

**il BPCO che non respira e che
continua a non respirare:
strategie terapeutiche e gestionali**

Dr. Walter Castellani

Fisiopatologia Respiratoria

Ospedale Piero Palagi

THE NATURAL HISTORY OF COPD...

- **Exacerbation** is an event in natural course of the disease characterized by periods of increased symptoms often following viral infections that may trigger hospitalization, respiratory failure and death.

Lancet 2012

- these episodes are associated with **enhanced progression** of the disease with lung function decline, quality of life and increase the risk of cardiovascular event *Eur Respir J 2012*

- High socioeconomic costs

Riacutizzazione : *definizione*

Incremento dei sintomi abituali
tosse produttiva
con espettorato spesso **purulento**,
e **dispnea**
che costringono a modificare
il trattamento abituale

Sintomi secondari

- Wheezing
- costrizione toracica
- dolore toracico
- Tachicardia
- Tachipnea



Segni di severità

- Uso muscoli respiratori accessori
- Movimento paradosso
- Edemi declivi
- Cianosi
- Instabilità emodinamica
- Deterioramento dello stato mentale

Condizioni che possono aggravare e/o mimare una riacutizzazione

- Pneumonia
- Pneumothorax
- Lung carcinoma
- Pleural effusion
- Pulmonary embolism
- Cardiac failure
- Cardiac arrhythmia
- Rib fracture
- Upper airway obstruction

GRADI DI RIACUTIZZAZIONE

Burge 2003

LIEVE

An exacerbation treated with antibiotics but no systemic corticosteroid. If no blood gases are available the absence of respiratory failure is assumed

MODERATA

An exacerbation treated with parenteral corticosteroids with or without an antibiotic. If no blood gases are available the absence of respiratory failure is assumed

SEVERA

Type 1 respiratory failure with hypoxaemia but no carbon dioxide retention or acidosis; $\text{Pa,O}_2 \leq 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg) and $\text{Pa,CO}_2 \leq 6 \text{ kPa}$ (45 mmHg)

MOLTO SEVERA

Type 2 respiratory failure, compensated with hypoxia, carbon dioxide retention but no acidosis; $\text{Pa,O}_2 \leq 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg), $\text{Pa,CO}_2 \leq 6 \text{ kPa}$ (45 mmHg) and hydrogen ion concentration $\leq 44 \text{ nM}$ (pH ≥ 7.35)

RISCHIO DI VITA

Type 2 respiratory failure, decompensated with acidosis and carbon dioxide retention; $\text{Pa,CO}_2 \leq 6 \text{ kPa}$ (45 mmHg) and hydrogen ion concentration $\geq 44 \text{ nM}$ (pH ≤ 7.35)

Rx torace

SpO2

ECG

È utile....

Analisi
escreato

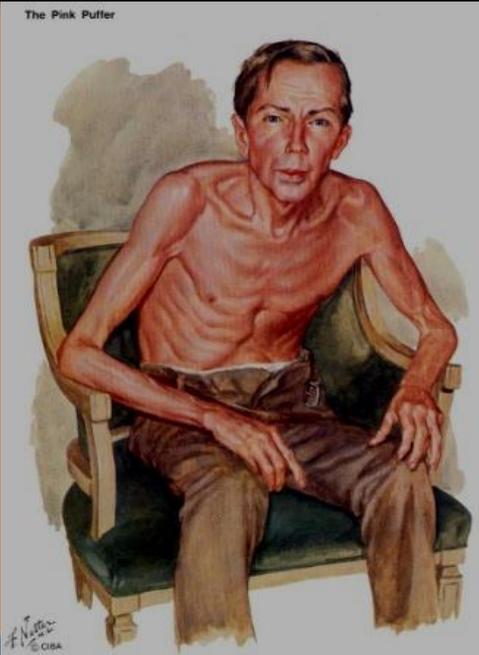
Esami
ematici

Chi?

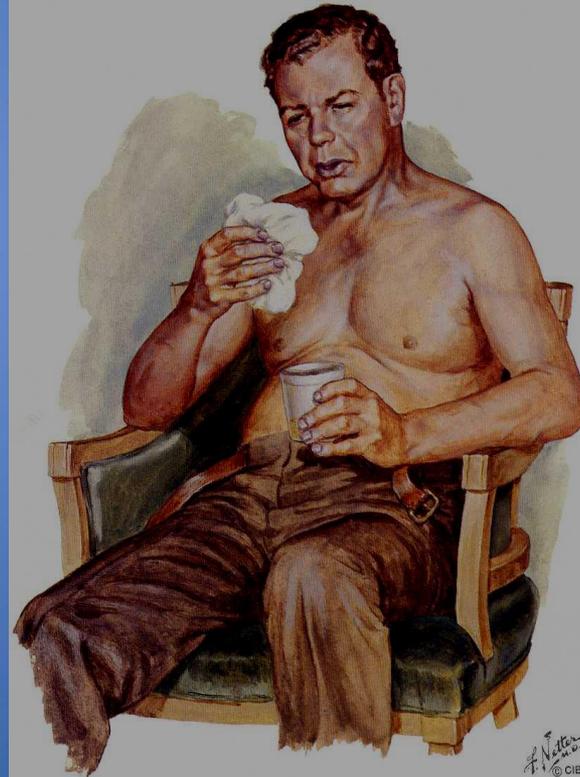
FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

> 2 RIACUTIZZAZIONI

ENFISEMA



The Blue Bloater



BRONCHITE CRONICA

Impatto...

Più rapido declino
funzionale ¹

Elevata mortalità ⁴

Frequenti riacutizzazioni

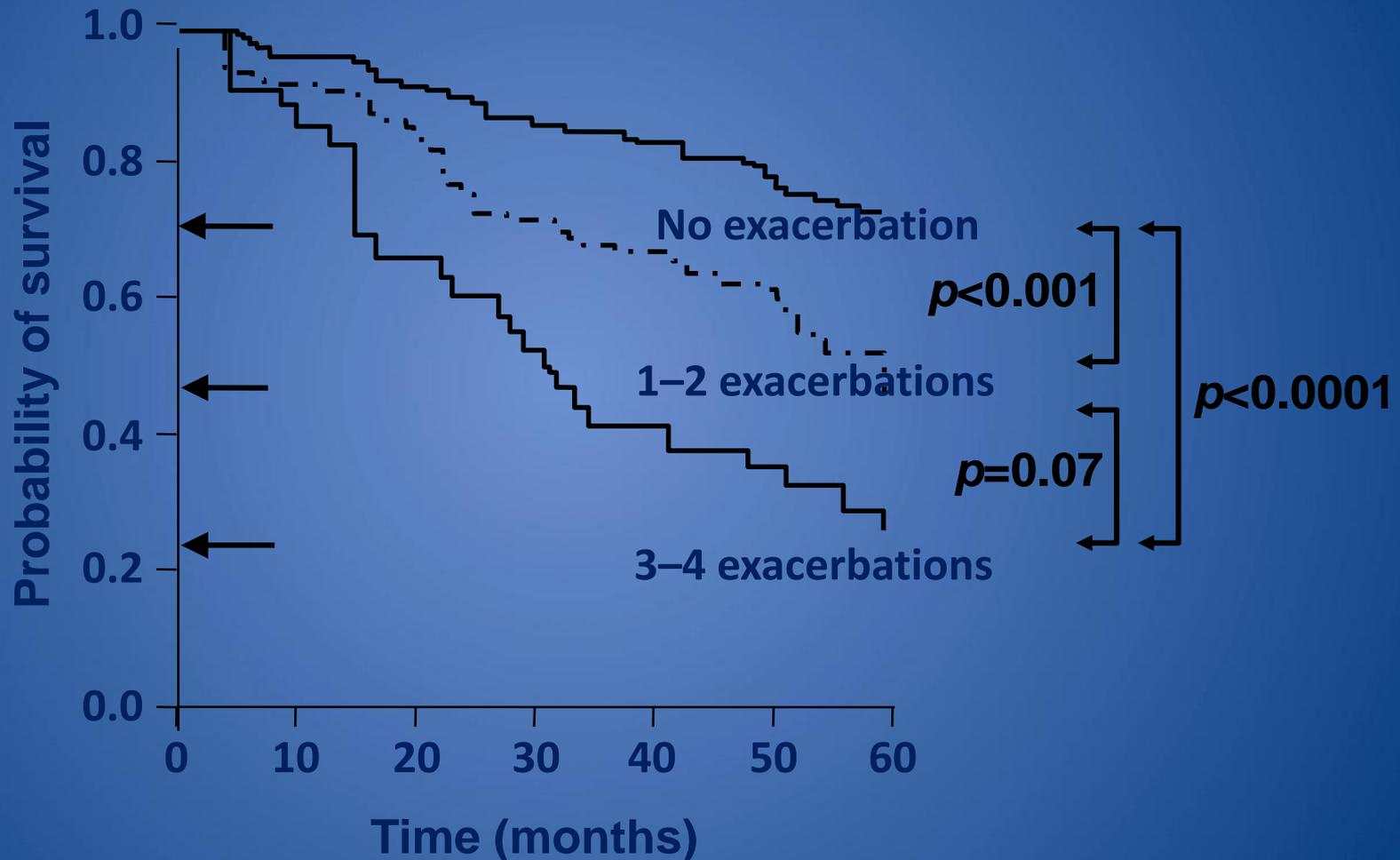
Peggiora Qualità
di vita ¹

incremento flogosi
vs fase stabile^{2,3}

Wedzicha JA, Seemungal TA. *Lancet*. 2007;370:786-796.

1. Seemungal TA, et al: *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1418-1422 2. Burgel PR et al. *Chest* 2009;135:975-982. 3. Kim V et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A153 4. Soler-Cataluña JJ, *Thorax* 2005;60:925-31. 5. Hurst JR, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.

COPD exacerbations: survival



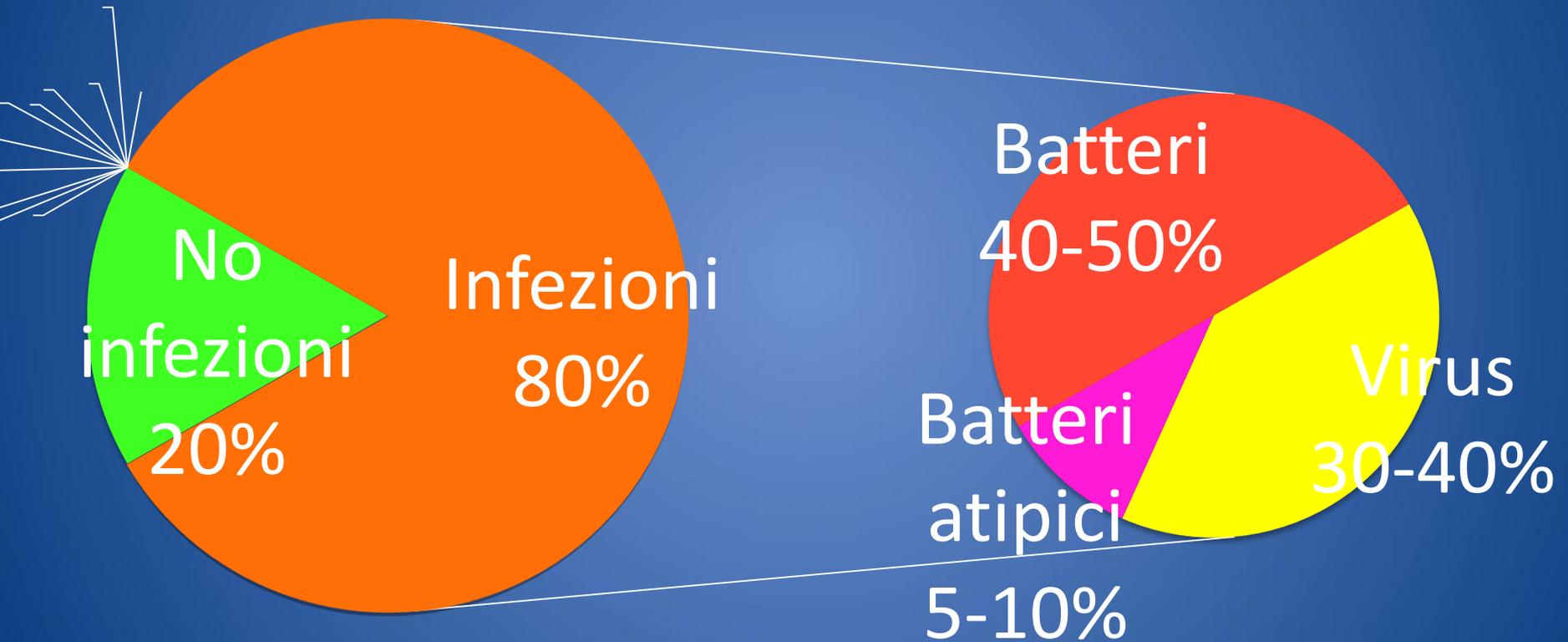
i fattori di rischio

- **Ipersecrezione e tosse cronici** ¹⁻²⁻³⁻⁴
- Lunga durata della malattia ¹⁻²
- Gravità dell'ostruzione ¹⁻²
- Età avanzata ¹⁻²
- fumo (packs/year) ⁵
- Comorbidity cardiovascolare +++⁶
- Scarsa qualità di vita⁷
- Colonizzazione batterica ⁸

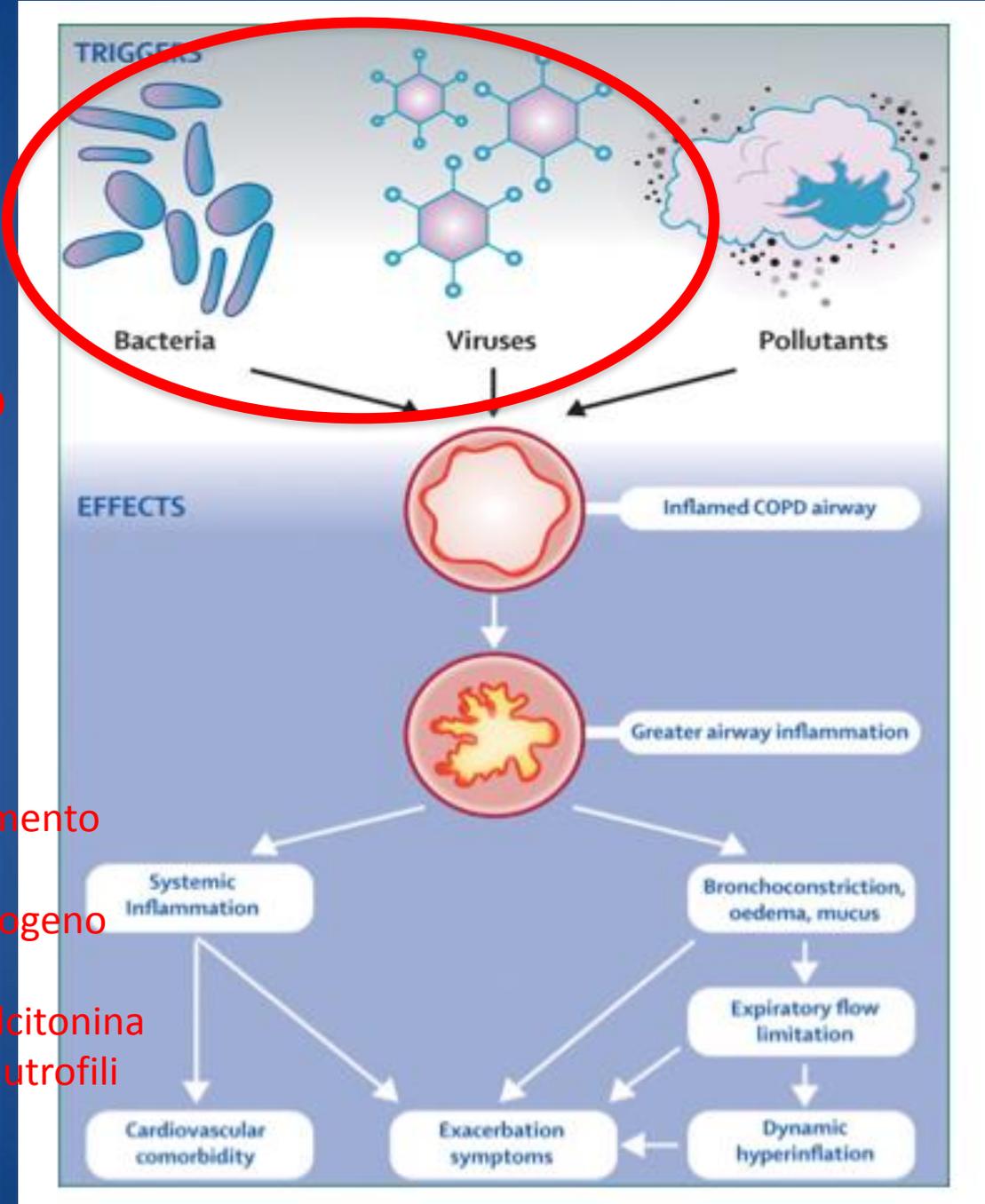
1. Niewoehner DE, et al. *Chest*. 2007;131:20-28
2. Burgel P-R, et al. *Chest*. 2009;135:975-982.
3. Miravittles M, et al. *Respiration*. 2000;67:495-501
4. Kim V et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A153.
5. Foreman MG, et al. *Eur Respir J*. 2007;30:1124-1130.

6. Vitacca M. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56:137-143.
7. Seemungal TA, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-1422
8. Rosell A, et al. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-897.

Eziologia delle riacutizzazioni



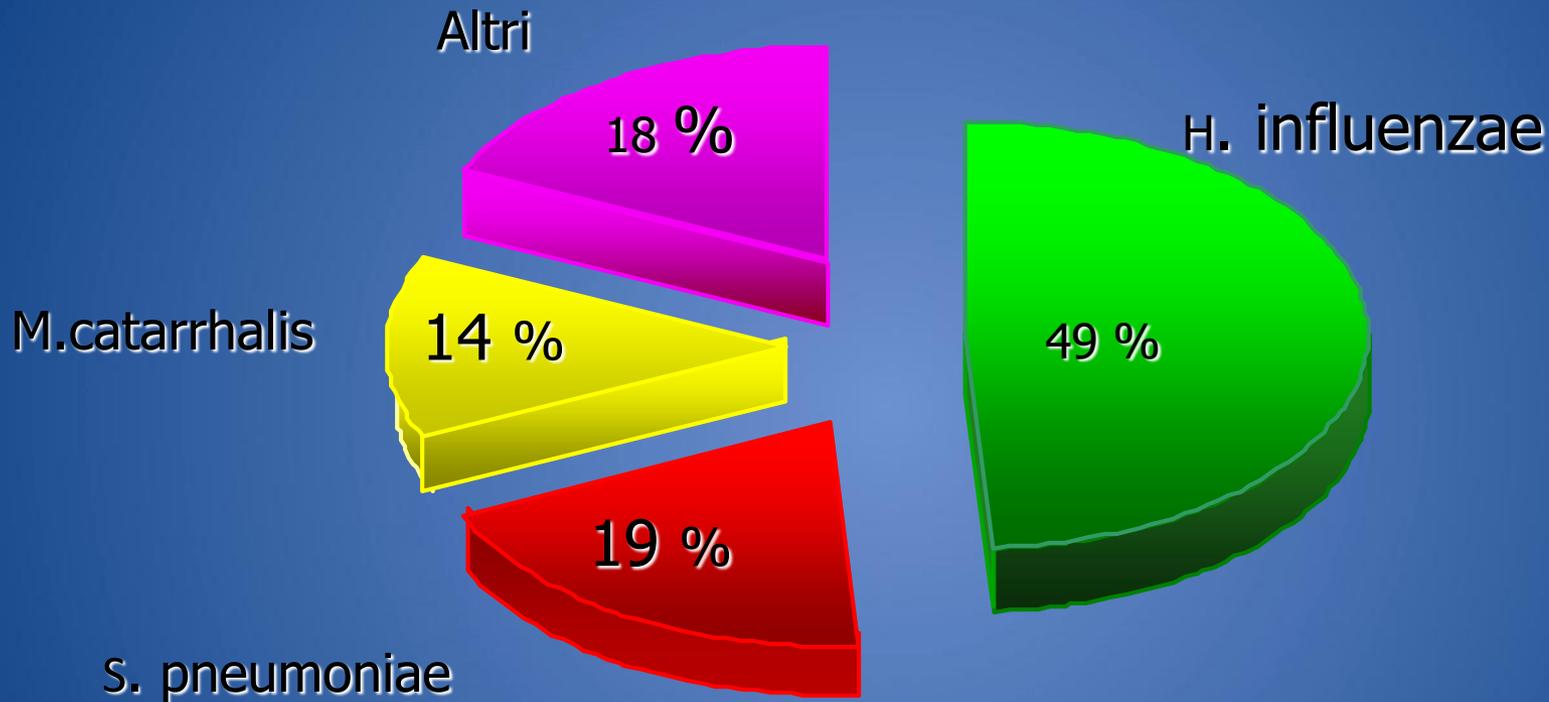
PATOGENESI



80%

Incremento
PCR
Fibrinogeno
IL6
Procalcitonina
GB neutrofilii

Patogeni colonizzanti



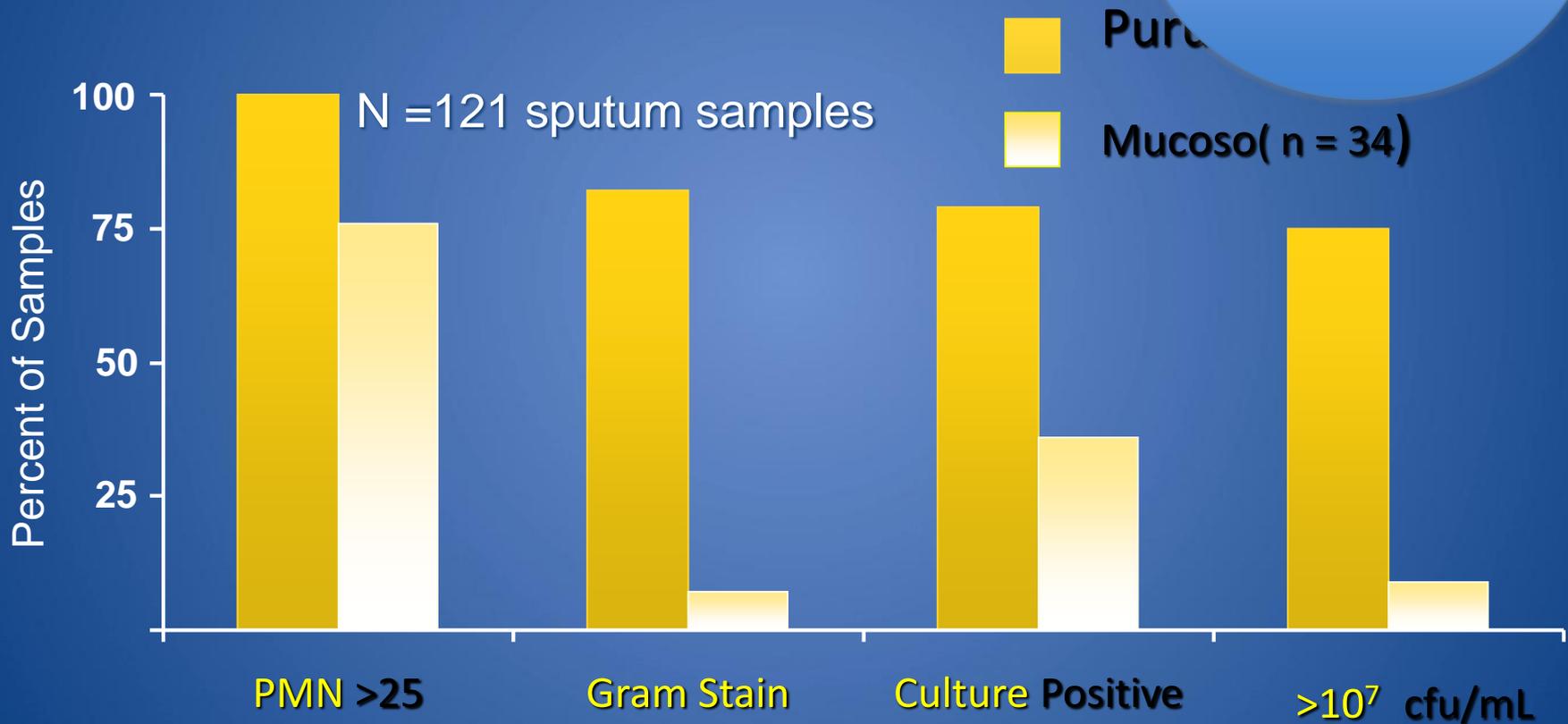
Murphy TS ,Sethi S et al Chest 2000;118:204-209

Guidelines ERS-ESCMID ERJ 2005 ; 26:1138-80

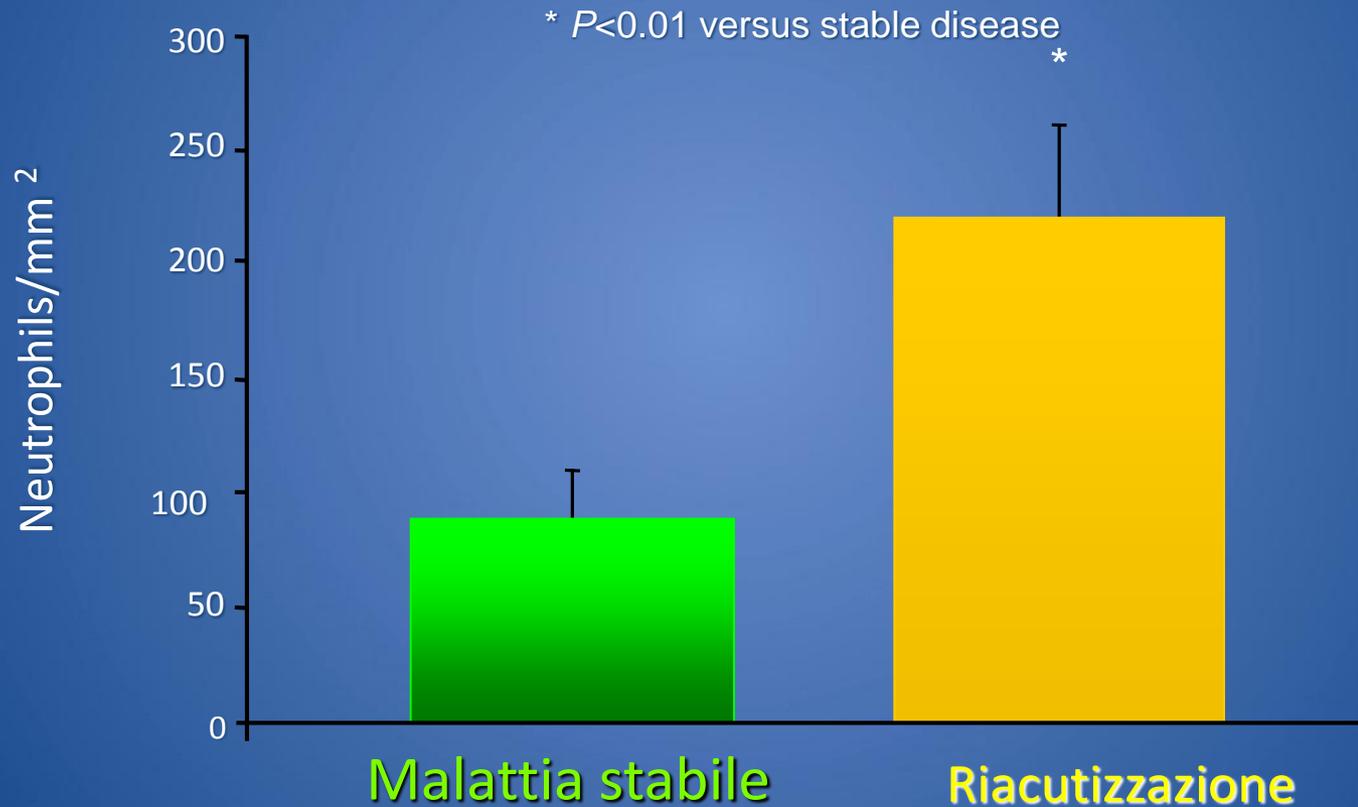
Escreato purulento

predittivo di infezione batterica

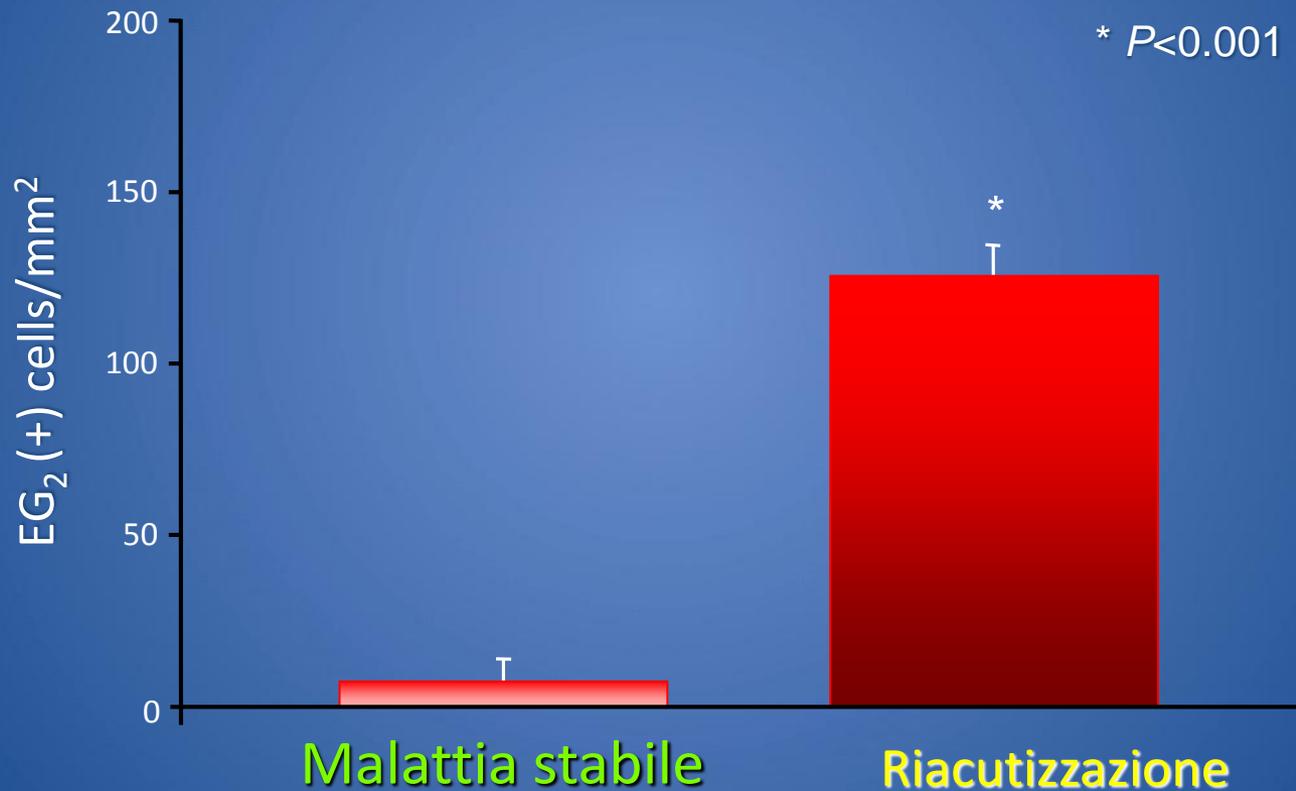
GUIDA ALL'USO
DEGLI
ANTIBIOTICI



Incremento dei **Neutrofili** nell' escreato



Incremento di Eosinofili nell'escreato







Prevention of exacerbations is one of
the prime treatment goals in COPD

GOLD 2014





Interventi di prevenzione

FARMACOLOGICI

- VACCINAZIONI
- ICS/LABA
- INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI
- TEOFILLINA
- ANTIBIOTICI A LUNGO TERMINE
- MUCOLITICI

NON FARMACOLOGICI

- OSSIGENO DOMICILIARE A LUNGO TERMINE
- SUPPORTO VENTILATORIO
- RIABILITAZIONE RESPIRATORIA
- RIDUZIONE VOLUMETRICA DEL POLMONE

INTERVENTI FARMACOLOGICI

VACCINI

VACCINO INFLUENZA

riduzione del numero delle ospedalizzazioni
e polmoniti con riduzione del rischio

Engl J Med 2007



VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO

Riduce il rischio di pneumococcica invasiva in
pazienti (sepsi, e polmonite batteriemia)

**RACCOMANDATI
ANTIPNEUMOCOCCICO E INFLUENZALE**



IMMUNOSTIMOLANTI

Ruolo nella riduzione delle riacutizzazioni riducendo la severità e
l'intensità dell'episodio acuto

Eterogeneità di studi con risultati conflittuali



INTERVENTI FARMACOLOGICI

RACCOMANDATI ANTIPNEUMOCOCCICO E INFLUENZALE

Popolazione a rischio di complicanze dovute all'influenza

- Età > 65 anni
- Istituzionalizzate
- Patologie cardiache croniche
- Patologie polmonari croniche
- DM
- IRC
- Emoglobinopatie
- Donne II e III trimestre di gravidanza

Riduce il rischio
di polmoniti in
giovani con FEV1
<40%

Giovani adulti
fumatori a rischio
di polmonite da
Pneumococco

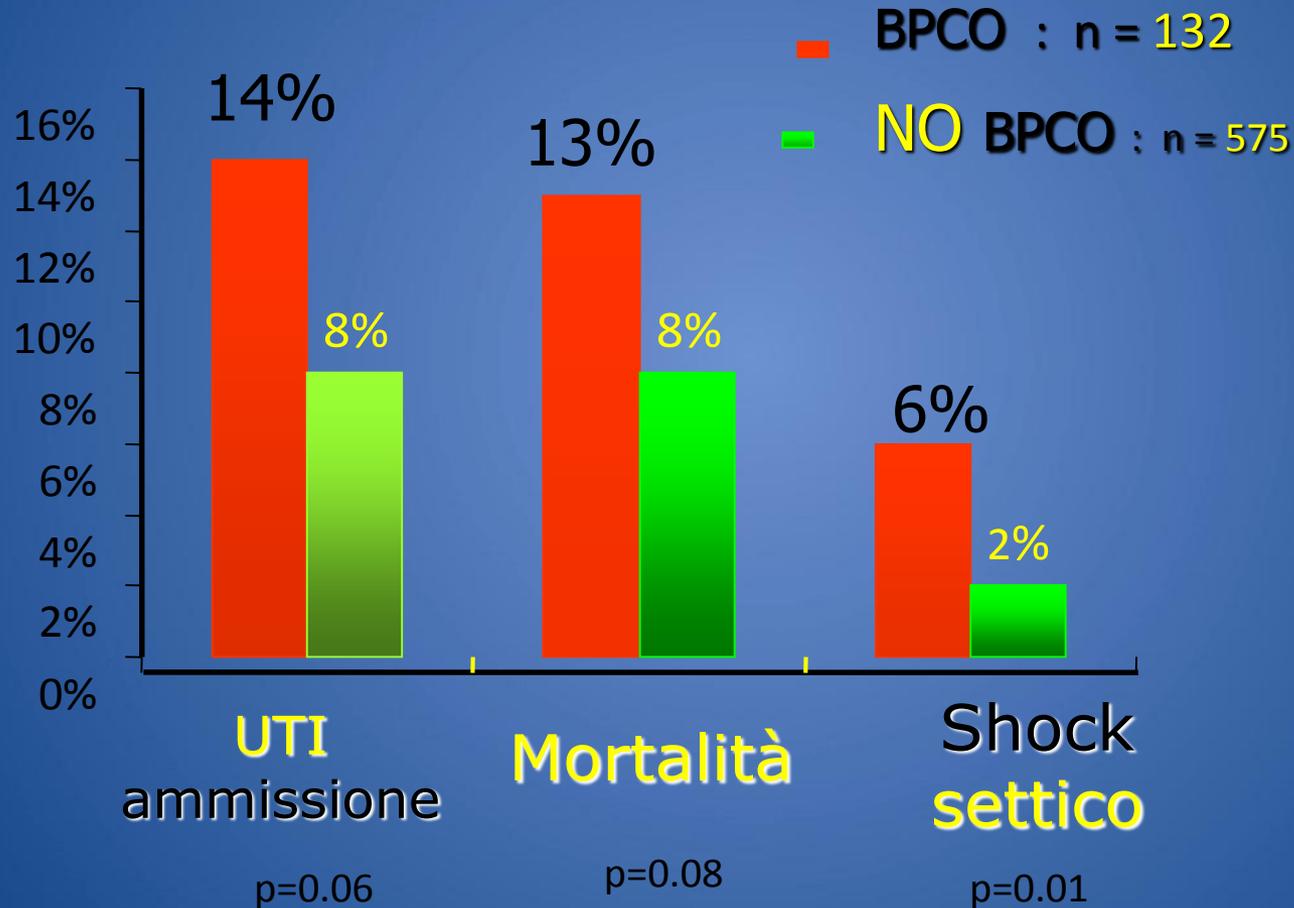
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO
23 VALENTE

Popolazione a rischio di patologie pneumococciche

- Precedente polmonite
- Patologie epatiche croniche
- Asplenia
- Disordini cerebrovascolari
- Epilessia
- demenza

ESCMID guide lines

Polmonite nei BPCO : conseguenze



INTERVENTI FARMACOLOGICI

BRONCODILATATORI

◆ Migliorano **sintomi** , Qol e VEMS

Fishman et al NETT NEJM 2003;348:2059

◆ **Diminuiscono** il lavoro respiratorio e incrementa la tolleranza allo sforzo

Celli et al Chest 1997;112:902

Lahrman et al Chest 1999; 116:1593

◆ **Aumentano** il ritorno elastico

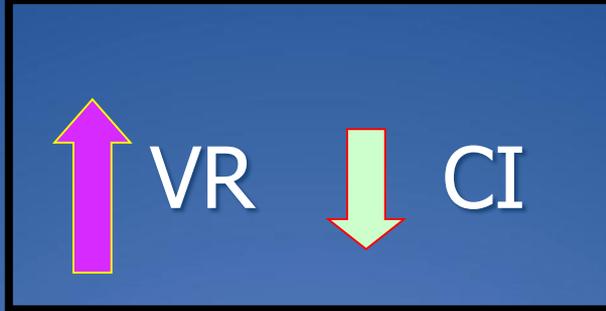
◆ **Riducono** l'iperinsufflazione

Scirba et al NEJM 1996;334:1095

migliorando la funzione diaframmatica

Lando et al AJRCCM 1999 159 : 796 Martinez et al AJRCCM 1997;155: 1994

BPCO



Volume di riserva **inspiratoria** IRV



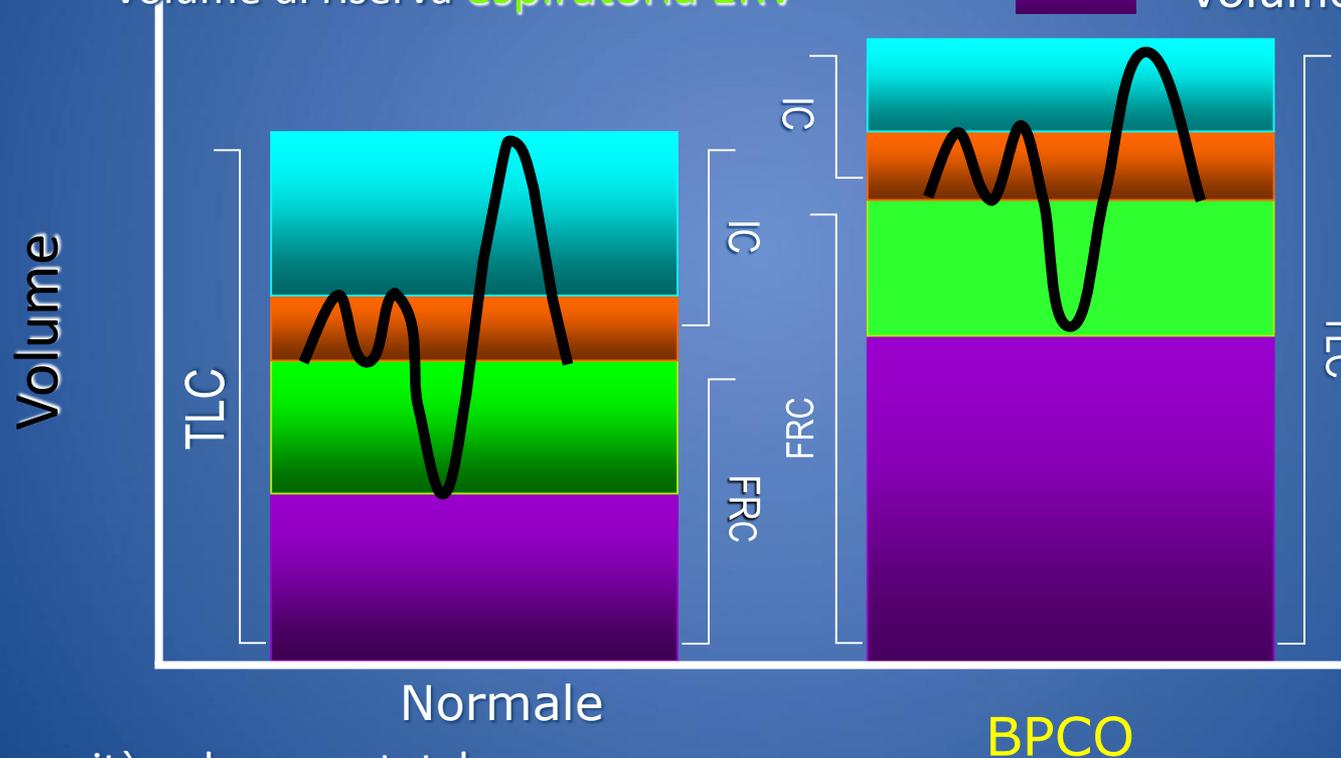
Volume di riserva **espiratoria** ERV



Volume corrente **TV**



Volume residuo **RV**



TLC = Capacità polmonare totale

FRC = Capacità funzionale residua

IC = **Capacità inspiratoria**

RV = **Volume residuo**

INTERVENTI FARMACOLOGICI

ICS/LABA

GOLD 2013

Inhaled corticosteroid combined with a long-acting beta2-agonist is **more effective than either individual component in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with moderate to very severe COPD.**

Addition of a long-acting beta2-agonist/inhaled glucocorticosteroid to **tiotropium** appears to provide **additional benefits**

Combination therapy is associated with an increased risk of pneumonia

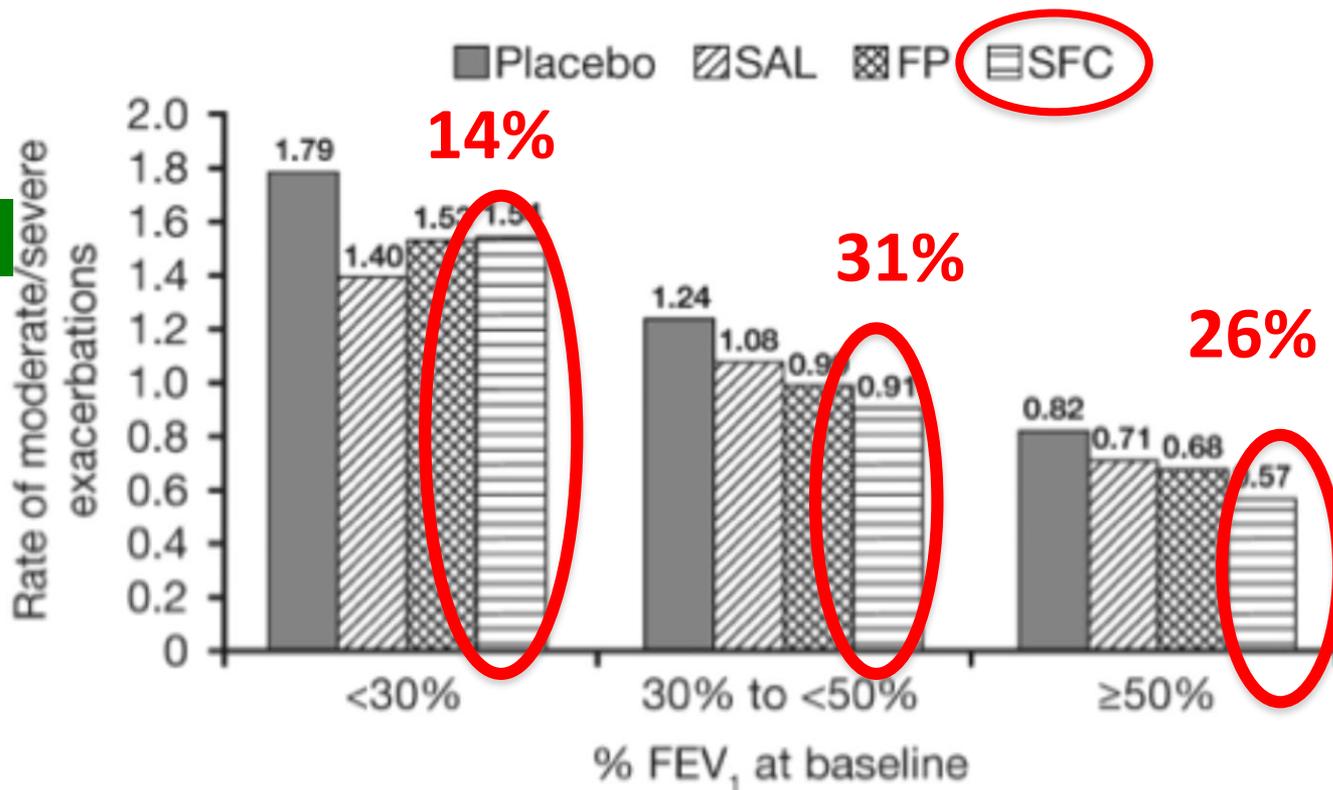
INTERVENTI FARMACOLOGICI

ICS/LABA

Fluticasone/Salmeterolo

TORCH 2009

3 anni, doppio cieco,
placebo controllato
6112 BPCO
FEV1 pre < 60%
moderati
Severi
molto severi



INOLTRE....

Riduzione del rischio di morte maggiormente nello stadio GOLD II (33%), GOLD IV (30%), GOLD III 5%

Incrementa il FEV1 e migliora lo stato di salute

INTERVENTI FARMACOLOGICI

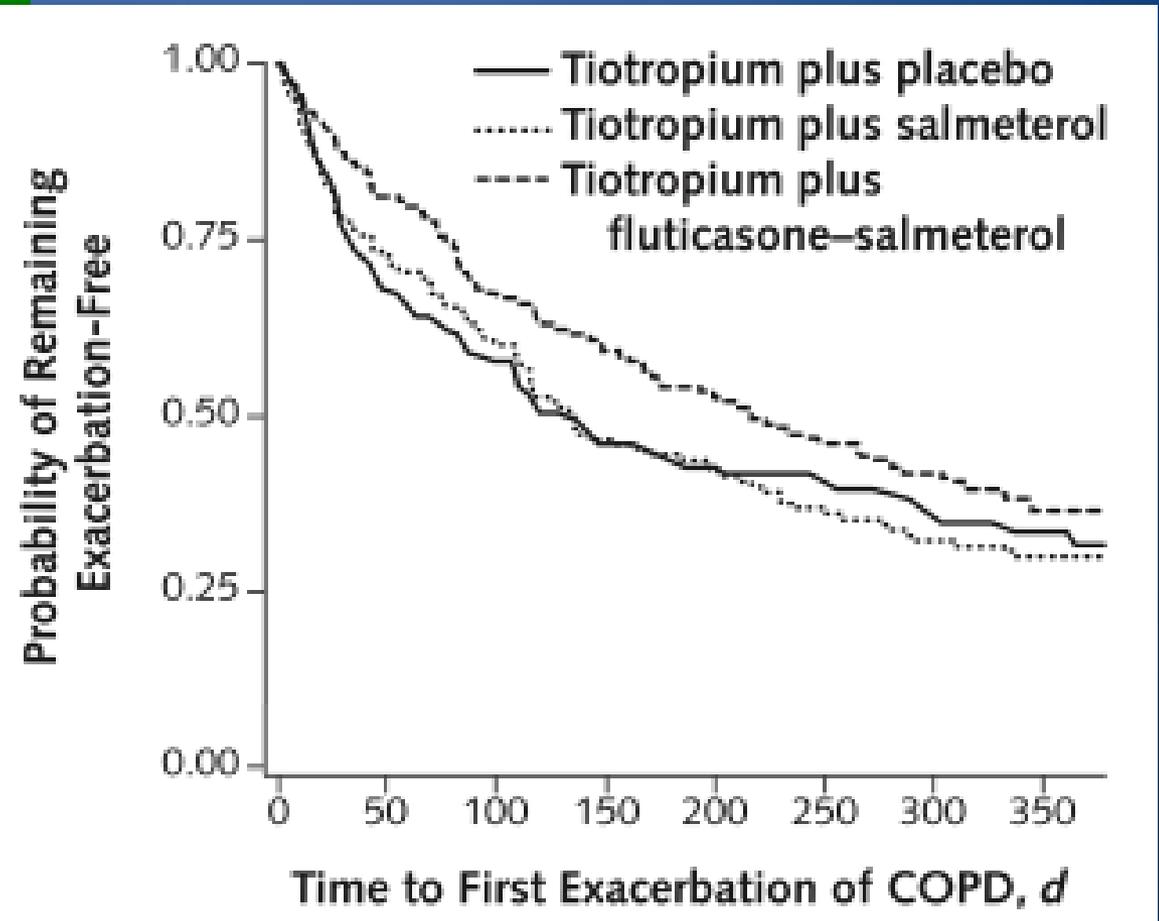
ICS/LABA & LAMA

Non differenze statisticamente significative nella riduzione delle riacutizzazioni tra

- Tiotropio *plus* placebo
- Tiotropio *plus* Salmeterolo
- Tiotropio *plus* FTS

BPCO moderati e severi

- Incremento della funzione polmonare
- Incremento della qualità della vita
- Riduzione delle ospedalizzazioni



40% dei pz che ricevevano Tiotropio *plus* placebo e Tiotropio *plus* Salmeterolo hanno interrotto prematuramente la terapia e aggiunto ICS

INTERVENTI FARMACOLOGICI

MUCOLITICI

CARBOCISTEINA in pazienti selezionati riduce la frequenza delle riacutizzazioni riducendo la viscosità dell'escreato. Incerta efficacia in quanto aggiunta in pazienti già trattati con LABA o ICS.

Lancet 2008 PEACE study

NON INDICATI DI ROUTINE

INTERVENTI FARMACOLOGICI

ANTIBIOTICI A LUNGO TERMINE

N
O
N

I
N
D
I
C
A
T
I

MACROLIDI proprietà antiinfiammatorie e antimicrobiche (somministrazione per un anno)

•ERITROMICINA

- Somministrazione due volte al giorno in BPCO moderati e severi
- Riduce la frequenza delle riacutizzazioni moderate/severe e la durata *Am J Respir Care Med 2008*

•AZITROMICINA

- Riduce la frequenza delle riacutizzazioni
- Incrementa la qualità della vita
- Batteri macrolido resistenti, riduzione dell'udito

N Eng J Med 2011

D
I

INTERVENTI FARMACOLOGICI

INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI

TEOFILLINA

- Inibitore non selettivo della fosfodiesterasi
- Numerosi effetti collaterali
- Ultima scelta

ROFLUMILAST

- Inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4
- Uso limitato ai BPCO con FEV1 < 50%, frequenti riacutizzazioni (GOLD 3-4)
- Frequenti effetti collaterali (diarrea, perdita di peso, nausea, cefalea)

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

RIABILITAZIONE

- Riduce le ospedalizzazioni
- Incrementa la qualità della vita
- Incrementa la capacità funzionale respiratoria
- Necessario un programma di mantenimento per mantenere i benefici

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

OSSIGENO TERAPIA A LUNGO TERMINE

SUPPORTO VENTILATORIO

- Incremento della sopravvivenza
- Incerto ruolo nella riduzione delle riacutizzazioni

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

RIDUZIONE VOLUMETRICA DEL POLMONE

- Studi retrospettivi hanno dimostrato una possibile riduzione della frequenza delle riacutizzazioni con incremento della funzione polmonare e riduzione dell'iperinsufflazione dinamica
- Riservata a pochi pazienti

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

SELF MANAGEMENT

- Importanza dell'educazione del paziente nel rapido riconoscimento dei sintomi della riacutizzazioni
 - Incremento della dispnea
 - Incremento dell'escreato
- rapido trattamento e quindi riduzione del rischio di ospedalizzazioni

Paziente anziano con difficoltà di autogestione è un soggetto a rischio di ospedalizzazioni

STEROIDI SISTEMICI

Molti studi riportano un beneficio a breve termine nel trattamento delle riacutizzazioni della BPCO

- Incrementano il FEV1 nei primi 3-5 giorni di terapia (rispetto a Placebo)
- Incrementano la PaO2 nelle prime 72 ore (rispetto a Placebo)
- Riducono il tempo della degenza
- Non incrementano la mortalità

DOSE ottimale e MODALITA' di somministrazione discusse

Non vantaggi nel prolungare la terapia per insorgenza di eventi avversi

ASSOCIAZIONE CON ANTIBIOTICI

- Incrementa il tempo libero da riacutizzazioni
- Riduce il rischio di una nuova riacutizzazione
- Riduce la mortalità dovuta ad altre cause

ANTIBIOTICI

3 SINTOMI CARDINALI

1. INCREMENTO DEL VOLUME DELL'ESCREATO

2. INCREMENTO DELLA PURULENZA

3. INCREMENTO DELLA DISPNEA

VENTILAZIONE MECCANICA

• La scelta dell'antibiotico è controversa (resistenze locali)

- Aminopenicilline +/- Clavulanico
- Macrolide
- Tetracicline

BPCO severi e/o ventilazione meccanica esame
colturale

5-10 giorni

ALTRI INTERVENTI

METILXANTINE

Teofillina EV

- Incrementa il drive respiratorio
- Migliora l'equilibrio acido-base
- NON incrementa la funzione polmonare, non riduce la dispnea non riduce il tempo di degenza
- tossicità

OSSIGENO TERAPIA

Insufficienza respiratoria

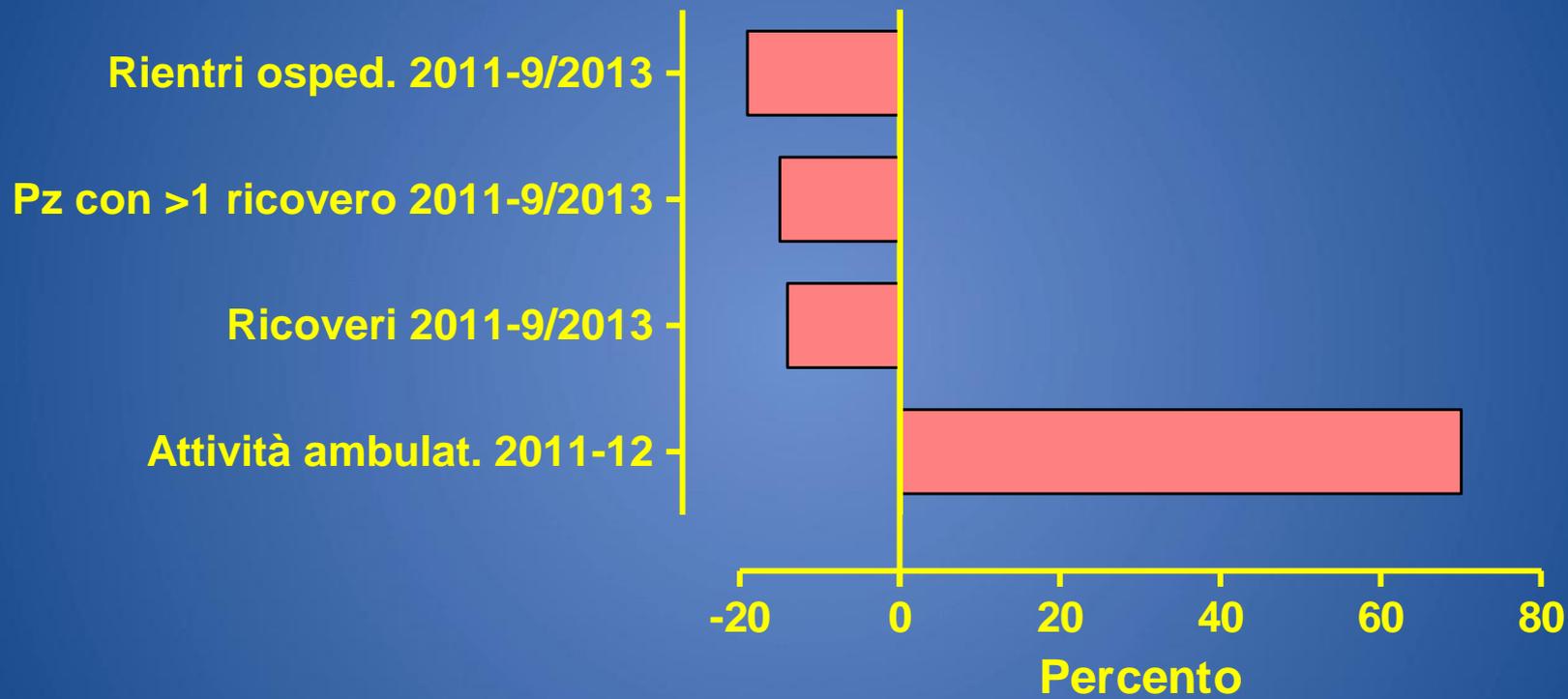
NIV

BI-LEVEL

- Riduce il tempo di degenza
- Mortalità
- Rischio di IOT

VENTILAZIONE INVASIVA

Per pazienti che non rispondono alla NIV



www.primodol.it

Grazie per l'attenzione

