HUMANITAS
SAN PIO X

LE PRINCIPALI PATOLOGIE CRONICHE DELL'APPARATO RESPIRATORIO, PRIME FRA TUTTE L'ASMA E LA BPCO: INQUADRAMENTO, FATTORI DI RISCHIO E INDICATORI DI CONTROLLO

ELENA VOLPINI
Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio
Servizio Pneumologia
HUMANITAS SAN PIO X MILANO

MILANO
14 OTTOBRE
2019

Global Initiative for Chronic
Obstructive
Lung
Disease

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO

(REPORT 2019)

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD WEBSITE

www.goldcopd.org

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

OBBIETTIVI GOLD

- Fornire una revisione imparziale delle attuali evidenze sulla valutazione, la diagnosi e il trattamento dei pazienti con BPCO.

- Per evidenziare gli obiettivi di trattamento a breve termine e lungo termine organizzati in due gruppi:
  - Alleviare e ridurre l'impatto dei sintomi.
  - Ridurre il rischio di eventi negativi che possano influenzare in futuro la salute del paziente.

- Per guidare la valutazione dei sintomi e la misurazione dello stato di salute.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

► DESCRIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

Categoria di Evidenza	Fonte di Evidenza	Definizione
A	Studi clinici randomizzati (RCT) Ricca raccolta di evidenza di alta qualità senza limitazioni o *bias* significativi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di RCT ben disegnati che forniscono un quadro consistente di riscontri nella popolazione per la quale vengono redatte le raccomandazioni senza alcuna importante limitazione. Richiede evidenza di alta qualità da 2 o più studi clinici che coinvolgono un numero consistente di soggetti oppure un singolo RCT di alta qualità che comprenda un numero sostanziale di pazienti senza alcun *bias*.
B	Studi clinici randomizzati (RCT) con significative limitazioni Limitata raccolta di evidenza	L'evidenza deriva da RTC che includono solo un numero limitato di pazienti, da analisi *post hoc* o analisi di sottogruppo di RCT o meta-analisi di RCT. Quando ci sono pochi RCT oppure siano evidenti importanti limitazioni (difetti metodologici, dimensioni limitate, breve durata, studi condotti su una popolazione diversa da quella obiettivo della raccomandazione o risultati in qualche misura inconsistenti).
C	Studi clinici non randomizzati Studi osservazionali	L'evidenza deriva da studi clinici non controllati o non randomizzati oppure da studi osservazionali.
D	Consenso di un Gruppo di Esperti	I consigli forniti sono considerati di valore sebbene la letteratura clinica sull'argomento sia insufficiente. Il Giudizio di un Gruppo di Esperti si basa sull'esperienza clinica o sulle conoscenze senza rientrare nei criteri sopra-elencati.

TABELLA A.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PREVALENZA

- Revisione sistematica e meta-analisi (Halbert et al, 2006)
- Include studi condotti in 28 città tra il 1990 e il 2004
- La prevalenza di BPCO era più alta nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori
- Superiore nel gruppo con età ≥ 40 anni paragonato a quello < 40
- Maggiore nell'uomo che nella donna

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

- La BPCO è attualmente la quarta causa di morte nel mondo.[1]
- Si prevede che la BPCO diventi la terza causa di morte entro il 2020.[2]
- Oltre 3 milioni di persone sono decedute per BPCO nel 2012, rappresentando complessivamente il 6% di tutti i decessi.
- Nel complesso, si prevede che il costo della BPCO aumenti nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione.

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PREVALENZA

- Stimati 384 milioni di casi di BPCO nel 2010.
- Prevalenza globale stimata dell'11.7% (95% CI 8.4%–15.0%).
- Tre milioni di morti all'anno.
- Con l'aumento della prevalenza del fumo nei paesi in via di sviluppo, e l'invecchiamento della popolazione nei paesi ad alto reddito, la prevalenza della BPCO è destinata ad aumentare nel corso dei prossimi 30 anni.
- Entro il 2030 sono previsiti 4,5 milioni di decessi all'anno correlati alla BPCO.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PESO ECONOMICO E SOCIALE

- La BPCO è associata ad un costo economico significativo.
- Le riacutizzazioni di BPCO rappresentano la maggior spesa sul costo totale della BPCO.

- Unione Europea:
  - I costi diretti delle malattie respiratorie sono ~6% del bilancio sanitario totale.
  - La BPCO è pari al 56% (38,6 miliardi di Euro) del costo delle malattie respiratorie.

- USA:
  - I costi diretti per BPCO sono 32 miliardi di dollari
  - I costi indiretti 20,4 miliardi di dollari.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PESO ECONOMICO E SOCIALE

- Studio sul peso globale delle malattie (GBD).
- Disability-Adjusted Life Year (DALY) = somma degli anni persi a causa di mortalità prematura e anni di vita vissuta con disabilità, rettificato per la gravità della disabilità.
- La BPCO contribuisce ad accrescere la disabilità e la mortalità in tutto il mondo.
- Nel 2013 la BPCO era la quinta causa di perdita secondo l'indicatore DALY.
- Negli Stati Uniti la BPCO è la seconda principale causa di riduzione del DALY, dietro solo alla cardiopatia ischemica

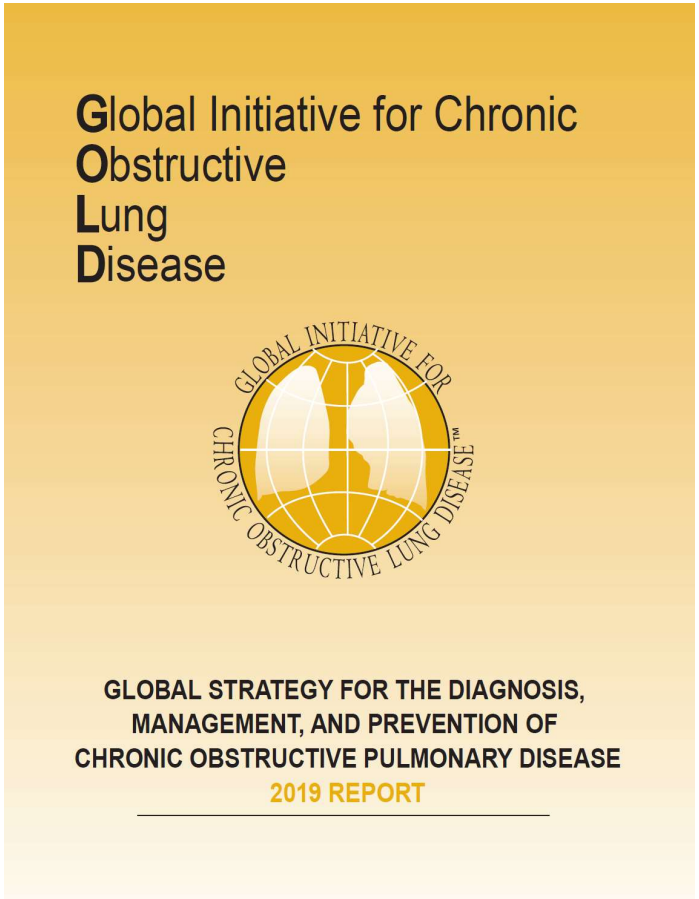
© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

LA PREVALENZA DELLA BPCO IN ITALIA

IN ITALIA LA BPCO COLPISCE CIRCA 6 MILIONI DI PERSONE PREVALENTEMENTE DAI 50 ANNI, COSTITUISCE UNA DELLE PRIME CAUSE DI RICOVERO IN OSPEDALE E CAUSA CIRCA 20.000 MORTI L'ANNO.

1. *http://www.panoramasanita.it/2017/01/17/asma-e-bpco-9-mln-gli-italiani-interessati-un-ricovero-ospedaliero-su-dieci-potrebbe-essere-evitato/*

GOLD 2019: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO - GOLD 2019

Definizione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuta ad anomalie delle vie aeree e alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

DEFINIZIONE E CONCETTI GENERALI

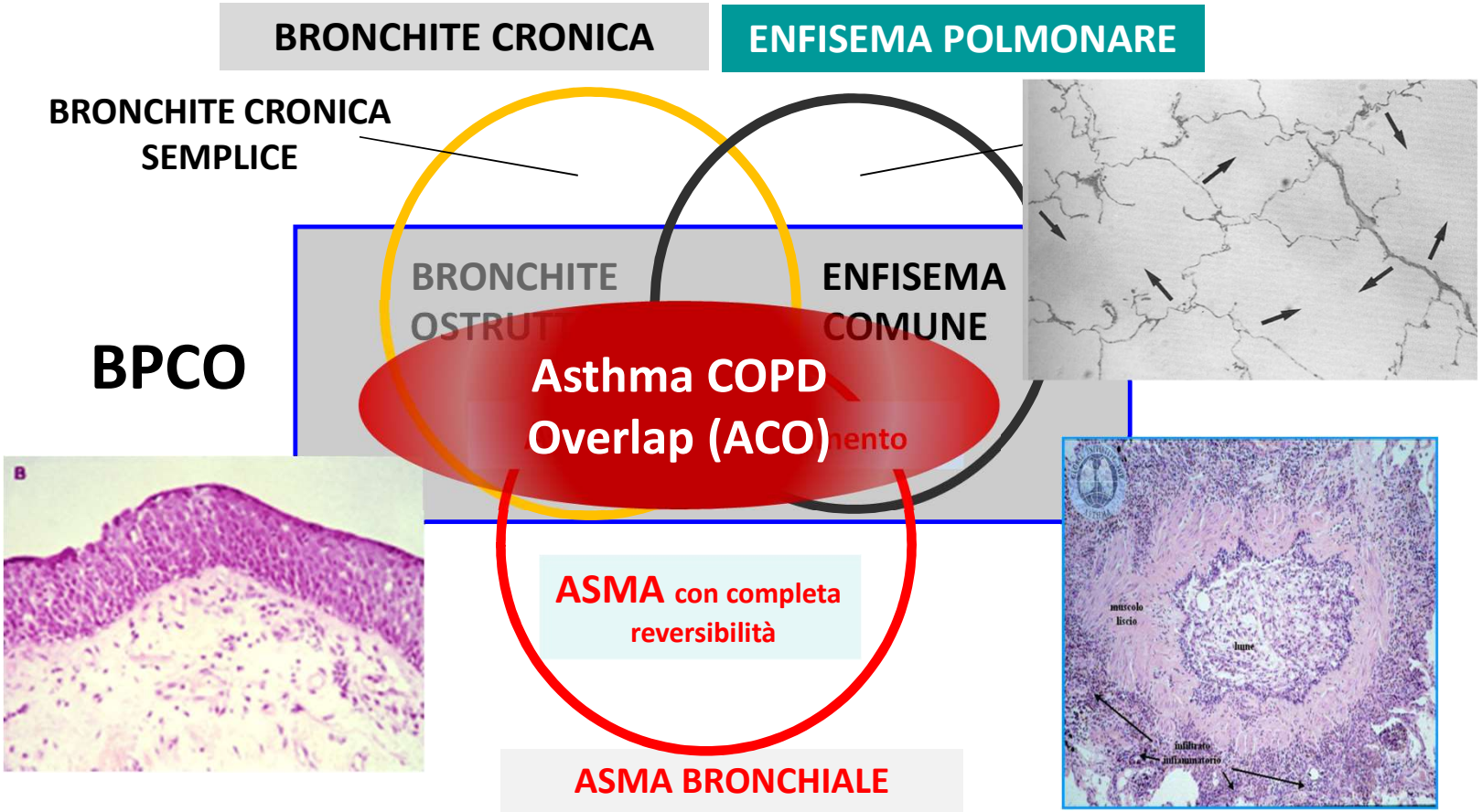
- In aggiunta alle esposizioni, fattori legati all'ospite predispongono gli individui a sviluppare la BPCO, tra cui: anomalie genetiche, anomalo sviluppo polmonare e invecchiamento precoce.

- La BPCO può essere caratterizzata da periodi acuti con peggioramento dei sintomi respiratori, noti come riacutizzazioni.

- Nella maggior parte dei pazienti, la BPCO è associata a importanti malattie croniche concomitanti, che aumentano la sua morbidità e mortalità.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO e sindromi ostruttive:
diagramma di Venn



BPCO … *e/o* asma ?

BPCO

fumo di sigaretta

Infiammazione bronchiale
Linfociti T CD8+
Neutrofili

ASMA

allergeni,
sostanze sensibilizzanti

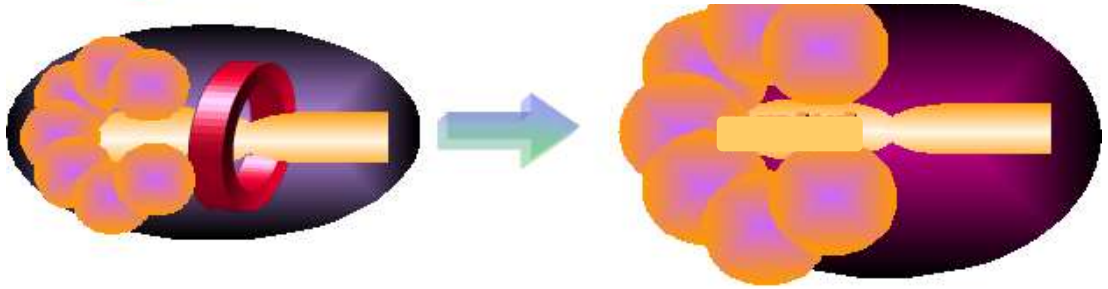
Infiammazione bronchiale
Linfociti T CD4+
Eosinofili

irreversibile **riduzione del flusso aereo espiratorio** ***reversibile***

BPCO: riduzione del flusso aereo espiratorio

- rimodellamento ed ispessimento della parete bronchiale
- ipertono del tono del muscolo liscio
- perdita di interdipendenza fra vie aeree e parenchima

occlusione **iperinflazione**

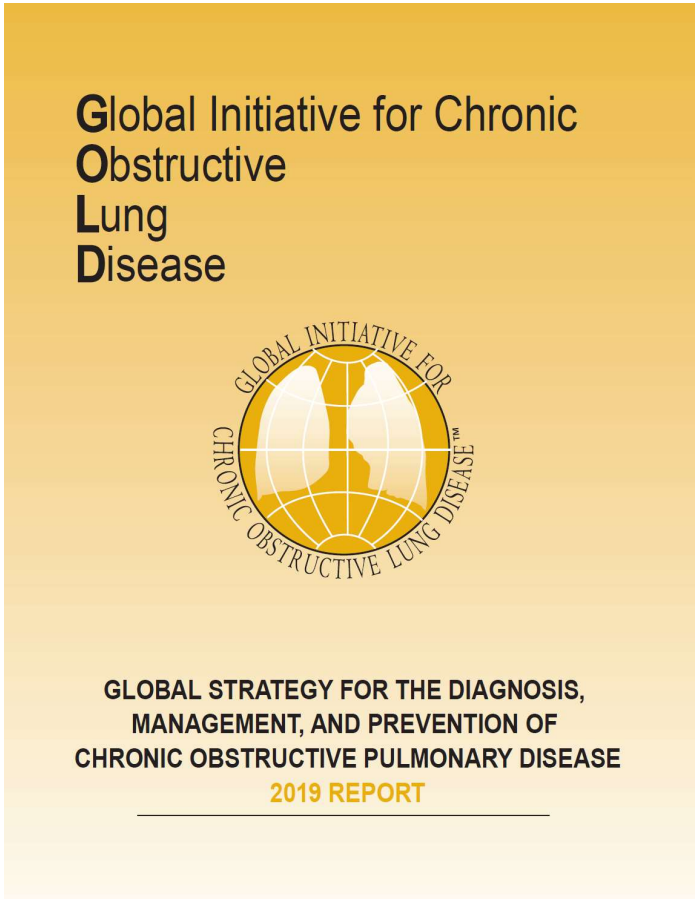


- **riduzione del ritorno elastico** **(enfisema polmonare)**
- **aumento resistenza vie aeree** **(bronchiolite ostruttiva)**

iperinflazione statica (a riposo) e dinamica (esercizio)
limitazione al flusso espiratorio (EFL)

Pellegrino R.: MRM 2007; 1:100-103

GOLD 2019: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

VALUTAZIONE SINTOMI

- COPD Assessment Test (CAT™)
- Chronic Respiratory Questionnaire (CCQ®)
- St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)
- Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

COPD Assessment Test (CAT)

Per ogni voce riportata sotto, barrare (X) la casella corrispondente che meglio descrive al momento le vostre attuali condizioni. Assicurarsi di selezionare solo una risposta per ogni domanda.

Esempio:	Sono molto contento	0 X 2 3 4 5	Sono molto triste	PUNTEGGIO
Non ho mai tosse		0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)		0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto		0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato		0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa		0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare		0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente		0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia		0 1 2 3 4 5	Non ho alcuna energia	

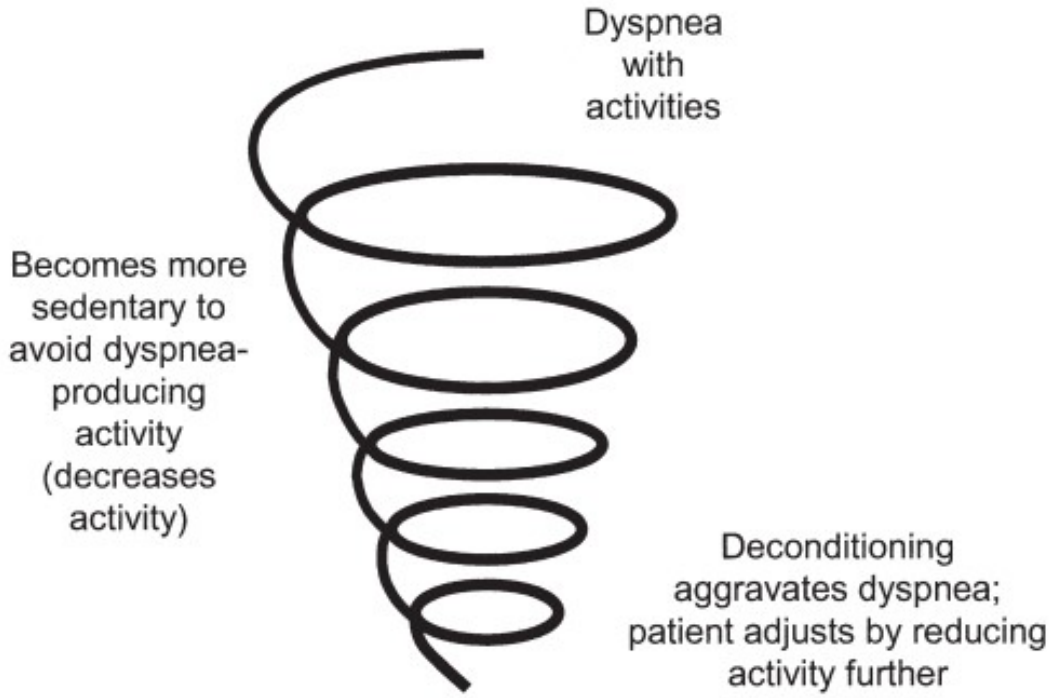
PUNTEGGIO TOTALE

Bibliografia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

Questionario modificato MRC per la dispnea

Per favore barrare la casella che Vi riguarda (una sola casella) (Gradi 0-4)	
mMRC Grado 0. Ho dispnea solo per sforzi intensi.	☐
mMRC Grado 1. Mi manca il fiato se cammino veloce (o corsa) in piano o in lieve salita.	☐
mMRC Grado 2. Su percorsi piani cammino più lentamente dei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale.	☐
mMRC Grado 3. Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti.	☐
mMRC Grado 4. Mi manca il fiato a riposo per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi.	☐
Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.	

Symptoms limit COPD patients physical activity, even early in the disease, leading to a worse prognosis



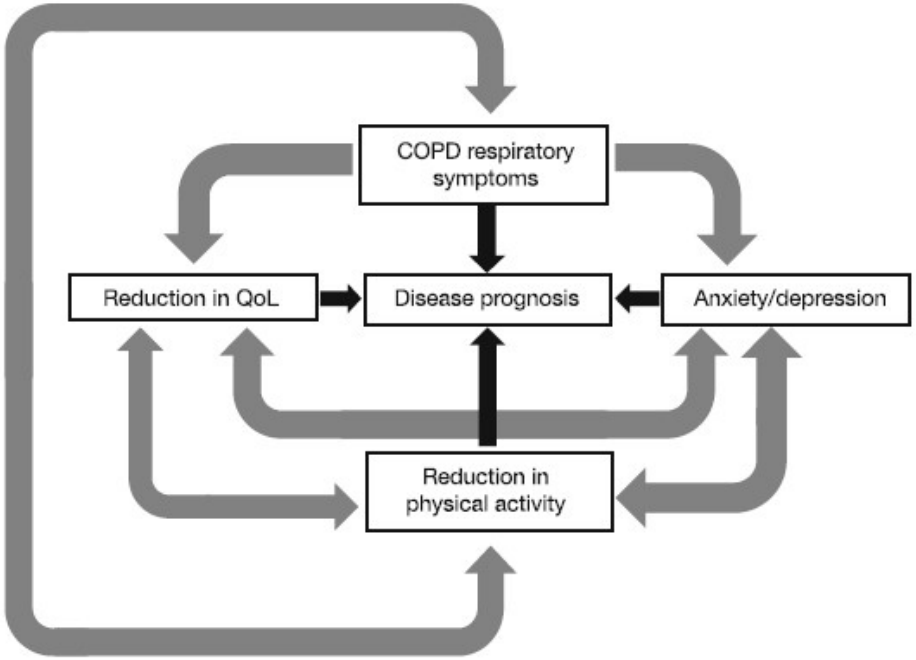
The cycle of decline in the dyspnoea spiral

Figure taken from Reardon JZ. Am J Med 2006;119(10 Suppl 1):32–7

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

1. Jones PW, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11(Spec Iss):13–20; 2. Troosters T, et al. Respir Res 2013;14:115; 3. Garcia-Aymerich, et al. Thorax 2006;61:772–8;
4. Watz H, et al. Eur Respir J 2009;33:262–72; 5. Shrikrishna D, et al. Eur Respir J 2012;40:1115–22; 6. Reardon JZ. Am J Med 2006;119(10 Suppl 1):32–7.

Progressive symptoms lead to less physical activity, more exacerbations and worse prognosis (more hospitalisations and higher risk of mortality)



- COPD symptoms progressively compromise the patient's ability to function normally in terms of their day-to-day activities and physical activity. Furthermore, the presence of COPD symptoms is associated with an increased risk of exacerbations more hospitalisations and higher risk of mortality

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.
Miravitlles M, Ribera A. Resp Res 2017;18:67.

▶ INDICATORI CHIAVE PER LA DIAGNOSI DI BPCO

Considerare la diagnosi di BPCO ed eseguire la spirometria se uno dei seguenti indicatori è presente in un individuo di età superiore a 40 anni. Questi indicatori non sono diagnostici di per sé, ma la presenza di più indicatori chiave aumenta la probabilità di una diagnosi di BPCO. La spirometria è necessaria per confermare la diagnosi di BPCO.

Dispnea:	Progressiva nel tempo Peggiora solitamente con lo sforzo Persistente
Tosse cronica:	Può essere intermittente e può essere non produttiva Respiro sibilante ricorrente
Produzione cronica di espettorato:	Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO
Infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori	
Storia di esposizione ai fattori di rischio:	Fattori legati all'ospite (come i fattori genetici, anomalie congenite/anomalie dello sviluppo, ecc.) Fumo di tabacco (incluse le preparazioni locali generiche) Fumo proveniente da biocombustibili per cucinare e riscaldare Polveri, vapori,fumi, gas e altri agenti chimici professionali
Familiarità per BPCO e/o fattori legati all'infanzia	Ad esempio basso peso alla nascita, infezioni respiratorie nell'infanzia

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO: diagnosi

SINTOMI:
- tosse
- espettorato
- dispnea

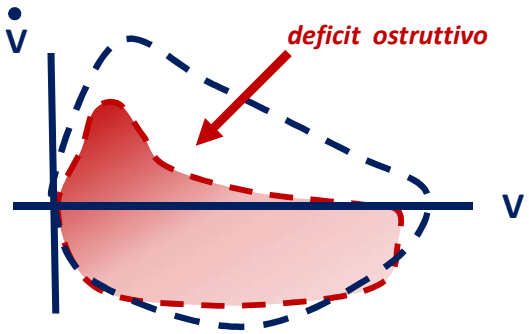
ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO:
- tabacco
- agenti occupazionali
- inquinamento indoor/outdoor

SPIROMETRIA

Celli B (ATS-ERS): Eur. Respir. J 2004;23:932-946

FEV_1 *o* VEMS (% teorico)

FEV1 = Forced Expiratory Volume 1'
FVC = Forced Vital Capacity
IT = R FEV1/FVC



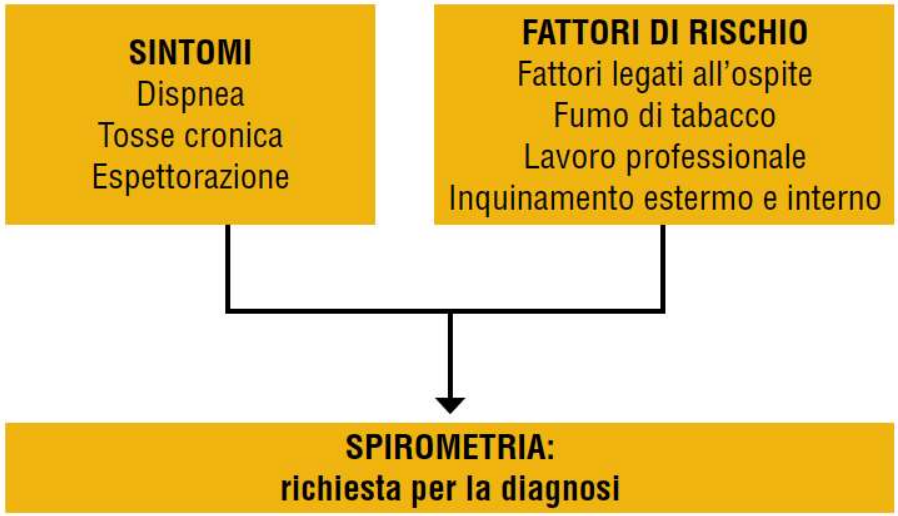
Gravità dell'ostruzione bronchiale
(FEV1 % teor. post BD) con IT < 70%

GOLD 1	LIEVE	> 80 %
GOLD 2	MODERATA	50 % – 80 %
GOLD 3	GRAVE	30 % – 50 %
GOLD 4	MOLTO GRAVE	< 30%

Diagnosi di BPCO

- La BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentino **dispnea**, **tosse cronica** o **espettorato**, e/o una storia di **esposizione** a fattori di rischio per la malattia.

- La **SPIROMETRIA** è necessaria per fare la diagnosi; la presenza di un FEV1/FVC <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente.



DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITA'

- La BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia.

- Per fare la diagnosi è necessaria la spirometria; la presenza di un rapporto VEMS/CFV<70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una persistente limitazione al flusso aereo.

- Gli obiettivi della valutazione della BPCO sono determinare la gravità della malattia, compresa la gravità della limitazione al flusso aereo, l'influenza della malattia sullo stato di salute del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per consigliare la terapia.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Classificazione di gravità della limitazione al flusso aereo nella BPCO

basata sul VEMS (FEV1) post-broncodilatatore

Nei pazienti con FEV1/CVF <0.70		
GOLD 1:	Lieve	FEV1 ≥80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% ≤ FEV1 <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV1 <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	FEV1 <30% del predetto

Ruolo della spirometria nella BPCO

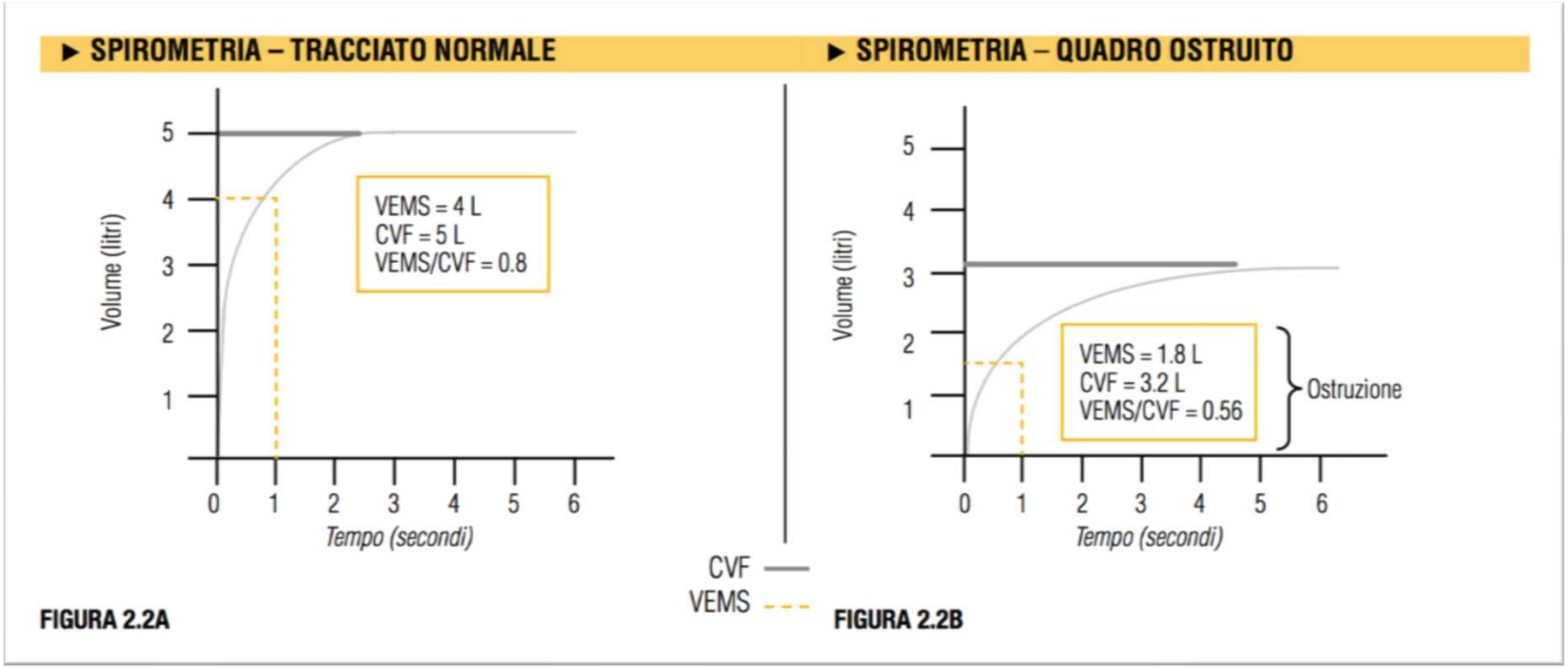
- **Diagnosi**

- **Valutazione di gravità dell'ostruzione al flusso aereo (prognosi)**

- **Valutazione di monitoraggio**
  - Decisioni terapeutiche
  - Terapie farmacologiche in alcuni casi (esempio discrepanza tra spirometria e livello di sintomi)
  - Considerare diagnosi alternative quando i sintomi sono sproporzionati al grado di ostruzione bronchiale
  - Terapie non farmacologiche (esempio procedure interventistiche)

- **Identificazione del declino rapido**

SPIROMETRIA



© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA'

▶ **CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ DELLA LIMITAZIONE AL FLUSSO AEREO NELLA BPCO (BASATA SUL VEMS POST-BRONCODILATATORE)**

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:		
GOLD 1:	Lieve	VEMS ≥80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% ≤VEMS <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% ≤VEMS <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	VEMS <30% del predetto

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

STRUMENTO DI VALUTAZIONE ABCD MODIFICATO

Diagnosi confermata alla spirometria

VEMS/CVF post-broncodilatatore < 0.7

Valutazione di gravità della limitazione al flusso aereo

	Grado VEMS (% del predetto)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

Valutazione di sintomi/rischio di riacutizzazioni

Storia di riacutizzazioni

≥2 oppure ≥ 1 con ricovero ospedaliero

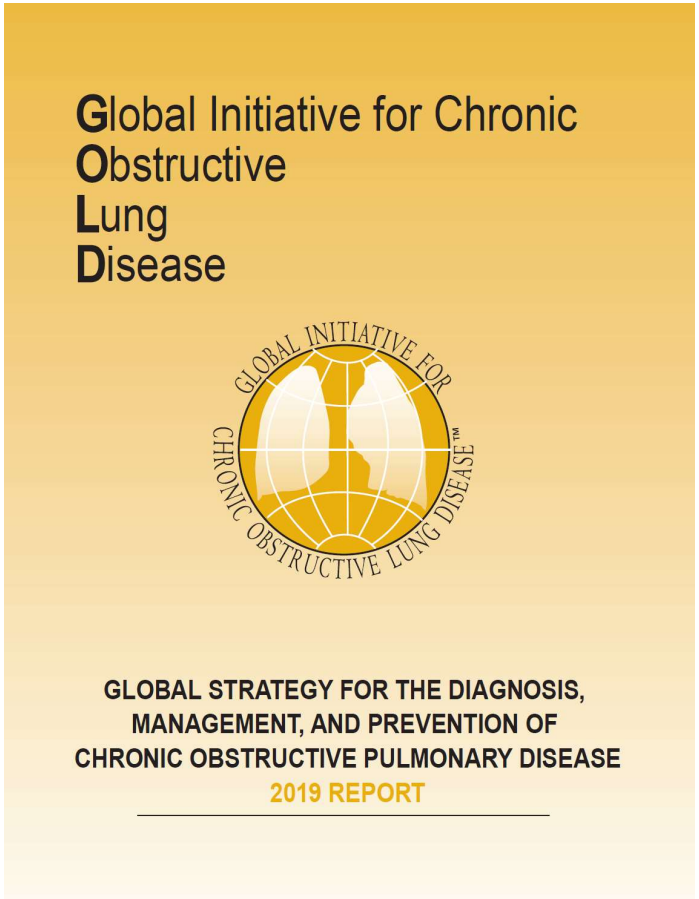
0 oppure 1 (senza ricovero ospedaliero)

C	D
A	B
mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Sintomi

© 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2019: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Prevenzione e Terapia di Mantenimento

CESSAZIONE DEL FUMO

Terapie farmacologiche per smettere di fumare

VACCINI

Vaccino anti-influenzale e anti-pneumococcico

TERAPIA FARMACOLOGICA

Broncodilatatori: anticolinergici e beta2agonisti

Terapia di combinazione con broncodilatatori (LAMA-LABA)

Corticosteroidi inalatori (ICS)

Triplice terapia inalatoria (LAMA-LABA-ICS)

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

Metilxantine

TERAPIA RIACUTIZZAZIONI

Corticosteroidi orali, Antibiotici, Agenti mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina)

RIABILITAZIONE

Riabilitazione respiratoria, Educazione, auto-gestione e cura integrata

Ossigenoterapia e Supporto ventilatorio NIV

TERAPIA CHIRURGICA

Interventi chirurgici e broncoscopici per ridurre l'iperinflazione nell'enfisema grave

VACCINAZIONI

- La vaccinazione antinfluenzale riduce il tasso di patologie gravi (come infezioni delle basse vie respiratorie che richiedono l'ospedalizzazione) e la morte nei pazienti con BPCO.

- I vaccini anti-pneumococcici, PCV13 ePPSV23, sono raccomandati in tutti i pazienti di almeno 65 anni.

▶ VACCINAZIONI NELLA BPCO STABILE

- La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di malattie gravi e la morte nei pazienti con BPCO **(Evidenza B)**.
- Il vaccino polisaccaridico 23-valente anti-pneumococcico (PPSV23) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in pazienti con BPCO con meno di 65 anni con VEMS<40% del predetto, e in quelli con comorbidità **(Evidenza B)**.
- Nella popolazione generale adulta con almeno 65 anni, il vaccino coniugato 13-valente anti-pneumococcico (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre la batteriemia e la malattia pneumococcica invasiva grave **(Evidenza B)**.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Farmaci comunemente usati come terapia di mantenimento nella BPCO

Farmaco	Inalatore (mcg)	Soluzione da nebulizzare (mg/ml)	Orale	Fiale per iniezione (mg)	Durata d'azione (ore)
ß2-agonisti					
A breve durata d'azione Salbutamolo (albuterolo)	90, 100, 200 (MDI & DPI)†	1, 2, 2.5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (compressa), 8 mg (capsula a rilascio prolungato), 0.024%/0.4 mg (sciroppo)	0.1, 0.5 mg	4-6, 12 (rilascio prolungato)
A lunga durata d'azione Formoterolo Indacaterolo Olodaterolo Salmeterolo	 4.5-9 (DPI) 75-300 (DPI) 2.5, 5 (SMI) 25-50 (MDI & DPI)	 0.01ˆ			 12 24 24 12
Anticolinergici					
A breve durata d'azione Ipratropio bromuro Oxitropio bromuro	 20, 40 (MDI) 100 (MDI)	 0.2 1.5			 6-8 7-9
A lunga durata d'azione Aclidinio bromuro Glicopirronio bromuro Tiotropio Umeclidinio	 400 (DPI), 400 (MDI) 15.6 & 50 (DPI)† 18 (DPI), 2.5 & 5(SMI) 62.5 (DPI)		 1 mg (soluzione)	 0.2 mg	 12 12-24 24 24
Combinazione di ß2-agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Formoterolo/Aclidinio Formoterolo/Glicopirronio Indacaterolo/Glicopirronio Vilanterolo/Umeclidinio Glicopirronio/Formoterolo Olodaterolo/Tiotropio	12/400 (DPI) 9.6/18 (MDI) 27.5/15.6 e 110/50 (DPI)‡ 25/62.5 (DPI) 4.8/9 (MDI) 5/5 (SMI)				12 12 12-24 24 12 24
Combinazione di ß2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi in un unico inalatore					
Formoterolo/Beclometasone Formoterolo/Budesonide Formoterolo/Mometasone Salmeterolo/Fluticasone Vilanterolo/Fluticasone furoato	6/100 (MDI) 4.5/160 (MDI), 4.5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 DPI) 10/200, 10/400 (MDI) 50/100, 50/250, 50/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 MDI) 25/100 (DPI)				

TERAPIA FARMACOLOGICA

- La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.
- **Al momento non esiste alcuna evidenza conclusiva dagli studi clinici che qualunque dei farmaci disponibili per la BPCO sia in grado di modificare il declino a lungo termine della funzionalità polmonare.**
- La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla disponibilità del farmaco, dal suo costo e dalla risposta clinica favorevole, equilibrata dagli effetti collaterali.
- Ogni regime terapeutico deve essere personalizzato, poichè la relazione tra la gravità dei sintomi, la gravità della limitazione al flusso aereo e la gravità delle riacutizzazioni può variare da un paziente all'altro.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

▶ LA SOMMINISTRAZIONE INALATORIA

- Quando si prescrive un trattamento per via inalatoria, è essenziale porre attenzione nell'educazione e nell'addestramento del paziente alla corretta tecnica inalatoria.
- La scelta del dispositivo inalatorio deve essere personalizzata e dipende dalla sua disponibilità, dal suo costo, dal medico prescrittore e soprattutto, dall'abilità e dalla preferenza del paziente.
- È essenziale fornire istruzioni, mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un inalatore, assicurarsi che la tecnica inalatoria sia adeguata e ri-controllare ad ogni visita che il paziente continui a utilizzare il proprio dispositivo correttamente.
- La tecnica inalatoria (e l'aderenza alla terapia) dovrebbero essere verificate prima di concludere che la terapia in atto è inadeguata.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

RIABILITAZIONE,EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE

▶ RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

- La riabilitazione respiratoria migliora la dispnea, la salute e la tolleranza allo sforzo nei pazienti stabili (**Evidenza A**).
- La riabilitazione respiratoria riduce i ricoveri ospedalieri tra i pazienti con precedente recente riacutizzazione (≤4 settimane prima del ricovero) (**Evidenza B**).

Educazione e autogestione

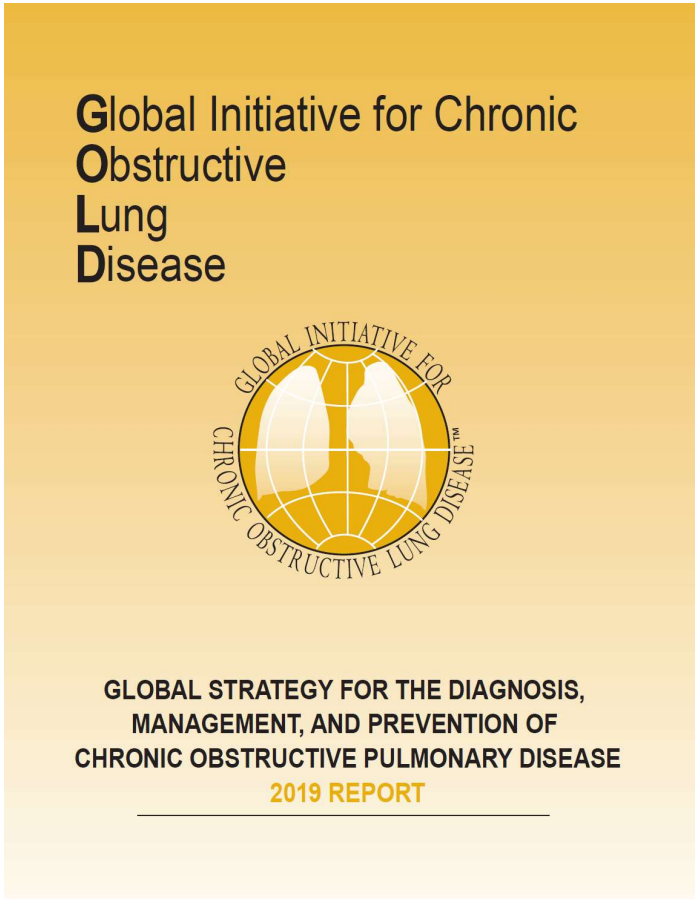
- L'educazione da sola non si è dimostrata efficace (**Evidenza C**).
- Gli interventi di autogestione attraverso la comunicazione con una figura sanitaria migliorano lo stato di salute e riducono i ricoveri e le visite in urgenza (**Evidenza B**).

Programmi di cura integrata

- La cura integrata e la tele-medicina non hanno dimostrato al momento alcun beneficio (**Evidenza B**).

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2019 REPORT: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Obiettivi del trattamento della BPCO stabile

- Riduzione dei sintomi
- Miglioramento della tolleranza allo sforzo
- Miglioramento dello stato di salute

→ Riduzione dei sintomi

e

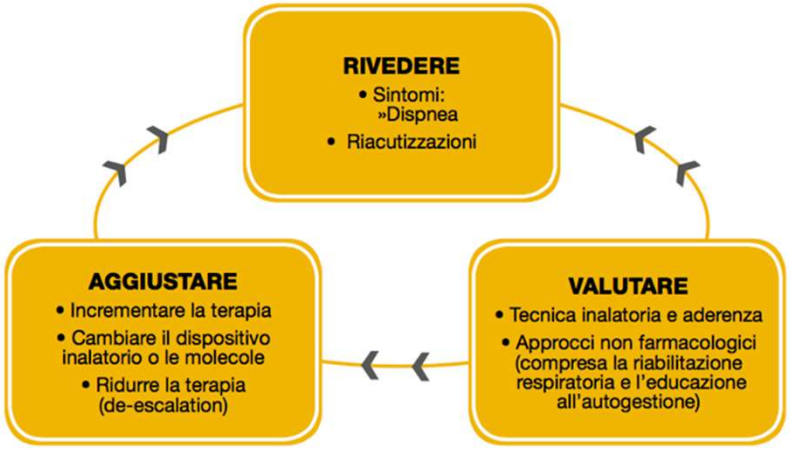
- Prevenzione della progressione della malattia
- Prevenzione delle riacutizzazioni
- Riduzione della mortalità

→ Riduzione del rischio

GESTIONE DELLA BPCO STABILE

- Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi del trattamento e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento
- In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, possono essere necessari adeguamenti del trattamento farmacologico.

▶ CICLO DI TRATTAMENTO



© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

▶ I BRONCODILATATORI NELLA BPCO STABILE

- I broncodilatatori inalatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO e sono prescritti come trattamento regolare per prevenire e ridurre i sintomi **(Evidenza A)**.
- L'uso regolare e al bisogno di SABA o SAMA migliora VEMS e sintomi **(Evidenza A)**.
- Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori rispetto ai singoli farmaci nel migliorare VEMS e sintomi **(Evidenza A)**.
- I LABA e i LAMA migliorano significativamente la funzione respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e riducono il tasso di riacutizzazioni **(Evidenza A)**.
- I LAMA presentano un maggiore effetto nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ai LABA **(Evidenza A)** e riducono i ricoveri ospedalieri **(Evidenza B)**.
- Il trattamento di combinazione con un LABA e un LAMA aumenta il VEMS e riduce i sintomi rispetto alla monoterapia **(Evidenza A)**.
- Il trattamento di combinazione con un LABA/LAMA riduce le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia **(Evidenza B)**.
- Il tiotropio migliora l'efficacia della riabilitazione respiratoria aumentando la performance fisica **(Evidenza B)**.
- La teofillina esercita un modesto effetto broncodilatatore nella BPCO stabile **(Evidenza A)** che si associa ad un modesto beneficio sintomatologico **(Evidenza B)**.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

TERAPIA FARMACOLOGICA

▶ TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA NELLA BPCO STABILE

Corticosteroidi inalatori

- La combinazione di un ICS con un LABA è più efficace dei singoli componenti nel migliorare la funzione respiratoria e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con storia di riacutizzazioni e con BPCO di grado da moderato a molto grave (**Evidenza A**).
- Il trattamento regolare con ICS aumenta il rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti con malattia grave (**Evidenza A**).
- La triplice terapia inalatoria con ICS/LABA/LAMA migliora la funzione respiratoria, i sintomi e lo stato di salute e riduce le riacutizzazioni rispetto alle combinazioni ICS/LABA, LABA/LAMA o alla monoterapia con LAMA (**Evidenza A**).

Corticosteroidi orali

- L'uso a lungo termine di corticosteroidi orali presenta numerosi effetti collaterali (**Evidenza A**) senza evidenza di beneficio (**Evidenza C**).

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

- In pazienti con bronchite cronica, BPCO con grado da grave a molto grave e storia di riacutizzazioni:
  - Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni moderate e gravi (**Evidenza A**).
  - Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni in pazienti che assumono una combinazione ICS/LABA a dosaggio fisso (**Evidenza A**).

Antibiotici

- La terapia con azitromicina ed eritromicina a lungo termine riduce le riacutizzazioni in un anno (**Evidenza A**).
- Il trattamento con azitromicina è associato ad un aumento dell'incidenza di resistenza batterica (**Evidenza A**) e a deficit uditivi (**Evidenza B**).

Mucoregolatori e antiossidanti

- Il trattamento regolare con mucolitici quali erdosteina, carbocisteina e NAC (N-acetilcisteina) riduce il rischio di riacutizzazioni in popolazioni selezionate di pazienti (**Evidenza B**).

Altri farmaci antiinfiammatori

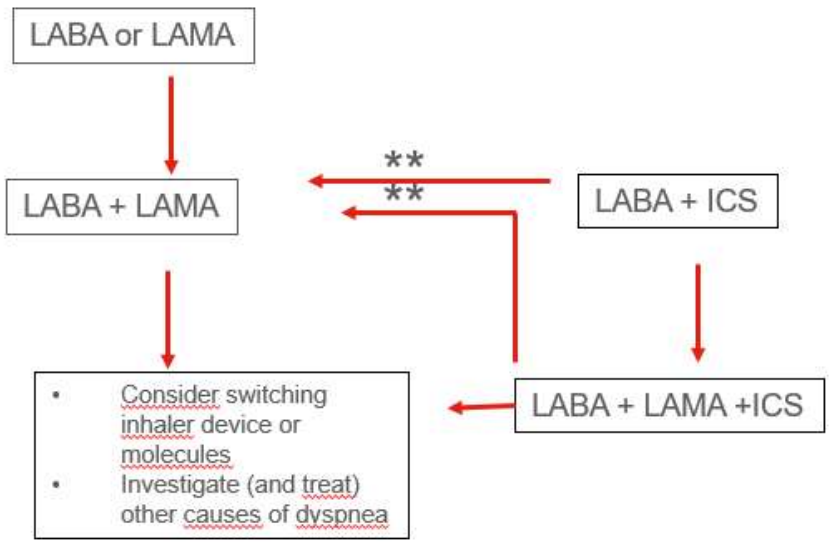
- La simvastatina non previene le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO ad aumentato rischio di riacutizzazione e senza indicazione alla terapia con statine (**Evidenza A**). Tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che le statine possono avere effetti positivi su alcuni indicatori clinici in pazienti con BPCO che assumono tali farmaci per indicazione da malattia cardiovascolare e metabolica (**Evidenza C**).
- Gli anti-leucotrienici non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

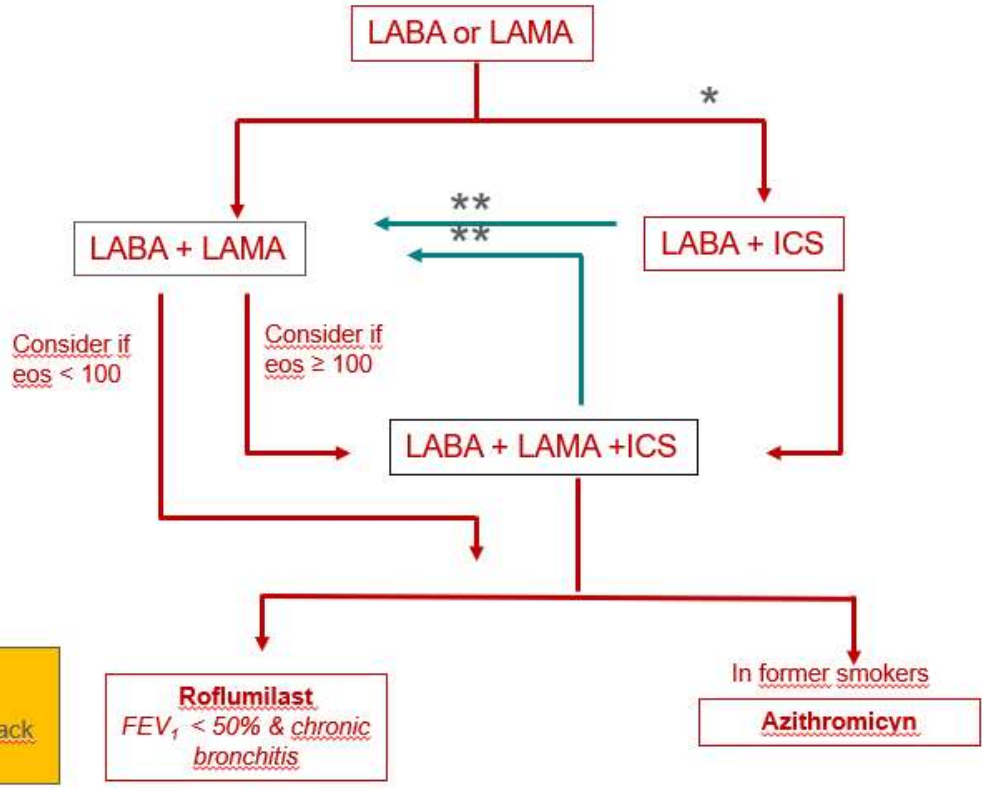
Algoritmo del trattamento farmacologico secondo il grado GOLD (FOLLOW-UP)

1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
2. IF NOT:
   - ✓ Consider the predominant treatable trait to target (Dyspnea or exacerbations)
     - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
   - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
   - ✓ Assess response, adjust and review
   - ✓ These reccommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis

DYSPNEA

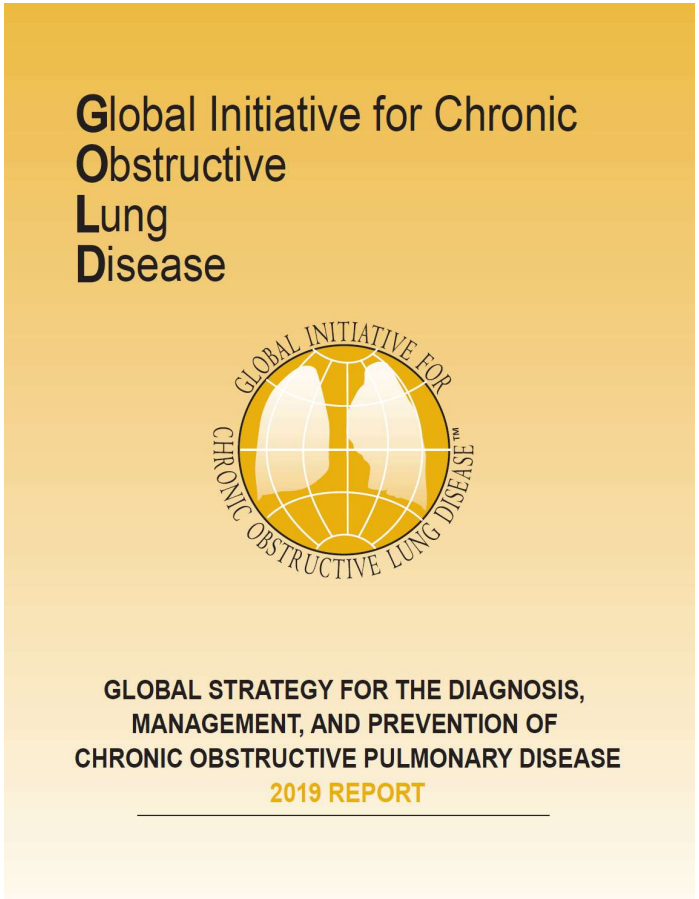


EXACERBATIONS



eos = blood eosinophil count (cells/ µL)
*Consider if eos ≥ 300 or eos ≥ 100 AND ≥ 2 moderate exacerbations / 1 hospitalization
** Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS

GOLD 2019 REPORT: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

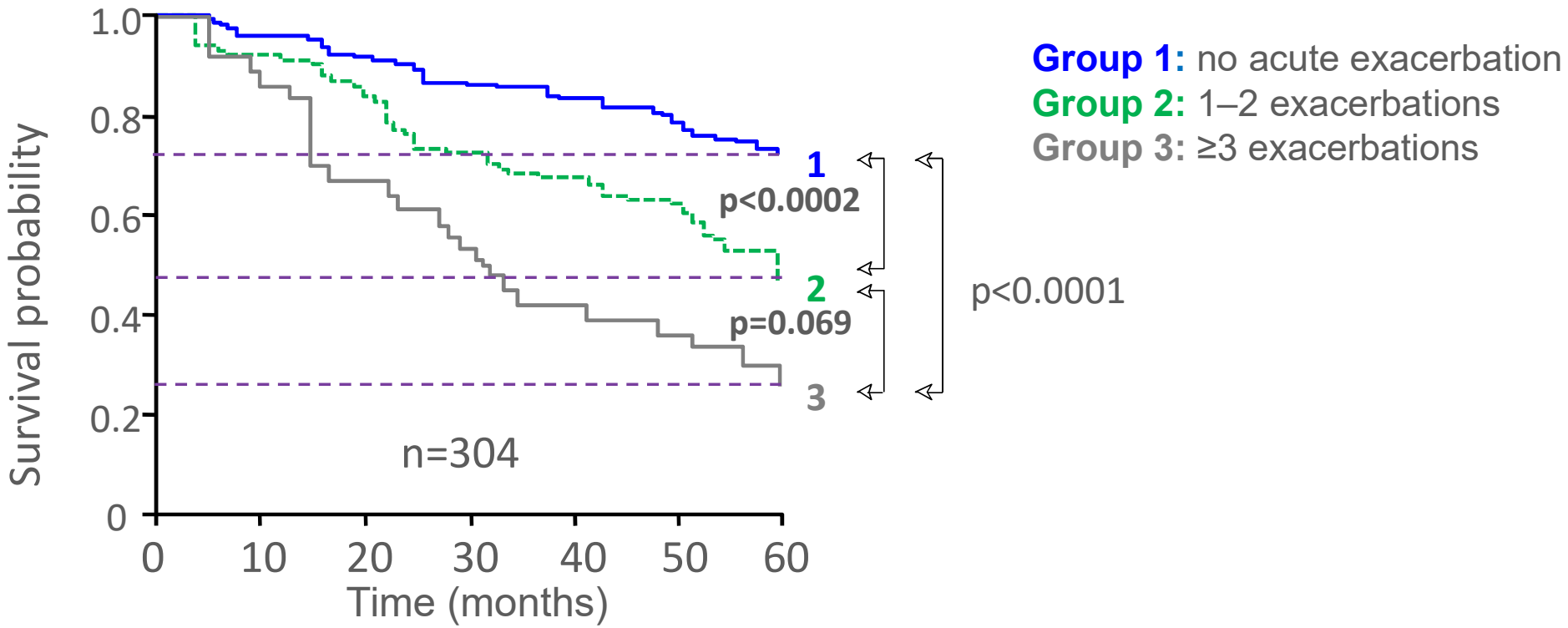
Riacutizzazioni di BPCO

- Le riacutizzazioni BPCO sono definite come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori che esita in aggiunta di terapia.

- Classificazione:
  - **Lieve** (trattato solo con broncodilatatori a breve durata d'azione)
  - **Moderato** (trattato con broncodilatatori a breve durata d'azione più antibiotici e/o corticosteroidi per os) o
  - **Grave** (il paziente richiede ospedalizzazione o si reca in pronto soccorso). Riacutizzazioni gravi possono essere anche associate ad insufficienza respiratoria.

Patients with frequent exacerbations have the highest mortality rate

- Patients with the greatest mortality risk were those with three or more acute COPD exacerbations (HR 4.13, 95% CI 1.80 to 9.41)



CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio.

Soler-Cataluña JJ, et al. Thorax 2005;60:925–31.

Exacerbations are associated with mortality in COPD

- 50% of COPD patients died within 4 years of their first hospital admission for a severe exacerbation
- With each severe exacerbation, the risk of a subsequent severe exacerbation increased

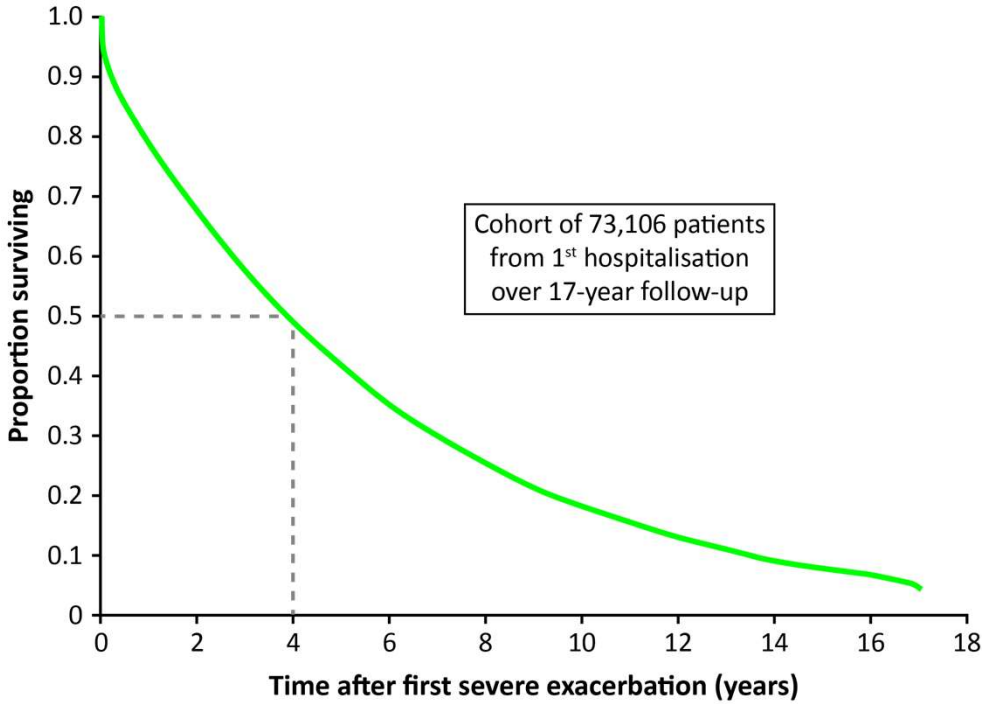


Figure adapted from Suissa S, et al. Thorax 2012;67:957–63

COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Suissa S, et al. Thorax 2012;67:957–63.

OPEN ACCESS Freely available online PLOS | ONE

The Effect of Cold Temperature on Increased Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Study

Ching-Min Tseng[1], Yung-Tai Chen[2,3], Shuo-Ming Ou[3], Yi-Han Hsiao[1], Szu-Yuan Li[3,4], Shuu-Jiun Wang[5,8], Albert C. Yang[6,8], Tzeng-Ji Chen[7,8], Diahn-Warng Perng[1,8]*

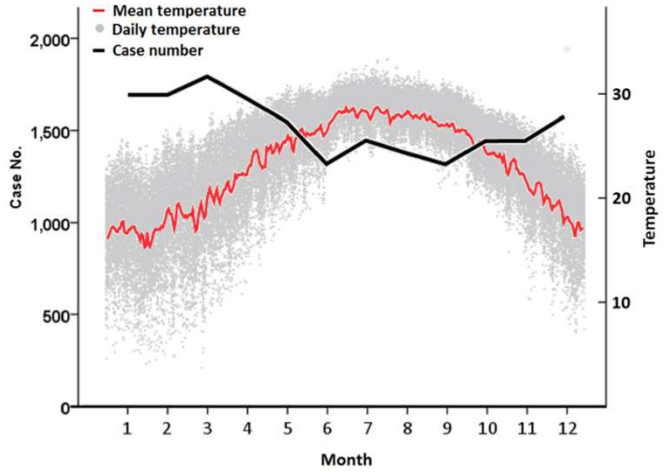


Figure 1. Monthly cases of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and air temperature in Taiwan.
doi:10.1371/journal.pone.0057066.g001

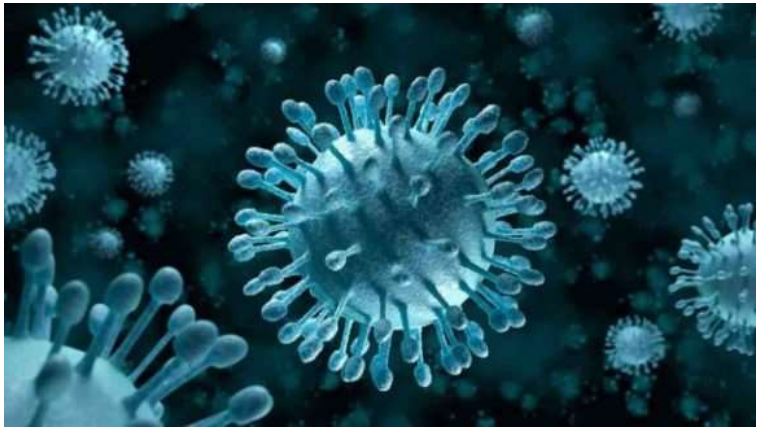
Le possibili spiegazioni che motivano le esacerbazioni di BPCO durante la stagione invernale includono:

infezioni virali

riduzione dell'attività fisica

effetto broncocostrittivo secondario all'inalazione di aria fredda

L'esposizione alla basse temperature riduce la risposta immunitaria ai microrganismi patogeni e la clearance mucociliare. Fattori che favoriscono lo sviluppo di infezioni delle vie aeree inferiori.

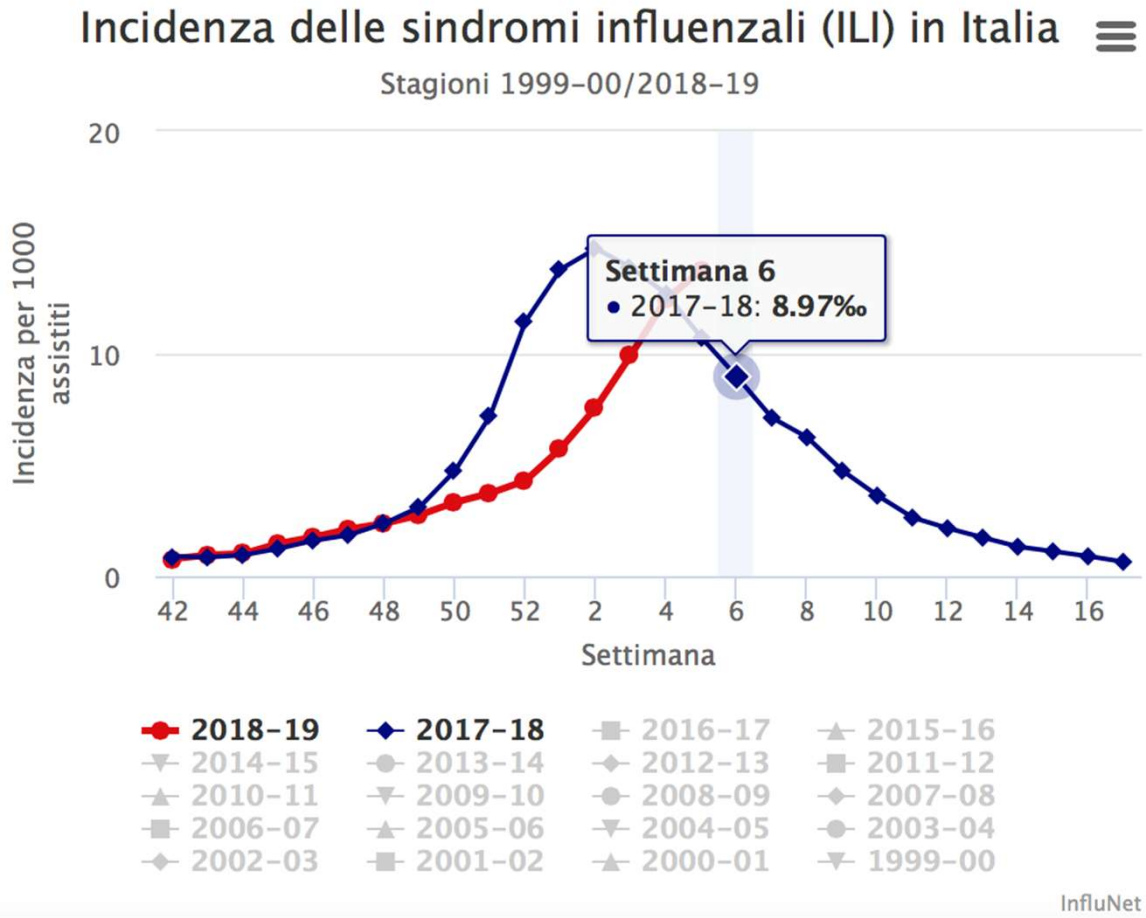


L’INFLUENZA *è una malattia respiratoria acuta causata dal virus dell'influenza che si verifica in tutto il mondo in forma epidemica, soprattutto durante la stagione invernale*.

EPIDEMIOLOGIA dell'influenza

- ✓ Colpisce ogni anno l'8% (*range*: 4-12%) della popolazione italiana.
- ✓ Picco di incidenza tra Gennaio e Febbraio.
- ✓ Causa una notevole morbilità e mortalità annuale . I dati epidemiologici parlano di circa tre – cinque milioni di casi di malattia severa, e circa 250000-500000 morti globali correlati.

Incidenza della sindrome influenzale per stagione influenzale



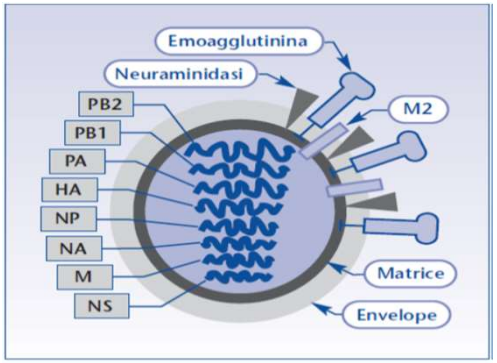
EZIOLOGIA

Malattia respiratoria di origine virale: Virus RNA a filamento singolo (genere Orthomyxovirus della famiglia Orthomyxoviridae)

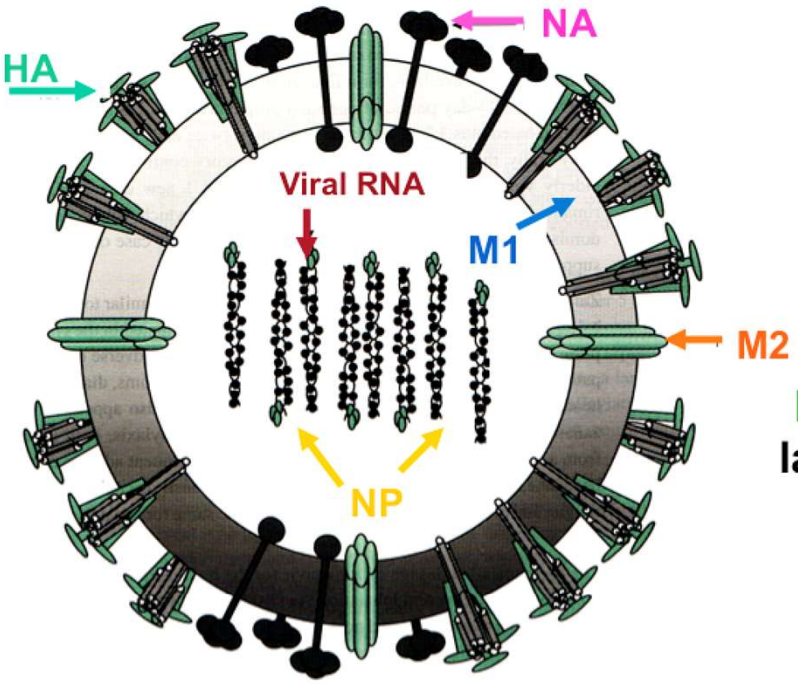
La superficie è rivestita da un involucro ove sono presenti due tipi di glicoproteine:

-**l'emoagglutinina (H):** proteina che permette al virus di aderire ed avere accesso all'interno delle cellule dell'ospite, dove poi si moltiplica;

-**neuraminidasi (N):** favorisce l'adesione e permette ai virioni formatisi all'interno di essere liberati all'esterno della cellula e di propagare l'infezione



MIXOVIRUS – INFLUENZA VIRUS



Il virione dell'influenza contiene:
8 segmenti RNA
che codificano per 10 proteine

I **segmenti RNA** complessati con **Nucleoproteine (NP)** e con una **RNA-polimerasi**
RNA-dipendente trimerica costituiscono **la ribonucleoproteina core**, circondata da **uno strato di**
proteina matrice (M1)

Emoagglutinina (HA) **Neuraminidasi** (NA) **M2** *(solo influenza tipo A)*

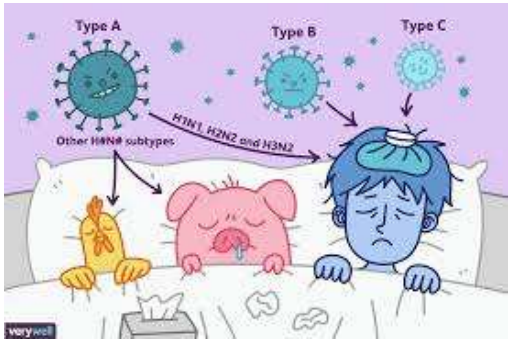
Sono tre proteine integrali immerse nel **guscio involucro (envelope) virale** derivato dalla membrana plasmatica delle cellule infette.

TIPI DI VIRUS INFLUENZALE

-Virus A: fino a 144 combinazioni , da H1N1 a H16N9, ed è essenzialmente un virus aviario, che si adatta occasionalmente all'uomo e può causare l'insorgere delle pandemie

-Virus B: infetta solo l'uomo, solitamente minore gravità

-Virus C: infetta solo l'uomo, è geneticamente stabile e poco patogeno (affezione simile al raffreddore comune)



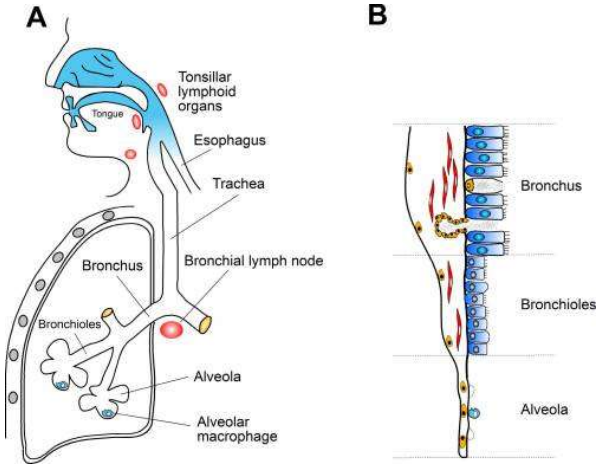
TRASMISSIONE: Via aerea, esposizione a goccioline infette.

- diretta (tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata)
- indiretta (dispersione delle goccioline e secrezioni su oggetti e superfici).

PERIODO INCUBAZIONE: Uno – quattro giorni

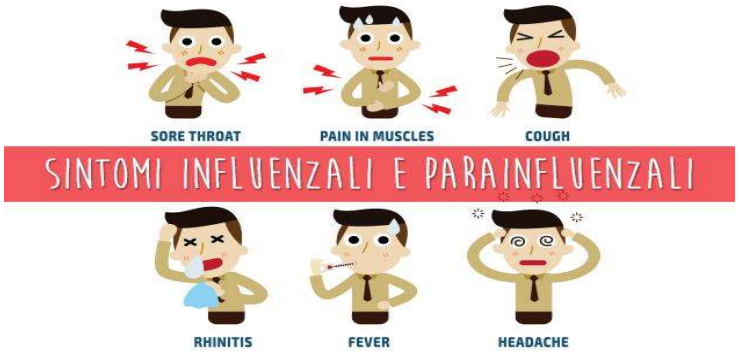
PERIODO INFETTIVO: Adulti → 6 giorni

Bambini → 10 giorni



LA SINDROME INFLUENZALE

Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti <u>sintomi generali</u>:



- febbre o febbricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti <u>sintomi respiratori</u>:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

NELLA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI L'INFLUENZA È UNA MALATTIA NON COMPLICATA CHE SI RISOLVE DOPO 3-7 GIORNI ANCHE SE LA TOSSE ED IL MALESSERE POSSONO PERSISTERE PIÙ A LUNGO.

FATTORI DI RISCHIO PER INFLUENZA COMPLICATA

I. Donne gravide (incluso il periodo post parto)
II. Infezione da HIV
III. Tubercolosi
IV. Pazienti di qualsiasi età con malattie croniche, tra cui:
- Patologie polmonari (es. Asma, BPCO)
- Immunosoppressione (es. terapia immunosoppressiva, malignità)
- Patologia cardiaca (es scompenso cardiaco), ad eccezione dell'ipertensione
- Sindrome metabolica (es Diabete)
- Patologia renale
- Patologia epatica
- Determinate condizioni neurologiche
- Emoglobinopatie (es anemia a cellule falciformi)

V. Pazienti con età > 65 anni
VI. Pazienti < 18 anni in terapia cronica con aspirina
VII. Obesità (Indice massa corporea > 40)
VIII. Bambini < 2 anni

COMPLICANZE DELL'INFLUENZA

POLMONARI (le più frequenti)

- Polmonite influenzale primaria

- Polmonite batterica secondaria

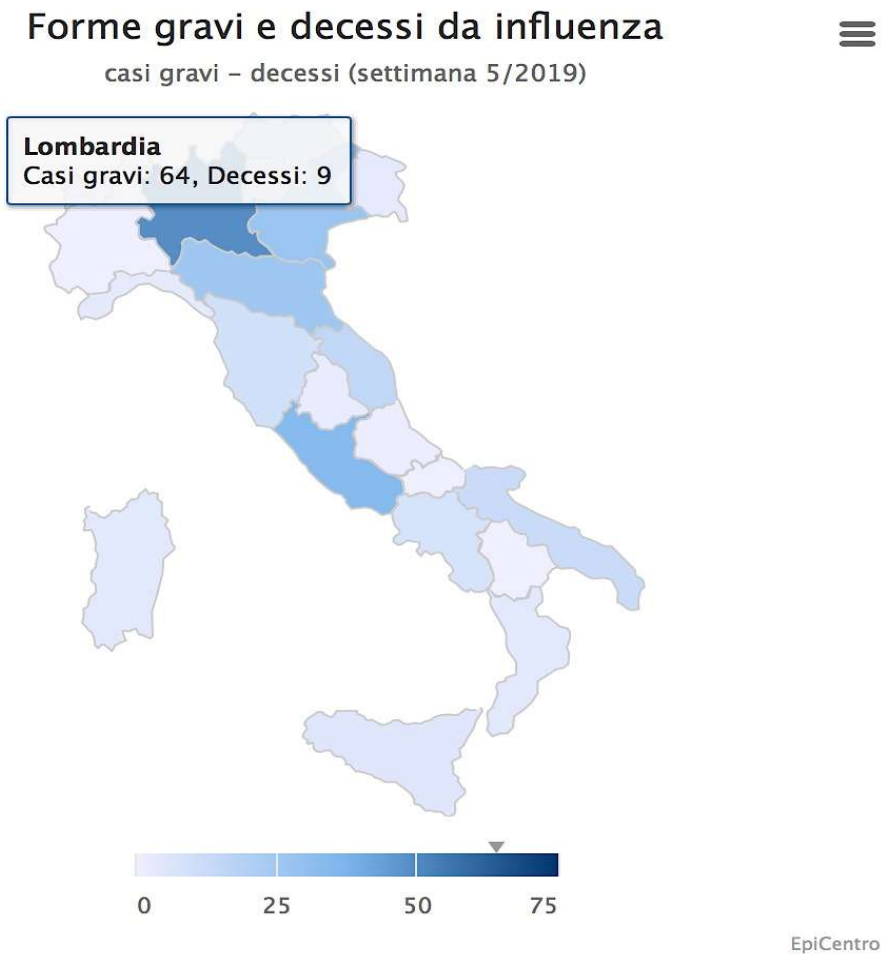
Strep. Pneumoniae, St. Aureus, Haemophilus influenzae

Meno frequentemente micotiche (aspergillosi)

- Polmonite virale e batterica mista

- Polmonite virale focale (localizzata)

Distribuzione dei casi gravi e dei decessi da influenza confermata



Complicanze dell'Influenza

NEUROLOGICHE:
encefalite, mielite, meningite, S Guillain-Barrè

MIOSITE E RABDOMIOLISI

CARDIACHE:
- Aritmie.
- Cardiopatia ischemia
- Pericardite e miocardite

Trattamento antibiotico

Gruppo di pazienti	Racommandazioni
Sindrome influenzale non complicata da polmonite:	
Benessere previo	Non necessitano di terapia antibiotica
Benessere previo ma che ha sviluppato un significativo peggioramento dei sintomi (febbre recidiva o peggioramento della dispnea)	Considerare terapia antibiotica
Pazienti BPCO e/o con altre comorbilità	Fortemente consigliato l'uso d'antibiotici
Sindrome influenzale complicata da polmonite:	Consigliata la terapia antibiotica

LA PREVENZIONE

Misure di igiene e protezione individuale

2. La Vaccinazione

L'OMS e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 si pongono tra gli obiettivi di copertura nei gruppi target (età > 65aa e patologie croniche) , di vaccinare:

- il 75% come obiettivo minimo perseguibile
-il 95% come obiettivo ottimale.

Elenco delle principali categorie di soggetti per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata

-Soggetti di età pari o **superiore a 65 anni**

- Bambini > 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età **con patologie croniche**

- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con **acido acetilsalicilico**, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale

- **Donne gravide** che all'inizio della stagione epidemica si trovino **nel 2° e 3° trimestre**.

- Individui di qualunque età **ricoverati presso strutture per lungodegenti**.

- **Medici e personale sanitario** di assistenza.

- Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.

- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori (**forze di polizia, vigili fuoco**..)

Controindicazioni alla somministrazione del vaccino antinfluenzale

Il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a:

- **Lattanti** al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in tali fasce d'età)
- Soggetti che abbiano manifestato **reazioni di tipo anafilattico** ad una precedente vaccinazione o ad uno dei componenti del vaccino
- Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta
- Un'anamnesi positiva per sindrome di **Guillain-Barrè** insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale costituisce controindicazione alla vaccinazione

False controindicazioni

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche
- Allattamento
- Infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite
- La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

Le tre classi di farmaci utilizzati più comunemente durante le riacutizzazioni di BPCO sono:

- **Broncodilatatori**
  - Nonostante l'assenza di studi clinici controllati randomizzati di alta qualità, viene raccomandato di utilizzare i beta$_2$-agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata, come terapia broncodilatativa iniziale per le riacutizzazioni di BPCO.
- **Glucocorticoidi**
  - I dati derivati dagli studi indicano che i glucocorticoidi sistemici riducono il tempo di recupero e migliorano la funzionalità polmonare (VEMS) nelle riacutizzazioni di BPCO. Inoltre, migliorano l'ossigenazione, riducono il rischio di ricadute, di fallimento terapeutico e la durata dell'ospedalizzazione.
- **Antibiotici**

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

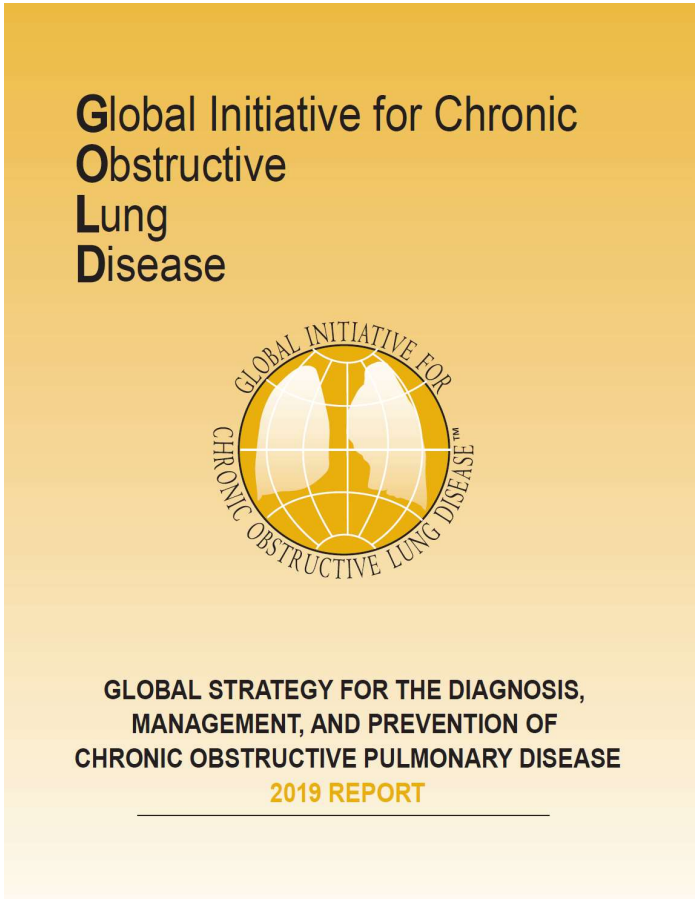
▶ POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

- Sintomi severi, come il peggioramento acuto della dispnea a riposo, elevata frequenza respiratoria, diminuzione della saturazione di ossigeno, confusione mentale, sopore.
- Insufficienza respiratoria acuta.
- Comparsa di segni fisici di nuovo riscontro (es. cianosi, edema periferico).
- Assenza di risposta al trattamento medico iniziale.
- Presenza di comorbidità severe (es. insufficienza cardiaca, aritmie di nuova insorgenza).
- Carente supporto domiciliare.

**Devono essere considerate le risorse locali.*

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD 2019: CAPITOLI



1. Definizione e concetti generali
2. Diagnosi e valutazione di gravità
3. Evidenze a supporto della prevenzione e della terapia di mantenimento
4. Trattamento della BPCO stabile
5. Gestione delle riacutizzazioni
6. BPCO e comorbidità

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO E COMORBIDITA'

- La BPCO spesso coesiste con altre patologie (comorbidità) che possono avere un impatto significativo sul decorso della malattia.
- In generale, la presenza di comorbidità non dovrebbe alterare il trattamento della BPCO e le comorbidità dovrebbero essere trattate secondo gli standard di cura, indipendentemente dalla presenza di BPCO.
- Il tumore del polmone è frequente nei pazienti con BPCO ed è la principale causa di morte.
- Le malattie cardiovascolari sono comuni ed importanti comorbidità nella BPCO.

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO E COMORBIDITÀ

Alcune comorbidità comuni che si verificano nei pazienti con BPCO con malattia stabile includono :

- Patologie cardiovascolari (CVD)
- Insufficienza cardiaca
- Cardiopatia ischemica (IHD)
- Aritmie
- Vasculopatia periferica (PAD)
- Ipertensione
- Osteoporosi
- Sindrome ansioso-depressiva
- BPCO e tumore polmonare
- Sindrome metabolica e diabete
- Reflusso gastroesofageo (GERD)
- Bronchiectasie
- Apnee ostruttive del sonno

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO E COMORBIDITA'

- L'osteoporosi e la sindrome ansioso-depressiva sono comorbidità frequenti e importanti nella BPCO, spesso sotto-diagnosticate, e sono associate con uno scarso stato di salute e una peggior prognosi.

- Il reflusso gastroesofageo (RGE) è associato con un maggior rischio di riacutizzazioni e con un peggior stato di salute.

- *Quando la BPCO fa parte di un piano di cura di multimorbidità, l'attenzione dovrebbe essere diretta a garantire un trattamento semplice e una minimizzazione della politerapia farmacologica.*

© 2019 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO e malattie cardiovascolari (CVD)

- **prevalenza CVD in BPCO:**
  L'ipertensione arteriosa è la più frequente comorbidità nei Pazienti con BPCO e la contemporanea presenza delle due patologie può interessare il **2.5%** della popolazione adulta.

  Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. - European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2016;17:62.

- **prevalenza CVD (IHD e PAD) maggiore in:**
  - BMI elevato
  - BPCO fenotipo bronchite con PVA e stadio moderato

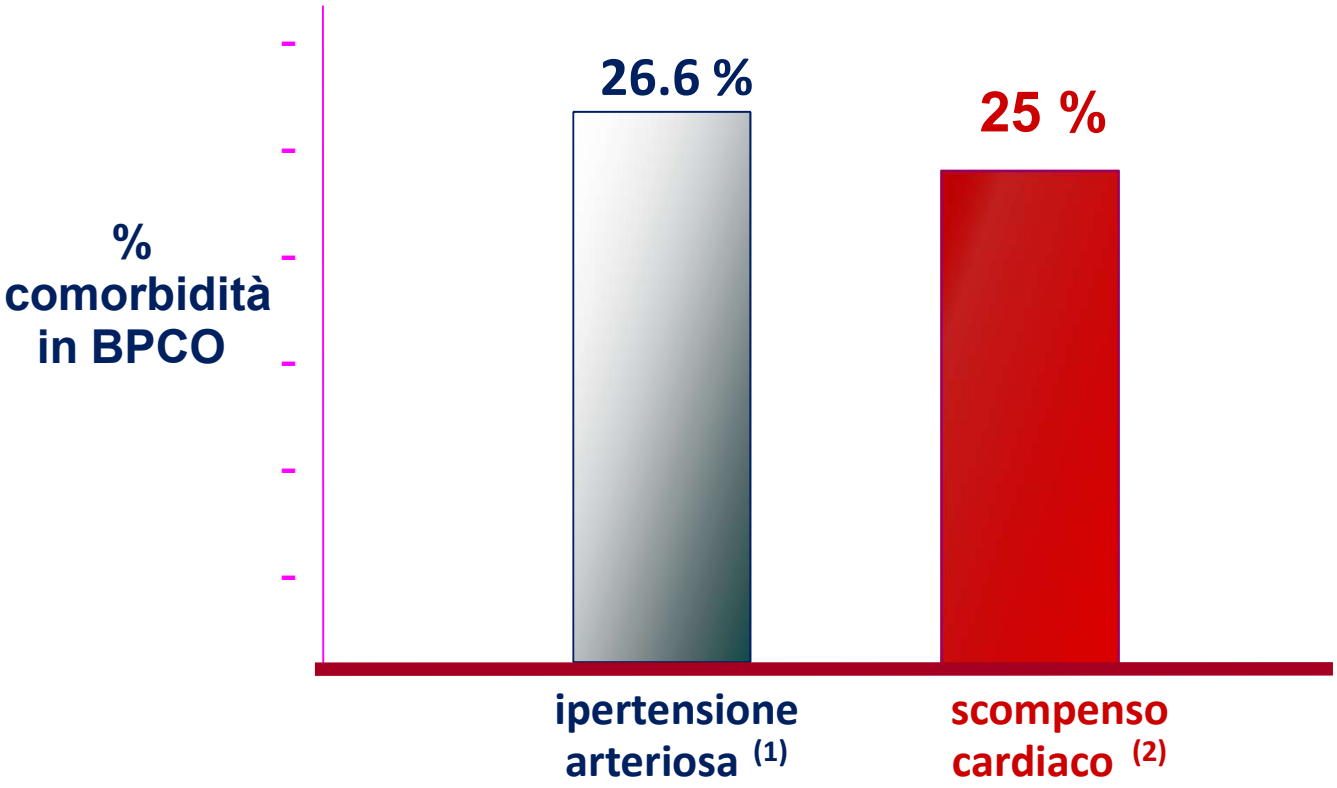
  Camiciottoli G, Pistolesi M. et Al. International Journal of COPD 2016: 11 2229-2236

- **prevalenza BPCO in CVD:**
  - HF: 13-39%
  - AF: 20%
  - IHD: 33%

NB: il 70% dei Pazienti con ostruzione delle VV AA
non aveva mai fatto la spirometria o
non aveva mai avuto una diagnosi di BPCO

I link che correlano BPCO e malattie cardiovascolari (CVD) sono complessi, multifattoriali e non completamente chiariti:.

> 1 Paziente con BPCO su 4 ha CVD



[1] Medibase 1992/1993
[2] NHANES – 3 Database 1988/1994

BPCO riacutizzata: interazioni cardiopolmonari

POLMONE → **CUORE**

- **iperinflazione**
- **aumento PeePi**

→

- aumento R vascolari polm
- aumento postcarico VD
- ipertrofia VD
- shift SIV
- ridotta compliance diast VD
- ridotto ritorno venoso VV

- **aumento pressione negativa pleurica**

→

- riduzione P atrio dx
- aumento ritorno venoso VD
- aumento P transmurale VS

- **ipossiemia**
- **ipercapnia**

→

- vasocostrizione polmonare
- aumento postcarico VD

SC: effetti sulla funzione polmonare

CUORE → **POLMONE**

- **aumento CWP** →
  - rimodellamento letto vascolare
  - ispessimento membrana A-c

  → **riduzione DLCO**

- **congestione polmonare** →
  - aumento distanza fra gas alveolari ed eritrociti
  - edema peribronchiolare
  - ridotta compliance polmonare
  - fibrosi interstiziale

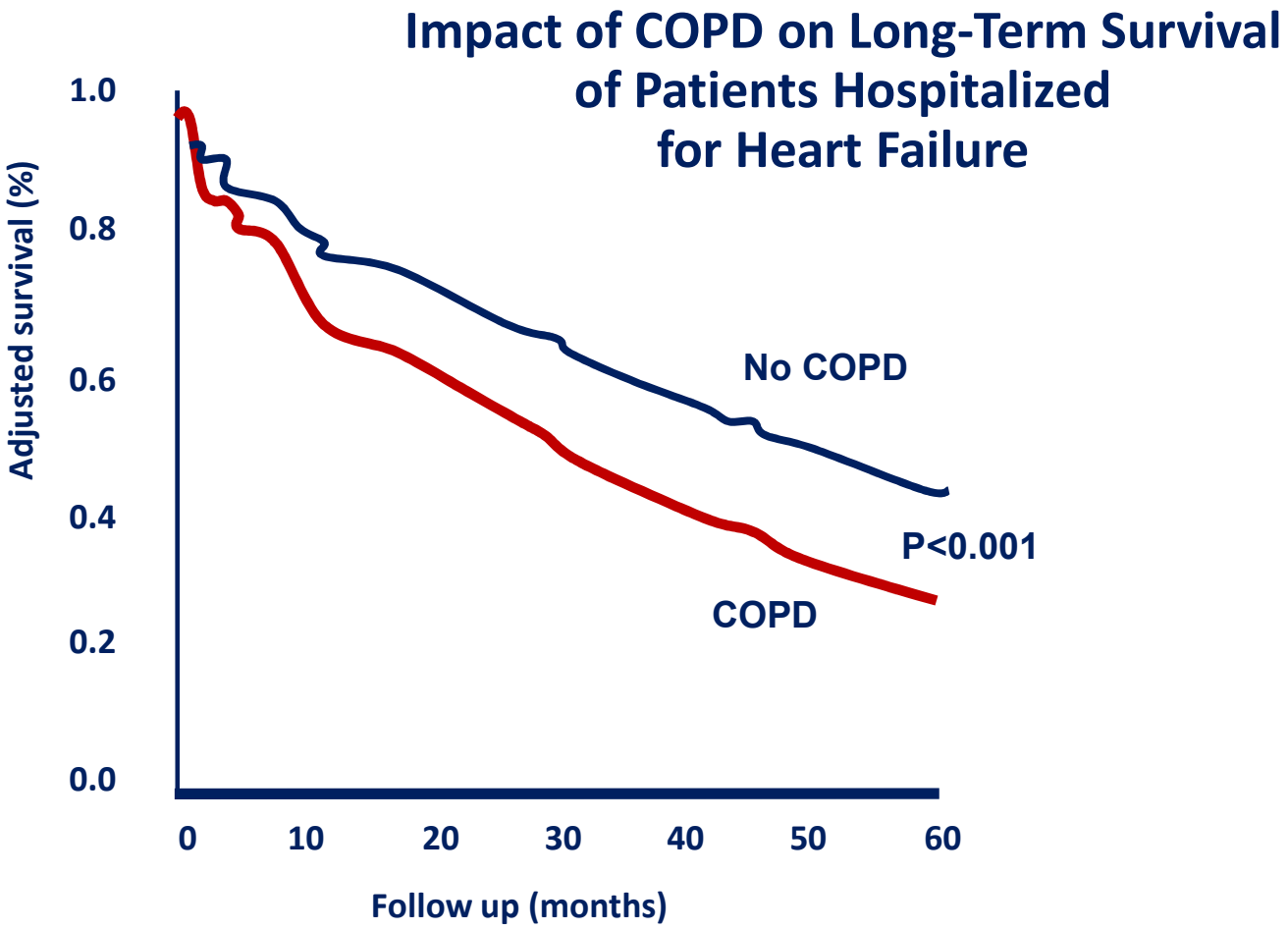
  → **ostruzione**

  → **restrizione**

- **riduzione della gettata cardiaca** →
  - riduzione flusso ematico ai muscoli respiratori
  - ridotta perfusione polmonare. con aumento spazio morto

  → **restrizione**

BPCO: impatto sulla prognosi nello SC



Rusinaru D, et al. Am J Cardiol 2008;101:353–358)

BPCO come fattore di rischio cardiovascolare

- la riduzione di FEV_1 e IT è fattore di rischio indipendente di mortalità come l'ipercolesterolemia
- maggior incidenza di F.A. e di aritmie ventricolari
  (il livello di ostruzione é predittore di mortalità > classe Lown)
- l'incidenza di CAD correla con il decremento FEV_1

il FEV_1 è potente predittore di mortalità per tutte le cause

Studio TORCH: 27% mortalità BPCO per malattie cardiovascolari

Hole DJ. BMJ 1996;313:711-5

BPCO e malattia coronarica

La riduzione del FEV1 aumenta del 30% il rischio di un evento coronarico

la riduzione del FEV1 del 10% si associa con:

- l'aumento del 28% della mortalità cardiovascolare
- l'aumento del 20% di eventi coronarici non fatali

Il link fra BPCO e malattia coronarica è indipendente da ogni altro fattore di rischio coronarico (fumo, colesterolo, ipertensione, BMI)

Cavailles A, Eur Respir Rev, 2013

BPCO, ipertensione e RAS

BPCO
ipossiemia – eritrocitosi

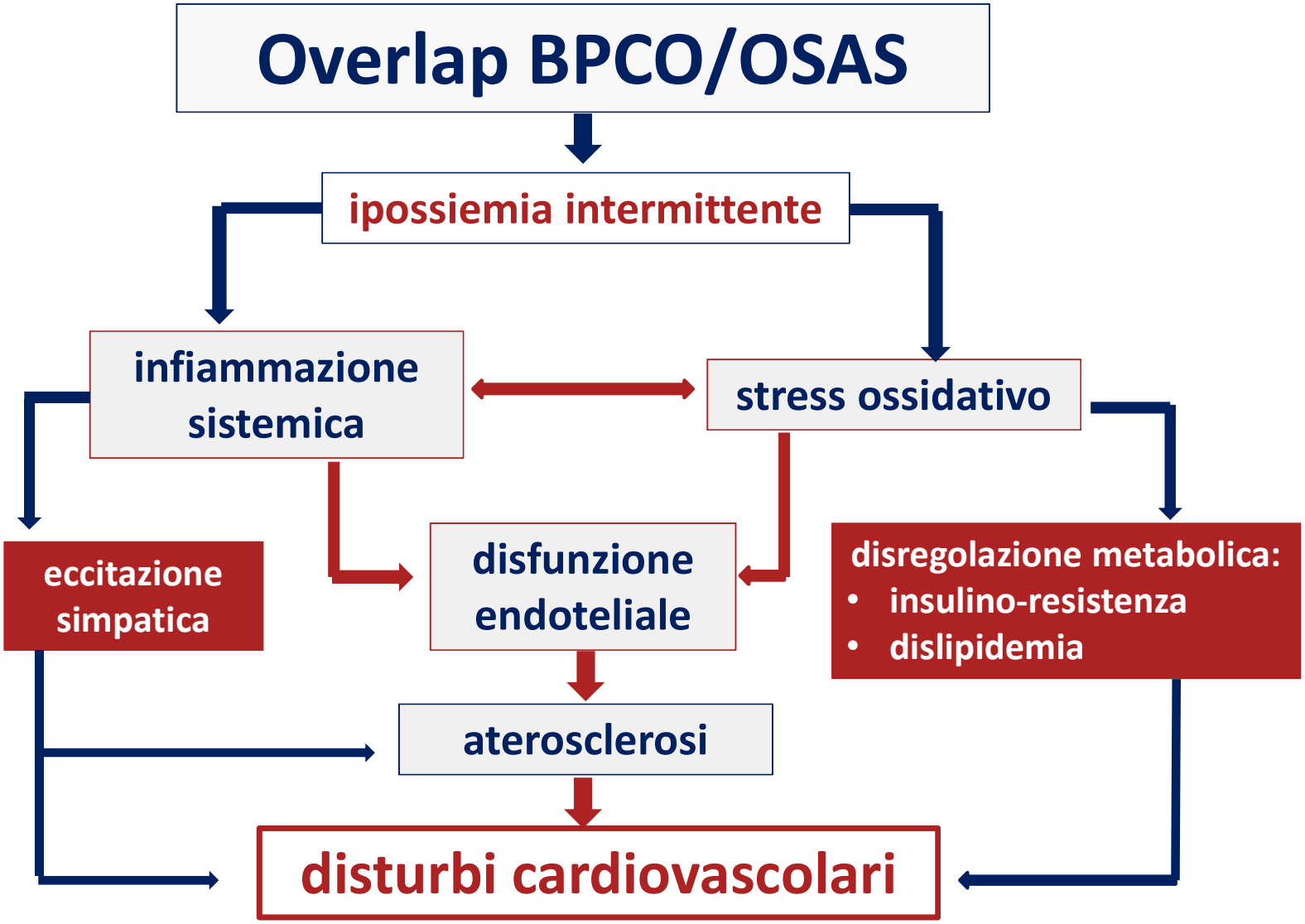
ipertensione arteriosa

attivazione del sistema renina-angiotensina (RAS)
con incremento dell'angiotensina II

vasocostrizione
attività pro-infiammatoria e protrombotica

specie reattive dell'ossigeno (ROS)
iperespressione ICAM, VCAM, MCP-1, metalloproteinasi
e citochine proinfiammatorie (TNF-α, IL-1, IL-6)

Colombo F.: It J of Med vol 5 suppl 1 marzo 2011



da W.T. McNicholas e R. Lee: «Apnea ostruttiva del sonno e BPCO» Eur Respir Monogr 2013; 59: 135-143

BPCO/OSAS ed ipertensione arteriosa

Circa il 30% dei pazienti con ipertensione arteriosa sistemica presenta apnee ostruttive notturne, mentre il 50% dei pazienti con OSAS è affetto da ipertensione arteriosa sistemica.

Dart RA et Al: Chest 2003; 123: 244-60.
Baldwin DR et al. Respirology 1998; 3: 253-60.
Somers V, Fletcher E. In: Pack A, ed. Sleep apnea NY: Marcel Dekker, 2002: 353-76.

- **l'OSAS prevale nei Pazienti con ipertensione arteriosa a pattern "non-dipping"** ***con ruolo prognostico negativo***

Portaluppi F et al. J Hypertens 1997; 15: 1227-33.
Verdecchia P et al. Circulation 1990; 81: 528-36.
Leung RS, Bradley TD. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2147-65.
Hoffstein V, Mateika J. Chest 1992; 101: 379-84.

l'AHI-REM potrebbe essere considerato marker di rischio CV

soprattutto nelle donne (prevalenza di apnee limitate al sonno REM)

↓

ipertensione «resistente»

nei Pazienti OSAS che usano la CPAP solo nelle prime ore della notte

Mokhlesi B. et Al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort
Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1158–67.

Clinical Commentary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes

The Future of COPD

MeiLan K. Han[1], Alvar Agusti[3], Peter M. Calverley[4], Bartolome R. Celli[5], Gerard Criner[6], Jeffrey L. Curtis[1,7],

"COPD is a complex syndrome with numerous pulmonary and extrapulmonary components. Importantly, **significant heterogeneity exists with respect to clinical presentation, physiology, imaging, response to therapy, decline in lung function, and survival**. As a result, there is consensus that FEV1 by itself does not adequately describe the complexity of the disease and that FEV1 cannot be used in isolation for the optimal diagnosis, assessment, and management of the disease".

Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR,et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598-604

Fenotipi di BPCO

Definizione

Una singola o una combinazione di caratteristiche di patologia che definiscono differenze tra individui con BPCO, correlate ad aspetti clinici come sintomi, riacutizzazioni, risposta a terapia, rapidità di progressione di patologia e mortalità.

Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR,et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598-604

Clinical Commentary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes

The Future of COPD

MeiLan K. Han[1], Alvar Agusti[3], Peter M. Calverley[4], Bartolome R. Celli[5], Gerard Criner[6], Jeffrey L. Curtis[1,7],

POTENZIALI FENOTIPI basati su:

- Manifestazioni sintomatologiche
- Manifestazioni funzionali e fisiopatologiche
- Caratteristiche radiologiche
- Riacutizzazioni
- Infiammazione sistemica
- Comorbidità

Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR,et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598-604

La variabilità dei pazienti BPCO

La malattia è assai eterogenea e comprende *almeno* tre diversi fenotipi:

- Frequenti esacerbatori
- Iperinsuflazione-enfisema
- Overlap BPCO-asma

→ **Variabilità di risposta alla terapia**

Some patients with COPD have increased eosinophils and share characteristics with asthmatics, including increased reversibility and response to corticosteroids

"The term COPD phenotype is reserved for the **different clinical types that have therapeutic impact** and are identified in COPD patients".

Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ..Arch Bronconeumol. 2012;48:86---98.26.

ORIGINAL ARTICLE
COPD

Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography

Deepak R. Subramanian[1,2,23], Sumit Gupta[3,4,23], Dorothe Burggraf[5],

"quantitative computed tomography (QCT) indices **QCT indices** of emphysema and airway disease can delineate within a population of patients with COPD, phenotypic groups that have typical clinical features known to be associated with **emphysema-dominant** and **airway-dominant disease**".

Eur Respir J 2016; 48: 10–13.

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

The respiratory physiome: Clustering based on a comprehensive lung function assessment in patients with COPD

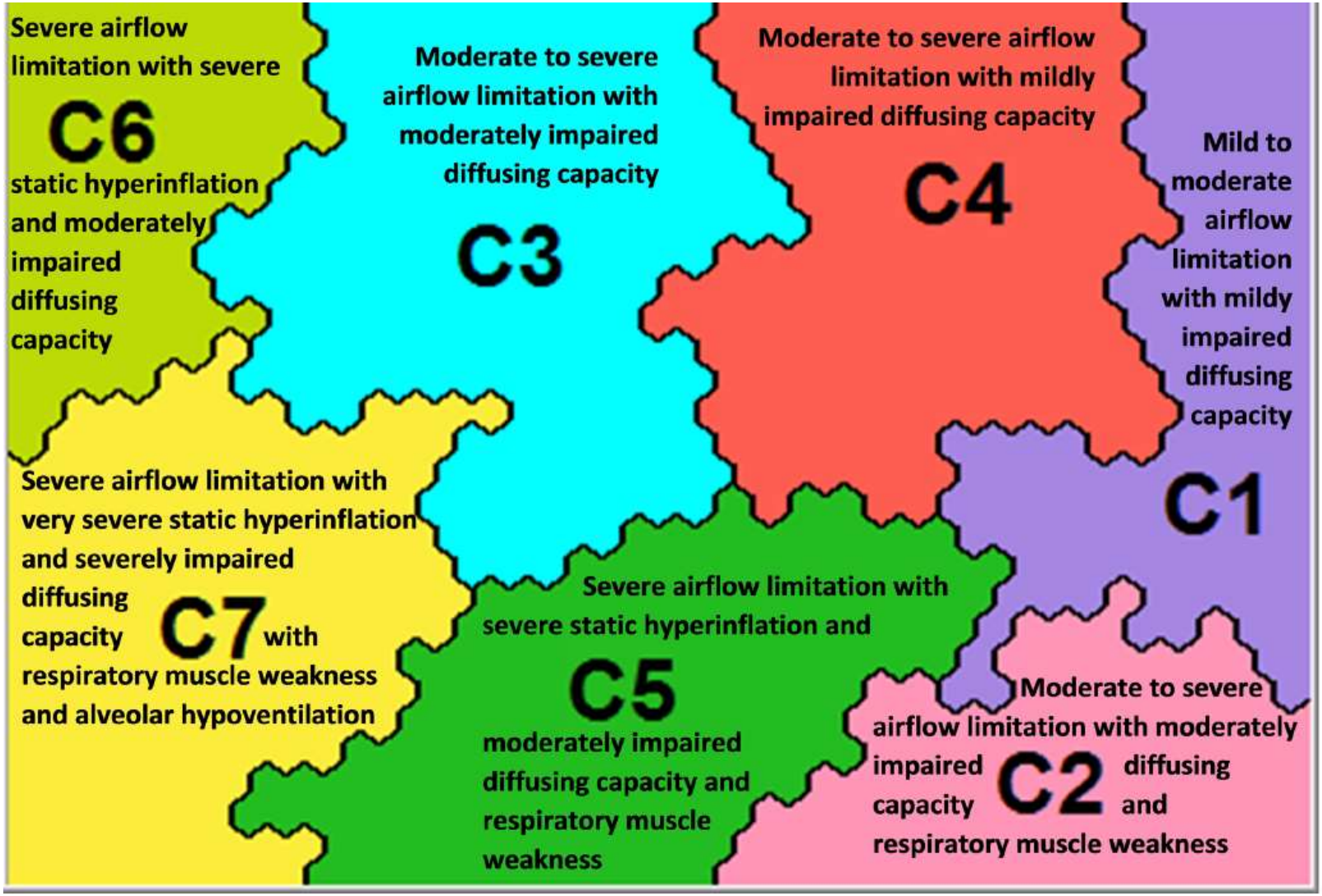
Ingrid M. L. Augustin[1]*, Martijn A. Spruit[1,2], Sarah Houben-Wilke[1], Frits M. E. Franssen[1], Lowie E. G. W. Vanfleteren[1], Swetlana Gaffron[3], Daisy J. A. Janssen[1], Emiel F. M. Wouters[1,2]

I risultati confermano che il FEV1 è un parametro non rappresentativo del tutto nei pazienti con BPCO. Pertanto, il FEV1 o altro singolo parametro funzionale non può essere utilizzato per definire le caratteristiche cliniche e lo stato di salute in BPCO.

Tuttavia, lo studio evidenzia il ruolo che **differenti parametri funzionali insieme** posso esprimere gli effetti di differenti meccanismi fisiopatologici in atto nel deterioramento della funzione polmonare di differenti fenotipi di BPCO (Cluster).

PLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201593 September 12, 2018

Eterogeneità della ridotta funzione polmonare in BPCO



Conclusioni

- La **BPCO** è una patologia cronica ostruttiva con caratteristiche di **popolazione eterogenea**.
- Esistono differenti **fenotipi** caratterizzati da diversi parametri funzionali, parametri clinici, radiologici e biomarkers.
- La **scelta terapeutica** deve essere adeguata per la singola persona e guidata dalle caratteristiche e dalla gravità del quadro clinico considerato nel suo insieme di sintomi, funzione respiratoria, complicanze, comorbilità e delle peculiarità individuali (fenotipo) della persona che ne è affetta.
- I **broncodilatatori** (anticolinergici e beta agonisti) sono la terapia di riferimento per tutti i pazienti con BPCO. L'utilizzo degli **ICS** è indicato in associazione per i frequenti riacutizzatori e overlap con eosinofilia.