

66^a edizione – 20° Seminario

**GLI EQUILIBRI IN MEDICINA INTERNA
ALLA RICERCA DEI FONDAMENTALI**



Benevento 12/13 giugno 2013

TERAPIA DELLA BPCO. FASE STABILE E CO-MORBIDITA'

Mauro Campanini

Medicina Interna 2

Dipartimento Medico

Azienda Ospedaliero Universitaria “Maggiore della Carità” – Novara

Presidente Nazionale eletto FADOI



FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

Fase acuta di malattia



2011

La frequenza e la gravità delle riacutizzazioni aumentano con la gravità dell'ostruzione bronchiale

la suscettibilità alla riacutizzazione sembra rimanere costante nel tempo, sia per i frequenti riacutizzatori (>2/anno) che per gli infrequenti riacutizzatori (<1/anno) e risulta indipendente dal grado di severità della malattia

Oltre il 50% dei costi diretti della BPCO sono riferibili alle riacutizzazioni anche nei pazienti con BPCO di grado moderato

I costi relativi alla BPCO riacutizzata sono per il 90% da imputare ai costi dell'ospedalizzazione

Fase acuta di malattia



CHEST 2007;
132(6): 1748-55

Le riacutizzazioni della BPCO

❑ Sono più gravi

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

❑ Le principali cause di morte nei pazienti ricoverati per BPCO riacutizzata sono

- ***scompenso cardiaco*** (37%)
- ***polmonite*** (28%)
- ***embolia polmonare*** (21%)



CHEST 2009;
136(2): 376-80

Trattamento della BPCO

Riduzione dei fattori di rischio

- Un trattamento per la dipendenza dall'abitudine tabagica è efficace e dovrebbe essere proposto ad ogni fumatore (A)
- Alcuni tipi di interventi sono risultati particolarmente efficaci:
 - il trattamento farmacologico
 - il sostegno comportamentale (A)

BPCO stabilizzata

Categorie di terapie utilizzate:

- b-2 agonisti e anticolinergici (A)
- Corticosteroidi inalatori (A)
- Vaccino anti-influenzale (A) e antipneumococcico (A)
- Teofillina (B)
- Immunomodulatori (B)
- Antiossidanti (B)
- Mucolitici (D)

BPCO stabilizzata

Broncodilatatori

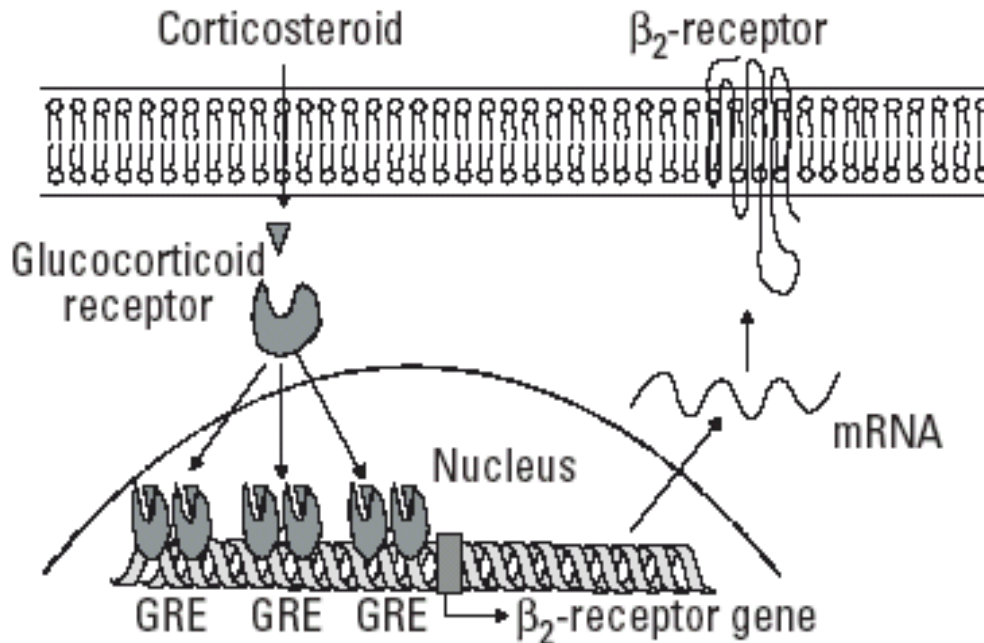
- I broncodilatatori hanno un ruolo centrale nel trattamento della BPCO.
- La via di somministrazione raccomandata è quella inalatoria.
- I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono i farmaci più efficaci nel trattamento regolare (A) per controllare o migliorare i sintomi e lo stato di salute.
- I beta₂-agonisti e gli anticolinergici a lunga durata d'azione sono i broncodilatatori di prima scelta (A).

BPCO stabilizzata

Corticosteroidi sistemici

- Il trattamento cronico con corticosteroidi sistemici ha un rapporto rischio-beneficio sfavorevole (A), quindi deve essere evitato nei pazienti con BPCO in fase di stabilità.
- La risposta ad un breve trattamento con corticosteroidi orali non consente di predire la risposta ai corticosteroidi inalatori (A).

Sinergismo ICS e LABA



I β 2-agonisti ed i corticosteroidi interagiscono in modo benefico, con gli **steroidi** che prevengono la perdita di funzione dei β 2-agonisti con l'uso cronico, mentre i β 2-agonisti potenziano le azioni antinfiammatorie locali degli steroidi

BPCO stabilizzata

Terapie Non Farmacologiche

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).
- È suggerito un utilizzo più vicino possibile alle 24 ore/die (A).
- L'efficacia della OLT in pazienti con ipossiemia intermittente (notturna, sforzo) non è provato.
- 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%.



Carlo Nozzoli, Leonardo Maria Fabbri, Gianfranco Gensini. Italian Journal of Medicine 2012;6(1) suppl:1



Volume
Supplemento 1 mar
2011

Italian Journal of Medicine
Organo Ufficiale FADOI

SOMMARIO
CONTENTS

- S1 Introduzione: broncopneumopatia cronica ostruttiva e comorbidità croniche
C. Nozzoli, G. Genuini, L.M. Fabbri
- S3 Invecchiamento, infiammazione sistemica e malattie croniche complesse
C. Franceschi, P. Pauletto, R.A. Incalzi, L.M. Fabbri
- S14 Linee guida sulla BPCO non associata a comorbidità croniche
L. Corbetta, F. Luppi, R.A. Incalzi
- S22 BPCO e scompenso cardiaco
C. Nozzoli, G. Mathieu, G. Gensini
- S38 BPCO e vasculopatie
P. Pauletto, M. Rattazzi
- S46 BPCO e cardiopatia ischemica
D. Panuccio
- S55 BPCO e ipertensione arteriosa
F. Colombo
- S57 BPCO e tromboembolismo venoso
P. Roversti, M. Campanini
- S67 BPCO e nefropatie croniche
F. Salvati, A. Santoro, C. Pedone
- S75 BPCO, obesità, sindrome metabolica e diabete
G. Gulli and V. Miselli
- S81 BPCO e depressione/ansia
F. Boni, A. Corsonello, D. Panuccio
- S91 BPCO e deficit cognitivo
F. Boni, A. Corsonello, D. Panuccio
- S96 BPCO e osteoporosi
M. Grandi, C. Sacchetti, P. Montanari, G. Scanelli
- S104 BPCO e malattie reumatiche
A. Sciascera, A. Mazzone



Periodica Tonarale - ISSN 1827-9344

Volume 5 - Supplemento 1 - Marzo 2011

1



Italian Journal
of Medicine

Italian Journal of Medicine

Organo Ufficiale FADOI

Volume 5
Supplemento 1 marzo
2011

SOMMARIO
CONTENTS

- S109 BPCO e malattie dell'apparato digerente
F. Cipollini
- S119 BPCO ed emopatie
G. Chesl, A. Grechi, E. Spaggiari, G. Bonardi, M. Sole Simonini,
E. Rottoli, A. Mazzone
- S128 BPCO e tumori
R. Biasioli, L. Pavan, A. Grechi
- S135 Le infezioni come comorbidità della BPCO
F. Luppi, B. Beghè, P. Roversti
- S142 BPCO nell'anziano
R. Antonelli Incalzi, M. Giusti
- S151 BPCO, sindrome delle apnee ostruttive del sonno e disturbi del sonno
G. Vagheggini, M. Digiorio, S. Reitano
- S159 Complessità del paziente con insufficienza respiratoria cronica associata a BPCO
F. Sgambato, E. Cini
- S171 Metodologia clinica, strumenti di valutazione e gestione dei pazienti anziani affetti da BPCO e comorbidità croniche
R. Nardi, L. Corbetta, M. Muratori, G. Belmonte, G. Scanelli, G. Mathieu
- S179 Policronicità e politerapia in fase cronica e di riattivazione
A. Sacchetta, P. Marino
- S186 Valutazione preoperatoria e preparazione a intervento chirurgico nei pazienti affetti da BPCO e comorbidità croniche
A. Marchionni, S. Butani

Complexity of patients with chronic obstructive pulmonary disease and hospitalized in Internal Medicine: the **COMPLEXICO** study from the Scientific Society FADOI

Gualberto Gussoni, MD, PhD

Scientific Director

FADOI – Italian Scientific Society of Hospital Internal Medicine



**XXXI WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE**

Santiago, Chile, 11-15 November 2012



Study design

COMPLEXICO is an observational, prospective, multicenter (44 Centers) study aimed to enroll 1000 patients

INCLUSION CRITERIA:

✓ Consecutive patients hospitalized for any cause in Internal Medicine Units with known diagnosis of COPD **documented** in the past **by spirometry**, or *de novo* diagnosis assessed during the hospitalization

EXCLUSION CRITERIA:

✓ Patients with severe impairment of their clinical or cognitive status, and not able to execute the procedures of data recording foreseen by the study



Preliminary Results

THE PREVALENCE OF COPD IN IM WARDS WAS FOUND TO BE : **22.3 %**

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION (N= 500 pts.)

Age (years, mean \pm SD)	74.6 \pm 9.0
Male gender (%)	67.9
Smoking active (%)	24.6
former	51.4
no	24.0
Living alone (%)	11.0
family	87.3
nursing home	1.7
COPD exacerbation (%)	64.7



Preliminary Results

Number of diagnosis at admission (except COPD, mean \pm SD) $\rightarrow 4.2 \pm 2.4$

Patients with at least 3 diagnosis at admission (except COPD) $\rightarrow 74.0\%$

Number of drugs at admission (mean \pm SD) $\rightarrow 5.4 \pm 2.5$



**XXXI WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE**

Santiago, Chile, 11-15 November 2012



I pazienti ricoverati nei Dipartimenti di Medicina Interna presentano un numero maggiore di comorbidità rispetto a quelli ricoverati nei Servizi di Malattie dell'Apparato Respiratorio.

In Spagna dal 40% al 50% delle riacutizzazioni di COPD sono trattate in Medicina Interna, e sono spesso pazienti anziani con più comorbidità

San Román Terán C , et al. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España . *Rev Clin Esp* . 2007 ; 207 (s uppl 1): 3 - 7

Promuoverne la **consapevolezza ed indirizzare** l'attenzione allo screening sistematico, specie per

- **condizioni silenti o paucisintomatiche,**
come l'osteoporosi,
- o **inapparenti sul piano biochimico**
come l'insufficienza renale con creatinina normale
per coesistente sarcopenia

Il trattamento della COPD deve essere centrato non solo sul controllo dei sintomi e la riduzione delle esacerbazioni ma anche sulle comorbidità.

Questo è soprattutto vero per quelle comorbidità che possono essere diagnosticate e trattate precocemente con un significativo miglioramento dello stato di salute e della prognosi

Tutti i pazienti con età > 40 anni ed una storia positiva per fumo di sigaretta (10 pacchetti/anno), sintomi ed una funzione polmonare compatibile con COPD devono essere attentamente valutati per disordini cronici associati all'infiammazione cronica sistemica (per esempio le malattie metaboliche e cardiovascolari).

Systemic Manifestations of COPD

Yvonne Nussbaumer-Ochsner , and Klaus F. Rabe.

CHEST 2011; 139(1):165–173

L'inflammation chronique est le mécanisme pathogénétique commun de ces manifestations, les thérapies directes contre cet état inflammatoire pourraient être théoriquement la "solution" idéale.

Considérant que le tabac provoque une inflammation systémique, arrêter de fumer est essentiel non seulement pour les effets sur la genèse de la COPD mais aussi parce qu'il influence positivement les comorbidités associées

Boyd CM , et al *JAMA* . 2005 ; 294 (6): 716 - 724 .

Smettere di fumare è associato con:

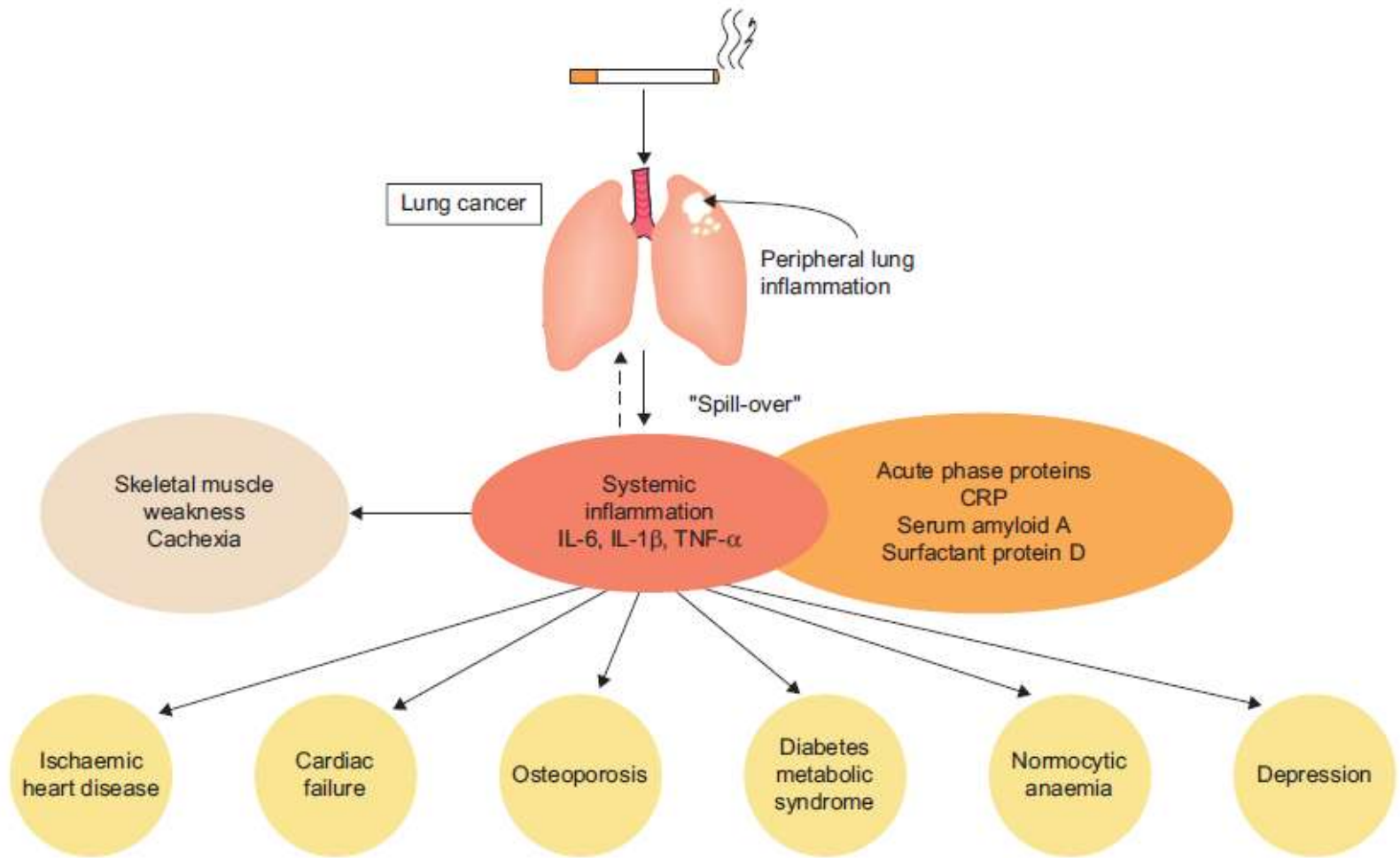
- **riduzione del rischio di eventi ischemici miocardici**
- **riduzione di diverse forme di cancro**
- **aumento della densità minerale ossea nelle donne in postmenopausa**

Goldenberg I , et al. *Arch Intern Med* . 2003; 163(19): 2301- 2305.

Critchley J , Capewell S .*Cochrane Database Syst Rev* . 2004 ;(1): CD003041 .

Vineis P , et al. *J Natl Cancer Inst* . 2004 ; 96 (2): 99 - 106 .

Oncken C , et al. *J Womens Health (Larchmt)* . 2006 ; 15 (10): 1141 - 1150 .

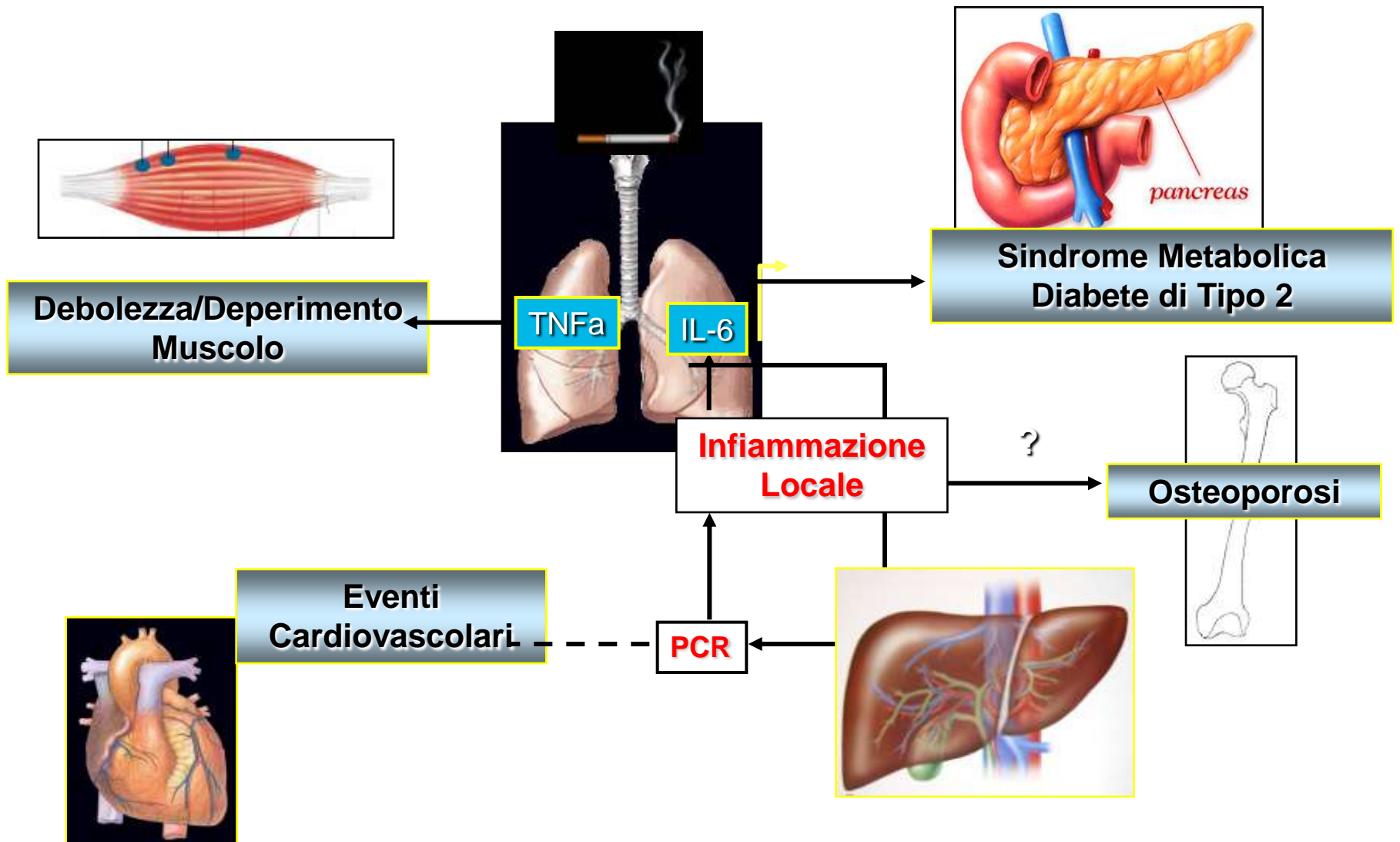


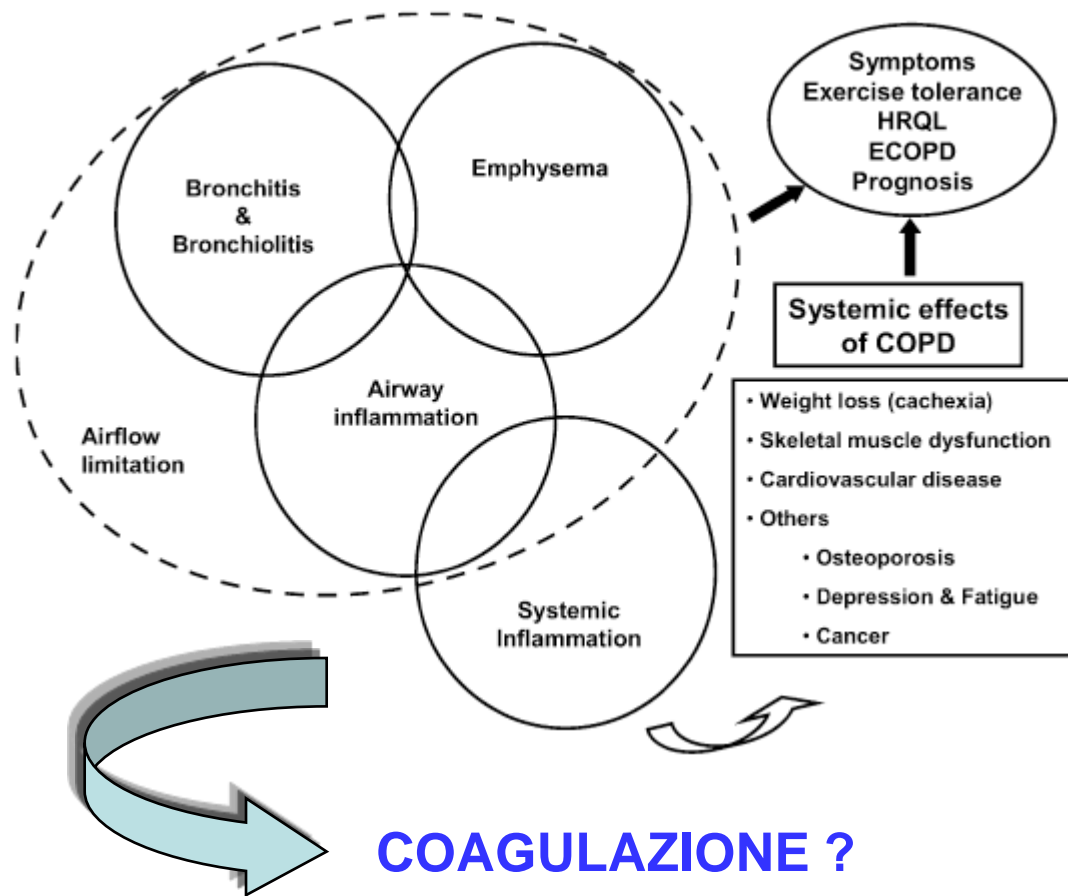
Criteri diagnostici della sindrome infiammatoria cronica

- età maggiore di 40 anni
- fumare più di 10 pacchetti-anno di sigarette
- sintomi ed alterazioni della funzione polmonare compatibili con COPD
- insufficienza cardiaca cronica
- sindrome metabolica
- aumento della proteina-C reattiva

Devono essere presenti almeno 3 componenti per definire la diagnosi

Complex Chronic Co-morbidities of COPD





COAGULAZIONE ?

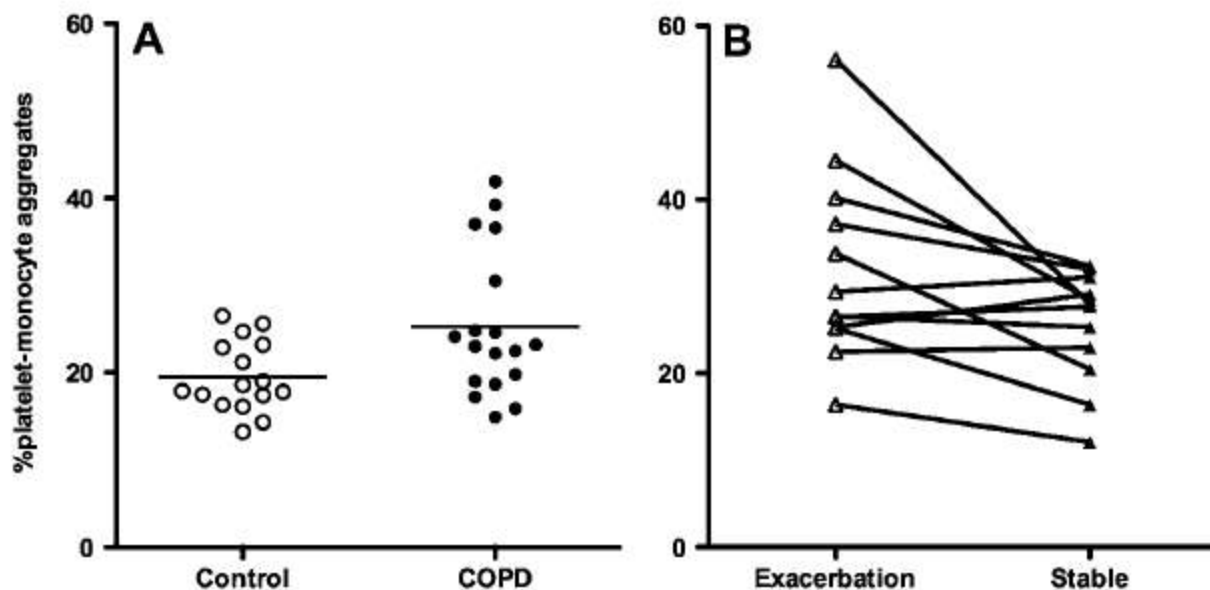
MEGA study

3.989 pazienti con TEV (esclusi i pazienti con neoplasia nota)

TEV	RR	1.42 (95% CI, 1.28-1.58)	fumatori
		1.23 (95% CI, 1.10-1.37)	ex fumatori
		4.30 (95% CI, 2.95-7.14)	forti fumatori

Effetto dose dipendente e reversibile

Figure 2 (A) Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have increased platelet-monocyte aggregates in comparison with matched controls ($p=0.01$). (B) Patients with an exacerbation of COPD have increased platelet-monocyte aggregation compared with stable disease ($p=0.03$). Lines represent the median values of the groups.



Maclay JD et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;66:769-774

Table 2 Haematological and biochemical indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and controls

	Study 1			Study 2		
	Controls	COPD	p Value	Stable	Exacerbation	p Value
Measures of platelet activation						
Platelet-monocyte aggregates, %	19.5 (4.0)	25.3 (8.3)	0.01	25.5 (6.4)	32.0 (11.0)	0.03
P-selectin expression, %	1.1 (0.8)	1.6 (1.2)	0.16	0.8 (1.2)	1.4 (2.1)	0.40
Soluble P-selectin, ng/ml	53.0 (22.2)	56.5 (20.3)	0.65	53.5 (17.8)	61.5 (20.8)	0.56
Haematological indices						
<u>Leucocytes, cells, $\times 10^9/l$</u>	5.3 (1.3)	7.0 (1.4)	0.23	7.9 (1.6)	14.8 (3.2)	<0.001
<u>Monocytes, $\times 10^9/l$</u>	0.5 (0.2)	0.6 (0.2)	0.001	0.7 (0.3)	1.0 (0.3)	0.001
Haemoglobin, g/l	139 (11)	141 (13)	0.03	136 (9)	138 (12)	0.40
Haematocrit	0.4 (0.03)	0.4 (0.03)	0.004	0.4 (0.02)	0.4 (0.04)	0.41
Platelets, $\times 10^9/l$	196 (31)	262 (68)	0.001	290 (54)	333 (127)	0.09
D-dimer, ng/ml	341 (202)	373 (137)	0.63			
Fibrinogen, mg/dl	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)	0.49			
Biochemistry						
Total cholesterol, mmol/l	4.9 (0.9)	5.5 (0.7)	0.03	5.4 (1.4)		
Glucose, mmol/l	5.2 (0.6)	5.1 (0.6)	0.71	5.5 (1.7)		
C-reactive protein, mg/l*	1.0 (0.5–3.2)	2.1 (1.3–5.4)	0.03	2.8 (1.6–8.2)	41 (4–103)	0.01
Arterial oxygenation, kPa	12.3 (1.6)	10.5 (1.7)	0.004			

Values are mean (SD) unless indicated otherwise.

p Values calculated using independent samples t test in study 1 and paired t tests in study 2. C-reactive protein was log-transformed for analysis.

*Median (IQR).

Maclay JD et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax 2011;66:769-774

C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort

Aaron R. Folsom¹, Pamela L. Lutsey¹, Brad C. Astor², and Mary Cushman³

Thromb Haemost. 2009 October ; 102(4): 615–619.

Hazard ratios (95% confidence intervals) of venous thromboembolism (VTE) in relation to quintiles of CRP, or high versus low CRP, ARIC

CRP Quintile (mg/L) High vs. Low CRP Endpoint

Q1 0.15-0.88

Q2 0.89-1.67

Q3 1.68-3.14

Q4 3.15-5.93

Q5 5.93-20.0

P-trend

Upper 10% (≥ 8.55 mg/L) vs. lower 90% HR per TEV 2.07 (95% CI, 1.23-2.5)

PCR è un fattore di rischio indipendente di TEV

- **Sia l'infiammazione cronica sia l'insulino resistenza sono associate ad un aumento dei livelli di fibrinogeno.**

- **Uno stato “low grade” di infiammazione cronica si associa ad un aumentato rilascio del “Tissue Factor soluble” e del fattore VII. (l'attività del fattore VII è correlata al BMI e ai livelli di trigliceridi)**

- **Il contemporaneo aumento del “soluble tissue factor” e del fattore VII comporta un aumentato rischio di attivazione della cascata coagulativa**

Extrapulmonary Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: State of the Art

Comorbidity	Prevalence in COPD (%)	Ref.
Osteoporosis/osteopenia	50–70	[77–78]
Hypertension	40–60	[10,12,15]
Gastro-esophageal reflux disease	30–60	[12,88]
Skeletal muscle dysfunction	32	[74]
Depression	25	[82]
Ischemic heart disease	10–23	[12,18,26]
Previous myocardial infarction	4–23	[12,18,26]
Anemia	17	[68]
Diabetes	12–13	[10,17]
Previous stroke	10–14	[12,13,17]
Arrhythmia	6–14	[6,51]
Chronic renal failure	6–11	[12,26]
Congestive heart failure	5–7	[11,13]
Obstructive sleep apnea	1–4	[86]

Anant R.C: Expert Rev Res p Med. 2011;5(5):647-662.

DOCUMENTO CONSENSUS SU GESTIONE BPCO E COMORBIDITÀ CRONICHE IN MEDICINA INTERNA



- **malattie che condividono con la BPCO l'esposizione a fattori di rischio, *in primis* fumo e inquinanti ambientali:**

cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, vasculopatia periferica e carotideo-vertebrale, cancro del polmone;

- **patologie direttamente legate sul piano patogenetico alla BPCO in virtù di molteplici meccanismi: si tratta di condizioni la cui prevalenza aumenta con il sopravvenire dell'insufficienza respiratoria e che comprendono:**

sarcopenia, osteoporosi, fratture, deficit cognitivo (esordio tardivo nella storia naturale), depressione (esordio precoce), malnutrizione, cuore polmonare cronico, tachiaritmie sopranodali

- **condizioni comunemente ritenute assai prevalenti nei malati con BPCO, ma che l'evidenza epidemiologica documenta equipvalenti o poco più prevalenti che nella popolazione generale di pari età, tra cui:**
diabete mellito e sindrome metabolica;

- **malattie altamente prevalenti in virtù di meccanismi molteplici e non sempre di univoca interpretazione:**

aneurisma aortico, glaucoma, disfagia, anemia, tireopatie, sleep apnea ostruttiva;

- **comorbidità emergenti in rapporto all'invecchiamento della popolazione con BPCO e al manifestarsi di effetti tossici a lungo termine dell'ipossiemia:**

Papilloma vescicale, neuropatia periferica.





CHEST

Original Research

COPD

Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD

The EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) Study

*Pedro Almagro, MD; Francisco Javier Cabrera, MD; Jesus Diez, MD; Ramon Boixeda, MD;
M. Belen Alonso Ortiz, MD; Cristina Murio, MD; and Joan B. Soriano, MD;
for the Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine**

CHEST 2012; 142(5):1126–1133

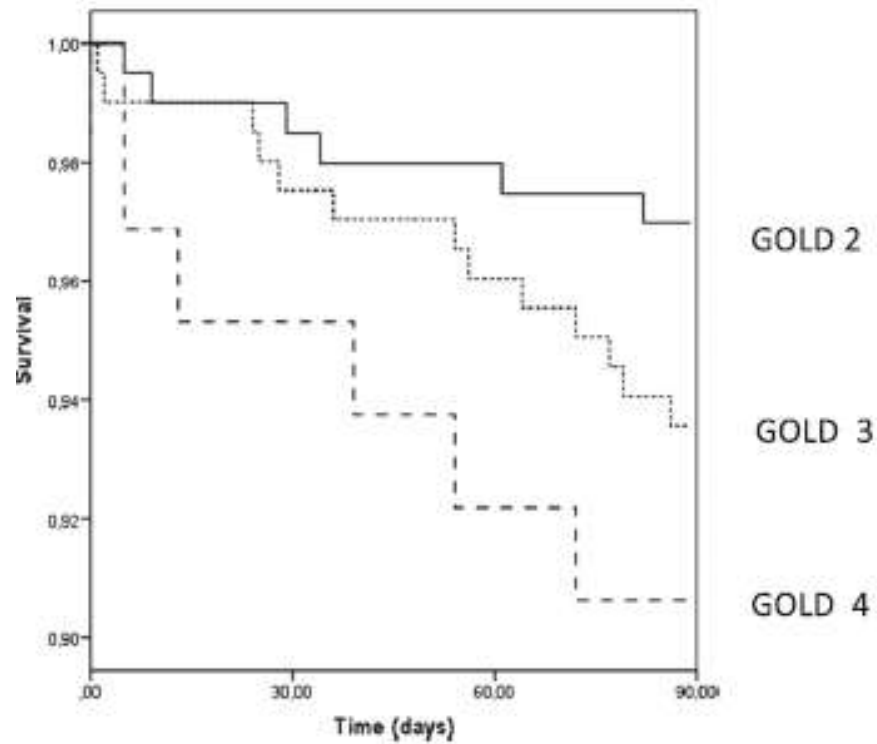


FIGURE 4. Mortality and FEV₁ (GOLD). GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Table 4—Mortality: Multivariate Analysis (Cox Regression)

Variables	P Value	HR	95% CI
Age	.06	1.05	0.99-1.1
Katz index	.04	0.78	0.60-0.98
FEV ₁ ^a	.03	1.95	1.05-3.62
Charlson index	.003	1.23	1.09-1.55

See Table 1 and 3 legends for expansion of abbreviations.

^aFEV₁ stratified according GOLD guidelines.

CHEST 2012; 142(5):1126–1133

Table 3—Crude Mortality Predictors at 3 mo

Variables	P Value	HR	95% CI
Age	<.007	1.068	1.02-1.1
Hospitalization for COPD in previous year	<.001	1.4	1.2-1.7
Hospitalization for other causes in previous year	<.05	1.3	1.15-1.57
Dyspnea	<.0001	2.36	1.57-3.55
Chronic oxygen therapy	<.003	3.4	1.5-7.5
Charlson index	<.0001	1.35	1.18-1.57
Global comorbidity scale	<.003	1.32	1.15-1.52
Katz index	<.0001	0.7	0.58-0.85
FEV ₁ stratified GOLD	<.04	1.78	1.02-3.11
Ischemic heart disease	<.01	1.29	1.04-1.61
Heart failure	<.01	2.31	1.05-5.1
Peripheral vascular disease	<.002	3.83	1.71-8.57
Cerebrovascular disease	<.006	3.44	1.49-7.99
Dementia	<.001	5.17	1.76-15.28
Chronic kidney disease	<.005	3.91	1.75-8.73
Hemiplegia	<.0001	32.2	10.2-101
Depression	<.012	3.24	1.24-7.36
Atrial fibrillation	<.001	2.8	1.28-6.15

HR = hazard ratio. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

Le comorbidità misurate con l'indice di Charlson sono un indice correlato in modo indipendente con la mortalità a 3 mesi dopo la dimissione ed è correlato con:

- maggior numero di ospedalizzazioni
- aumentata durata della degenza ospedaliera
- aumentato numero di ri-ricoveri

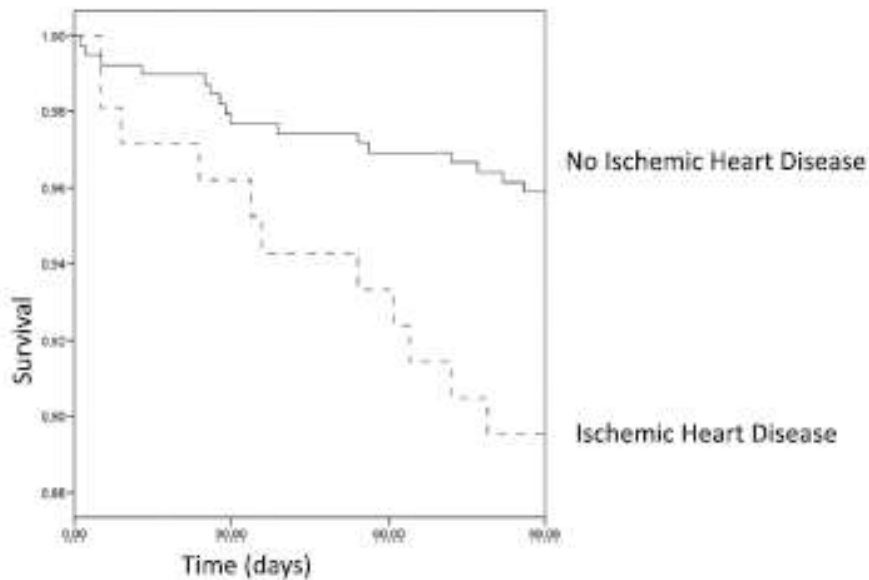


FIGURE 2. Mortality and ischemic heart disease.

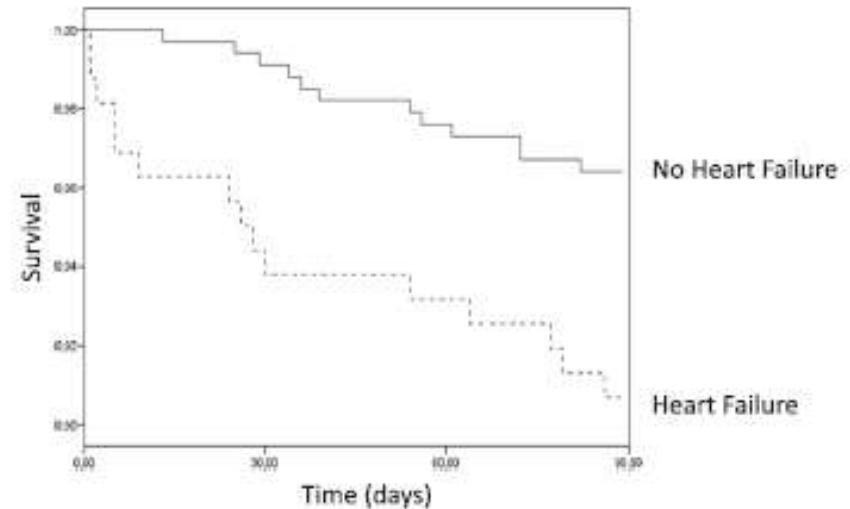


FIGURE 3. Mortality and heart failure.

La mortalità è maggiore nei pazienti con malattie cardiovascolari, quali la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca, lo stroke, e la malattia vascolare periferica

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con COPD lieve-moderata, soprattutto per la cardiopatia ischemica (IHD)

Le comorbidity sono associate ad un numero maggiore di ri-ricoveri.

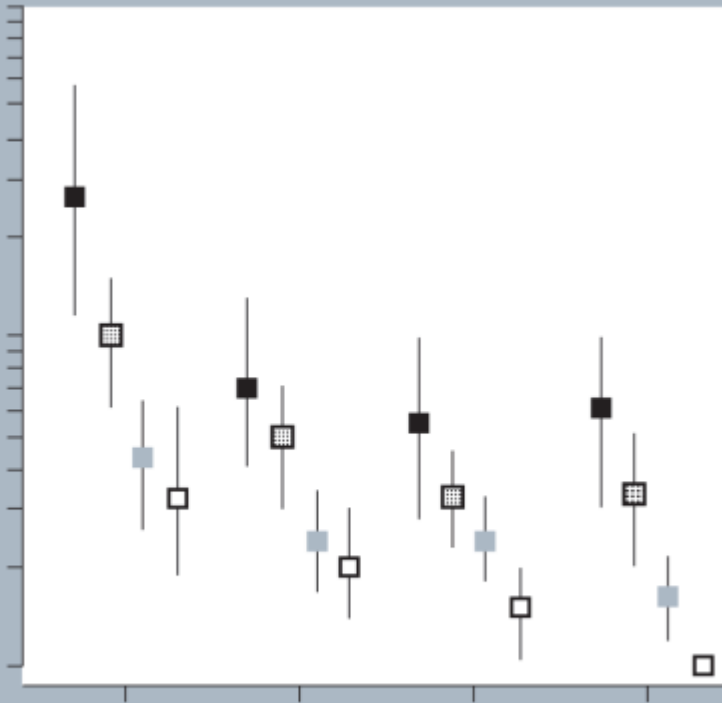


Figure 1. The impact of comorbidities on all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. Prediction of all-cause mortality within 5 years of chronic obstructive pulmonary disease patients by modified GOLD category and the presence **of three (black), two (spotted), one (gray) and zero (white) comorbidities from diabetes, hypertension and cardiovascular disease** (defined as ischemic heart disease, heart failure, stroke and/or transient ischemic attack).



Insufficienza cardiaca.

- Circa il 30% dei pazienti con BPCO in fase di stabilizzazione clinica presenta anche IC e il peggioramento della stessa costituisce un'importante diagnosi differenziale in pazienti affetti da BPCO riacutizzata.
- Inoltre, circa il 30% dei pazienti affetti da IC presenta BPCO, la quale costituisce spesso la causa di ricovero per uno scompenso cardiaco acuto con importanti implicazioni prognostiche.
- L'IC deve essere ricercata in tutti i pazienti.

Nei pazienti con BPCO è indicato il dosaggio del **BNP (discrimina fra riacutizzazione di COPD ed IC):**

il BNP Consensus Panel ha stabilito che:

- il cuore polmonare cronico è associato a un aumento dei valori di BNP intermedi tra 100 e 500 pg/mL
- valori < 100 o > 500 pg/mL rappresentano un fattore altamente predittivo, rispettivamente negativo e positivo, per la diagnosi di IC.

L'ecocardiografia transtoracica dovrebbe essere eseguita nei pazienti con BPCO nei quali lo indichi la clinica.

La RM cardiaca dovrebbe essere riservata ai casi in cui una cattiva finestra acustica

The overall prevalence of heart failure in COPD in the ECLIPSE study was 7%, and increased with the severity of airflow limitation.

Soriano JB, et al. *Chest* 128(4), 2099–2107 (2005).

39% of heart failure outpatients were found to have COPD, which was associated with a shorter time to hospital admission or death [37].

I beta-bloccanti non selettivi e gli alfa-bloccanti son generalmente ben tollerati, compresi il carvedilolo ed il labetalolo, soprattutto in quei pazienti che non hanno una notevole componente reversibile della loro COPD

Sirak TE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:497–502.

5.977 pazienti di età > 50 anni
follow-up medio di 4.35 anni.

riduzione del 22%
di mortalità
per tutte le cause

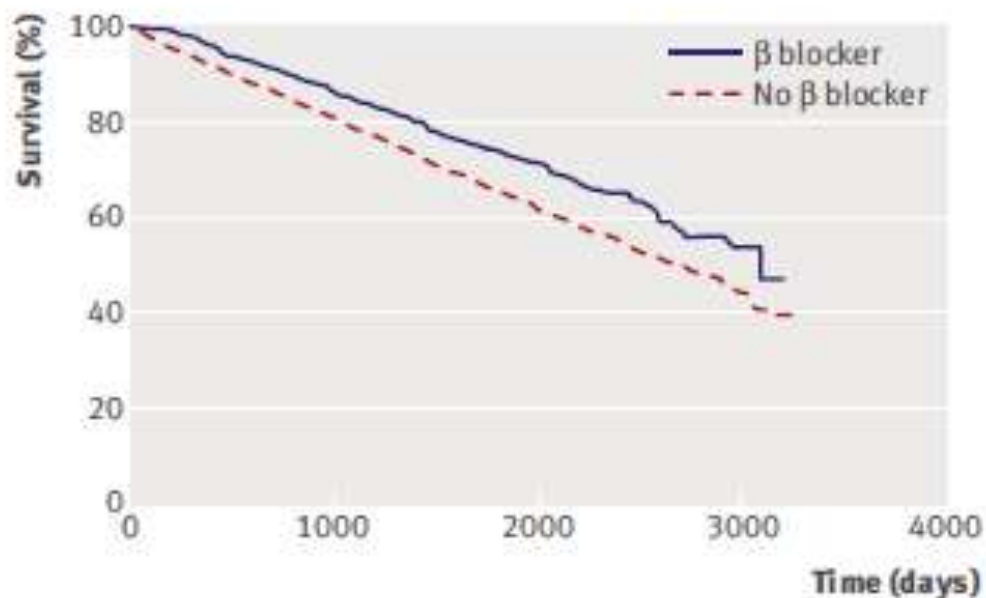


Fig 1 | Kaplan-Meier estimate of probability of survival among patients with COPD by use of β blockers

M Short P. et al Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study BMJ 2011; 342:d2549

Beta-bloccanti e BPCO

- Si è dimostrato pericoloso privare di un trattamento salvavita come i beta-bloccanti i pazienti BPCO con una comorbidity cardiovascolare, perché *a priori* temiamo che tale categoria sia controindicata.
- I benefici dei beta-bloccanti beta-1 selettivi nei pazienti cardiopatici con associata BPCO sono di gran lunga superiori ai rischi, in assenza di documentata reversibilità dell'ostruzione (FEV1 > 200 ml o >12% dopo salbutamolo 400 ug).

CONTROINDICAZIONI AI β -BLOCCANTI

Asma bronchiale moderato-severo

BPCO se VEMS <50% o

se reversibilità >20% del VEMS basale e/o >200 ml

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Farmaci ad azione cardiovascolare e BPCO

- **diuretici** *alcalosi metabolica, viscosità ematica, disionia e rischio di aritmie*
nel paziente BPCO riassorbimento prox bicarbonati da ipercapnia, vasocostrizione renale da ipossia, vasopressina
- **digitale** *rischio di aritmie, aumenta vasocostrizione polmonare ipossia-indotta, migliora GC e FE biventricolare*
- **calcio-antagonisti** *riduzione PAPs e aumento gettata cardiaca, V/Q mismatch*
- **dobutamina** *V/Q mismatch, riduzione resistenze polmonari e broncospasmo, miglioramento clearance edema e funzione diaframmatica*

Trattamento della BPCO in pazienti affetti da SC

- Non vi è alcuna evidenza che la BPCO debba essere trattata in modo diverso in presenza di SC.
- Vi è necessità di uno stretto monitoraggio dei pazienti affetti da SC severo trattati con β -agonisti inalatori ed è ragionevole evitare la somministrazione di alte dosi di tali farmaci.

190,000 individui con BPCO di 66 o più anni inseriti nel data base sanitario dell'Ontario in trattamento con β -agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici per via inalatoria, *gli AA hanno voluto valutare se vi fosse una associazione fra il rischio di ospedalizzazione e di visite al pronto soccorso per eventi cardiovascolari ed il primo utilizzo di queste classi di farmaci .*

Il 28% (53,532/191,005) dei Pazienti che erano stati messi per la prima volta in trattamento con i farmaci inalatori di cui sopra ha avuto un ricovero o una visita al pronto soccorso per un evento cardiovascolare

l'uso recente dei β -agonisti a lunga durata d'azione e degli anticolinergici per via inalatoria si associa a un più alto rischio di eventi rispetto al non uso di quei farmaci (odds ratio, 1.31 , 95% CI, 1,12-1,52, p <.001).

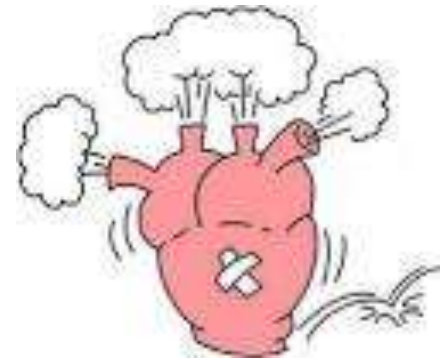
Nessuna differenza significativa è invece emersa quando i due farmaci sono stati fra di loro confrontati (odds ratio aggiustato per i β -agonisti di lunga durata d'azione per via inalatoria confrontati con anticolinergici, 1,15 ,95% CI, 0,95-1,38, p = 0,16).

Andrea Gershon et al. *JAMA Intern Med.* 2013;():1-9. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1016.

Si ringrazia per il contributo il dott. Marco Grandi

Fibrillazione Atriale e BPCO

- I pazienti affetti da BPCO dovrebbero essere trattati come tutti gli altri pazienti affetti da FA.
- Prestare attenzione alla dose di somministrazione di β_2 -agonisti, che possono facilitare l'insorgenza di nuova FA.



Cardiopatia ischemica.

- *FEV1 predittore indipendente di probabilità di morte per CI*
 - *overlap dei fattori di rischio*
 - *infiammazione sistemica a basso grado*
- La frequenza di CI risulta aumentata nella BPCO.
- Vi sono evidenze che suggeriscono che la CI sia sottodiagnosticata nei pazienti affetti da BPCO.

Tuttavia, non è indicato ricercare una CI occulta in pazienti con BPCO senza sintomi di coronaropatia.

I pazienti ricoverati con una riacutizzazione di COPD presentano una peggiore prognosi ed una ridotta sopravvivenza se all'ECG sono presenti segni di IHD (2.19 vs 3.26 years, $p = 0.027$).

Antonelli Incalzi R, et al. *Eur. Respir. J.* 10(12), 2794–2800 (1997).

La presenza di COPD determina un impatto negativo sulla frequenza di ricoveri ospedalieri e sulla conseguente mortalità nei pazienti con IHD ed un peggioramento degli outcomes dopo coronarografia

Holguin F, et al. *Chest* 128(4), 2005–2011 (2005).

Sachdev M, et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(4), 576–582 (2004).

Il dato che la terapia per la COPD aumenti il rischio cardiovascolare non è stato supportato da importanti trials.

Calverley PMA, et al. *Thorax* 65(8), 719–725 (2010).

Tashkin DP et al. *N. Engl. J. Med.* 359(15), 1543–1554 (2008).

Trattamento della BPCO nei pazienti affetti da MIC

- Non vi è alcuna evidenza che la BPCO debba essere trattata in modo diverso in presenza della MIC. L'analisi post hoc del dataset a tre anni del TORCH ha mostrato che il salmeterolo da solo o in associazione con fluticasone non aumentava il rischio di eventi CV nei pazienti con BPCO moderata e severa.
- Nello studio UPLIFT che ha randomizzato 5.993 pazienti con BPCO a tiotropio o placebo per 4 anni, non vi è stato aumento nella mortalità per tutte le cause, e nei tassi di infarto miocardico, ed ictus.

Coronary artery bypass grafting.

Uno studio ha valutato la mortalità nei pazienti con COPD ed ha dimostrato che:

- una mortalità del 19% in quelli che ricevevano corticosteroidi**
- i pazienti con età > 75 anni presentavano un mortalità del 17%**
- i pazienti che ricevevano corticosteroidi ed avevano un'età di 75 anni o maggiore presentavano una mortalità del 50%**

Coronary artery bypass grafting non è controindicato negli adulti con COPD lieve o moderata, ma deve essere valutato attentamente nelle persone con età di 75 anni o più con COPD severa e che richiede l'uso di corticosteroidi.

Samuels LE, KaufmanMS, Morris RJ et al. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. Chest 1998;113:878–882.

Iperensione arteriosa polmonare

E poco frequente negli stadi moderati

Compare durante l'esercizio

1-3% presenta una severa PAH sproporzionata rispetto al grado di sofferenza respiratoria.

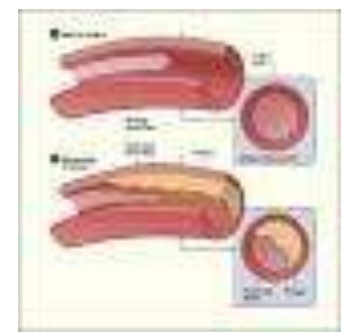
- **disfunzione endoteliale indotta dal fumo di sigaretta con alterazioni nell'espressione e release di mediatori vasoattivi endotelio-derivati**
- **infiammazione e rimodellamento**
- **terapia con ossigeno a lungo termine appare il trattamento più efficace nel contrastare la progressione della PAH**

Vasculopatia periferica.

Nei pazienti con BPCO è documentabile una maggiore incidenza di:

- disfunzione endoteliale,
 - incremento di rigidità vascolare
-
- progressione delle lesioni aterosclerotiche.

ipertensione



- nei pazienti con BPCO può essere utile determinare l'**IMT carotideo** tramite ecodoppler in quanto è stata osservata un'associazione inversa tra VEMS e IMT.
- una maggiore incidenza di vasculopatia degli arti inferiori nei pazienti con BPCO, è altresì indicata la misurazione dell'indice di Winsor (**indice caviglia-braccio, ABI**)

Ipertensione

Mannino and colleagues' riportano una prevalenza di ipertensione in più di 20.000 pazienti degli studi ARIC and CHS pari a:

- 34% nei soggetti normali,
- 40% nello stadio GOLD I,
- 44% nello stadio GOLD II
- 51% nello stadio GOLD III e IV

Mannino DM, et al. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969 (2008).

Curkendall SM, et al. *Ann. Epidemiol.* 16(1), 63–70 (2006)

La ridotta **compliance delle arterie** nella COPD è correlata con il grado di enfisema, suggerendo l'ipotesi di una perdita del tessuto elastico connettivo in diversi organi ed apparati

McAllister DA, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176(12), 1208–1214 (2007).

La riabilitazione polmonare è stato recentemente dimostrato che riduce la pressione arteriosa.

Gale NS, et al. *BMC Pulm Med.* 11, 20 (2011)

Infezioni polmonari.

Nei pazienti con BPCO le infezioni acute delle basse vie aeree insorgono con aumentata frequenza rispetto ai soggetti sani e, siccome contribuiscono in maniera significativa al decorso della malattia, costituiscono un'importante comorbidità.

Si ritiene che le infezioni batteriche e/o virali siano correlate alla comparsa di episodi di riacutizzazione della malattia, motivo per il quale è indicato un attento studio eziologico per individuare l'agente o gli agenti eziologici dell'infezione.



Trattamento delle *infezioni* in pazienti affetti da BPCO

- Non vi è alcuna evidenza che le infezioni debbano essere trattate in modo diverso in presenza della BPCO, se non per l'attenzione posta alla farmacocinetica degli antibiotici ed all'epidemiologia locale delle resistenze
- Cicli ripetuti di terapia antibiotica per la comparsa di riacutizzazioni della malattia incrementano la probabilità di germi resistenti e quindi il rischio di infezioni più gravi, poiché più difficili da trattare.

Neoplasia polmonare.

Il cancro del polmone viene frequentemente riscontrato in pazienti affetti da BPCO ed è stato osservato come esso costituisca la più frequente causa di morte in pazienti affetti da BPCO.

Lo screening del tumore polmonare non è attualmente raccomandabile

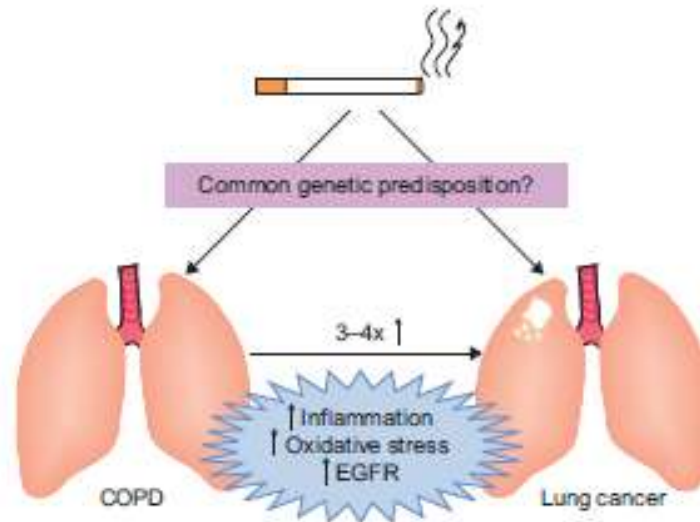


FIGURE 2. Increased lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Inflammation and increased oxidative stress in COPD may enhance the growth and metastasis of lung cancer. In addition, increased expression of epidermal growth factor receptors (EGFR) may accelerate cancer growth. Small arrows: increase.

Trattamento delle neoplasie polmonari in pazienti affetti da BPCO

- La BPCO ha un'elevata prevalenza nei pazienti affetti da cancro del polmone.
- La funzionalità respiratoria condiziona l'opzione chirurgica e radioterapica.
- Non vi è alcuna evidenza invece che la CT debba essere diversa in presenza della BPCO.

Trattamento della BPCO in pazienti affetti da *neoplasia polmonare*

Non vi è alcuna evidenza che la BPCO debba essere trattata in modo diverso in presenza di una neoplasia polmonare.

Diabete mellito di tipo II

Il diabete di tipo II presenta una maggiore prevalenza nella COPD moderato-severa (ma non nelle forme lievi), con una prevalenza del 12.7% nella coorti dello studio ARIC e CHS con una maggiore necessità di ricoveri ed un'aumentata mortalità.

L'iperglicemia durante una riacutizzazione di COPD richiede l'ospedalizzazione ed è associata con esiti peggiori in termini di outcome della ventilazione non invasiva, della durata del ricovero e della mortalità ospedaliera

Questi pazienti è più probabile che abbiano una flora plurimicrobica nell'espettorato durante l'ammissione in ospedale.

Mannino DM, et al. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969 (2008).

Feary JR, et al. *Thorax* 65(11), 956–962 (2010).

Chakrabarti B, et al. *Thorax* 64(10), 857–862 (2009).

Baker EH, et al. *Thorax* 61(4), 284–289 (2006).

Diabete e BPCO

- Non vi è alcuna evidenza che il diabete debba essere trattato in modo diverso in presenza di BPCO
- Ma: attenzione alla metformina se insufficienza respiratoria, specie durante le riacutizzazioni!
- Non vi è alcuna evidenza che la BPCO debba essere trattata in modo diverso in presenza di diabete.
- Ma: *Cautela nell'uso e nella dose dello steroide sistemico nelle riacutizzazioni!*

Malattie cerebrovascolari

In uno studio di una survey telefonica di Barr and coll, il 14% dei pazienti con COPD avevano presentato un evento cerebrovascolare.

Barr RG, et al. *Am. J. Med.* 122(4), 348–355 (2009).

Feary and colleagues dimostrarono una prevalenza di stroke del 9.9% nei pazienti con COPD rispetto al 3.2% nel resto della popolazione.

Feary JR, et al. *Thorax* 65(11), 956–962 (2010). .

Il rischio di stroke è aumentato di 1.3 volte nella prime 7 settimane dopo un episodio di esacerbazione di COPD.

Donaldson GC, et al. *Chest* 137(5), 1091–1097 (2010).



disponibile su www.sciencedirect.com

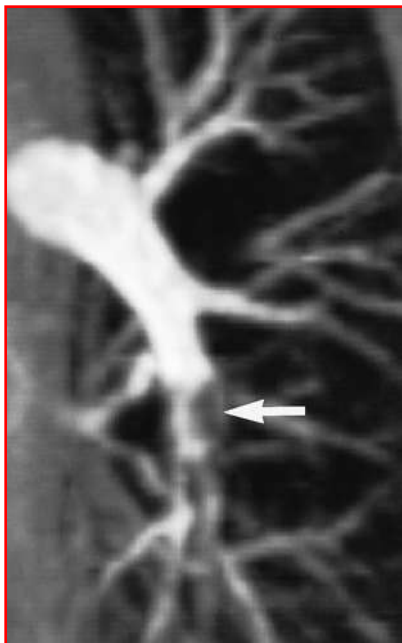


journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



BPCO e tromboembolismo venoso

Pietro Roversi, Mauro Campanini

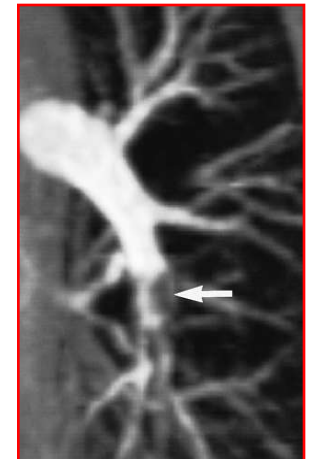


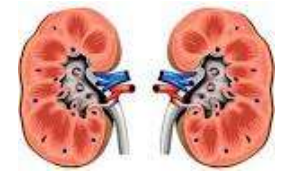
Messaggi chiave

- La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è uno dei fattori di rischio per tromboembolia polmonare (TEP).
- 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.
- La performance clinica delle indagini diagnostiche, con l'eccezione della scintigrafia polmonare perfusoriale/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.
- La valutazione del rischio di morte (stratificazione del rischio con ricerca dei segni di disfunzione ventricolare destra) è utile a fini prognostici e terapeutici.

Embolia polmonare.

- In studi autoptici su pazienti con BPCO, la EP ha mostrato un'incidenza variabile dal 28% al 51%.
- Tuttavia, per il suo decorso asintomatico e/o per la clinica sovrapponibile a quella di una riacutizzazione, la diagnosi clinica di EP appare spesso difficile nei pazienti con BPCO.
- La sua presenza viene sospettata in pazienti con riacutizzazione “atipica” di BPCO, ma solo nel 19-29% dei casi di BPCO nei quali viene posto il sospetto clinico, la diagnosi di EP viene alla fine confermata.
- La EP aumenta la mortalità per BPCO a un anno.





Insufficienza renale.

In 270 pazienti consecutivi con COPD ricoverati per un'esacerbazione Antonelli Incalzi e coll. dimostrarono che il 6% aveva un'insufficienza renale cronica (IRC) (definita da un valore alterato di creatinina), e presentavano una ridotta sopravvivenza rispetto a quelli senza IRC (0.8 vs 3.2 years; $p = 0.002$)-

Antonelli Incalzi R, et al. *Eur. Respir. J.* 10(12), 2794–2800 (1997).

- BPCO e IR sono associate in circa il 20% dei casi.
- La creatinina normale può nascondere una IR inapparente.
- CRF può influenzare la capacità di compensare l'insufficienza respiratoria ipercapnica

- di conseguenza, si raccomanda che il GFR venga calcolato mediante l'uso delle formule, anche in considerazione del fatto che i farmaci anticolinergici hanno escrezione renale.

Depressione/ansia.

La depressione/ansia è una delle più importanti comorbidità in pazienti affetti da BPCO e, quando presente, si associa a una prognosi infausta.

- si associa spesso a giovane età, sesso femminile, abitudine tabagica, grave ostruzione bronchiale, tosse, bassa qualità di vita 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

La depressione è una frequente comorbidità nella COPD.

- Circa dal 42% al 46% di pazienti adulti con COPD presentano i criteri per la **depressione** e la disabilità fisica ne è il principale predittore
- **Uno stato di ansia si manifesta nel 18% dei pazienti ed è più presente nei soggetti con depressione (37%).**
- Disturbi del sonno sono più prevalenti nei pazienti con COPD ed aumentano la probabilità di sviluppare depressione o altri disturbi psichiatrici.



Deficit cognitivo.

La presenza di deficit cognitivo è un problema molto frequente nei pazienti con BPCO, in particolare nei pazienti ipossiemicici nei quali la prevalenza supera il 40%

- può interessare numerose aree neuropsicologiche e può determinare una limitazione significativa dell'indipendenza nelle attività della vita quotidiana.

Strumento	Scopo	Razionale
ADL/IADL, MMSE, GDS o Hamilton	Esplorare autonomia personale, sfera cognitiva e affettiva	Identificare problemi nello stato di salute da riportare ai possibili co-determinanti
6WT, ADL/IADL	Esplorare capacità fisica e autonomia personale	Essendo la limitazione fisica principale determinante dello stato di salute, l'esplorazione monodimensionale funge da surrogato di una multidimensionale
SF-36	Analizzare lo stato di salute percepito	Permette di valutare lo stato di salute e la sua evoluzione mediante uno strumento sensibile agli effetti anche di patologie non respiratorie

Anemia.



- La BPCO si associa più spesso ad anemia che a policitemia (prevalenza del 13% vs il 4,5-8,4%) e l'anemia è frequentemente polifattoriale.
- Predittore indipendente di mortalità
- Correla con la dispnea, ridotta capacità di esercizio e qualità di vita
- **Un'anemia lieve** (Hb > 10 g/dL) è compatibile con la BPCO nell'ambito delle anemie da malattia cronica e, in linea generale, non richiede approfondimenti.
- In caso di **anemia moderata-severa** (Hb < 10 g/dL), è necessario valutare la funzionalità renale.
- In presenza di **anemia microcitica**, devono essere esclusi un'anemia ferropriva attraverso la determinazione della ferritina e un trait talassemico attraverso l'elettroforesi dell'emoglobina;
- in caso di **macrocitosi**, si deve procedere a valutazione dei reticolociti e dell'eventuale carenza di vitamina B12 e/o acido folico.
- Nei soggetti più anziani deve essere esclusa un'eventuale sindrome mielodisplastica

Osteoporosi.

- sottodiagnosticata, l'osteoporosi rappresenta la più frequente comorbidità della BPCO.
- Essa si associa più spesso al fenotipo enfisematoso e in molti casi a una riduzione del BMI.
- La BPCO costituisce un documentato fattore di rischio per l'insorgenza dell'osteoporosi.



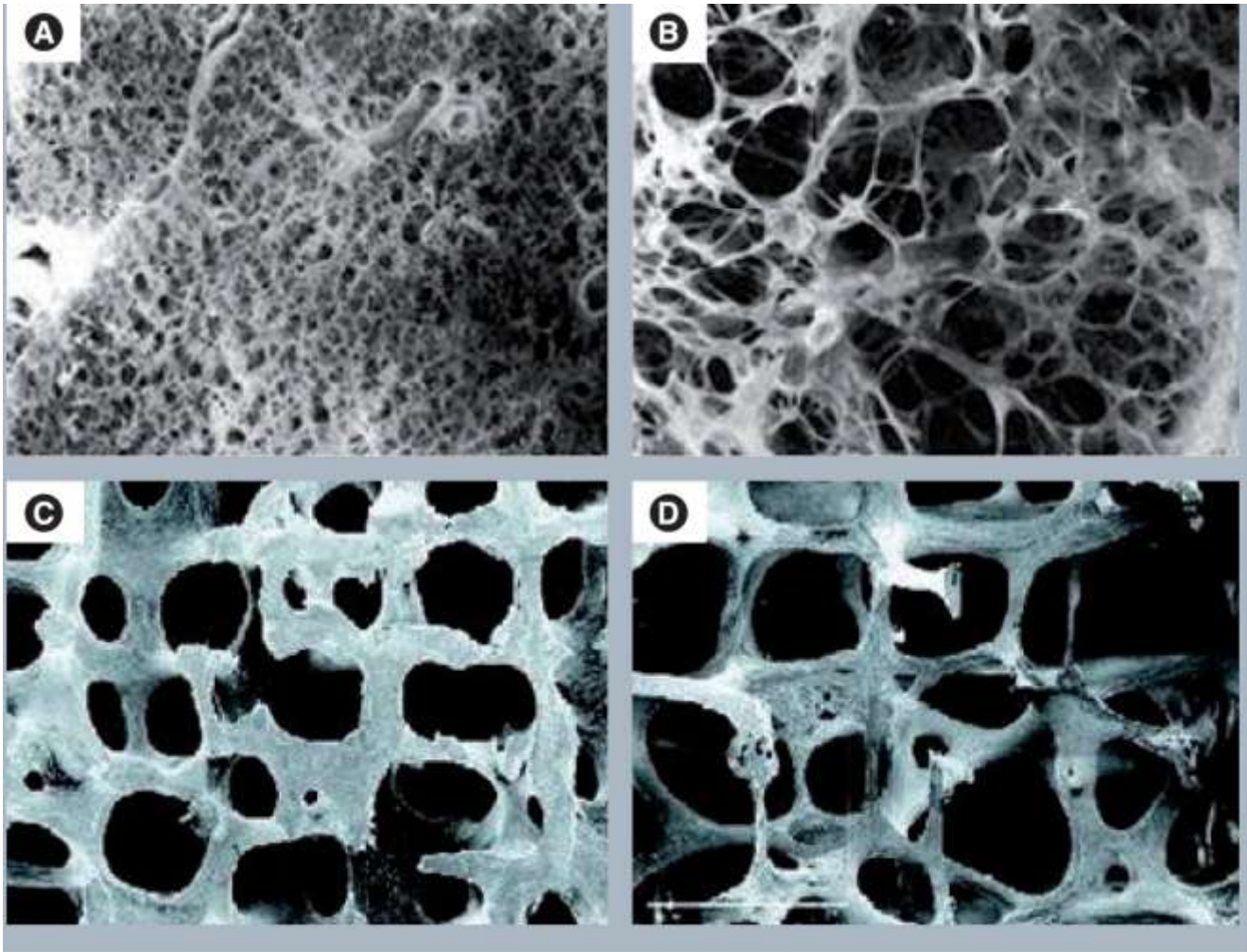
Carlo Nozzoli, Leonardo Maria Fabbri, Gianfranco Gensini. Italian Journal of Medicine 2012;6(1) suppl:1

Non è ancora ben definito un ruolo dei corticosteroidi inalatori e l'insorgenza e progressione dell'osteoporosi.

Ferguson GT, et al. Chest 136(6), 1456–1465 (2009).

Le fratture vertebrali sono comuni nella COPD e determinano una significativa riduzione della funzione respiratoria e dolore.

Graat-Verboom L, et al. J. Bone Miner. Res. 26(3), 561–568 (2011)



Similar pathological appearances are found in lung and bone tissue of chronic obstructive pulmonary disease patients using scanning electron micrography. (A) Healthy lung architecture; (B) emphysematous lung with marked connective tissue loss and abnormal continuity of airspaces; (C) healthy bone architecture; (D) low bone mineral density with spindles of bone instead of plates in a patient with osteoporosis.

Nella donna in menopausa e nell'uomo di età superiore a 55 anni, specie se in stadio GOLD > 2, è indicata la verifica della densità ossea a livello del rachide lombare e del femore con densitometro a doppio raggio X, o a livello calcaneare con metodiche ultrasonografiche.

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 radiografica del polmone.

La mineralometria ossea, sia pure utile sul piano clinico, manca di dati sul rapporto Costo-efficacia

Disfunzione muscolare scheletrica

•

• La disfunzione muscolare scheletrica presenta un impatto diretto sulla capacità di esercizio. Livello di attività fisica, elementi associati con il livello di "qualità di vita"

Seymour JM, *et al.* The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2010.36(1), 88-92

• Circa il 25% dei pazienti in stadio GOLD I e II presentano una disfunzione muscolare e la percentuale sale al 38% nello stadio GOLD IV.

La **fisiopatologia della disfunzione muscolare scheletrica** nella COPD è multifattoriale e comprende la ridotta attività fisica che provoca atrofia, la terapia corticosteroidica sistemica, l'infiammazione correlata alla cachessia, l'ipossia e lo stress ossidativo.

Pazienti con COPD con sospetta o nota disfunzione muscolare devono essere inviati ad un programma di riabilitazione polmonare per cercare di rendere reversibile il fenomeno.

Malnutrizione.

I pazienti con BPCO, specialmente negli stadi più gravi, sono spesso affetti da malnutrizione, la cui valutazione può essere effettuata con il dosaggio della vitamina D, dei folati e della transferrina.

Glaucoma.

Il glaucoma può insorgere come complicanza del trattamento cortisonico; pertanto, nel paziente con BPCO è indicata la valutazione della tonometria oculare.

Apnea ostruttiva notturna.

I pazienti con BPCO possono essere affetti da tale sindrome. Quando esiste il sospetto clinico, è indicata la valutazione dell'ossimetria notturna e, eventualmente, della polisonnografia.

When the two diseases coexist they have been termed **overlap syndrome**.

Marin and colleagues have recently shown patients with overlap syndrome have increased hospital admission for COPD exacerbation and higher mortality than COPD patients without OSA. These findings are ameliorated by treatment with continuous positive airway pressure.



Reflusso gastroesofageo.

La BPCO è un fattore di rischio per la malattia da reflusso gastroesofageo e gli episodi di reflusso possono avere un ruolo causale nelle riacutizzazioni.



Esso è sempre da ricercare, quantomeno sul piano clinico (pirosi), data la sua importanza patogenetica nel favorire le riacutizzazioni e le sue implicazioni terapeutiche.

Malattia da reflusso gastro-esofageo

I sintomi del reflusso gastro-esofageo (GERD) si manifestano dal 30% al 60% dei pazienti con COPD



sono associati con una malattia più severa,

many episodes of reflux are asymptomatic and are only detected by esophageal manometry.

Vi sono varie opzioni terapeutiche per la GERD ma nessuna è specifica per la COPD

García Rodríguez LA, et al. *Chest* 134(6), 1223–1230 (2008).

Terada K, et al. *Thorax* 63(11), 951–955 (2008).

- **ACE-inhibitors and ARB**

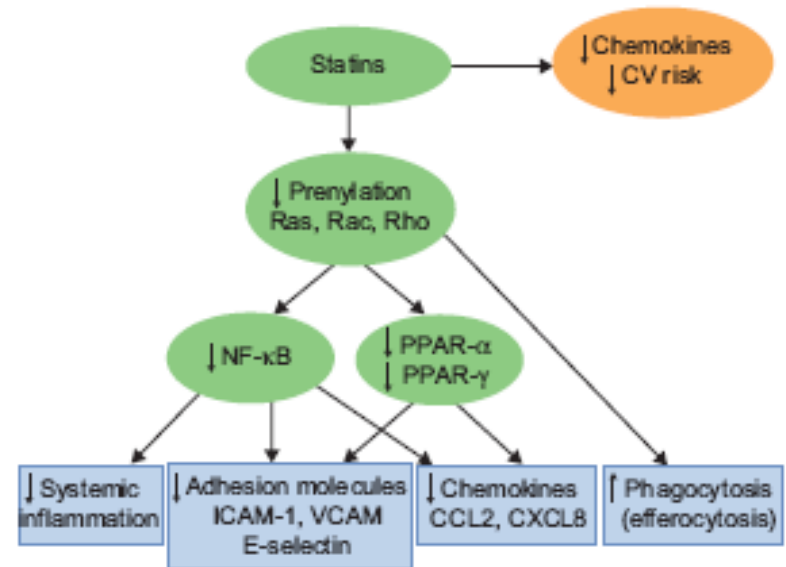
- reduced exacerbations and mortality of COPD patients
 - reduced pulmonary hypertension

- [Panuccio D. Italian Journal of Medicine 2011;5S, S96-S103](#)

- **Statins**

- reduced exacerbations and mortality of COPD patients in observational studies.

- Prospective controlled trials are now needed to establish whether statins have beneficial Effect in COPD patients with comorbidities**



Barnes PJ, Celli BR. Eur Respir J 2009;33:1165-1185

L'età avanzata può essere considerata una comorbidità

	27-49	50-69	60-69	70-79	80-89	90-102
Ischaemic Heart disease	8%	13%	21%	29%	29%	28%
Left heart failure	2%	2%	4%	7%	10%	19%
Atrial fibrillation	2%	2%	6%	11%	15%	21%
Stroke	2%	2%	4%	8%	8%	9%
In hospital mortality	1.5%	3%	5%	7%	12%	20%
Mortality at 90 days	4%	7%	10%	13%	20%	32%

Table 2. **Co-morbidities**, smoking prevalence, hypoxaemia, ventilatory assistance and mortality **according to age decile**



Maratona di Venezia 2012

3.27'12"

Primary Outcome Measures:

Frequency, severity and rates of COPD exacerbations [Time Frame: up to 37 months]
[Designated as safety issue: No]

Secondary Outcome Measures:

Time to first COPD exacerbation [Time Frame: up to 37 months] [Designated as safety issue: No]

Lung function, dyspnea, and quality of life [Time Frame: up to 37 months]
[Designated as safety issue: No]

Hospitalization rates and healthcare utilization [Time Frame: up to 37 months]
[Designated as safety issue: No]

Systemic and lung-specific biomarkers of inflammation and procoagulant activity [Time Frame: up to 37 months] [Designated as safety issue: No]

Cost-effectiveness of simvastatin therapy for COPD [Time Frame: up to 37 months]
[Designated as safety issue: No]

Rate of combined cardiovascular events [Time Frame: up to 37 months]
[Designated as safety issue: No]

The effect of current smoking status on inflammatory biomarker levels and response to simvastatin treatment [Time Frame: up to 37 months] [Designated as safety issue: No]

Pharmacogenetics and pharmacoepigenetics of statin therapy in COPD [Time Frame: one time point within study period] [Designated as safety issue: No]

L'importanza della farmacocinetica nella polifarmacoterapia

- L'età influenza la maggior parte dei parametri farmacocinetici.
- La creatinina sierica di per sé perde infatti valore nell'età avanzata
- Il 25% degli anziani lamenta effetti collaterali da farmaci ed il 6% dei ricoveri è causato da effetti avversi a farmaci, mentre l'utilizzo di 4 o più farmaci aumenta il rischio di ricovero di 2.7 volte.
- Il sistema del citocromo P450 si può definire "galassia" per la numerosità dei citocromi.

TABLE 2: Independent risk factors for failure in smoking cessation by multivariate logistic regression analysis.

Variables	Adjusted OR	95% CI
Female gender	1.08	0.75–1.55
Aging by one year	0.96	0.93–0.99**
FEV ₁ % of predicted		
>80	1.00	
65–80	0.84	0.48–1.46
40–64	0.60	0.35–1.02
<40	0.59	0.32–1.09
Number of pack years increased by one	0.99	0.99–1.00
Alcohol abuse	2.12	1.35–3.34**
Psychiatric disorder	1.83	1.23–2.71**
Cardiovascular diseases	0.78	0.53–1.15
Diabetes	1.07	0.68–1.68
Cancer	0.85	0.49–1.47

Response (nonquitter = 1, quitter = 0) ** $P \leq 0.01$ * $P \leq 0.05$.

Co-morbidities alcohol abuse and psychiatric conditions were the most significant risk factors associated with failure in smoking cessation.

The prevalence of alcohol abuse (26.6% versus 11.5%, P values ≤ 0.001) and psychiatric conditions (33.6% versus 17.5%, $P \leq 0.001$) were both higher among nonquitters than quitters.

Cardiovascular diseases were more prevalent among early quitters compared to late or nonquitters, 44.4% and 31.3%, respectively, $P = 0.005$.

Extreme old age is a specific adverse factor and we recommend further study of the reasons for these observations in older patients.

We suggest health communities examine how older people with COPD are assessed and cared for across their primary and secondary sectors, particularly at the point of admission to and discharge from hospital.

The presence of specific predictors of mortality in patients with COPD, including age itself, should be highlighted within disease management guidelines.

There is a need to review care processes for managing older people with COPD in both secondary and primary care.

Broncodilatatori

Beta-2 agonisti "short-acting"

- salbutamolo per aerosol*:
2,5-5 mg in 2,5 ml di SF
immediatamente all'ingresso
e successivamente a intervalli
di 4-6 ore (l'intervallo può
essere ulteriormente ridotto
in rapporto allo stato di gravità
e alla risposta)
- salbutamolo tramite MDI:
400 mcg all'inizio (4 puff)
e successivamente
200 mcg (2 puff) a intervalli
di 4-6 ore
- fenoterolo per aerosol*:
2,5-5 mg in 5 ml di SF
immediatamente all'ingresso
e successivamente a intervalli
di 6 ore
- fenoterolo tramite MDI:
200 mcg all'ingresso (1 puff)
e successivamente 100 mcg
(1 puff) a intervalli di 6 ore

Broncodilatatori

Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Implications for practice

Ipratropium bromide appears to result in short-term improvement of FEV1 and PEFr. The effect was at least equivalent to beta2-agonists and combined treatment appears to be no more effective than the use of either as a single agent. In all studies, the use of a bronchodilator improved FEV1 and PEFr. Symptomatic benefits were not assessed.



Corticosteroidi



LG AGE.NA.S

I corticosteroidi, in genere per via parenterale, debbono far parte del trattamento farmacologico ospedaliero delle AE-COPD, avendo dimostrato di favorire il miglioramento funzionale respiratorio e dello stato fisico e di abbreviare il tempo di ricovero e di ritorno alle condizioni cliniche stabilizzate.

L'impiego dei corticosteroidi in corso di IRCR è raccomandato nei pazienti che:

- presentano manifestazioni cliniche asmatiche;
- sono già noti come responder;
- hanno un quadro clinico grave;
- sono ammessi in Terapia intensiva;
- sono sottoposti a ventilazione meccanica.



LG Toscana



Antibiotici



2010

Le esacerbazioni infettive costituiscono circa l'**80%** delle esacerbazioni acute della BPCO

Gli antibiotici sono raccomandati nelle riacutizzazioni più gravi e con presenza di aumento del volume e della purulenza dell'espettorato; in tali pazienti **la terapia antibiotica ha dimostrato di ridurre la mortalità nel breve termine, il rischio di fallimento terapeutico e la purulenza delle secrezioni**

La scelta della terapia antibiotica deve tener conto:

- 1) delle **caratteristiche anamnestiche, condizioni attuali e età**
- 2) della **gravità clinico-funzionale della BPCO**
- 3) dei **dati dell'epidemiologia microbica e resistenze locali**

Resp Res 2007; 8: 1-11

Thorax 2008; 63: 415-422

Il rischio di un evento cardiovascolare, soprattutto di infarto del miocardio, aumenta dopo un episodio di esacerbazione della COPD.

Donaldson GC ,et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD . *Chest* . 2010; 137(5): 1091- 1097.

I pazienti con COPD presentano un'elevata prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari classici quali il fumo di sigaretta, l'ipertensione, il diabete mellito, le dislipidemie, l'obesità addominale ed altri

Pertanto ottimizzare il trattamento delle comorbidità e del rischio cardiovascolare deve essere una priorità nella cura dei pazienti con COPD.

Almagro P, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation . *Thorax* . 2010 ; 65 (4): 298 - 302 .

In a pooled analysis of two large population-based epidemiological studies (Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study and the Cardiovascular Health Study (CHS), n = 20,296 adults >44 years old), the prevalence of cardiovascular disease (defined as IHD, heart failure, stroke and/or transient ischemic attack)

- in COPD patients 20–22%**
- without COPD patients 9%**

Mannino DM, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969. 2008.

In COPD patients with diabetes or hypertension, the presence of a cardiovascular disease conferred a significantly higher risk of hospital admission and mortality within 5 years.

Unsurprisingly, these increases were particularly amplified in COPD patients with GOLD stage III and IV disease rather than those with mild-to-moderate COPD.

***Expert Rev. Respir. Med.* 5(5), 647–662. 2011**

It has become apparent that cardioselective b-blockers such as atenolol and bisoprolol are safe in COPD [30].

Salpeter S, et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4), CD003566 (2005).

Such agents should not, therefore, be withheld from COPD patients if there is an appropriate indication.

Gottlieb R et al. *N. Engl. J. Med.* 339(8), 489–497 (1998).

Indeed, there is emerging evidence that there may be some benefit of b-blockers in COPD outside of the context of cardiovascular disease [32], although as yet, this is far from established.

Rutten FH, et al. *Arch. Intern. Med.* 170(10), 880–887 (2010).

Therefore, COPD patients should not have appropriate bronchodilator therapy withheld for fear of risk of a cardiovascular event.

Skeletal muscle weakness is one of the main systemic effects of COPD and is often accompanied by loss of fat-free mass (FFM)

Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. COPD. 2008; 5: 133–138.

However, muscle weakness may precede general cachexia.

Hopkinson NS, et al. Respir Res 2007; 8: 25.

Pulmonary rehabilitation improves skeletal muscle dysfunction of patients with COPD as supported by improvement in exercise capacity and increases in the content of oxidative enzymes in the mitochondria of biopsies of the vastus lateralis muscle.

Puente-Maestu L, et al. Eur J Appl Physiol 2003; 88: 580–587.

1,25-dihydroxyvitaminD stimulates innate immunity probably due to activation of cathelicidin (antimicrobial peptides) to enhance the bacterial killing via Toll-like receptors.

Vitamin D receptors (VDR) are present in various cells of both innate (ie. macrophages) and adaptive immunity (i.e. T and B cells). Vitamin D is able to modulate both types of immunity therefore minimizing inflammation.

Vitamin D in general is involved in modulating cellular proliferation, suppressing TH cells, downregulating cytokines such as IL-2, as well as in the inhibition of dendritic cells, all of which are known to be important in the COPD pathway.

Regarding respiratory function, vitamin D plays a significant role in airway remodeling through the inhibition of TNF α and enhancement of IL-10 in immune cells-

Vitamin D also seems to play a role as an alternative treatment strategy to reverse glucocorticoid resistance through its ability to restore IL-10 response.

This is important since glucocorticoid resistance is a pivotal barrier to the anti-inflammatory treatment of COPD.

The majority of COPD patients have vitamin D deficiency

Vitamin D insufficiency has been reported to be associated with an increased incidence of chronic respiratory infections.

There are some studies that also suggest that low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with upper and lower respiratory tract infection.

Tsiligianni and van der Molen. Respiratory Research 2010, 11:171

In one large cross sectional study with 18,883 participants, this association was stronger in COPD patients.

Ginde AA, et al. Arch Intern Med 2009, 169(4):384-90.

Recognize and appropriately manage the common conditions responsible, particularly hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and atrial fibrillation, as well as tobacco smoking.

It may also be prudent for clinicians to examine for carotid artery bruits when examining COPD patients at risk for stroke,

Anant RC Patel and John R Hurst. *Expert Rev. Respir. Med.* 5(5), 647–662 (2011)

Erythropoietin therapy requires further study, although it should be noted there is likely to be a degree of erythropoietin resistance in stable and exacerbated COPD, likely related to systemic inflammation.

John M, et al. *Chest* 127(3), 825–829 (2005).

Markoulaki D, et al. *Eur. J. Intern. Med.* 22(1), 103–107 (2011)