



**Il Pronto Soccorso tra menù fisso e piatti di stagione
Estate-Inverno
BPCO riacutizzata**

Licia Ballerin blr@unife.it

UO Pneumologia

Cona di Ferrara, 7 giugno 2014



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



STAGIONALITA' delle riacutizzazioni

ERJ 2012;39:38-45

(studio TORCH, 3 anni, 42 paesi) Emisfero Nord e Sud: pattern stagionale, non osservato ai tropici
Emisfero Nord *INVERNO*

- **Riacutizzazioni:** più frequenti in inverno

- **Mortalità per riacutizzazione:** maggiore in inverno

Diverso modo di presentazione?
Assenti dati di variazione microbiologica stagionale

- **Stagionalità vs tipologia di trattamento**

43% delle riacutizzazioni invernali trattato con antibiotici (vs 37% di quelle estive)
15% delle riacutizzazioni invernali trattato con steroidi (vs 24% in estate)

- **Stagionalità e ospedalizzazione:** maggiore in inverno

anche se sembra che il freddo aumenti il numero piuttosto che la severità delle riacutizzazioni

- **Stagionalità e durata degenza**

maggiore in inverno *CHEST 2012;141(1):94-100* (307 paz, osservazione almeno 1 aa)

ERJ 2005;26:1009-1015 (100 pz)

livelli di Nitric Oxide, correlati a infiammazione virale (in particolare rinovirus)
più elevati in autunno e inverno

DEFINIZIONE DI BPCO

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)
malattia respiratoria cronica caratterizzata da
ostruzione al flusso persistente ed evolutiva
legata a rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema



Insufficienza cardiaca cronica, Coronaropatia e Infarto miocardico, Aritmie, Vasculopatia periferica, Embolia polmonare, Neoplasia polmonare, Sindrome metabolica/Diabete mellito, Osteoporosi, Depressione, Insufficienza renale cronica

- Le comorbidità hanno importanti effetti sulla prognosi del paziente con BPCO
- L'insufficienza respiratoria progressiva spiega solo un terzo della mortalità legata alla BPCO; fattori diversi dalla progressione della malattia polmonare devono avere un ruolo di rilievo
- I decessi dei pazienti con BPCO avvengono prevalentemente a causa delle comorbidità, specie cardiovascolare e neoplastica, piuttosto che per la BPCO
- Circa un terzo dei pazienti affetti da cardiopatie è affetto anche da BPCO che ne aumenta il rischio di morte



La **suscettibilità** alla riacutizzazione sembra rimanere costante nel tempo
sia per i frequenti riacutizzatori (≥ 2)
sia per gli infrequenti riacutizzatori (< 1), indipendente dal grado di severità della malattia

Sono più frequenti

- quando è presente colonizzazione batterica
- nei pazienti con maggiore infiammazione bronchiale in fase di stabilità

Sono più gravi

- nei pazienti con rilevante ostruzione bronchiale
- nei pazienti con frequenti riacutizzazioni

→ La mortalità nelle ospedalizzazioni può superare il 10%

Gran parte eziologia sconosciuta: Inquinamento atmosferico (biossido di azoto, particolato (PM10), biossido di zolfo, ozono) può essere causa di riacutizzazione.

Infezioni un ruolo significativo: Virus respiratori: fino al 50% dei casi nelle riacutizzazioni gravi. Batteri

Stratificazione dei pazienti con BPCO riacutizzata per il trattamento antibiotico ed il microrganismo potenzialmente coinvolto in ciascun gruppo		
Gruppo	Definizione ^a	Microrganismi
Gruppo A	Riacutizzazione lieve: nessun fattore di rischio per esito infausto	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Virus
Gruppo B	Riacutizzazione moderata con uno o più fattori di rischio per esito infausto	Gruppo A più microrganismi resistenti (produttori di β -lattamasi, <i>S. pneumoniae</i> penicillina resistenti), Enterobacteriaceae (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , ecc.)
Gruppo C	Riacutizzazione grave con fattori di rischio per infezione da <i>P. aeruginosa</i>	Gruppo B più <i>P. aeruginosa</i>

^a Fattori di rischio per esito infausto in pazienti con riacutizzazione di BPCO: presenza di comorbidità, BPCO grave, frequenti riacutizzazioni (>3/anno) e terapia antibiotica negli ultimi tre mesi



Riacutizzazione di BPCO

peggioramento della sintomatologia tale da comportare modificazione della terapia

Peggioramento dei sintomi

tosse

dispnea

variazioni qualitative e/o quantitative dell'espettorato

(in caso di viraggio del colore o purulenza considerare eziologia infettiva)

Criteri accessori

variazione es. obiettivo polmonare

febbre

edemi declivi

E' vera riacutizzazione di BPCO?

What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. Editorials. THORAX 2007,62:198-199 JR Hurst, JA Wedzicha

In paz BPCO c'è una varietà di comorbilità che possono essere causa di peggioramento di sintomi (es dispnea) che simulano, o complicano, una riacutizzazione di BPCO
(polmonite, pnx, TEP, scompenso cardiaco, uso inappropriato di farmaci -sedativi, narcotici- etc)

Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without COPD: results from a population-based study. THORAX maggio 2014

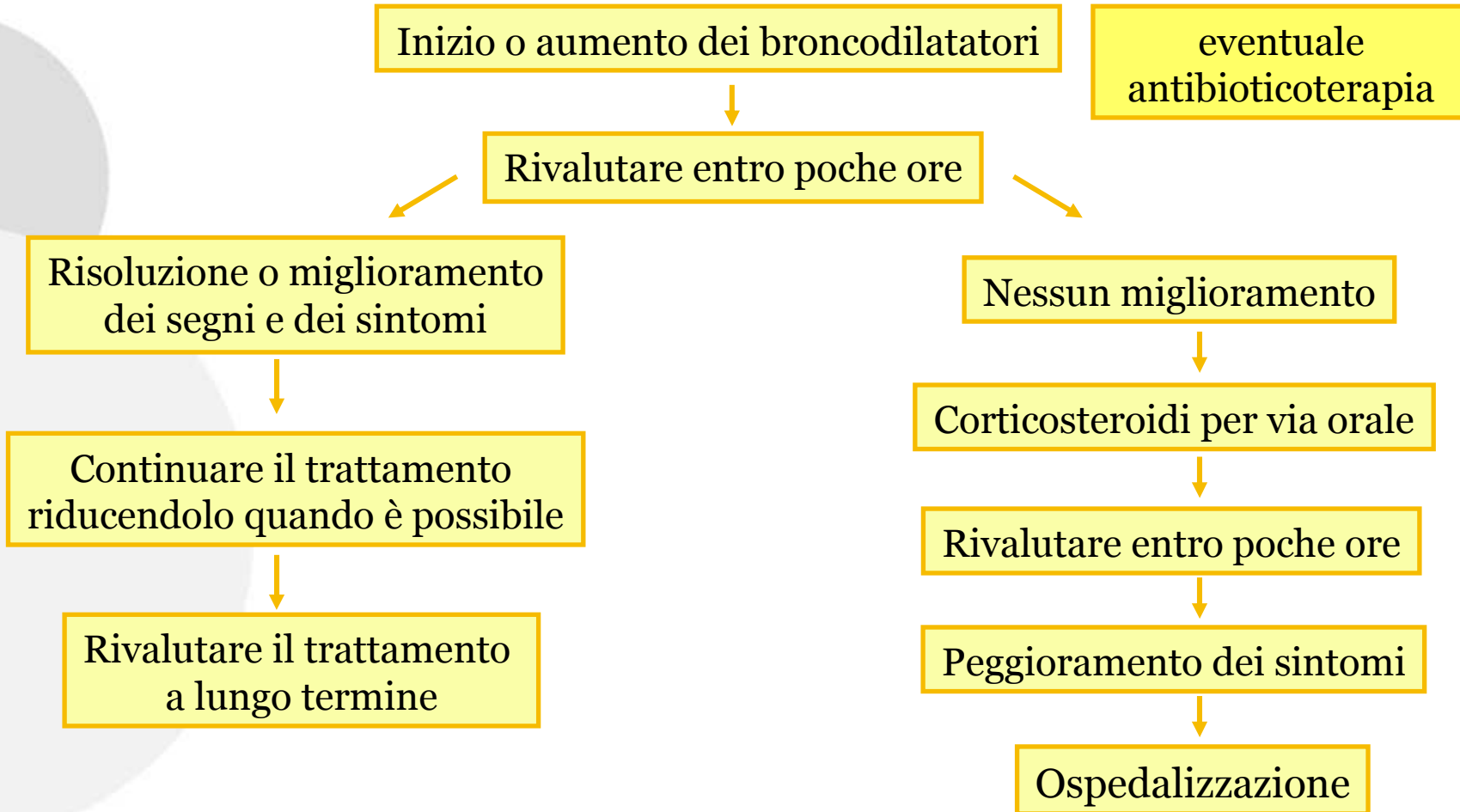
Scopo: determinare l'entità degli eventi simili a riacutizzazioni (exacerbation-like events) in soggetti senza ostruzione al flusso delle vie aeree. Stratificazione: SI BPCO (diagnosi con PFR), NO BPCO (PFR normali + paz senza autodiagnosi)

Risultato: soggetti senza evidenza spirometrica di BPCO o asma hanno la metà degli exacerbation-like events rispetto a quelli con BPCO.

Conclusioni: *in soggetti senza BPCO o asma sono documentati eventi simili a riacutizzazioni di BPCO*

tali eventi possono contribuire a false diagnosi di BPCO o asma

Broncodilatatori a rapida insorgenza
(β 2-agonisti e/o anticolinergici)





Criteri di Anthonisen, volume espettorato e purulenza, descritti 25 aa fa in uno studio randomizzato placebo controllato in paz con riacutizzazioni di BPCO grave (FEV1 medio=33%pred) estrapolati a tutti i pazienti con BPCO.

MA: maggior parte dei pazienti con riacutizzazione contratta in comunità sono affetti da BPCO lieve-moderata.

E' necessario identificare chiari segni e sintomi affidabili nel predire una buona o scadente evoluzione senza antibiotici in caso di riacutizzazione di BPCO lieve-moderata

CHEST 2013;144(5):1571-1577: E' possibile identificare le riacutizzazioni di BPCO lieve-moderata che non necessitano di antibiotico? M Miravittles

- quando non è presente incremento della purulenza dell'espettorato e il livello di PCR (misurazione ambulatoriale) <40mg/l: il paz può essere affidabilmente trattato senza antibiotico
- Se PCR non disponibile, la presenza di dispnea e/o volume espettorato si associa ad una probabilità di fallimento senza antibiotici <8% (che è inferiore alla % del 10% di insuccesso nell'intera popolazione di pazienti trattata con antibiotici)

Terapia antibiotica se presenti (Linee guida GOLD)

- 3 sintomi cardinali: ↑ dispnea, ↑ volume espettorato, purulenza espettorato
- 2 sintomi: purulenza espettorato e un altro
- se ventilazione (NIMV o VAM)



Trattamento antibiotico nella riacutizzazioni di BPCO^a

Fattori di rischio per esito infausto: presenza di comorbidità, BPCO grave, frequenti riacutizzazioni (>3/anno) e antibiotici nei ultimi tre mesi

	Trattamento orale (senza particolare ordine)	Trattamento orale alternativo (senza particolare ordine)	Trattamento parenterale (senza particolare ordine)
<p>Gruppo A Riacutizzazione lieve: nessun fattore di rischio per esito infausto</p>	<p>I pazienti con un unico sintomo non dovrebbero essere trattati con Antibiotici</p> <p>Se vi è indicazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici (Penicillina, Ampicillina/Amoxicillina^b) • Tetraciline • Trimetoprim/ Sulfametossazolo 	<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) • Macrolidi <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina • Claritromicina • Roxitromicina • Cefalosporine di 2° o 3° generazione • Ketolidi (telitromicina) <p>Fluorochinolonici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemifloxacina • Levofloxacina • Moxifloxacina 	
<p>Gruppo B Riacutizzazione moderata con uno o più fattori di rischio per esito infausto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) 		<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico, Ampicillina/Sulbactam) • Cefalosporine di 2° o 3° generazione • Fluorochinolonici^e (Levofloxacina, Moxifloxacina)
<p>Gruppo C Riacutizzazione grave con fattori di rischio per infezione da <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>In pazienti a rischio per infezioni da <i>Pseudomonas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolonici (Ciprofloxacina Levofloxacina ad alte dosi^c) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolonici (Ciprofloxacina Levofloxacina ad alte dosi^c) • b-lattamici con attività su <i>P.aeruginosa</i>

- Nei paesi con alta incidenza di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina si raccomandano alti dosaggi di Amoxicillina o Amoxicillina/Ac. Clavulanico.
- L'uso di questo antibiotico non è appropriato nelle aree dove è alta la prevalenza di *H.influenzae* produttori di b-lattamasi e di *M.catarrhalis* e/o *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina.
- La dose efficace contro lo *P.aeruginosa* è 750 mg.



RICHIESTA DI VALUTAZIONE SPECIALISTICA/OSPEDALIZZAZIONE

Quando?

Marcato aumento dell'intensità dei sintomi: ad es. comparsa di dispnea a riposo

Riacutizzazione nel paziente classificato come BPCO grave

Comparsa di nuovi segni obiettivi (cianosi, edemi periferici)

Mancata risposta al trattamento

* Impossibilità di rivalutazione

Presenza di importanti patologie concomitanti

Aritmie di nuova insorgenza

Dubbio diagnostico

* Età avanzata

Comparsa di disturbo del sensorio

* Non autosufficienza e/o mancato supporto familiare



- Valutare della gravità dei sintomi, identificare e trattare le possibili co-morbilità, D dimero, Rx torace, EGA, ECG
- Broncodilatatori:
 - aumento dose o frequenza
 - associare Beta 2 agonisti ed anticolinergici
 - ▶ utilizzare distanziatore o nebulizzatore
 - considerare l'aggiunta di aminofillina e.v. (severe)
- Corticosteroidi orali o e.v.
- Antibioticoterapia se aumento di volume o purulenza
- O2 terapia se necessaria (ripetere EGA dopo 30 min) (mantenere una PaO₂ > 60 mmHg senza contestualmente aumentare la PaCO₂)

In ogni caso:

valutazione nutrizione e bilancio idrico
considerare l'utilizzazione di eparina a basso peso molecolare
monitorare lo stato del paziente



Se dopo

- Terapia Medica
- Ossigenoterapia (mantenere una $PaO_2 > 60$ mmHg senza contestualmente aumentare la $PaCO_2$) (ripetere EGA dopo 30 min)

Quadro clinico di riacutizzazione grave

(dispnea a riposo, tachipnea > 25 /min, uso mm accessori, respiro paradosso)

+

$PaO_2/FiO_2 < 300$ e/o $SaO_2 < 90$ % in aria ambiente
con o senza acidosi respiratoria

- Considerare Assistenza ventilatoria meccanica
 - ✓ invasiva
 - ✓ non invasiva (NIMV)



Se entro 1-2 ore peggioramento clinico/EGA o mancato miglioramento dopo 4-6 ore



FALLIMENTO NIMV



INTUBAZIONE e Ventilazione meccanica invasiva



(anche 1 solo criterio)

- Arresto respiratorio
- Instabilità emodinamica (ipotensione, aritmie gravi, infarto miocardico)
- Coma, paziente non collaborante
- Secrezioni vischiose e/o abbondanti, incapacità di proteggere le vie aeree
- Recente chirurgia facciale o addominale
- Trauma facciale, anormalità naso faringea
- Insufficienza multiorgano





I: Lieve

- $VEMS/CVF < 0.7$
- $VEMS \geq 80\%$ del predetto

II: Moderato

- $VEMS/CVF < 0.7$
- $50\% \leq VEMS < 80\%$ del predetto

III: Grave

- $VEMS/CVF < 0.7$
- $30\% \leq VEMS < 50\%$ del predetto

IV: Molto Grave

- $VEMS/CVF < 0.7$
- $VEMS < 30\%$ del predetto
o $VEMS < 50\%$ del predetto più insufficienza respiratoria cronica

Smettere di fumare. Riduzione attiva degli altri fattori di rischio. Vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica
Aggiungere broncodilatatori a breve durata d'azione (quando necessario)

Aggiungere un trattamento regolare con 1 o + broncodilatatori a lunga durata d'azione;
Aggiungere riabilitazione

Aggiungere glucocorticosteroidi inalatori*

Aggiungere ossigeno-terapia a lungo termine in caso di insufficienza respiratoria. *Prendere in considerazione* la terapia chirurgica

* Le autorità regolatorie Europea (EMA) e Italiana (AIFA) hanno approvato l'uso della combinazione salmeterolo fluticasone in pazienti sintomatici con VEMS pre-broncodilatatore $< 60\%$.



OTTIMIZZARE IL TRATTAMENTO DI BASE DELLA BPCO

- **Attenzione a scelta del device**

DPIs (polvere secca): deposizione più centrale nel BPCO (flusso limitazione fissa e piccoli flussi inspiratori), a volte il BPCO trova difficile usarli

MDI con distanziatori di volume migliorano la coordinazione e la deposizione nelle vie aeree periferiche

Nebulizer solutions: indicate nei pazienti severamente iperinflati con molto bassi flussi inspiratori

- **Attenzione alla tecnica di erogazione:** Educazione alla tecnica di inalazione, controllo della tecnica nel lungo termine

Broncodilatatori

- Beta 2 agonisti long acting (LABA) efficaci nel ridurre il tasso di riacutizzazioni indacaterolo > formoterolo e salmeterolo
- Anticolinergici (LAMA) efficaci nel ridurre il tasso di riacutizzazioni tiotropio > salmeterolo

?? combinazione di LABA/LAMA più efficace del solo LAMA: non ci sono evidenze sufficienti a conferma

Corticosteroidi per via inalatoria efficaci nel ridurre le riacutizzazioni nei BPCO con FEV1<60% pred

Corticosteroidi+LABA > rispetto ai componenti presi singolarmente nei paz con BPCO moderata/severa

Corticosteroidi+LABA + tiotropio: ancora più efficace? Servono ulteriori studi

Vaccinazione antiinfluenzale

Vaccinazione antipneumococcica (BPCO > 65 anni, BPCO<65 con patologie cardiache)

Profilassi antibiotica: non indicata

Mucolitici/antiossidanti, es n-acetilcisterina, erdoseina

Long-term antibiotics in COPD: more benefit than harm? Editorial

M. Miravittles. Prim Care Respir J 2013;22(3):261-270

-anni 1970 studi su piccoli campioni: piccola riduzione delle riacutizzazioni.

Strategia abbandonata (resistenza, e spt disponibili nuovi farmaci efficaci)

Il “fenotipo infettivo” - frequenti riacutizzazioni batteriche (sputo purulento) e i paz BPCO con bronchiectasie, possono richiedere terapie dirette al controllo e possibilmente all’eradicazione delle infezioni batteriche.

- Studi più recenti (2008-2011), su larga scala, sull’uso pulsato della moxifloxacin o macrolidi hanno dato risultati positivi usando “long-term antibiotics on top of the usual medication for COPD”

Tuttavia rimane la preoccupazione relativamente a effetti collaterali e resistenze batteriche

CONCLUSIONE: una piccola sottopopolazione può trarre beneficio da questo approccio che deve essere indirizzato solo al paziente giusto

Obbligatoria collaborazione tra medico di base (sospetto e identificazione del paziente) e specialista (ottimizzazione della terapia di base, ricerca di bronchiectasie, infezioni bronchiali croniche, valutazione del pattern di resistenza antibiotica, valutazione di funzione epatica e renale prima di dare indicazione a trattamento a lungo termine con macrolidi)

Questioni aperte

Quale antibiotico, sempre lo stesso o a rotazione, durata del trattamento



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara







- The POET-COPD® study results demonstrate superiority of Spiriva® (tiotropium) over long-acting beta agonist salmeterol in reducing the risk for COPD exacerbations

In the UPLIFT® trial,
Spiriva® demonstrated proven benefits for up to four years including improved lung function and quality of life as well as reduced exacerbations and COPD-related hospitalisations.²²
These benefits were shown in a broad range of COPD severities





OTTIMIZZARE IL TRATTAMENTO DI BASE DELLA BPCO

- **Attenzione a scelta del device:**

DPIs (polvere secca): deposizione più centrale nel BPCO (flusso limitazione fissa e piccoli flussi inspiratori), a volte il BPCO trova difficile usarli

MDI con distanziatori di volume migliorano la coordinazione e la deposizione nelle vie aeree periferiche

Nebulizer solutions: indicate nei pazienti severamente iperinflati con molto bassi flussi inspiratori

- **Attenzione alla tecnica di erogazione:** Educazione alla tecnica di inalazione, controllo della tecnica nel lungo termine

Broncodilatatori

- Beta 2 agonisti long acting (LABA) efficaci nel ridurre il tasso di riacutizzazioni indacaterolo > formoterolo e salmeterolo
- Anticolinergici efficaci nel ridurre il tasso di riacutizzazioni tiotropio > salmeterolo (differenza piccola)

?? combinazione di LABA/LAMA più efficace del solo LAMA: non ci sono evidenze sufficienti a conferma

Corticosteroidi per via inalatoria efficaci nel ridurre le riacutizzazioni nei BPCO con FEV1 < 60% pred

Corticosteroidi+LABA > rispetto ai componenti presi singolarmente nei paz con BPCO moderata/severa

Corticosteroidi+LABA + tiotropio: ancora più efficace? Servono ulteriori studi

Vaccinazione antiinfluenzale

Vaccinazione antipneumococcica (BPCO > 65 anni, BPCO < 65 con patologie cardiache)

Profilassi antibiotica: non indicata

Mucolitici/antiossidanti, es n-acetilcisterina, erdoseina





Ossigenoterapia a lungo termine

L'ossigenoterapia a lungo termine (≥ 15 ore/die) nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza (A).

Si suggerisce un utilizzo più vicino possibile alle 24 ore/die (A).

L'efficacia della OLT in pazienti con ipossiemia intermittente (notturna, da sforzo) non è provata.

L'ossigenoterapia a lungo termine consente di ridurre i giorni di ospedalizzazione del 43.5%, le percentuali di ricovero del 23.8% ed il numero di pazienti con almeno un'ospedalizzazione del 31.2%.



Il 15-19% delle BPCO che insorgono nei fumatori può essere riconducibile ad esposizioni professionali, questa percentuale sale al 30% nei soggetti non fumatori che sviluppano BPCO.

Fattori Professionali di rischio x BPCO

(Salvi e Barnes Lancet 2009; 374: 733-43)

- Materie Plastiche, Tessili, Gomma, Pelli**
- Autotrasporti pesanti**
- Attività' edile ed estrattiva**
- Industria Alimentare,**
- Attività' agricola di allevamento animali**



Fumo passivo

Anche l'esposizione al fumo passivo può contribuire all'insorgenza di sintomi respiratori e della malattia, aumentando il carico globale di particelle e gas inalati.

Inquinamento outdoor

Ogni incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di particelle fini è associato a circa il 4% di aumento del rischio di mortalità per qualsiasi causa, il 6% per cause cardiopolmonari, l'8% per cancro al polmone.

Inquinamento indoor

Nei Paesi a basso livello di sviluppo economico, l'utilizzo di combustibili biologici in ambienti con scarsa ventilazione è un fattore causale di BPCO.

Basso livello di stato socioeconomico

E' dimostrata una relazione significativa tra basso livello di istruzione ed aumento della mortalità per BPCO, indipendentemente dall'abitudine al fumo.





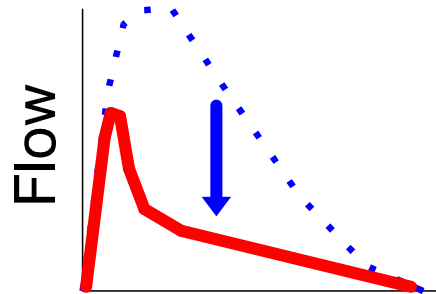
- Il test di reversibilità della ostruzione delle vie aeree viene considerato positivo in presenza di un aumento del **VEMS >12% e >200 mL** del basale 30 minuti dopo 400 mcg di salbutamolo spray
- Il test non ha valore diagnostico differenziale fra asma e BPCO, può tuttavia dare **indicazioni** utili sulla risposta alla terapia

ATS/ERS Task Force. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005 Nov;26:948-968.

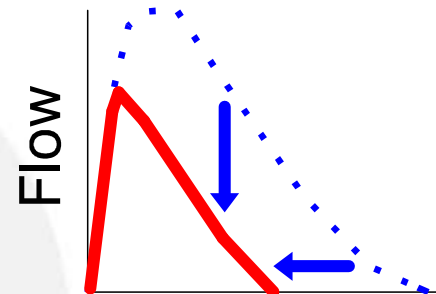


Misura dei Volumi polmonari (Capacità Inspiratoria, Volume Residuo, Capacità Polmonare Totale (CPT)) **e curva flusso/volume:** per caratterizzare meglio l'impatto della malattia sulla funzione respiratoria e risolvere incertezze diagnostiche. La **CPT** è necessaria per differenziare un pattern ostruttivo atipico da uno restrittivo (vedi diapositiva successiva). Può essere ottenuta con metodo pletismografico o con il metodo della diluizione dell'elio in circuito chiuso (le 2 misure non sono sovrapponibili a causa della diversa tecnica impiegata, la prima misura tutta l'aria contenuta nei polmoni, la seconda solo quella contenuta nelle sezioni comunicabili con le vie aeree)

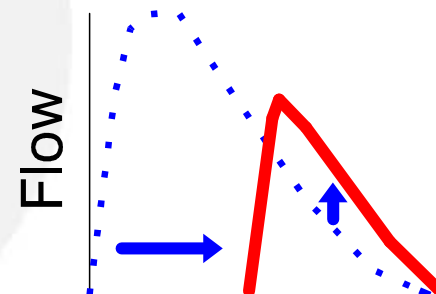
Misura del transfer del CO (TCO): per valutare il danno parenchimale e l'alterata distribuzione della ventilazione alveolare. Una riduzione del TCO > 50% del teorico indica presenza di enfisema



Pattern ostruttivo tipico
(ridotto VEMS/CVF)



Pattern ostruttivo atipico
(normale VEMS/CVF)



Pattern restrittivo
(normale VEMS/CVF,
ridotta TLC)



- Pulsossimetria (SaO₂) : per misurare la desaturazione arteriosa a riposo, sotto sforzo e nel sonno, e per selezionare i pazienti in cui è indicata l'emogasanalisi arteriosa.
- Emogasanalisi arteriosa: per diagnosticare l'insufficienza respiratoria e/o l'ipercapnia quando HbSaO₂ <95-96%
- Test da sforzo al cicloergometro per valutare la tolleranza all'esercizio fisico e la disabilità in previsione di una riabilitazione respiratoria
- Test di valutazione della forza dei muscoli respiratori: Pressione respiratorie massimali, Pressione transdiaframmatica etc.
- Polisonnografia (in pazienti con sintomi suggestivi di apnee notturne, ipossiemia o insufficienza cardiaca dx non motivati dalla gravità della BPCO).



- Test del cammino (6 minuti): distanza percorsa camminando alla massima velocità per 6 minuti (in metri) _____
- “Body Mass Index” (BMI): peso (Kg) / Altezza al quadrato (m²)
- Grado di dispnea cronica (Scala del Modified Medical Research Council) _____
 1. _____
 2. dispnea per esercizio intenso _____
 2. dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita _____
 3. impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura
 4. necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura _____
 5. impossibilità ad uscire di casa a causa della dispnea _____

Assieme al VEMS (% teorico) permettono di calcolare il “BODE index” che è fattore prognostico di mortalità



Variabili	Punteggio nel "BODE index" ⁽¹⁾			
	0	1	2	3
VEMS (% teorico)	≥65	50-64	36-49	≤35
Metri percorsi in 6min	≥35	250-349	150-249	≤149
Grado di dispnea (MMRC)⁽²⁾	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	≤21		

⁽¹⁾ Celli et al. New Engl J Med 2005;350:1005-12
⁽²⁾ Modified Medical Research Council



- La classica valutazione del paziente con BPCO si basa sulla misurazione del FEV1.
- - Scarsamente correlato con la performance al 6' WT.1
- - Non riflette lo stato di salute valutato dal paziente.2
- Una valutazione basata sulla sola funzione respiratoria (monodimensionale) non è in grado di catturare il reale stato di salute del paziente.
- 1Brown CD et al., J Chron Obstruct Pulm Dis 2008.
- 2Jones PW et al., Thorax 2001; Antonelli Incalzi et al., Eur Respir J 2003.
- BODE index e VMD





- Esame emocromocitometrico: per valutare la presenza di poliglobulia
- ECG ed ecocardiografia: nei pazienti con insufficienza respiratoria per valutazione di ipertensione sistolica polmonare e cuore polmonare cronico



- Il test diagnostico per il deficit di alfa-1 antitripsina è indicato in tutti i soggetti con BPCO e con asma non completamente reversibile.
- Poiché , allo stato attuale, motivi economici impediscono l'applicazione estesa di questa raccomandazione, il test viene consigliato particolarmente in :
 - soggetti con enfisema panacinare (prevalente ai lobi inferiori), senza evidenti fattori di rischio e/o ad insorgenza precoce (<45 anni di età)
 - fratelli/sorelle di soggetti con deficit di alfa-1 antitripsina (livello evidenza A)

*ATS/ERS Statement AJRCCM 2003;168: 818- 900
Ferrarotti I, et al . Transl Res 2007;150:267*



- La radiografia del torace è raramente diagnostica nella BPCO lieve o moderata ma fornisce dettagli interessanti nelle forme più avanzate; può essere utile nella diagnosi differenziale o nella diagnosi di patologie concomitanti
- Le alterazioni radiologiche più comunemente associate alla BPCO sono: segni di iperinsufflazione (come: appiattimento del diaframma ed aumento dello spazio retrosternale), ipertrasparenza dei polmoni, rarefazione e/o redistribuzione del disegno vascolare, bolle enfisematose, marcato ispessimento delle pareti bronchiali. Bronchiectasie varicoidi o sacciformi, a contenuto aereo oppure contenenti fluido o livelli idro-aerei, possono essere individuate. Possono essere visibili i segni di ipertensione arteriosa polmonare con cuore polmonare cronico
- La radiografia del torace è utile nella valutazione delle gravi riacutizzazioni della BPCO (esempio: scompenso cardiaco, polmoniti infettive, pneumotorace)



- La tomografia computerizzata (TC) del torace non è consigliata quale indagine di routine della BPCO
- La TC trova diverse utili applicazioni in casi selezionati:
 1. pianificazione di un intervento chirurgico
 2. sospetta associazione di BPCO e di patologia infiltrativa diffusa “interstiziale”
 3. deficit funzionale e/o riduzione della DLCO non spiegabili sulla base del quadro clinico e del radiogramma
 4. deficit di alfa 1 antitripsina (prognosi e follow-up)



5. diagnosi differenziale tra le varie patologie (enfisema versus bronchiolite, per esempio)
6. valutazione di riacutizzazioni severe, specie per escludere embolia polmonare (TC spirale con contrasto) e diagnosi di patologia concomitante
7. la TC ad alta risoluzione (HRCT) consente la diagnosi preclinica dell'enfisema; aiuta ad evidenziare il contributo relativo dell'ostruzione delle vie aeree e della distruzione enfisematosa alla limitazione del flusso aereo, caratteristica della BPCO; consente di valutare tipo prevalente di enfisema, sede, gravità o estensione (score visivo o TC quantitativa), di valutare la prognosi (insieme con altri indici clinico-funzionali) e di eseguire un follow-up non invasivo



- La quantificazione automatica dell'enfisema (TCQ) può essere eseguita sia sulle scansioni stazionarie della HRCT “classica” sia (come oggi in genere si verifica) sull'intero volume polmonare, ottenuto dalla scansione spirale a bassa dose , con metodi diversi (percentili di densità, maschera di densità – DM – e derivati).



Appendice 1: BPCO e comorbidità

Trattamento della BPCO con comorbidità: β -bloccanti nella BPCO con scompenso cardiaco



- L'incidenza e la mortalità per BPCO come quella per le malattie cardiovascolari aumenta con l'età.
- L'età media dei pazienti affetti da queste patologie da sole o in combinazione è in continuo aumento per effetto di trattamenti farmacologici e non.
- E' sempre più frequente la possibilità di trovare pazienti con coesistenza delle due patologie.
- La presenza di BPCO non è una controindicazione all'uso di beta-bloccanti e l'uso contemporaneo di beta 2 stimolanti.
- Le linee guida cardiologiche (ESC) raccomandano l'uso di beta-bloccanti selettivi in pazienti con BPCO e scompenso cardiaco cronico.



EPIDEMIOLOGIA

la BPCO è ormai tra le patologie più frequenti nella popolazione ed è destinata a diventare una delle prime cause di mortalità nei prossimi anni . Per l'insufficienza renale vi è invece spesso una sottostima sia in termini di prevalenza che di incidenza.

In realtà dati del NHANES dimostrano una ampia diffusione della malattia renale cronica.

LA CREATININA NORMALE NASCONDE IRC INAPPARENTE

Il paziente affetto da BPCO presenta frequentemente. malnutrizione. La conseguente riduzione della massa magra comporta una minore concentrazione di creatinina serica a parità di velocità di filtrazione glomerulare. Questi pazienti spesso presentano creatinina serica normale con VFG < 60ml/min : è la cosiddetta insufficienza renale inapparente

IRC e AUMENTO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON BPCO

L'associazione di BPCO e IRC comporta un rischio cardiovascolare e di mortalità aggiuntivo legato alla alterazione vascolare (esempio calcificazioni) e alla disfunzione endoteliale tipiche della IRC , che si sovrappone al rischio di mortalità già elevato nei pazienti con BPCO.

IRC E BPCO CAUSANO SPESSO QUADRI EMOGASANALITICI MISTI

Sul piano metabolico e biochimico, l'insufficienza renale determina, specie negli stati avanzati, delle importanti alterazioni. Si accresce il rischio di acidosi metabolica a gap anionico aumentato, con quadri emogasanalitici misti, talora di non facile interpretazione .



Aumentato rischio di infezione tubercolare.

Al disturbo ventilatorio ostruttivo si può aggiungere anche un disturbo restrittivo dovuto al sovraccarico del circolo polmonare. L'alterazione degli scambi è ulteriormente peggiorata nei pazienti in emodialisi con membrane non biocompatibili, verosimilmente a causa dell'instaurarsi di una fibrosi polmonare sostenuta dall'attivazione del complemento.

La popolazione con BPCO e insufficienza renale si caratterizza per una elevata prevalenza di diabete mellito e di malattie muscolo-scheletriche (elevato rischio di osteoporosi, aggravato dalla coesistente IRC).

BPCO-IRC E ANEMIA

Nonostante la BPCO sia tradizionalmente associata a policitemia, l'anemia è una importante complicanza in questi pazienti (dal 10% al 23%, a seconda dei criteri diagnostici usati e della gravità dell'ostruzione). Se è vi è nefropatia diabetica come comorbidità, si può instaurare una carenza di eritropoietina già per una GFR <60 ml/min.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE CON COMORBIDITA' BPCO-IRC

La alterata funzione renale in corso di BPCO comporta un maggiore rischio di reazioni avverse a farmaci a eliminazione prevalentemente renale (ACE Inibitori, Digossina, Glibenclamide, Metformina, molti antibiotici, ecc). E' sempre utile misurare oltre la creatinina sierica anche la clearance o far ricorso alle formule di Cockcroft o MDRD.



Il trattamento dei pazienti con comorbidità BPCO-IRC deve prima di tutto tenere conto delle modifiche posologiche dei farmaci legate alla diminuita escrezione renale secondo la farmacocinetica specifica di ogni singola molecola.

La accelerata aterosclerosi che si accompagna alla IRC impone in questi pazienti un rigoroso approccio di prevenzione del rischio cardiovascolare.

L'eventuale alterato equilibrio acido-base deve essere trattato tenendo conto dei frequenti quadri misti .

La malnutrizione va assolutamente evitata.

La anemia che si associa alla IRC va trattata con eritropoietina umana ricombinante con un target di emoglobina secondo le recenti linee guida.

Per le altre eventuali patologie che si aggiungono alla BPCO in corso di IRC, come l'iperparatiroidismo secondario, occorre seguire lo stesso approccio terapeutico validato per i pazienti con IRC.

La ventilazione non invasiva (NIV) quando necessaria non è controindicata in presenza di IRC.



1. Secondo le Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, BPCO costituirà la quarta causa di morte nel mondo, preceduta da cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, HIV/AIDS
2. Per il 2015, la WHO stima che 2.300.000.000 individui di età superiore a 15 anni saranno in sovrappeso e almeno 400.000.000 saranno obesi
3. Obesità addominale, ipertrigliceridemia, ridotta concentrazione di HDL, elevati valori di pressione arteriosa, elevata glicemia a digiuno (≥ 100 mg/dl) determinano la sindrome metabolica (SM). La prevalenza complessiva di SM è risultata, negli USA, pari al 40%, percentuale non dissimile da quella documentate in Italia
4. Circa 194 milioni di persone, in tutto il mondo, sono affette da diabete mellito tipo 2 (DMT2). Il DMT2 sta assumendo caratteristiche di epidemia in paesi in via di sviluppo ed in nazioni da poco industrializzate, e le proiezioni depongono per il raddoppio del numero mondiale di casi entro il 2030
5. Obesità, SM, DMT2 e BPCO condividono una delle principali cause di morte, ovvero la cardiopatia ischemica



6. La prevalenza e l'incidenza di BPCO, Obesità, SM e DMT2 sono globalmente in aumento e concorrono alla determinazione della mortalità cardiovascolare complessiva
7. BPCO, Obesità, SM e DMT2 si manifestano in uno stesso individuo con una frequenza superiore di quanto atteso dal caso
8. BPCO, Obesità, SM e DMT2 sono caratterizzate da una condizione di flogosi sistemica e da un pattern citochinico comune
9. La presenza di una di queste condizioni mediche richiede un adeguato studio per la diagnosi precoce delle altre
10. La terapia di ognuna di queste condizioni è necessaria per modificare in senso favorevole la storia naturale di ciascuna di esse
11. Il paziente affetto da BPCO è un paziente complesso e richiede un approccio olistico



- Studi epidemiologici osservazionali longitudinali hanno dimostrato che la BPCO è fattore di rischio (RR=1.6) per la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
- Anche se non è stato dimostrato un aumento del rischio di BPCO nei soggetti con MRGE, gli episodi di reflusso gastro-esofageo possono avere un ruolo causale nelle riacutizzazioni della broncopneumopatia
- Quantunque sia stato ipotizzato che l'uso degli inibitori di pompa protonica (PPI) sia un fattore favorente le infezioni respiratorie, questi farmaci possono avere un ruolo nei pazienti con BPCO e MRGE nel prevenire le riacutizzazioni da reflusso-indotte.
- Nei pazienti con BPCO e MRGE la terapia inalatoria con beta-2-agonisti e con metil-xantine non ha dimostrato un incremento significativo degli episodi di reflusso e pertanto questi farmaci non hanno controindicazioni assolute.



- L'ulcera peptica ed in particolare quella gastrica, hanno una incidenza maggiore nei soggetti con BPCO rispetto alla popolazione generale. Questa aumentata incidenza è stata in parte ascritta a condizioni favorevoli presenti nei pazienti con broncopneumopatia quali l'abitudine tabagica e la terapia steroidea.
- E' stata riscontrata, quale ulteriore fattore di rischio per ulcera peptica nei pazienti con BPCO, una sieroprevalenza per gli anticorpi anti-Helicobacter Pylori superiore alla popolazione di controllo
- Nei pazienti con BPCO in trattamento corticosteroideo per via sistemica è più elevata l'incidenza di complicanze di ulcera peptica quali perforazione ed emorragia. In questi casi la mortalità risulta più elevata rispetto ai controlli
- Gli steroidi per via inalatoria presentano un minimo rischio di gastrolesività (gastrite erosiva); il rischio è significativamente ridotto utilizzando devices distanziatori.

F. Cipollini



- Nei pazienti con BPCO l'incidenza di sindrome del colon irritabile è risultata significativamente superiore (14%) rispetto alla popolazione generale
- Nei pazienti con M. di Crohn ,ma non in quelli con colite ulcerosa,l'associazione con BPCO aumenta il rischio di mortalità di oltre tre volte



- L'epatite cronica HCV correlata si associa ad un deterioramento della funzionalità respiratoria nei soggetti con BPCO
- La BPCO ha una prevalenza superiore rispetto alla popolazione generale nei soggetti con epatopatia cronica
- Nella cirrosi epatica il rilievo di una ipossiemia è frequente
- L'alterazione meccanica legata all'ascite è condizione fisiopatologica corelata alla riduzione dei volumi respiratori e della conseguente ipossiemia.
- Nei soggetti in cui coesiste BPCO e cirrosi epatica di qualsiasi etiologia (alcolica,epatitica) l'insorgenza di sindrome epato-polmonare (HPS) ed ipertensione porto-polmonare(POPH) è di due/tre volte superiore rispetto ai cirrotici senza broncopneumopatia.
- La sindrome epato-polmonare (HPS) e l'ipertensione porto-polmonare(POPH) sono condizioni che inducono nella cirrosi epatica associata alla BPCO il deterioramento della funzione respiratoria



Epidemiologia

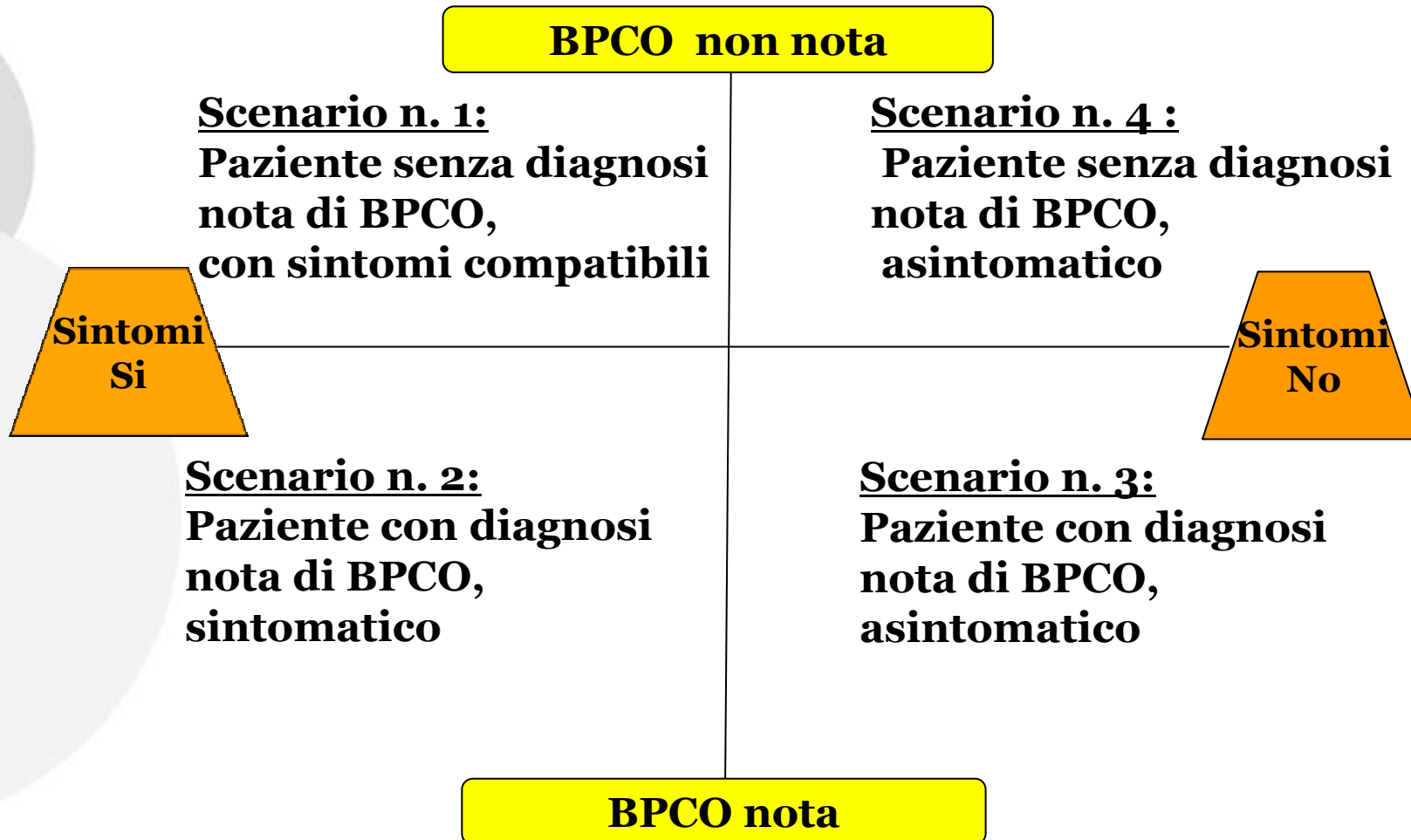
- La BPCO è uno dei fattori di rischio per tromboembolia polmonare
- La TEP deve essere considerata tra le cause di riacutizzazione di BPCO e la sua frequenza varia in funzione della casistica studiata e del setting clinico, potendo arrivare fino al 25% dei casi
- La diagnosi è resa difficile dall'aspecificità dei sintomi e dalla possibile sovrapposizione con quelli di una riacutizzazione e la formulazione di uno score clinico di probabilità è utile sia per porre il sospetto sia per l'accuratezza diagnostica.

Diagnosi di TEP nei pazienti con BPCO

- La performance clinica delle indagini diagnostiche, con eccezione per la scintigrafia polmonare perfusionale\ventilatoria, non è influenzata in modo significativo dalla presenza di BPCO.
- Lo studio del circolo polmonare arterioso con tomografia computerizzata (angioTC polmonare) è l'indagine di riferimento; un eccessivo impiego di esami TC con mezzo di contrasto può essere evitato escludendo i soggetti con score di probabilità medio-basso associato a D-dimero negativo.



Appendice 2: BPCO in Medicina Generale





Obiettivi:

- Confermare/escludere un sospetto diagnostico.
- Prescrivere se necessario un trattamento immediato.
- Consiglio sul fumo.
- Impostare un piano di gestione sul medio-lungo periodo.



Obiettivi:

- Verificare la diagnosi, ricontrollare lo stadio di gravità, distinguere un peggioramento della malattia da un episodio di esacerbazione.
- Re-impostare il trattamento in base all'attuale diagnosi.
- Consiglio sul fumo.
- Rivedere il piano di cura complessivo.



Obiettivi:

- Verificare lo stato di effettiva stabilità della malattia
- Consiglio sul fumo, eventuale invio ad un centro antifumo
- Controllare la compliance al trattamento (verifica regolarità delle prescrizioni in archivio)
- Richiamare interventi di profilassi (influenza)



Obiettivi:

- Verificare l'esistenza di condizioni di rischio
- Consiglio sul fumo, eventuale invio ad un centro antifumo
- Verificare la prevalenza di BPCO nella popolazione dei propri pazienti
- Ricordare interventi di prevenzione



- Applicando lo schema di analisi è possibile identificare e raggruppare i pazienti in quattro aree specifiche. Per ognuna di esse andrà successivamente definita una strategia investigativa che consentirà, attraverso iniziative proattive, secondo quanto previsto dalle linee guida e dall'EBM, di:
 - confermare la diagnosi per mezzo degli strumenti diagnostici previsti;
 - identificare i pazienti affetti da malattia utilizzando le procedure diagnostiche previste e non effettuate;
 - approfondire la diagnosi nei pazienti sintomatici;
 - identificare i pazienti a rischio di malattia.



Respir Med. 2011 Mar;105(3):386-91. Epub 2010 Oct 15.

The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study.

Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, Novelli L, Segreti A, Cricelli C, Calzetta L.

Table 1 Prevalence (%) and rates of asthma and COPD in population study by gender cluster

	Prevalence (%)			Rates			
	Female	Male	Total	Male/female	Asthma/COPD female	Asthma/COPD male	Asthma/COPD total
Asthma	6.64	5.49	6.10	0.83	2.98	1.56	2.16
COPD	2.23	3.51	2.83	1.57			

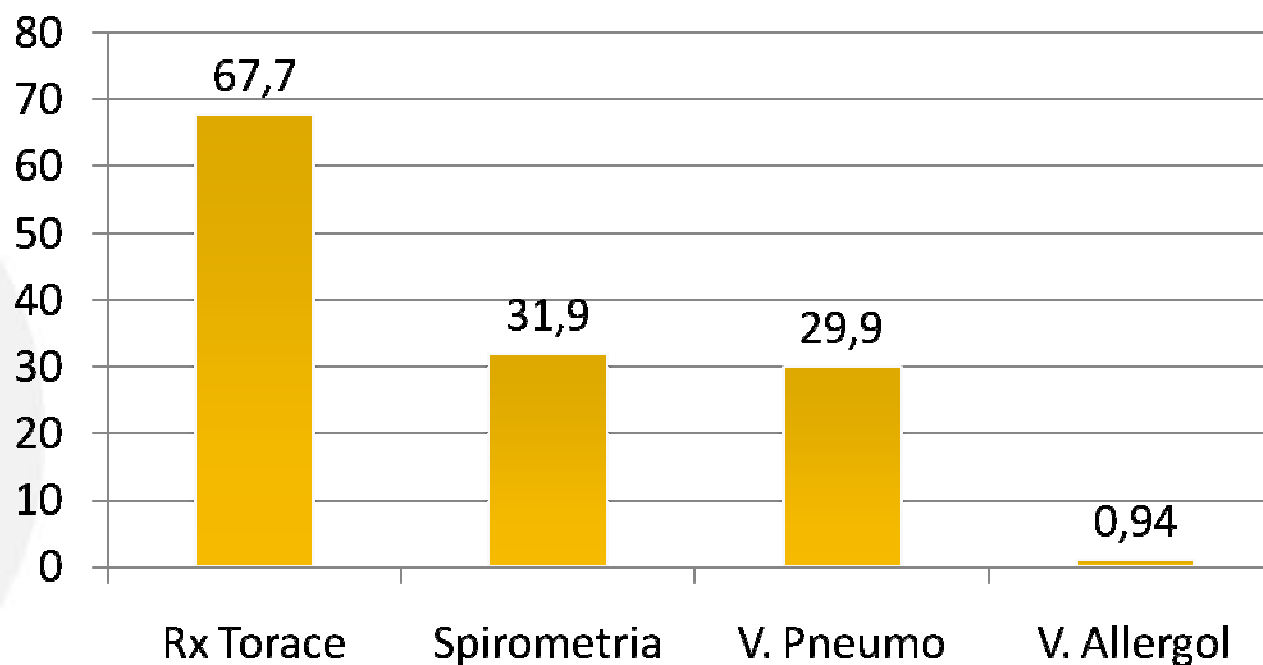


Respir Med. 2009 Apr;103(4):582-8. Epub 2008 Dec 21.

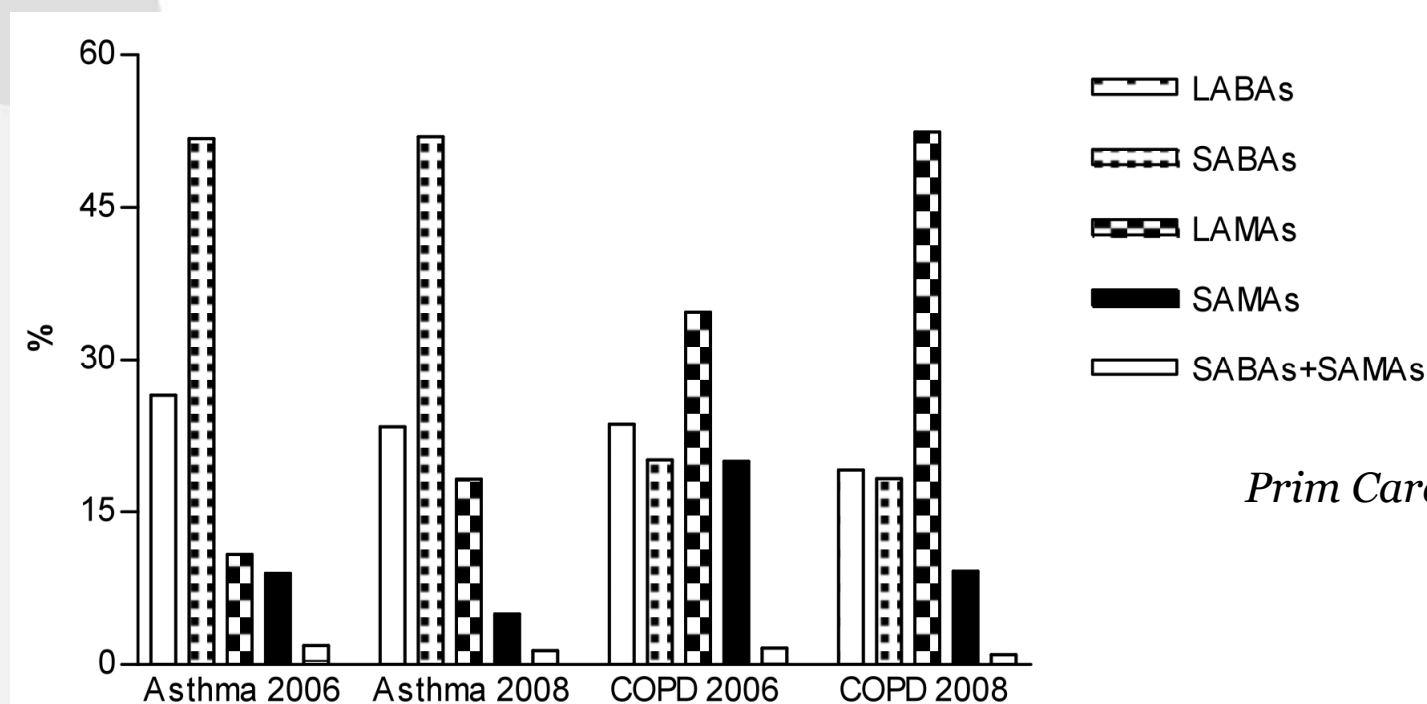
Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease in Italy.

Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C.

Procedure diagnostiche più frequenti in Medicina Generale

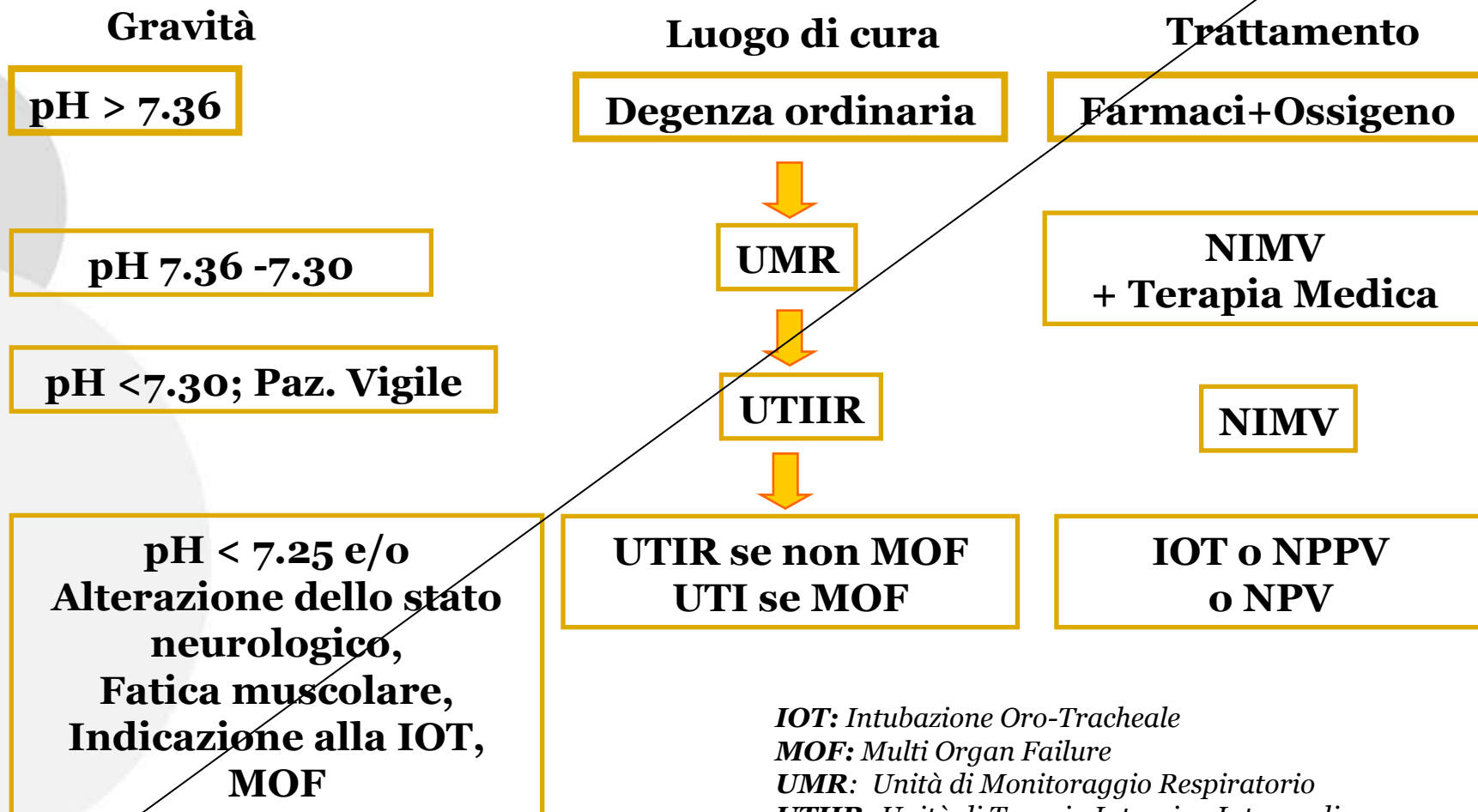


Changes in prescriptions of bronchodilators in asthma and COPD between 2006 and 2008. For each class of drugs, the % of prescriptions considering the total number of prescriptions for bronchodilators, disease and year is reported. LABAs, long-acting β_2 -agonists; SABAs short-acting β_2 -agonists; LAMAs, long-acting antimuscarinic agents; SAMAs, short-acting antimuscarinic agents



Prim Care Respir J.

Cazzola M, Segreti A, Bettoncelli G, Calzetta L, Cricelli C, Pasqua F, Rogliani P. Drug prescription for asthma and COPD by general practitioners in Italy: is it changing in a very short time? *Prim care Respir J* (in Press)



IOT: Intubazione Oro-Tracheale
MOF: Multi Organ Failure
UMR: Unità di Monitoraggio Respiratorio
UTIIR: Unità di Terapia Intensiva Intermedia Respiratoria
UTIR: Unità di Terapia Intensiva Respiratoria
UTI: Unità di Terapia Intensiva