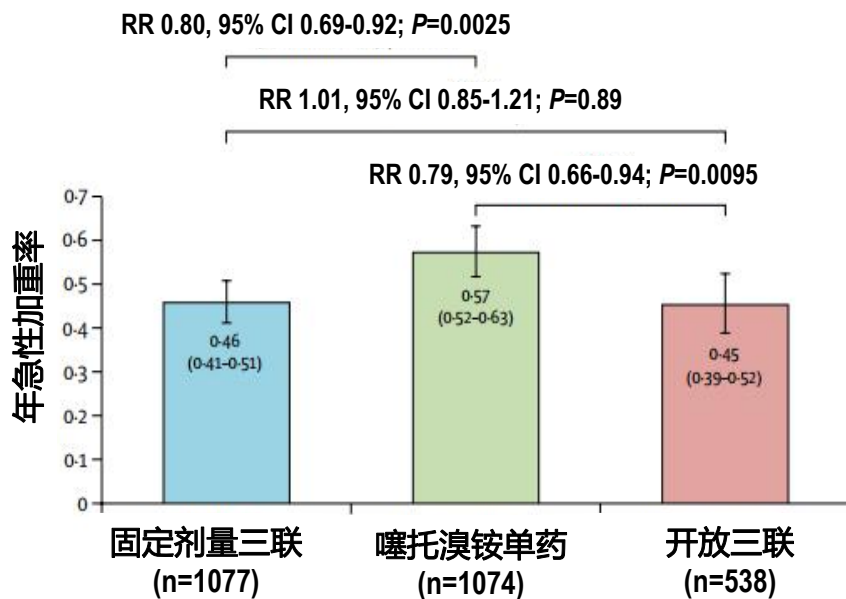
## 主要终点

中到重度急性加重发生率



# 三联疗法预防急性加重、改善肺功能优于噻托溴铵单药

- 固定剂量和开放三联疗法预防急性加重、改善肺功能优于噻托溴铵单药
- 固定剂量和开放三联疗法预防急性加重、改善肺功能的疗效相仿



# FULFIL研究： 三联疗法一天一次在慢阻肺中的疗效

David A. Lipson, Helen Barnacle, Ruby Birk, Noushin Brealey, Nicholas Locantore, David A. Lomas, Andrea Ludwig-Sengpiel, Rajat Mohindra, Maggie Tabberer, Chang-Qing Zhu, and Steven J. Pascoe  
Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug 15;196(4):438-446

## 研究设计

一项为期24周的随机、双盲、双模拟研究，较比较糠酸氟替卡松/茚地美特罗/维兰特罗 (FF/UME/MI, QD) 和 布地奈德/福莫特罗 (BUD/FORM, BID) 的治疗效果

## 患者特点

- **重到极重度**，FEV<sub>1</sub>%预计值<50%，CAT评分≥10分；或者
- 50%≤FEV<sub>1</sub>%预计值<80%，CAT评分≥10分，近一年中度急性加重≥2次或者重度急性加重≥1次

## 主要终点

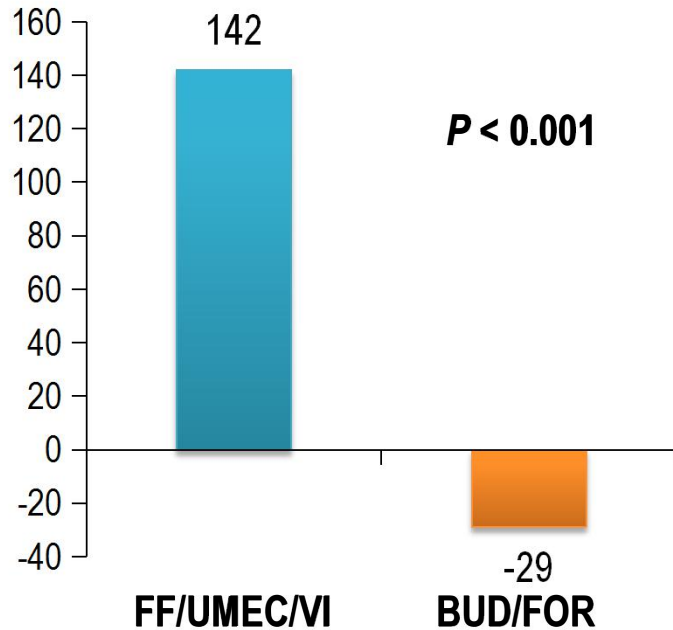
24周时FEV<sub>1</sub>较基线的变化，和SGRQ评分



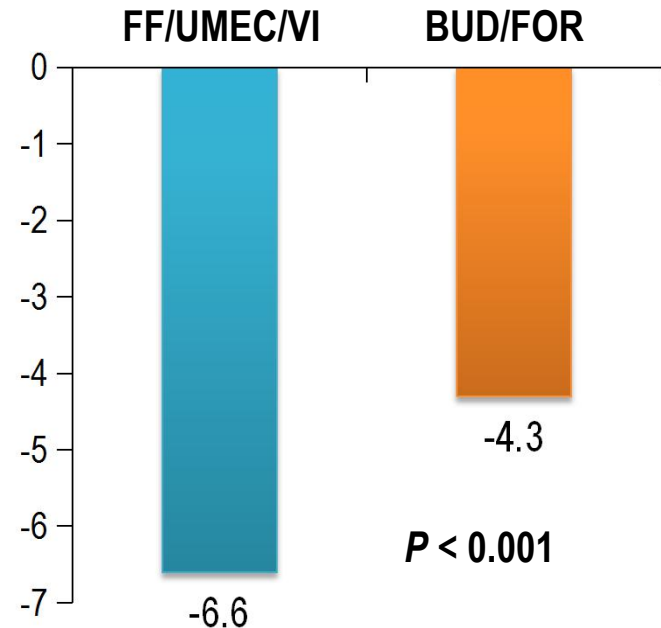
# 三联疗法改善肺功能、 生活质量优于ICS/LABA

# GOLD Talks

### 治疗24周FEV<sub>1</sub>自基线的变化 (ml)



### 治疗24周SGRQ自基线的变化



# REACT研究事后分析： 罗氟司特对有住院史的重度慢阻肺患者的疗效

Rabe K F, Calverley P M A, Martinez F J, et al.  
European Respiratory Journal, 2017, 50(1): 1700158.

## 研究设计

REACT研究是一项为期52周的随机双盲、安慰剂对照的多中心研究，1945例患者在ICS/LABA±LAMA (70%患者同时使用LAMA) 的基础上按1:1随机接受罗氟司特500μg或安慰剂治疗。  
**本事后分析评价的是罗氟司特对近一年内有住院史的患者们的疗效。**

## 患者特点

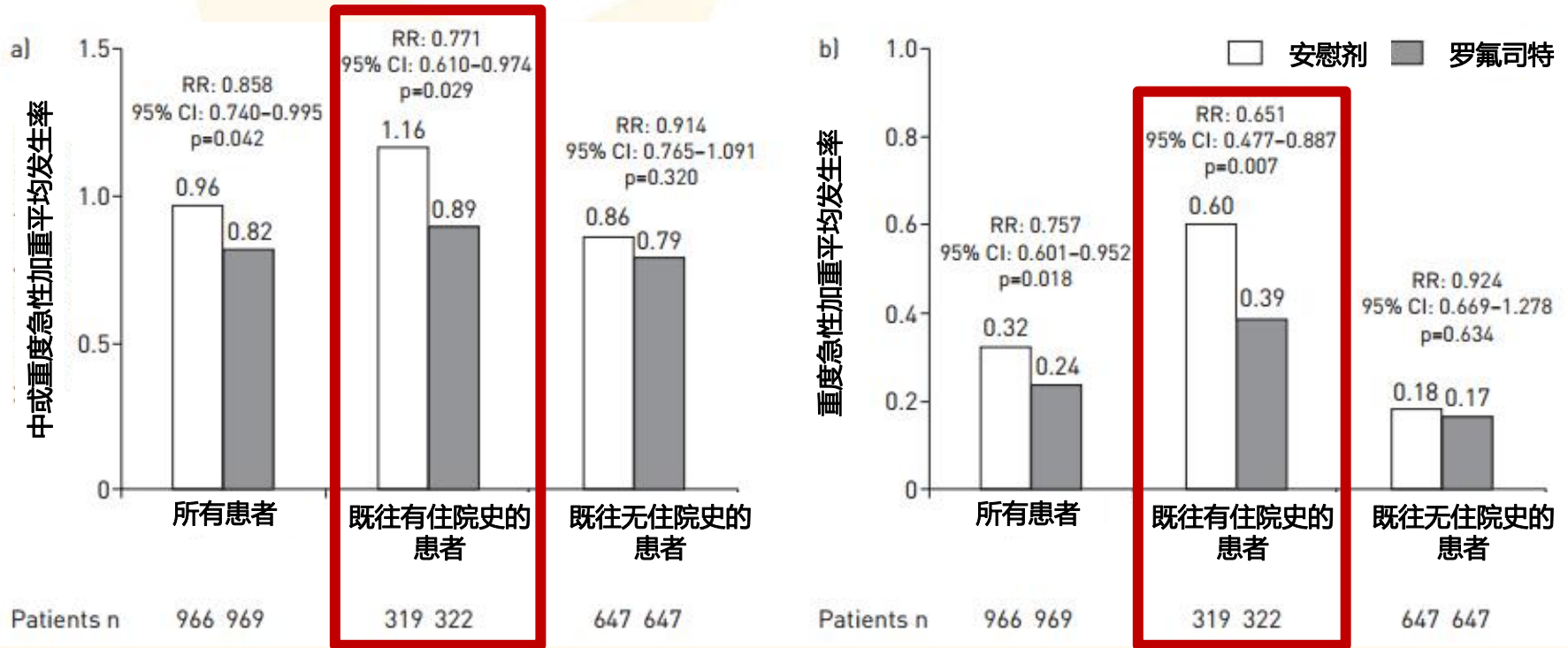
• REACT研究纳入标准：  
• **重到极重度**，FEV<sub>1</sub>%预计值≤50%，FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7，有慢支炎症状，近一年≥2次急性加重。

## 研究终点

急性加重发生率、距发生首次和第二次重度急性加重的时间、FEV<sub>1</sub>峰值的变化，CAT评分的变化，不良事件。



## 罗氟司特显著降低有急性加重住院史患者的急性加重风险



- 该研究为REACT研究的事后分析，分析罗氟司特对近一年有急性加重住院史的慢阻肺患者的疗效
- REACT研究：
  - ✓ 一项双盲、安慰剂对照、多中心试验
  - ✓ 纳入FEV<sub>1</sub>%预计值≤50%、有慢性支气管炎症状、近一年急性加重≥2次的患者
  - ✓ 主要终点：中或重度急性加重发生率





# 肺康复和氧疗

# GOLD Talks

- **肺康复**可以在多种场所开展。家庭肺康复对资源需求小，是门诊肺康复的等效替代方案，也利于住所远离康复场所的患者开展治疗
- **肺康复**的获益似乎随时间推移逐渐减少。长期肺康复治疗可以维持初次康复治疗后的获益，但也有一项研究指出获益在随访期间减少
- 对于存在轻度低氧血症或非低氧血症而无需家庭**氧疗**的患者
  - ✓ 在运动期间给予氧疗可以缓解呼吸困难
  - ✓ 研究显示此类患者开展家庭氧疗未显著改善日常生活呼吸困难或健康相关生活质量



# 通气支持

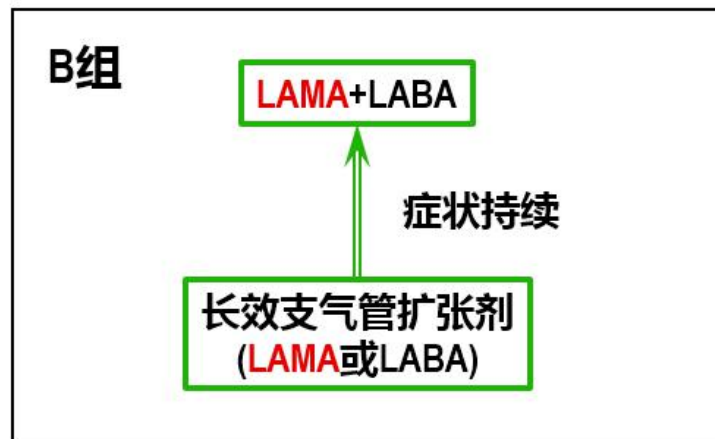
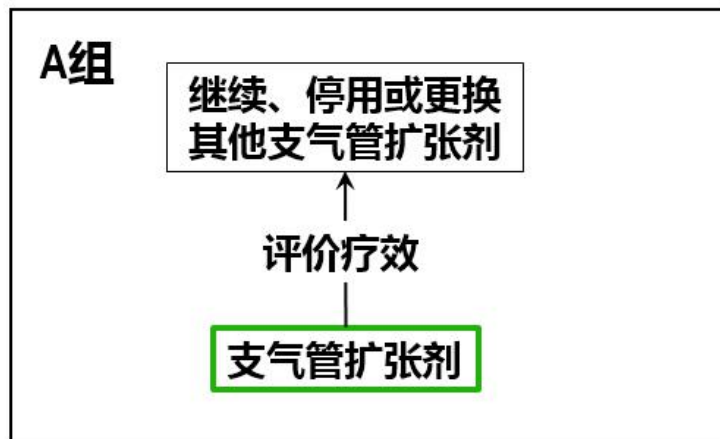
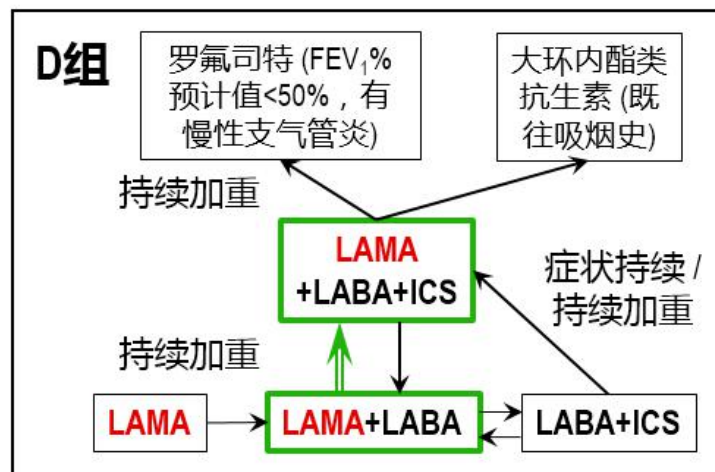
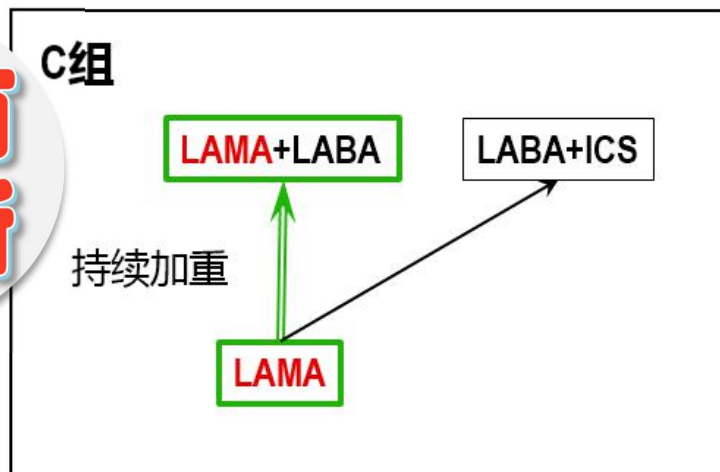
# GOLD Talks

- 对于合并阻塞性睡眠呼吸暂停的慢阻肺患者，持续气道正压通气(CPAP)显著改善生存、降低住院风险
- 无创正压通气 (NPPV) :
  - ✓ 目前对于住院后发生慢性呼吸衰竭急性发作的患者是否可以在家长期应用无创正压通气 (NPPV)存在争议
  - ✓ 一项前瞻性RCT研究结果显示家庭无创通气联合氧疗显著延长12个月内再次入院或死亡的发生时间
  - ✓ 两项回顾性研究和三项RCT中的两项研究发现：出院后使用NPPV可降低再次住院率并提高生存率
  - ✓ 不同研究间结论的差异可能与患者选择不同、研究效能不足、NPPV设置不足以实现充分通气、以及NPPV依从性差相关。
  - ✓ 在应用NPPV时，应由熟悉设备和操作的人员进行指导和监测



# GOLD 2018 维持2017版的稳定期治疗推荐

没有更新



→ 推荐药物

对于主观症状和气流受限程度出入较大的患者，需要进一步评价



- 短期暴露于PM2.5与急性加重住院率和慢阻肺死亡率增加相关<sup>2</sup>
  - PM2.5每天增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，住院风险增加3.1%，死亡风险增加2.5%
- 一篇近期更新的考克兰系统综述显示，包含单次简短教育项目的急性加重行动计划，联合持续的支持，可以
  - ✓ 减少院内医疗资源的使用：急性加重入院和急诊就诊的总体发生率（RR 0.69，95%CI 0.47-1.01）
  - ✓ 同时也增加急性加重期治疗时激素和抗生素的使用。

## Authors' conclusions

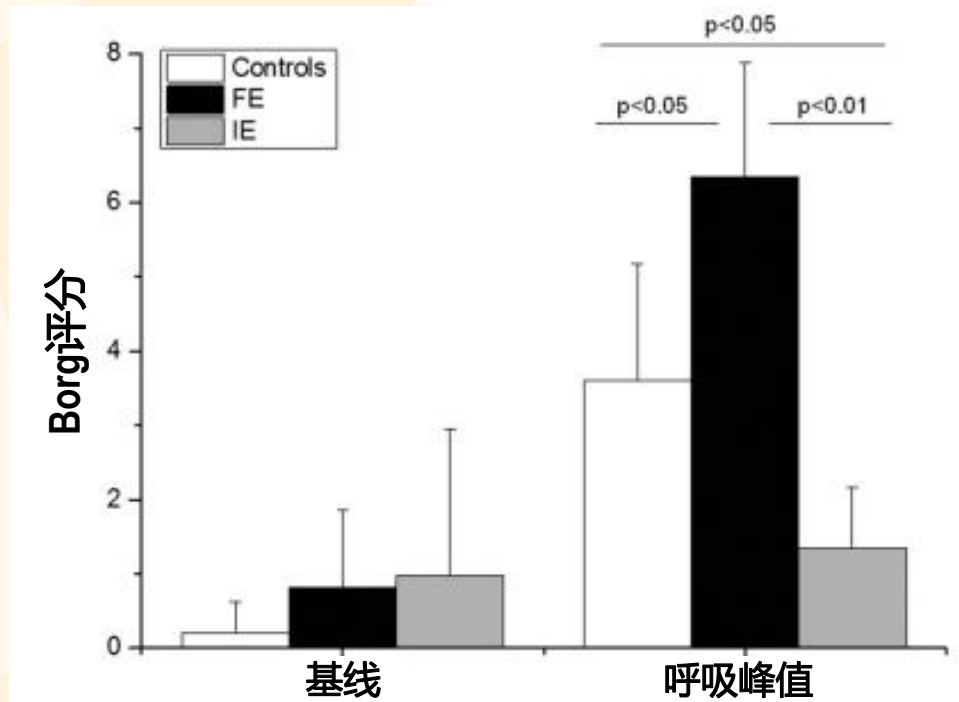
Use of COPD exacerbation action plans with a single short educational component along with ongoing support directed at use of the action plan, but without a comprehensive self-management programme, reduces in-hospital healthcare utilisation and increases treatment of COPD exacerbations with corticosteroids and antibiotics. Use of COPD action plans in this context is unlikely to increase



# 频繁急性加重的患者 对呼吸困难的感知更强

# GOLD Talks

- 与无频繁急性加重的患者 (IE) 相比，频繁急性加重的患者 (FE) 对呼吸困难的感知度强，提示除了生理或诱发因素，对呼吸困难的感知也可能促进急性加重时的呼吸症状的发生。



- 研究目的：研究频繁急性加重者（FE：近一年急性加重 $\geq 2$ 次或因急性加重住院 $\geq 1$ 次）和非频繁急性加重者（IE：近一年急性加重 $\leq 1$ 次）对呼吸困难的感知是否存在差异
- 评估方法：在基线和重复吸入二氧化碳的至不能耐受的状态下，以BORG评分评价患者对呼吸困难的感知度（0-10分，分数越高，感受到的呼吸困难程度越高）
- 研究结果：在重复吸入二氧化碳的至不能耐受的状态下，FE组BORG评分显著高于IE和对照组



- 降钙素原：预测细菌感染特异性较高，或可指导抗生素应用
- 近期的一项meta分析提示，基于降钙素原的抗生素应用策略
  - ✓ 降低抗生素处方量 ( RR 0.56, 95% CI: 0.43-0.73 )
  - ✓ 减少抗生素总暴露量
  - ✓ 不影响临床结局 (如治疗失败率,住院天数, 急性加重复发率，死亡率)
  - ✓ 研究方法局限、整体样本量有限，需要设计严谨的研究进一步确认

## **Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis**

Alexander G. Mathioudakis<sup>1</sup>, Victoria Chatzimavridou-Grigoriadou<sup>2</sup>, Alexandru Corlateanu<sup>3</sup> and Jørgen Vestbo<sup>1</sup>



## 总结

- 首次提出对于使用支扩剂后 $FEV_1/FVC$ 介于0.6-0.8的人群，应在另一场合再次测量以确诊慢阻肺。
- ABCD评估中的急性加重史限定为中重度急性加重。
- 稳定期治疗策略保持不变，唯有LAMA是所有分组患者的首选单药治疗药物
- 纳入新的RCT：三联疗法改善生活质量、肺功能、预防急性加重优于LAMA和ICS/LABA