

Asma bronchiale, BPCO e comorbilità: aspetti terapeutici

Giornate Mediche di Santa Maria Nuova 2013

25-26 Ottobre 2013

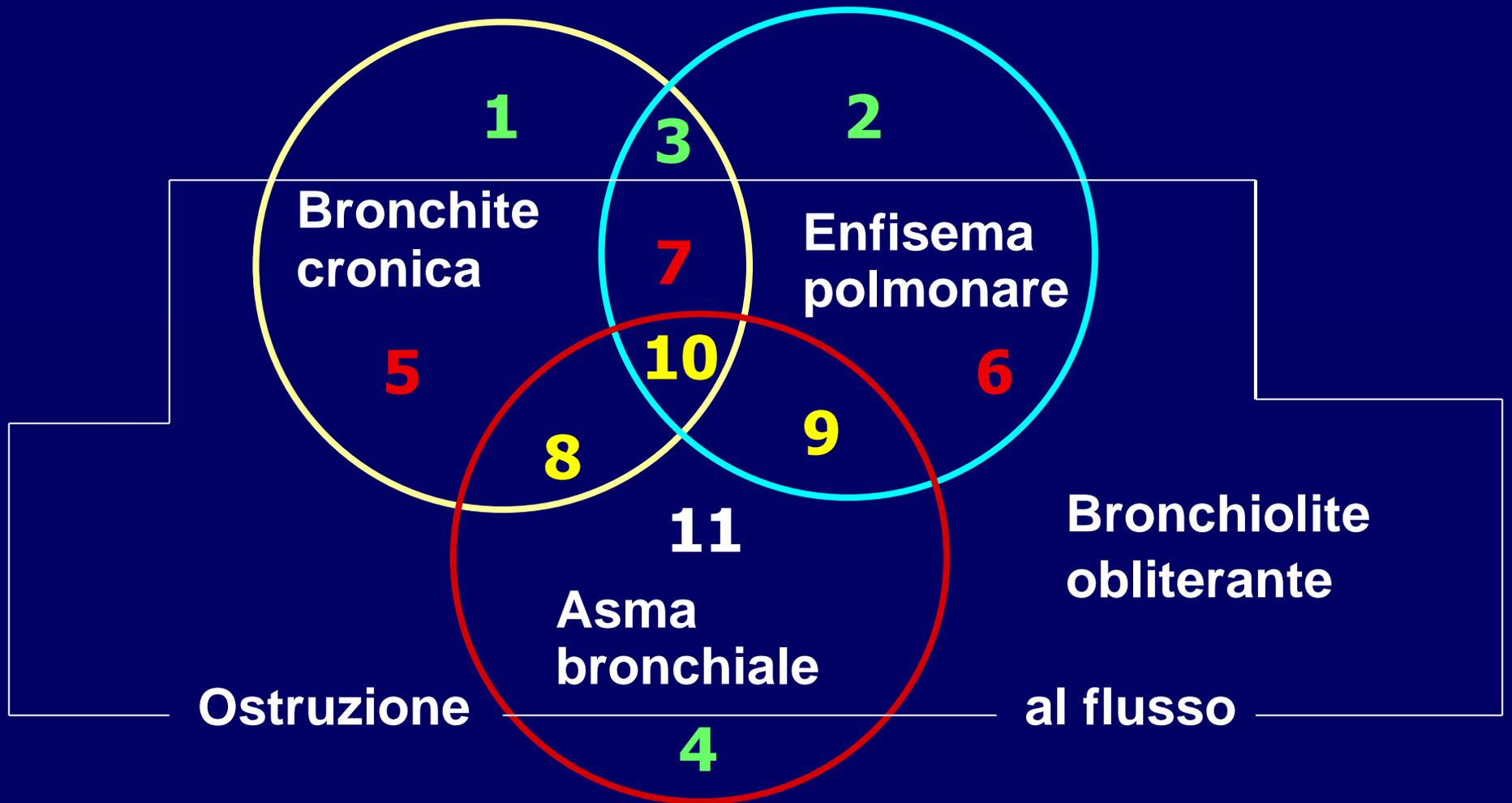
Dr. Walter Castellani

*Fisiopatologia Respiratoria
e riabilitazione respiratoria*

Ospedale P. Palagi



Lo spettro delle sindromi ostruttive



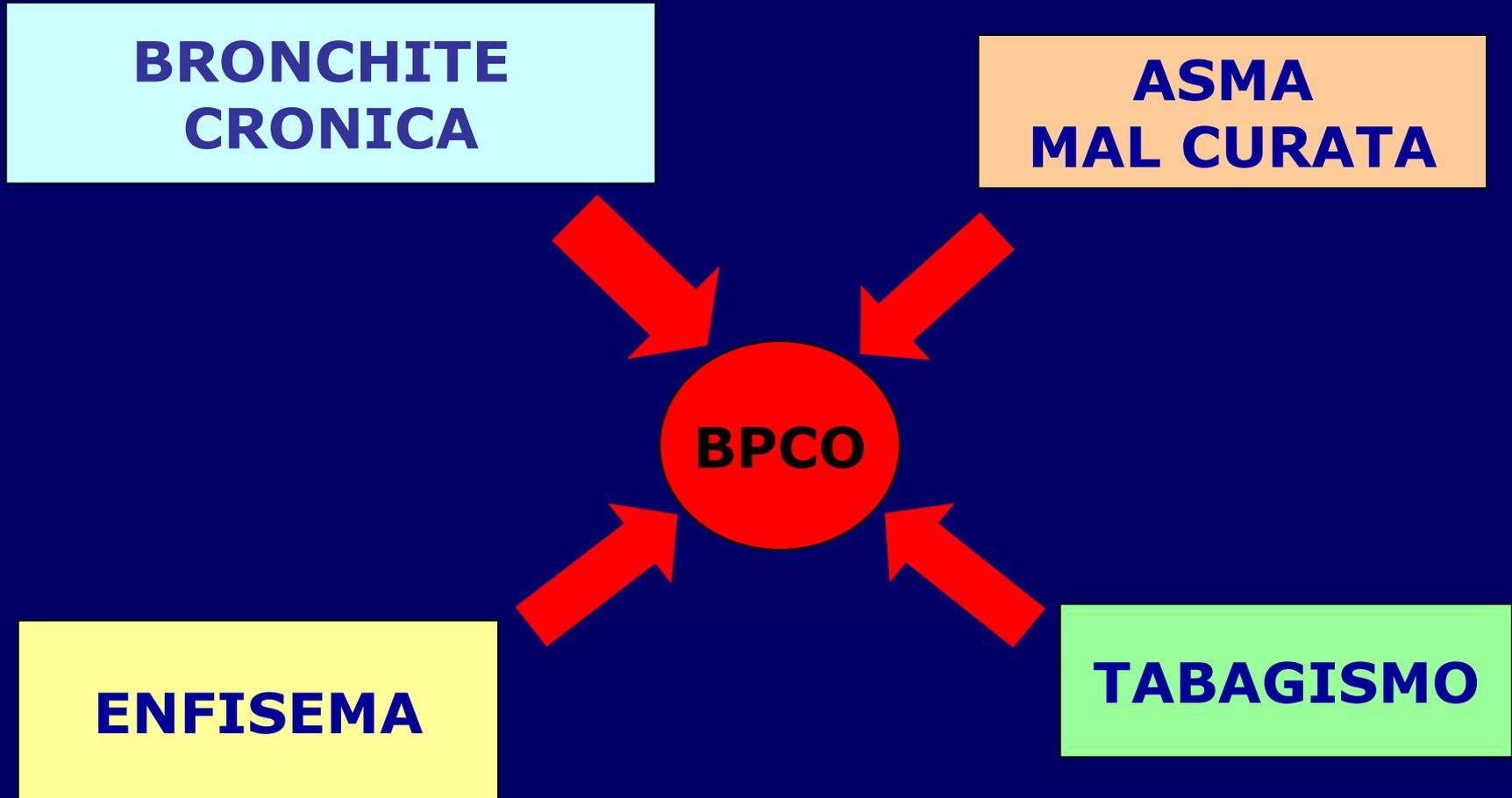
assente: 1-2-3-4

totalmente reversibile: 11

parzialmente reversibile: 8-9-10

irreversibile: 5-6-7

Malattie che evolvono in BPCO



BPCO

- ✓ Malattia cronica progressivamente disabilitante.
- ✓ Alta prevalenza, trend in aumento.
- ✓ 4° causa di morte.
- ✓ Costi elevati e in aumento, principalmente dovuti all'associazione con comorbidità.
- ✓ BPCO + SC + Diabete coprono il 49.8% della spesa farmaceutica ospedaliera.

ASMA

Allergeni,
fattori occupazionali,
agenti irritanti aspecifici

BPCO

fumo di sigaretta,
Inquinanti,
infezioni, fattori genetici

infiammazione

Mastociti, Eosinofili,
CD4⁺T linfociti,
Macrofagi +

LTD₄,
IL₄, IL₅,
Istamina,
ROS +

LTB₄,
IL₈, TNF- α ,
ROS +++

Neutrofili,
CD8⁺T linfociti,
Macrofagi +++

Tutte le vie aeree

- Sfaldamento epitelio
- Ispessimento strato reticolare MB
- Fibrosi \pm (rimodellamento)

Piccole vie aeree

- Distruzione lobuli resp.
- Fibrosi +
- Metaplasia squamosa
- No ispessimento MB

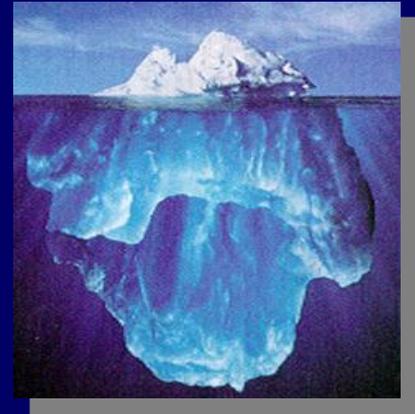
Riduzione al flusso

completamente reversibile
irreversibile se non trattata

parzialmente reversibile
o completamente **irreversibile**

BPCO sottostimata!

**3/4 dei pz. sottodiagnosticati
o con errata diagnosi**



- I medici considerano la tosse e la dispnea nei giovani adulti come "sintomi di asma"
- I pazienti tendono a minimizzare i sintomi: "tosse e catarro dipendono dal fumo"
- Nei pazienti più anziani: "è l'età"
- La dispnea compare quando ormai il $FEV_1 < 50 \%$

Studio NHANES Mannino DM, Arch Intern Med, 2000; 160:1683-1689

Petty TL et al: Respir Care Clin N Am 1998; 4:345-358

Rudolf M et al: Chest 2000; 117 (2 suppl):29S-32S

Malattia sottodiagnosticata



Confermata la regola del 50!...

Pazienti diagnosticati: 50 %

BPCO evidente dopo i 50 anni

Alla diagnosi: FEV_1 è < 50 %

Sopravvivenza a 5 anni: 50 %

BPCO: diagnosi precoce

Evidenze cliniche confermano che la “**diagnosi precoce**” può significativamente rallentare:

- la progressione della malattia
- migliorare la qualità di vita
- ridurre potenzialmente la prematura morbilità e mortalità

Casaburi R et al: Eur Resp J 2002; 19:217-224

Donohue JF et al: Chest 2002; 122:47-55

Vinchen W et al: Eur Resp J; 19:209-216

Hanania NA et al: Chest 2003; 124:834-843

BPCO: diagnosi precoce



European Respiratory
Society

SINTOMI

- Tosse
- Escreato
- Dispnea

ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO

- Tabacco
- Agenti occupazionali
- Inquinamento indoor/outdoor

SPIROMETRIA



Non solo patologia polmonare!

Infiammazione sistemica

- Stress ossidativo
- Attivazione cellule infiammatorie
- Aumento dei livelli plasmatici di citochine e di proteine di fase acuta

Alterazioni nutrizionali-peso

- Aumento spesa energetica a riposo
- Anormale composizione corporea
- Anormale metabolismo aminoacidico

Disfunzione mm. scheletrici

- Perdita di massa muscolare
- Anormale struttura/funzione
- Limitazione all'esercizio

Altri possibili effetti sistemici

- Effetti cardiovascolari
- Effetti neurologici
- Effetti osteoscheletrici

BPCO e comorbidità hanno uno stretto rapporto bidirezionale

La presenza di comorbidità influenza la storia clinica del paziente con BPCO, potendo peggiorarne la qualità di vita ed aumentandone la mortalità.

La BPCO o fattori di rischio comuni (fumo di sigaretta) condizionano l'insorgenza e l'evoluzione di molte comorbidità.

Dati di patologie in Toscana

- oltre 150.000 pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici, un quinto dei quali trattato con insulina
- circa 770.000 pazienti sono in cura con farmaci antipertensivi
- si verificano circa 11.000 infarti miocardici acuti (IMA)
- poco meno di 11.000 sono gli ictus cerebrali, che si verificano ogni anno
- I pazienti toscani con più di 65 anni affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono stimati in circa 178.000
- Gli anziani ultrasessantacinquenni affetti da scompenso cardiaco sono stimati circa 60.000



BPCO e Malattie Cardio e Cerebrovascolari

- ❑ Il rischio per MCV in relazione ad una ridotta funzione respiratoria (tutti gli stadi di BPCO) aumenta del **75%**.
- ❑ I sintomi della BPCO aumentano di per sé il rischio di eventi coronarici del **50%**.
- ❑ Prevalenza MCV e CV 20-22% in BPCO rispetto a 9% controlli (ARIC e CHS)
- ❑ Morti cardiache 28% (TORCH)
- ❑ Riaccutizzazioni BPCO associate con incremento del rischio di IMA a 5 gg (Donalson CHEST 2010)

BPCO e TEV

I pazienti con BPCO riacutizzata sono a rischio moderato di sviluppare TEV per la coesistenza di più fattori di rischio:

età avanzata , immobilizzazione, infezione bronchiale

Prevalenza EP in pazienti con COPD riacutizzata non valutata in modo rigoroso.

Studi di piccole dimensioni, retrospettivi e non controllati 0 - 29%

COPD stabile in O₂ terapia a lungo termine EP causa 10% dei decessi ^{1, 2, 3}

Poche indicazioni sulla prevalenza TVP in COPD riacutizzata 10,7% con US , 86% asintomatiche ⁴

1)Fraisie F Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1109

2)Mispelaere D Rev Mal Respir 2002; 19: 15

3)Ambrosetti M Thromb Res 2003; 112: 203

4)Schonhofer e Kohler Respiration 1998; 65: 173

BPCO e osteoporosi

Sottodiagnosticata, rappresenta **la più frequente comorbidità** della BPCO.

Associata con precario stato di salute, e cattiva prognosi.

Fenotipo enfisematoso

Basso BMI e massa magra

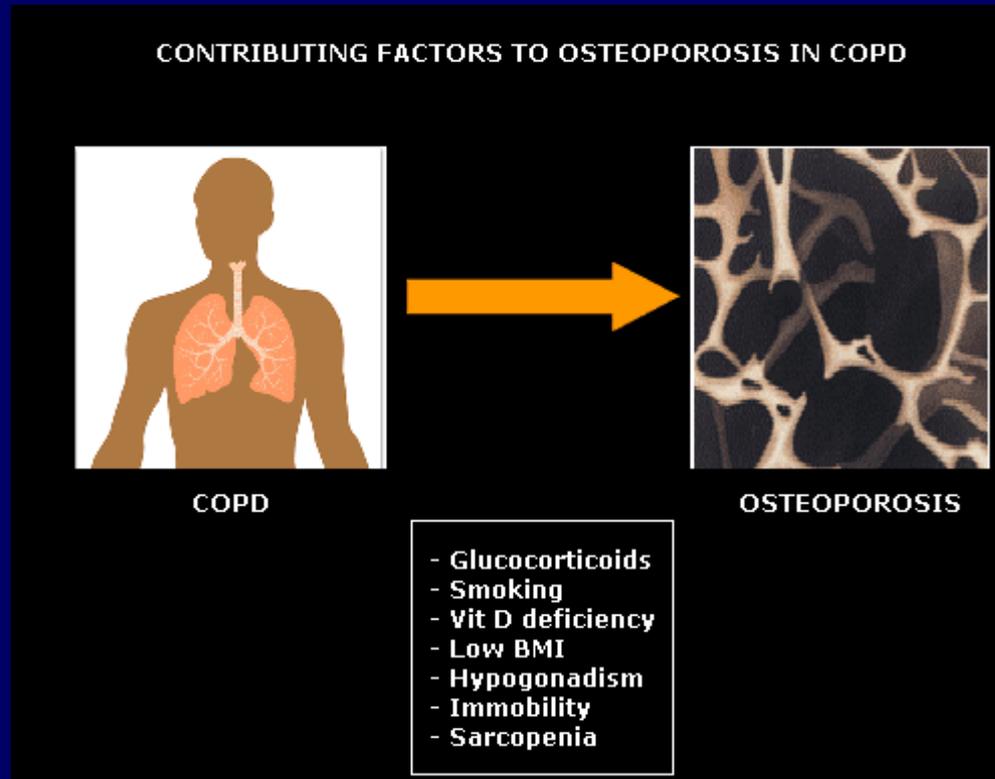
La BPCO costituisce un documentato FR per l'insorgenza dell'osteoporosi

Nella F in menopausa e nel M di >55 anni, specie se in stadio GOLD > 2, è indicata la verifica della densità ossea.

Nella pratica clinica potrebbe essere comunque utile una valutazione morfometrica delle vertebre dorso-lombari aggiuntiva a quella del parenchima polmonare nella prima occasione in cui il paziente con BPCO necessita di un'indagine Rx del polmone.

La mineralometria ossea manca di dati sul rapporto costo-efficacia.

BPCO e osteoporosi



Non incremento di perdita di massa ossea con :
Budesonide (EUROSCOP trial) e Fluticasone (TORCH trial)
inalatori

- ✓ Tra le più importanti comorbidità in pazienti affetti da BPCO
- ✓ **Associata a una prognosi infausta.**
- ✓ Associata a giovane età, sesso femminile, fumo , grave ostruzione bronchiale, tosse, bassa QL e storia di patologia cardiovascolare.

È indicato l'utilizzo di questionari per lo screening, in particolare questionari brevi per lo screening di massa nel setting delle cure primarie (PHQ2 e PHQ3), in considerazione della frequente associazione di tali disturbi con la BPCO e dell'impatto negativo che questi hanno sulle capacità fisiche nello svolgimento delle attività quotidiane.

Trattamento standard di entrambe le comorbidità

Riabilitazione respiratoria

Strategie terapeutische ATS/ERS

La gestione corretta!...



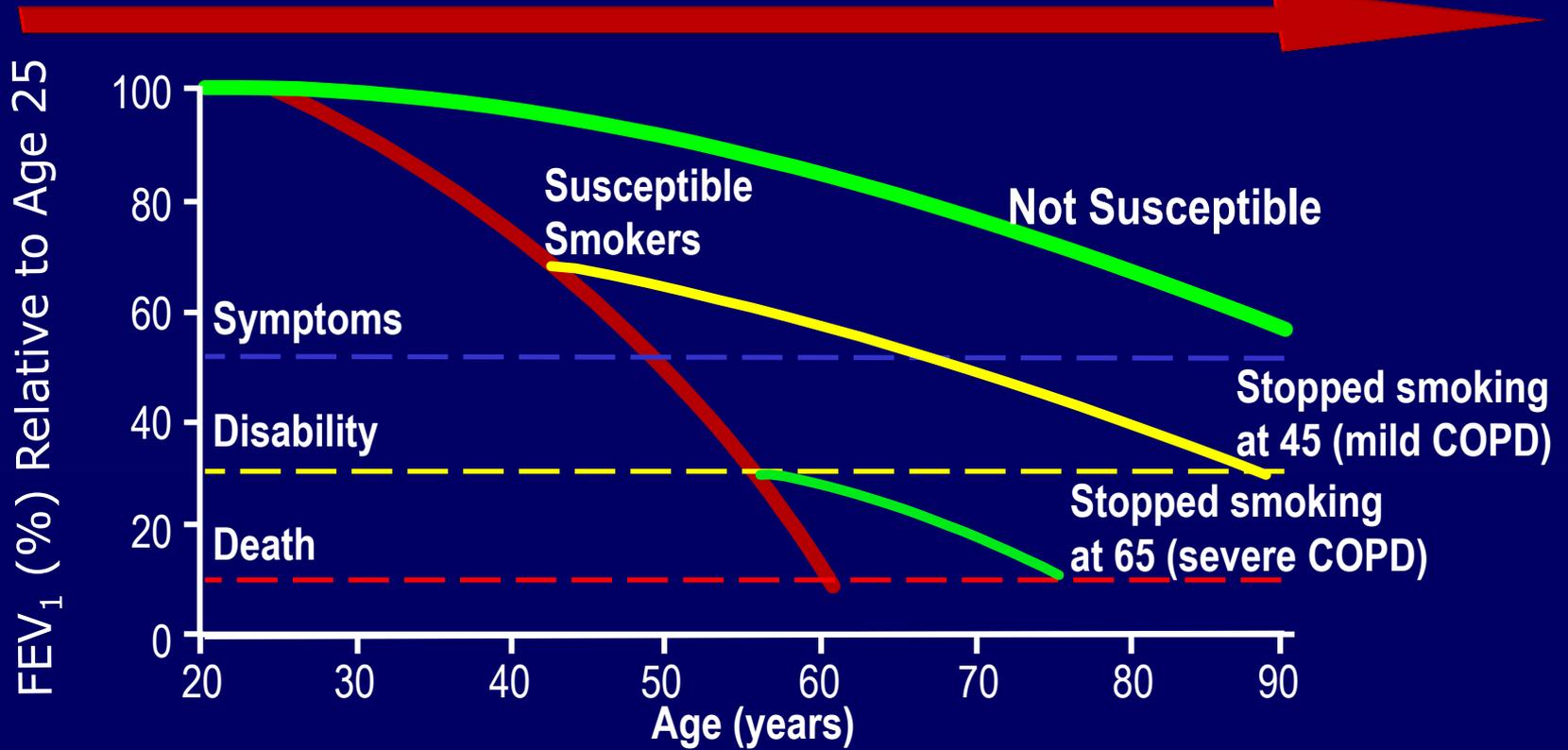
- Prevenire l'evoluzione della malattia
- Migliorare i sintomi
- Incrementare la tolleranza allo sforzo
- Migliorare la qualità della vita
- Prevenire e trattare le riacutizzazioni
- Prevenire e trattare le complicanze
- Ridurre la mortalità
- Minimizzare gli effetti collaterali

Obiettivi da raggiungere

Migliorare la qualità delle cure
destinate ai pazienti con BPCO
rappresenta
“il traguardo principale ”,
perchè la BPCO
è una malattia da curare



Age 40-50 50-55 55-60 60-70 Indeterminate



BPCO stabile: le categorie di farmaci

- Beta2 agonisti e anticolinergici (A)
- Corticosteroidi inalatori (A)
- Teofillina (B)

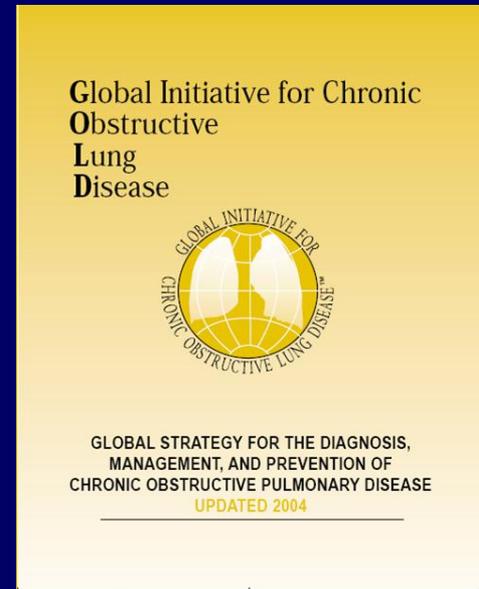
Terapia farmacologica “paziente stabile”

La terapia medica di fondo della BPCO deve essere impostata ed adattata **al “grado di compromissione funzionale e clinica”** di ogni paziente con l’obiettivo di:

- ***Controllare i sintomi***
- ***Contenere la la flogosi delle vie aeree***
- ***Prevenire le riacutizzazioni***

Broncodilatatori nella BPCO stabile

- β_2 agonisti e anticolinergici a lunga durata di azione sono i **farmaci più efficaci** nella terapia di fondo della BPCO per prevenire e migliorare i sintomi (evid.A)*
- La via di somministrazione preferita è **la inalatoria**



* **Grado di evidenza A: numerosi studi controllati randomizzati**

β_2 agonisti e anticolinergici

Le evidenze cliniche

- Migliorano la funzionalità polmonare
- Controllano o eliminano i sintomi
- Incrementano la tolleranza all'esercizio
- Riducono frequenza e gravità delle riacutizzazioni
- Migliorano lo stato di salute

L'associazione di più broncodilatatori
migliora l'efficacia terapeutica*

* Mahler DA et al :AJRCCM 2002; 166:1084-1091

Celli & Committee Members ATS/ERS Eur Respir J 2004; 23:932-946

I broncodilatatori

Il più **importante effetto** della terapia broncodilatante **non è la variazione del FEV₁** relativamente modesta, ma le **profonde modificazioni nei volumi polmonari** (riduzione VR) correlate al rilasciamento della muscolatura liscia, che attenuano la sintomatologia dispnoica e ritardano l'iperdistensione polmonare durante lo sforzo fisico.

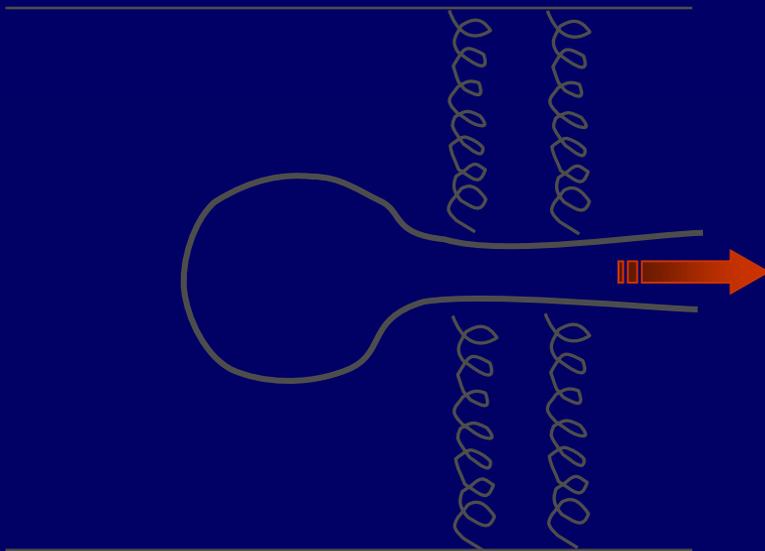
Iperinsufflazione



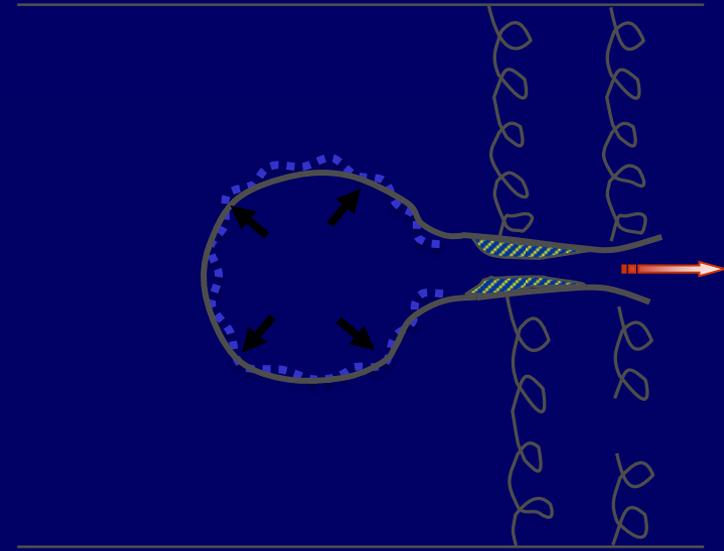
Il fenomeno dell'iperinsufflazione dinamica all'incremento della ventilazione (esercizio) nella

BPCO

Normale



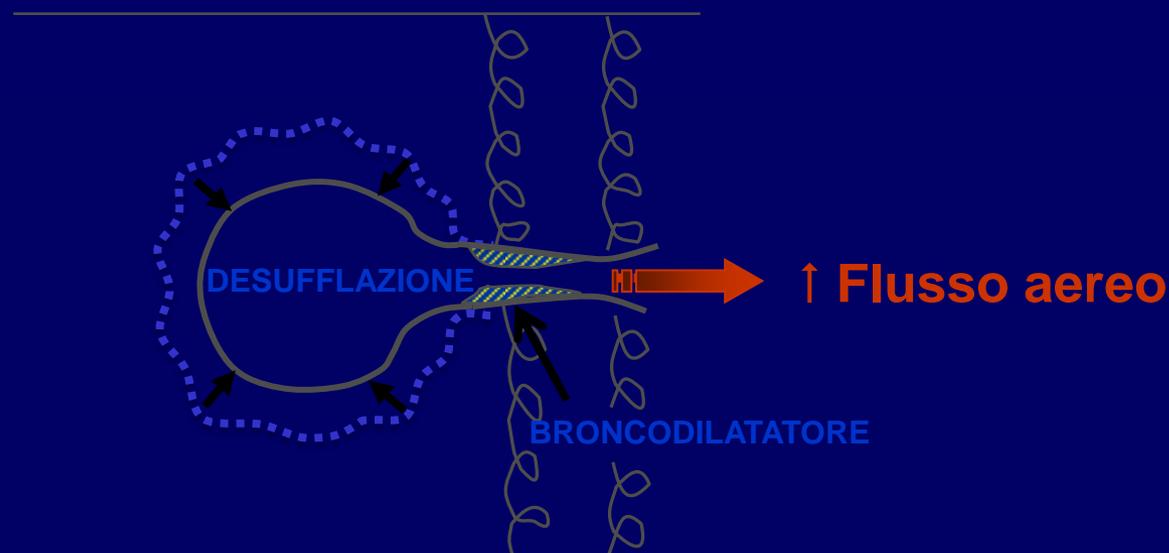
BPCO



Iperinsufflazione dinamica

La terapia broncodilatatrice provoca desufflazione polmonare

BPCO



- Miglioramento del flusso – FEV_1
- Miglioramento dei volumi – FVC e CI
- Miglioramento della tolleranza all'esercizio

I corticosteroidi inalatori

L'impiego regolare dei CSI

- Riduce frequenza* e rischio di riacutizzazioni**
- Migliora qualità di vita***
- Prolunga l'aspettativa di vita: 29% e riduce i ricoveri: 24 % rispetto ai "non trattati"****

* Szafranski et al Eur Resp J 2003; 21:74-81

** Calverley et al Eur Resp J 2003; 22:912-919

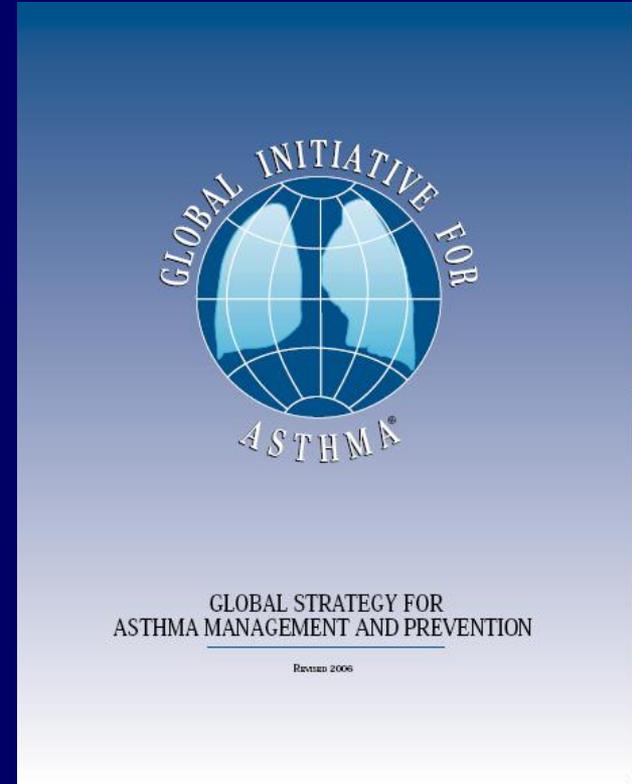
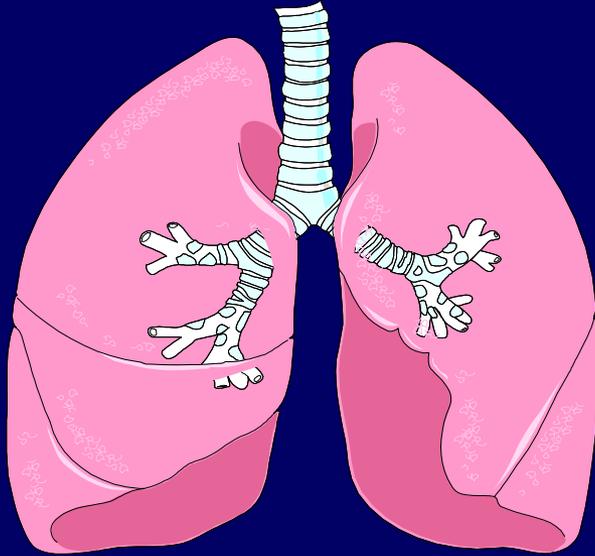
*** Jones PW et al Eur Resp J 2003; 22 (suppl.45):238 S

**** Sin DD, Man SFP Eur Resp J 2003; 21:260-266

Terapia combinata con CSI + LABA

- Sinergia a livello molecolare
- Entrambi migliorano la funzionalità polmonare, la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute
- Ridotto numero di riacutizzazioni
- Disponibili in un singolo inalatore
- Dati da molti studi controllati: Mahler 2002, Szafranski 2003, Calverley 2003

ASMA BRONCHIALE



NHLBI - WHO. NIH Publication N. 02-3659 2002 Global Strategy for Asthma Management
Global Initiative for Asthma (GINA) 2006

“....l’ **Asma Bronchiale** è
come l’**Amore**. Tutti sanno cos’è,
ma nessuno è in grado di
definirlo...”

Gross NJ Am. Rev. Respir. Dis., 1980

- Ti amo.
- Come sai che è amore?
- Perchè quando penso a te mi manca il respiro.
- Quello è asma.
- Allora ti asmo.



L'evoluzione concettuale della patogenesi e terapia dell' asma

Broncodilatatori

Steroidi inalatori
+ β_2 -SA (s.o.)

Steroidi inalatori
+ β_2 -LA

Malattia funzionale

Malattia infiammatoria

Disfunzione m. liscio
Flogosi
Remodelling



Asma...



- E' un problema estremamente serio di salute pubblica in tutto il mondo di cui sono affetti persone di ogni fascia di età; se non adeguatamente controllata può comportare gravi limitazioni nella vita quotidiana e a volte può essere fatale
- Nonostante siano stati fatti molti sforzi per migliorare la cura dell'asma nelle ultime due decadi, la maggioranza dei pazienti non beneficia dei progressi nel trattamento dell'asma

I fattori di rischio

Individuali

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperresponsività bronchiale
- Sesso
- Razza/etnia

Ambientali

- Allergeni
- Agenti sensibilizzanti
- Fumo, inquinamento
- Infezioni respiratorie e parassitarie
- Condizioni sociali
- Nucleo familiare numeroso
- Alimenti, farmaci
- Obesità

I 4 livelli di gravità

Intermittente

Persistente lieve

moderata

grave

- Importante step "alla 1^a visita"
- Considerare sempre la variabilità nel tempo dell'ostruzione bronchiale e dei sintomi cui dovrà adeguarsi la scelta dei farmaci

Linee Guida GINA

Terapia farmacologica: obiettivi

Il trattamento farmacologico deve essere "flessibile" e "conforme" alla gravità dei sintomi e al grado di ostruzione bronchiale

Armonizzare la terapia ai sintomi e al FEV_1

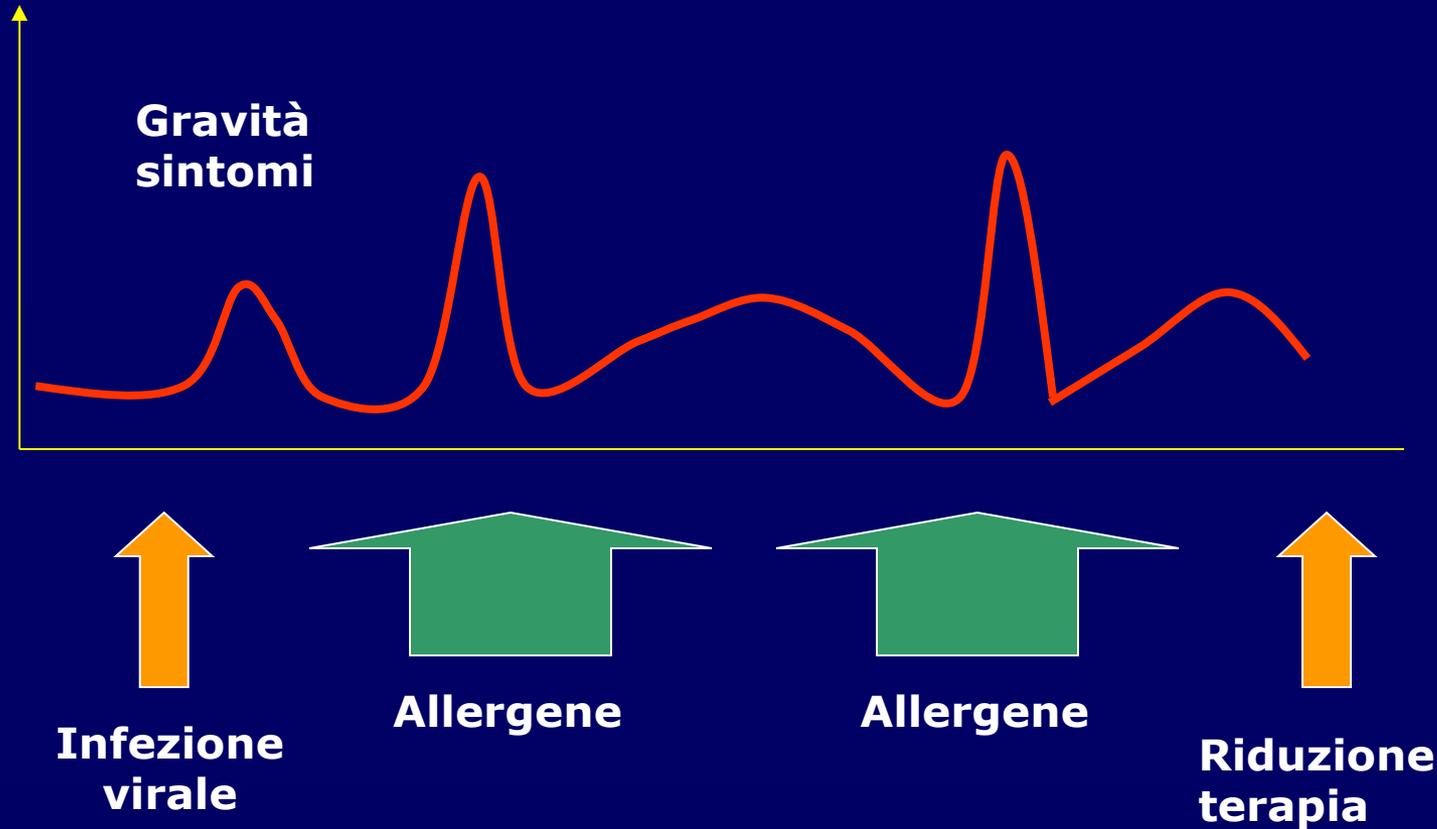
L'obiettivo più importante
è mantenere a lungo il controllo dei
sintomi
con la più efficace strategia terapeutica:

- prevenire l'infiammazione eliminando i fattori causali
- calibrare la terapia al livello di controllo del paziente

Gestire l' "asma bronchiale"

Ogni forma di asma bronchiale da "intermittente a grave" può essere **efficacemente controllata** da un trattamento che sopprima "in primis" l'infiammazione e renda l'ostruzione bronchiale **reversibile**

Variabilità dell'Asma



FATTORI SCATENANTI IL BRONCOSPASMO

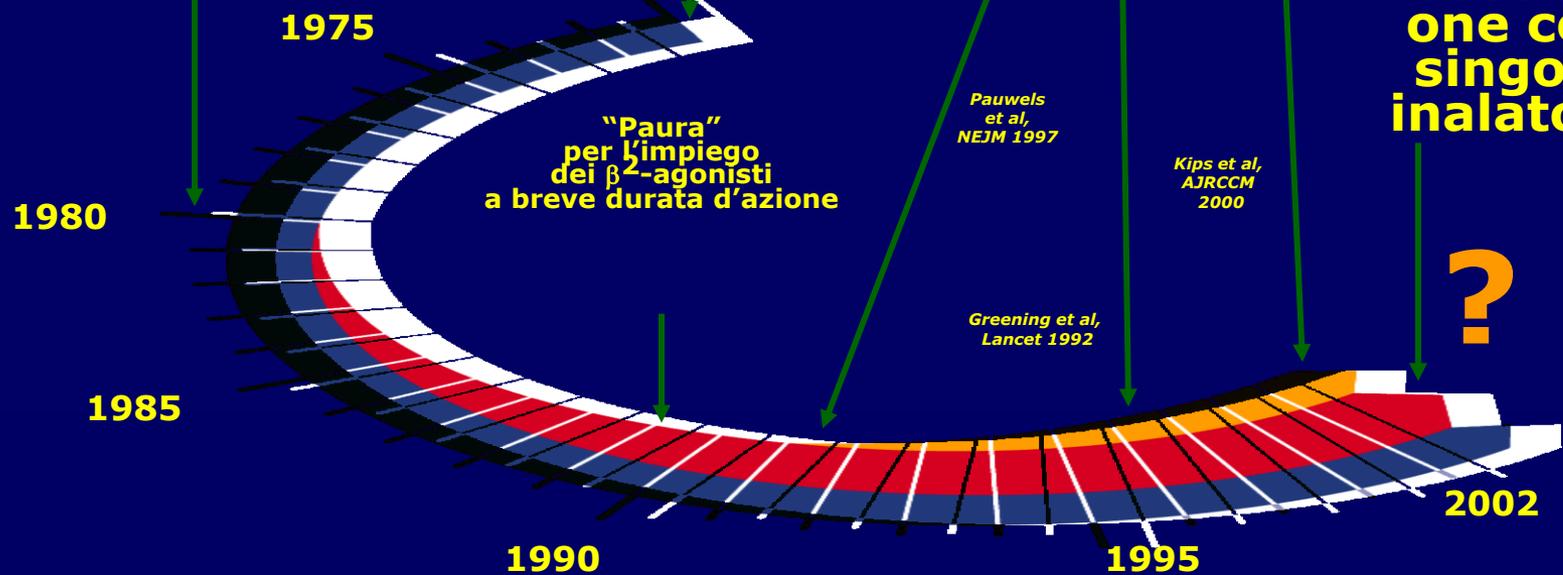
Trattamento dell'Asma bronchiale: una terapia in evoluzione

Largo impiego
di
 β^2 -agonisti a
breve durata
d'azione

1972
introduzione
della terapia
con steroidi
inalatori

Si aggiungono
i β^2 -agonisti a
lunga durata
d'azione agli
steroidi inalatori

Terapia
d'associaz
ione con
singolo
inalatore



Target terapeutici

Broncospasmo

Infiammazione

Remodelling

Asma bronchiale: durata trattamento

Una volta raggiunto il controllo clinico-funzionale, occorre continuare il trattamento per **almeno 3 mesi**

e poi ridurlo gradualmente individuando la dose minima richiesta per mantenere il controllo dell'asma

Stabilire piani per il trattamento a lungo termine dell'asma nell'adulto

Livello

- Controllato
- Non controllato
- Parzialmente controllato
- Riacutizzazione

Azione

- Continua o **step-down**
- **Step-up**
- Valutare lo step-up in base a considerazioni di "costo-efficacia"
- Trattare la riacutizzazione e considerare lo step-up

Terapia farmacologica

- Ad oggi, i glucocorticosteroidi inalatori sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità
- I corticosteroidi inalatori:
 - Riducono la mortalità per asma
 - Prevengono le riacutizzazioni
 - Controllano i sintomi e l'uso addizionale di farmaco d'emergenza
 - Migliorano la funzione polmonare
 - Riducono l'infiammazione bronchiale, anche se non ci sono evidenze che modifichino la storia naturale dell'asma

“A good doctor treats disease, an outstanding doctor treats patients”
(William Osler)

Grazie per l'attenzione

