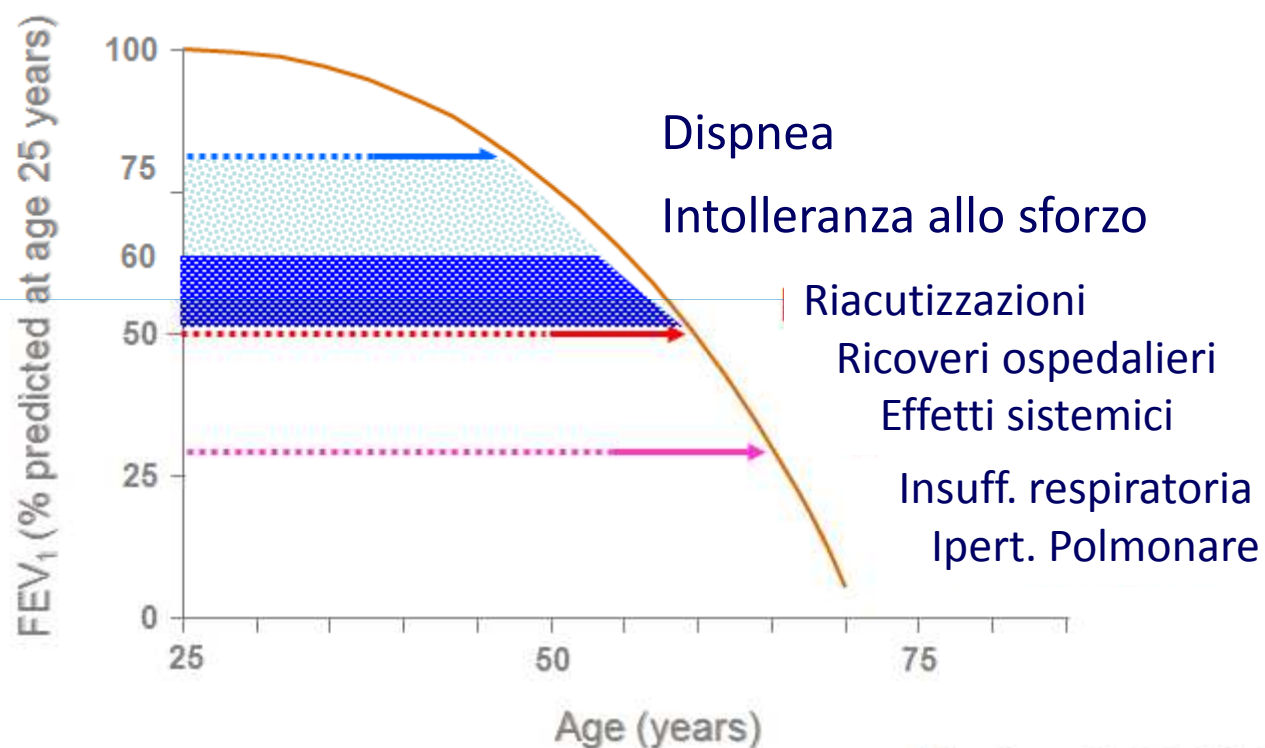


# La terapia della BPCO: un update

**DOTT. VINCENZO D. CATAMERO'**  
**REPARTO PNEUMOLOGIA**  
**OSPEDALE UMBERTO I**  
**FASANO Br**

# Storia Naturale della BPCO



R Rodríguez-Roisin, 2007

# Decorso clinico della BPCO

**BPCO**

Riacutizzazione

Inflammation

Limitazione del flusso espiratorio  
Intrappolamento d'aria  
Iperinflazione

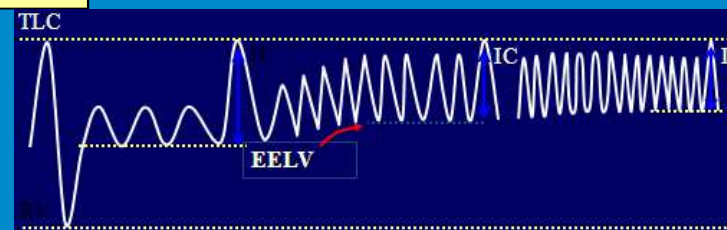
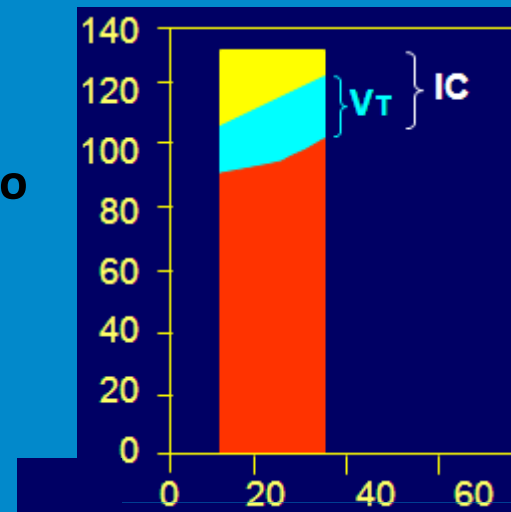
Fiato corto

Disfunzione muscolo-scheletrica

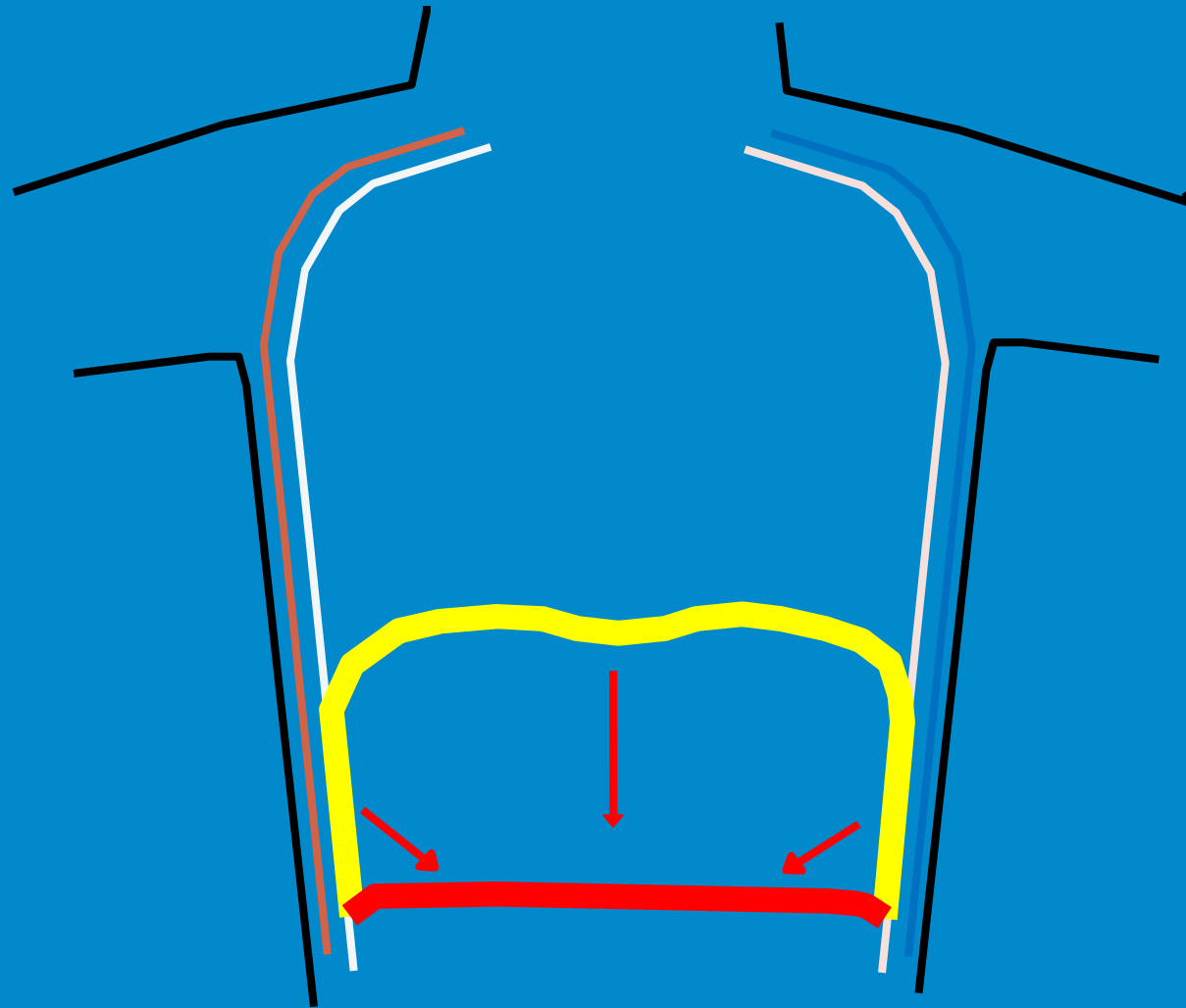
↓ Tolleranza  
allo sforzo

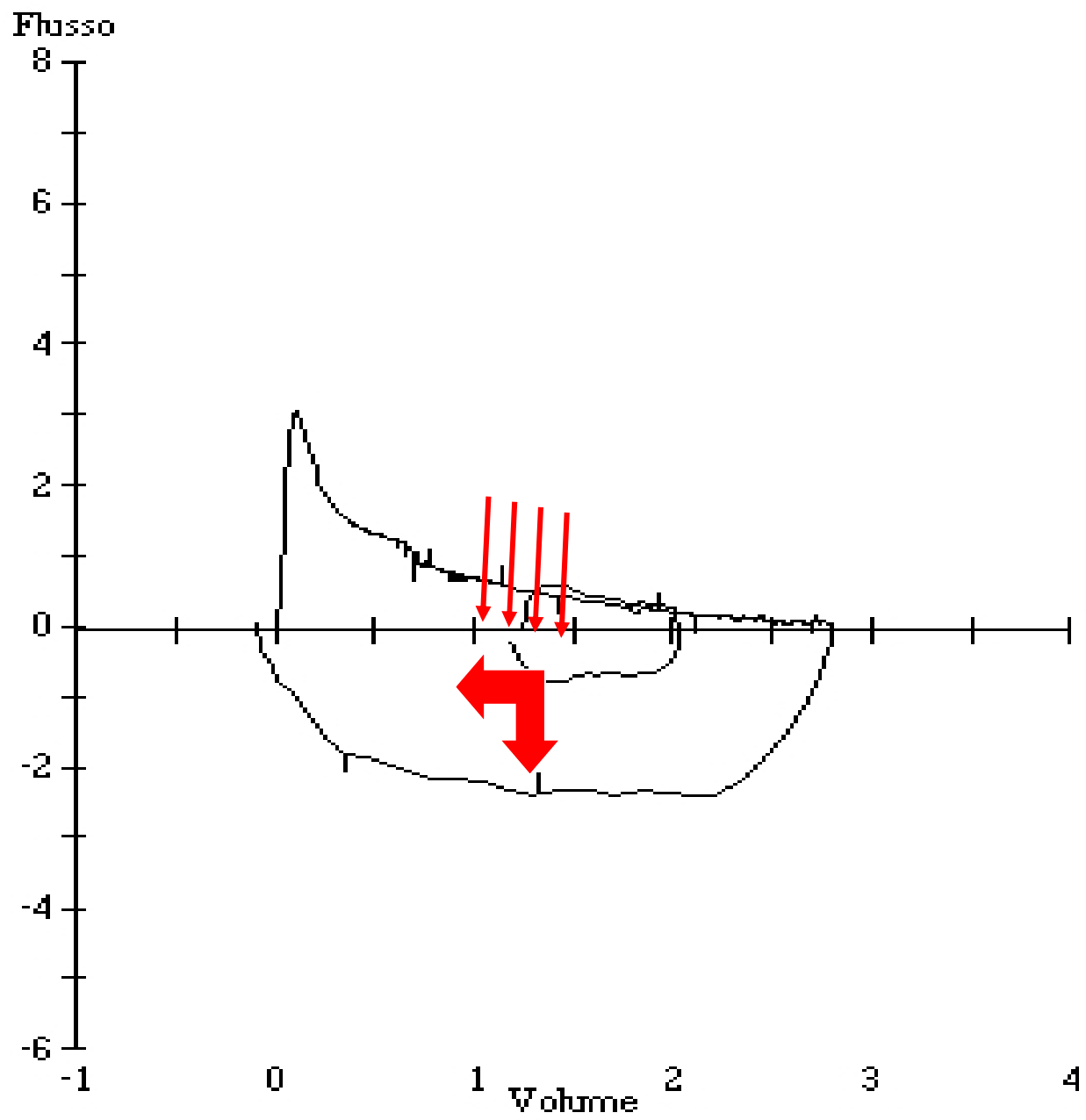
↓ Attività fisica

↓ Qualità di vita



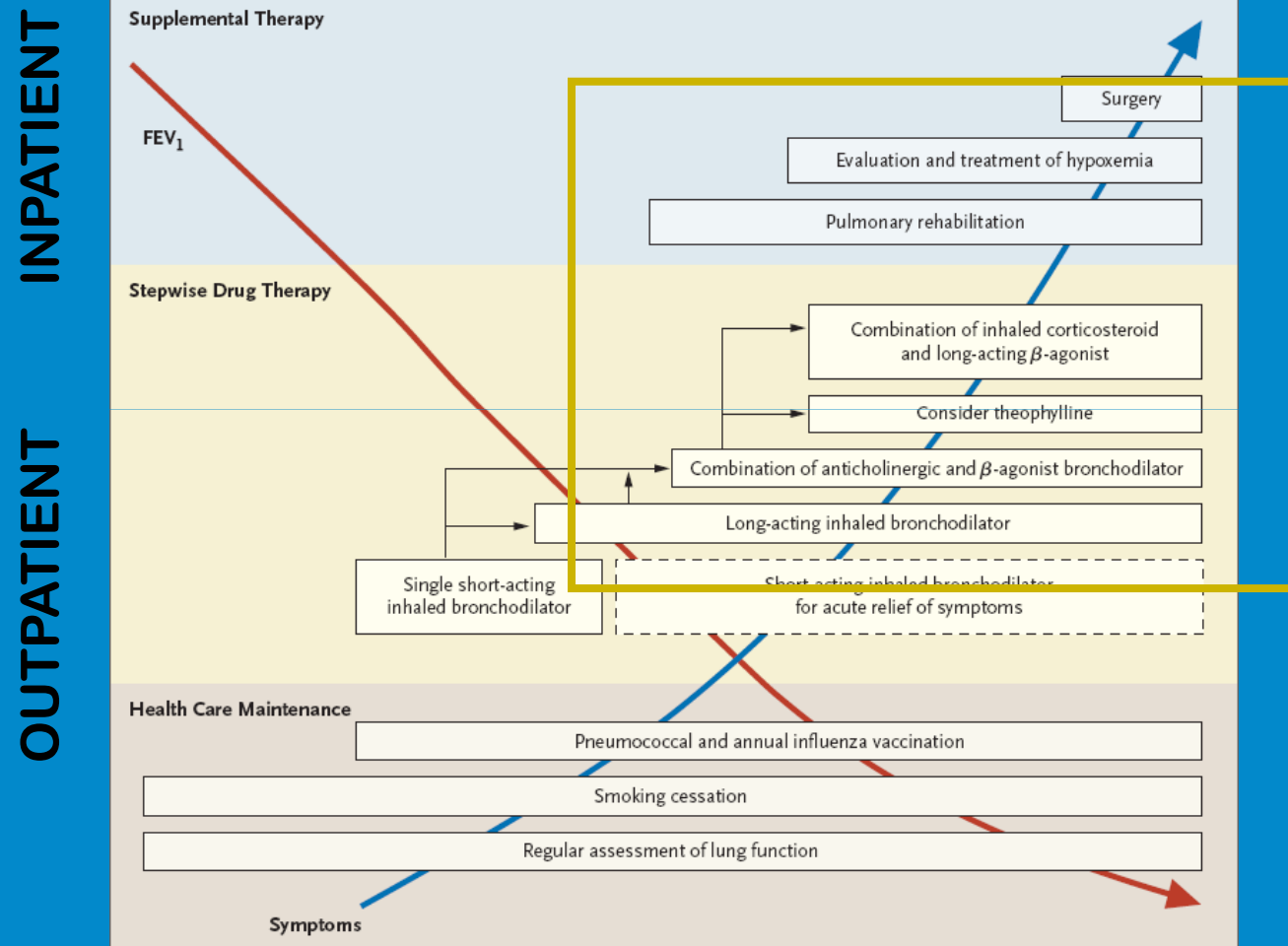
## IL DIAFRAMMA NELL'IPERDISTENSIONE ALVEOLARE



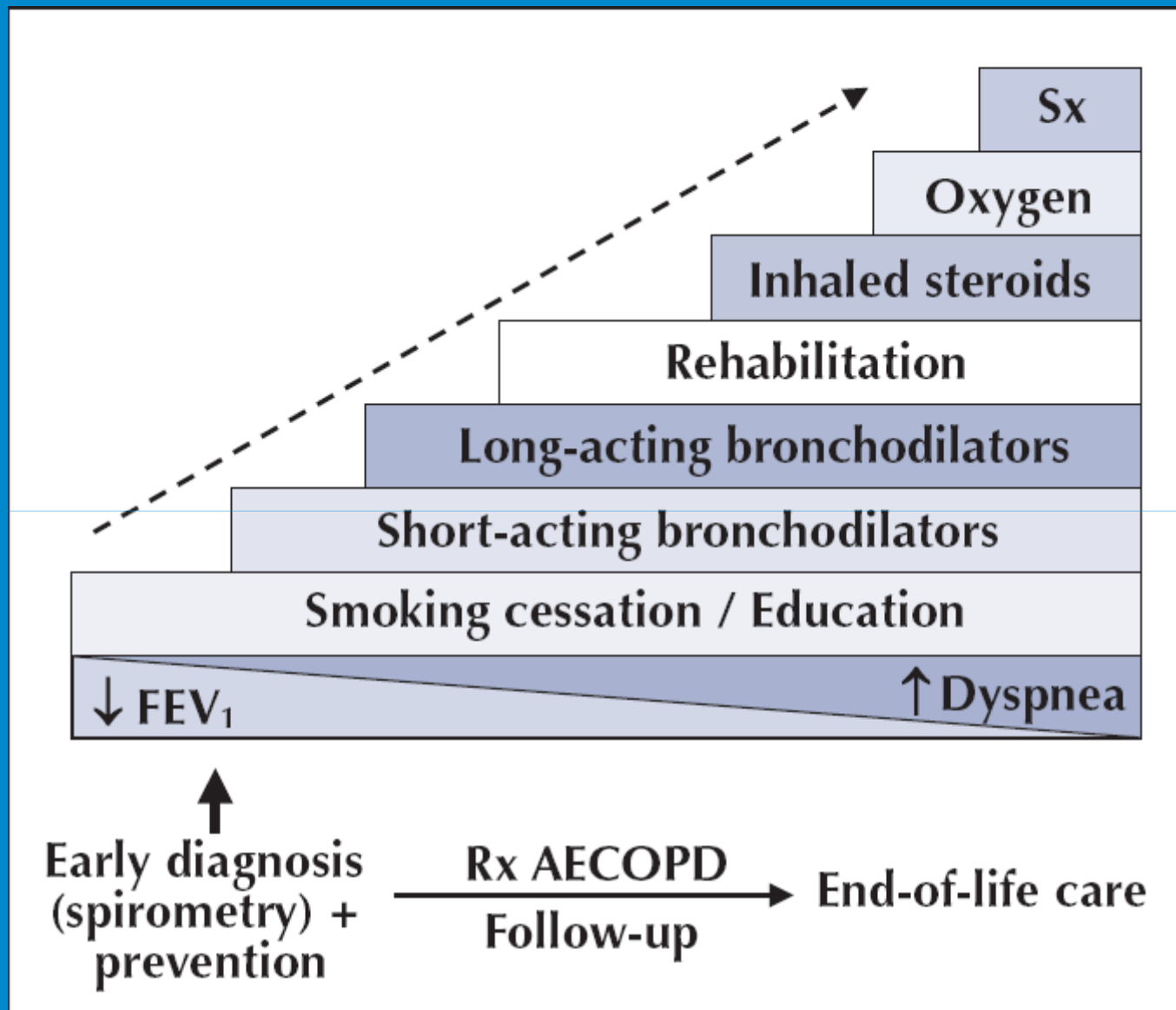


28/02/2010 09:44

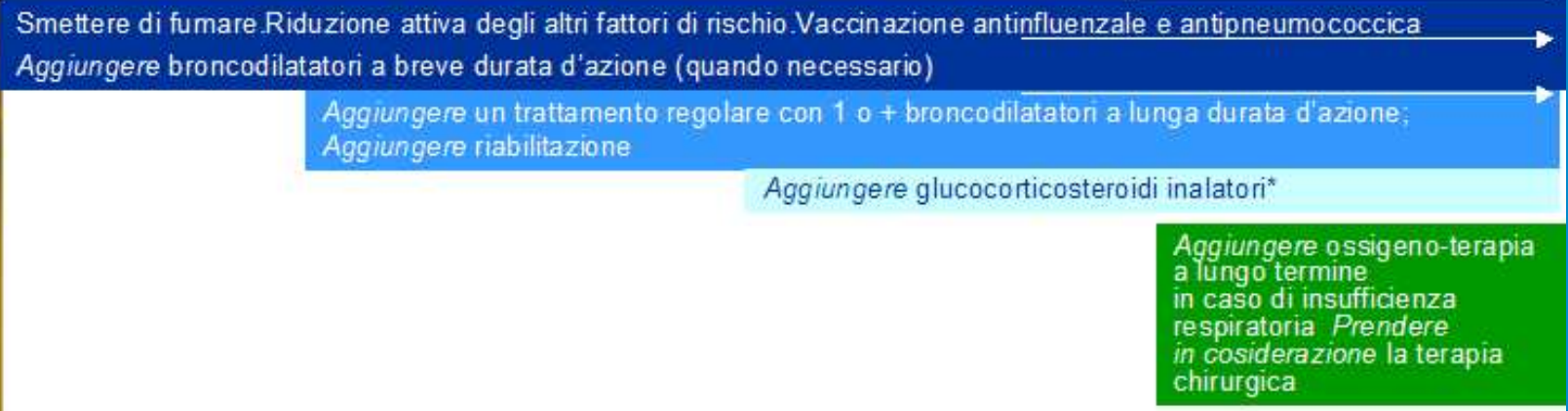
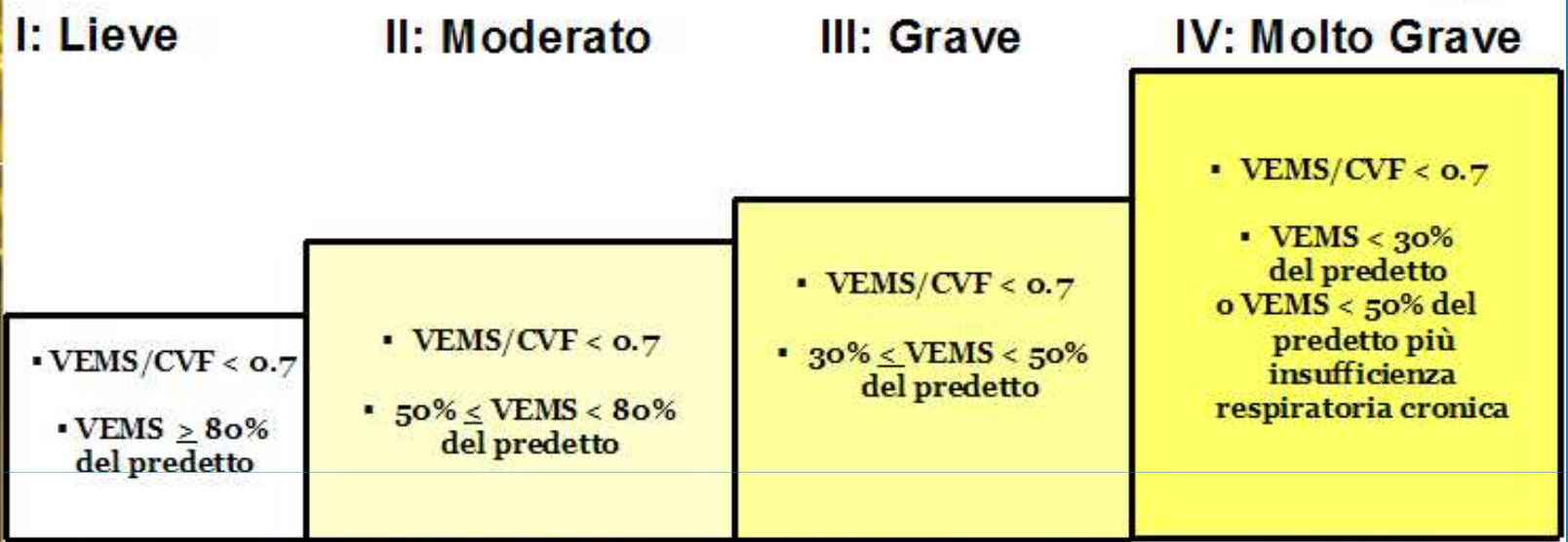
# Pazienti ad alto rischio: management



Sutherland ER - Cherniack RM, NEJM 2004



# Terapia della BPCO in base allo stadio



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

Progetto Mondiale BPCO 2001

# Algoritmo per la gestione della riacutizzazione della BPCO a domicilio

Inizio o aumento dei broncodilatatori



Rivalutare entro poche ore

Eventuale  
antibioticoterapia

# *Obiettivi del trattamento della BPCO*

Prevenire la progressione della malattia

Migliorare i sintomi

Migliorare la tolleranza allo sforzo

Migliorare lo stato di salute

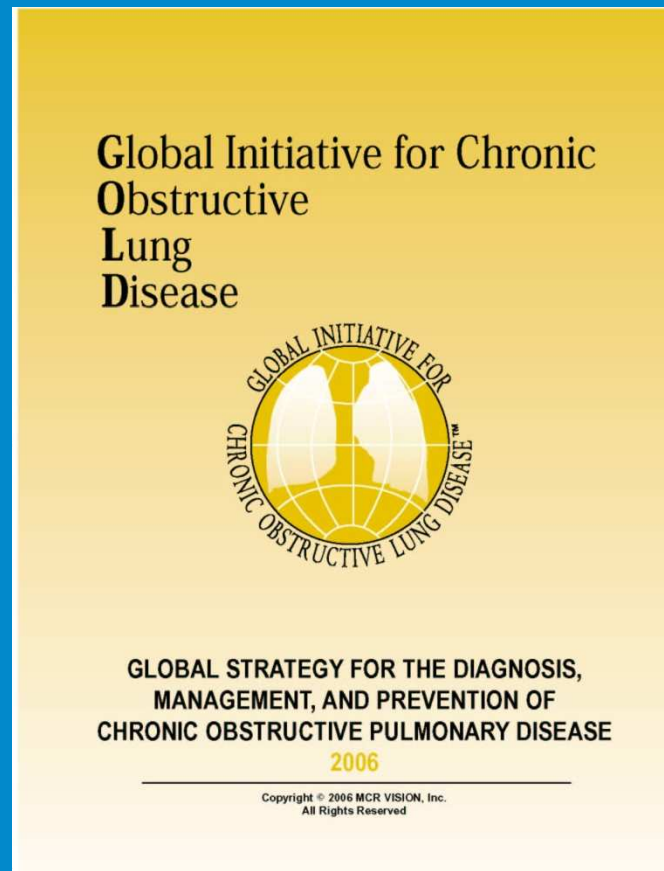
Prevenire e curare le riacutizzazioni

Prevenire e trattare le complicanze

Ridurre la mortalità

Minimizzare gli effetti collaterali della terapia

# Le 4 fasi del trattamento della BPCO secondo le linee guida GOLD



1. Valutazione e monitoraggio
2. Riduzione dei fattori di rischio
3. **Trattamento della BPCO stabilizzata:**
  - educativa
  - farmacologico
  - non farmacologico
4. **Trattamento delle riacutizzazioni e della insufficienza respiratoria**

## Trattamento educativo

- La valutazione dell'abitudine tabagica deve far parte delle indagini di base da eseguire in ogni paziente che si presenti in una struttura sanitaria
- L'asserzione di cui sopra è particolarmente importante in un paziente con malattia respiratoria cronica
- Ad ogni tabagista deve essere offerta l'opportunità di prendere in considerazione la possibilità di smettere di fumare

# Beta-agonisti

- Promuovono il rilasciamento della muscolatura liscia aumentando l'AMP-ciclico all'interno delle cellule
- Sono disponibili in varie formulazioni:
  - Orali
  - Inalatorie, a breve (< 6 ore) e lunga (> 12 ore) durata d'azione
- I beta-agonisti a lunga durata d'azione (salmeterolo e formoterolo) migliorano la funzione polmonare per almeno 12 ore
- Palpitazioni e battiti prematuri ventricolari: non ci sono evidenze di seri problemi cardiaci anche in caso di cardiopatia severa
- Tremori, disturbi del sonno, ipokaliemia e aumento del consumo di ossigeno

# Anticolinergici

- Ipratropio – Oxitropio - Tiotropio
  - Disponibili solo per via inalatoria
  - Agiscono bloccando i recettori muscarinici
  - L'azione inizia dopo circa 30 minuti dalla somministrazione
  - Il tiotropio rimane legato ai recettori per più di 36 ore
  - Eventi avversi
    - Bocca secca
    - Sapore metallico in bocca
    - Glaucoma ad angolo acuto
    - Broncocostrizione paradossa

# Metilxantine

- Teofillina, aminofillina, derivati
  - Inibiscono in modo aspecifico la fosfodiesterasi e quindi aumentano l'AMP ciclico intracellulare, inducendo rilasciamento della muscolatura liscia
  - Hanno un margine terapeutico stretto
  - Il range terapeutico raccomandato è di 8-14  $\mu\text{g}/\text{dl}$
  - Vengono somministrati per os ogni 12 o 24 ore
  - Eventi avversi
    - Aritmie atriali e ventricolari
    - Convulsioni
    - Mal di testa, vomito, diarrea, pirosi

# Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE)

- La PDE 4 è espressa principalmente nelle cellule infiammatorie come i neutrofili, i linfociti CD8<sup>+</sup> e i macrofagi; è un target per lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di trattare l'infiammazione polmonare caratteristica della BPCO.
- **Cilomilast, Roflumilast**
- Efficaci sulla funzione polmonare, sulla frequenza di riacutizzazioni e forse sulla riduzione della progressione della malattia
- **Effetti collaterali:** mal di testa, disturbi del sonno, nausea, infiammazione vascolare (mesenterica), perdita di peso, diarrea

Roland Buhl and Stephen G. Farmer

2005 ATS

# Management – BPCO stabile

- Teofillina – impiegare con attenzione
  - Pochi dati che ne supportino l'impiego. Solo modesto miglioramento della funzione respiratoria o della gasanalisi
  - Significativi effetti collaterali
  - Quando viene usata, mantenere un livello sierico tra 8-12 mcg/mL
  - RARI effetti clinici significativi

# Glucocorticoidi

- Nel trattamento della BPCO stabile devono essere utilizzati solo preparati per via inalatoria
- I glucocorticoidi sistemici sono utili solo nel trattamento delle riacutizzazioni
- Disponibili in Italia:
  - beclometasone
  - budesonide
  - flunisolide
  - fluticasone



## Rapporti di efficacia fra gli steroidi utilizzati nella terapia inalatoria delle ostruzioni croniche al flusso nelle vie aeree

Farmaco	Basso dosaggio mg/die	Medio dosaggio mg/die	Alto dosaggio mg/die
Beclometasone	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonide	200-400	>400-800	>800-1600
Ciclesonide	80-160	>160-320	>320-1280
Flunisolode	500-1000	>1000-2000	>2000
Fluticasone	100-250	>250-500	>500-1000
Mometasone	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolone	400-1000	>1000-2000	>2000

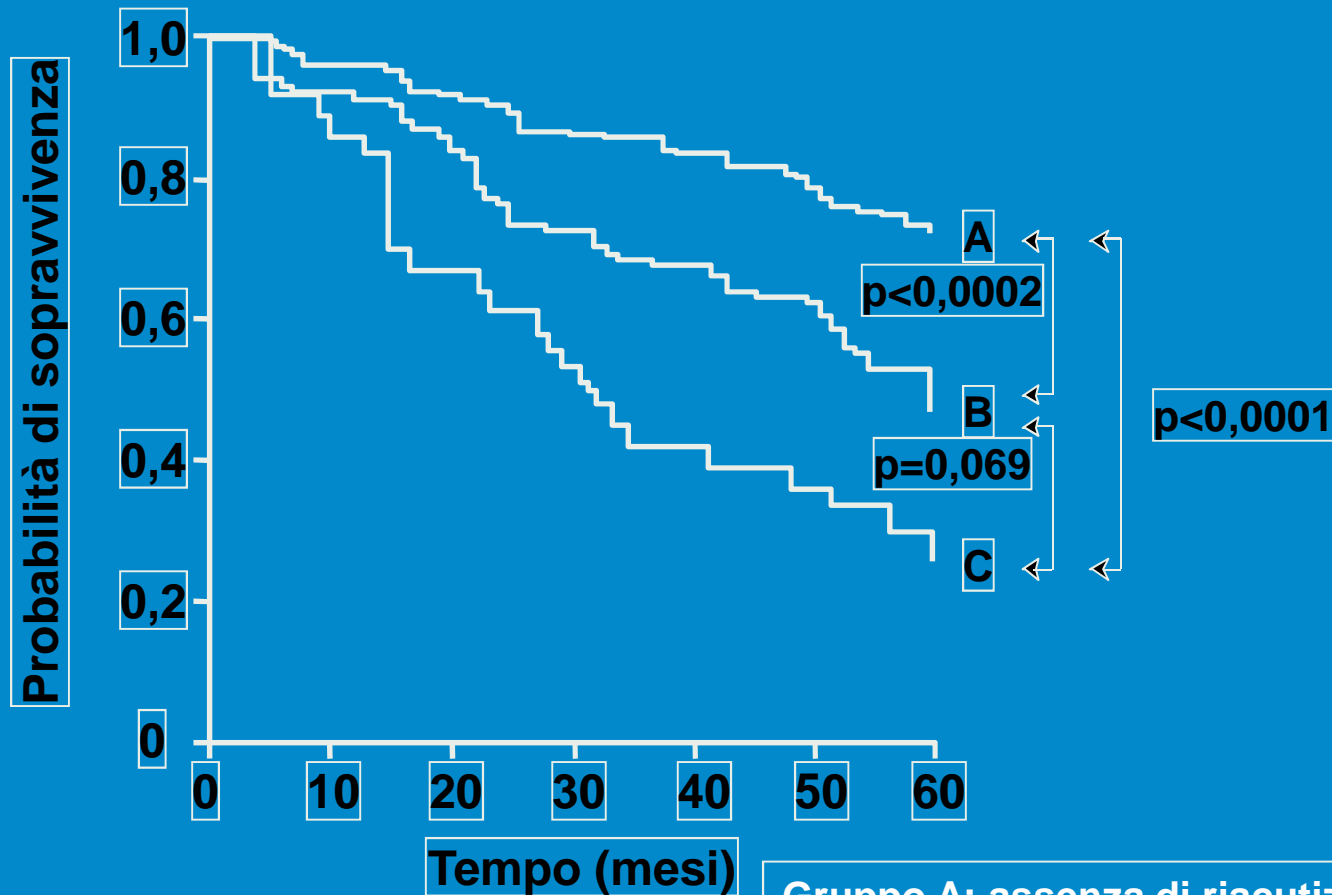
## Risultati della terapia con ICS nella BPCO

- In pazienti con FEV1 < 50% del teorico l'uso degli ICS riduce il numero delle riacutizzazioni e la velocità del deterioramento della QoL
  - (*Burge 2000*)
- Non sono invece state dimostrate variazioni del FEV1 dopo tre anni di terapia con ICS
  - (*Burge 2000, Pawuels 1999, LHSRG 2000, Vestbo 1999*)

# Eventi avversi della terapia con ICS

- Non ci sono chiare evidenze che i principali effetti collaterali della terapia con steroidi orali si realizzino anche con la terapia inalatoria, in particolare
  - l'osteoporosi (i dati sulla mineralometria ossea sono contraddittori),
  - la miopatia periferica
  - la cataratta.
- Sono invece possibili:
  - soffusioni emorragiche cutanee (easy bruising)
  - candidosi orofaringea
  - disfonia
  - Polmoniti

# L'aumento della frequenza delle riacutizzazioni aumenta il rischio di mortalità nella BPCO

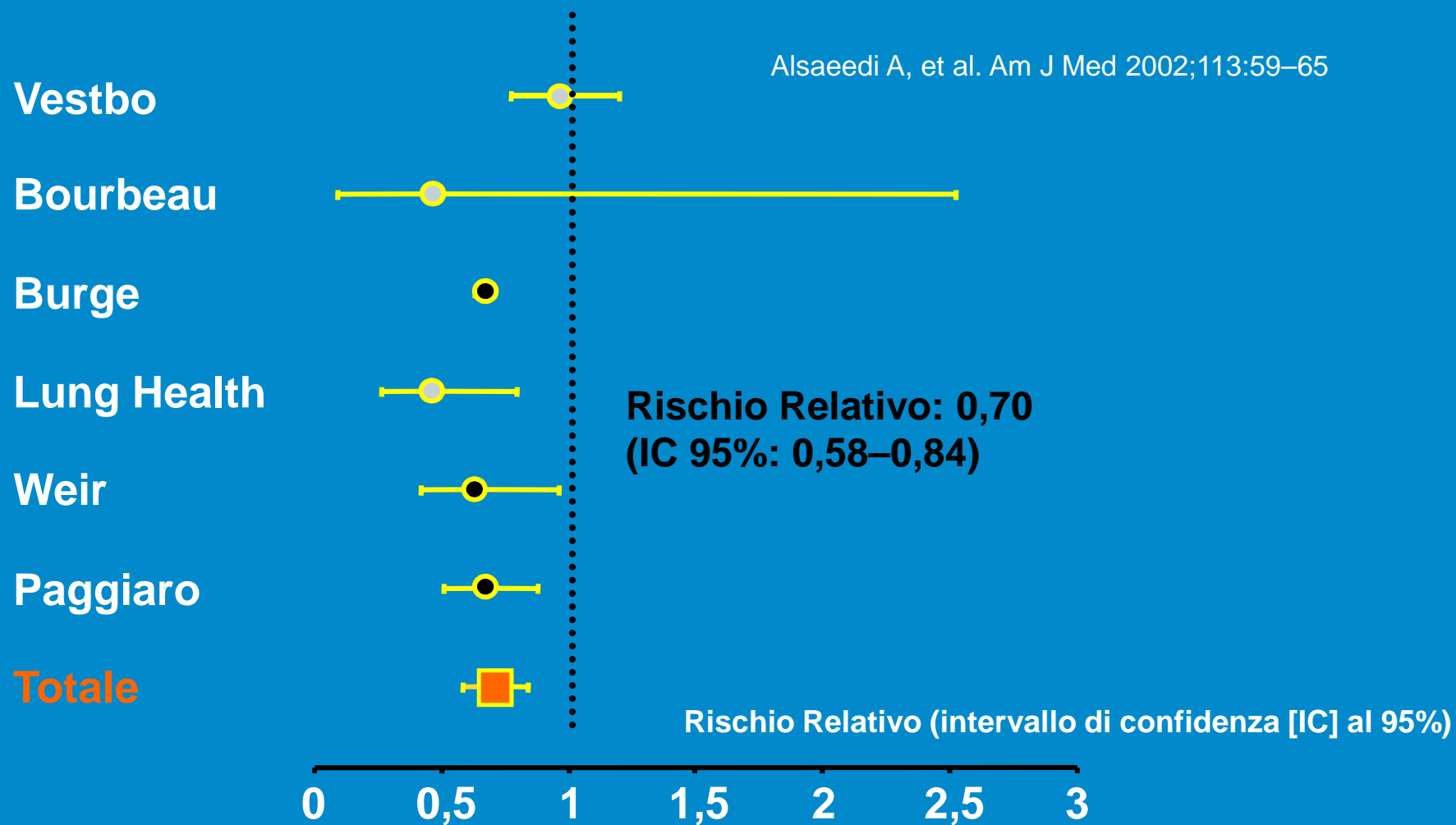


n=304

Gruppo A: assenza di riacutizzazioni acute  
Gruppo B: 1–2 riacutizzazioni acute  
Gruppo C: ≥3 riacutizzazioni acute

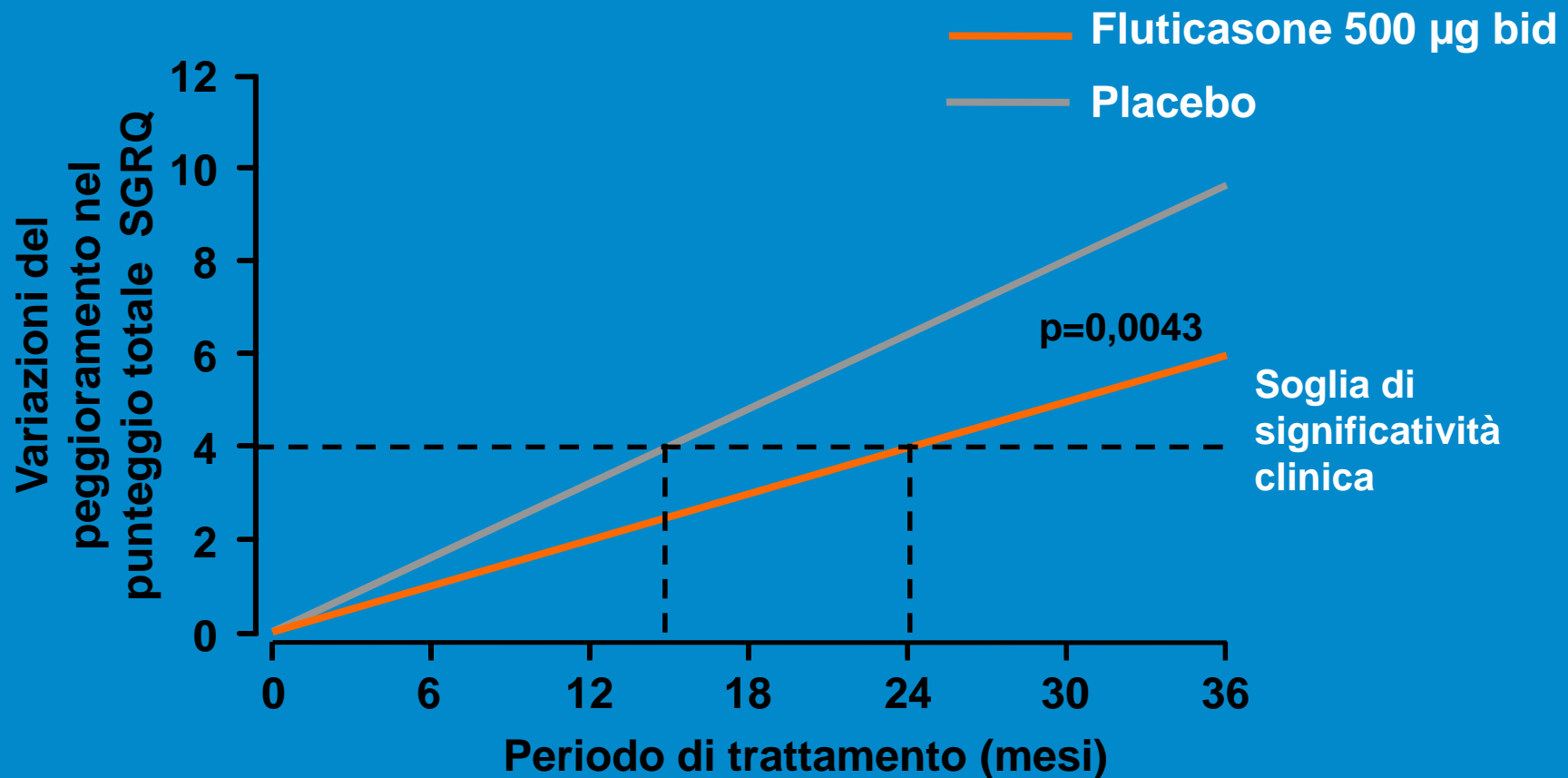
# Gli ICS riducono il rischio di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO

Alsaeedi A, et al. Am J Med 2002;113:59–65



# Gli ICS rallentano il deterioramento della HQRL nella BPCO

Burge PS, et al. BMJ 2000;320:1297–1303



Regressioni ponderate tratte da un modello di coefficienti randomizzati (misti) per tener conto dell'effetto delle differenze nel numero delle osservazioni tra i pazienti, con aggiustamento per le covariate al basale; n=751

# CSI e LABA nella BPCO migliorano sintomi e funzione polmonare attraverso diversi meccanismi

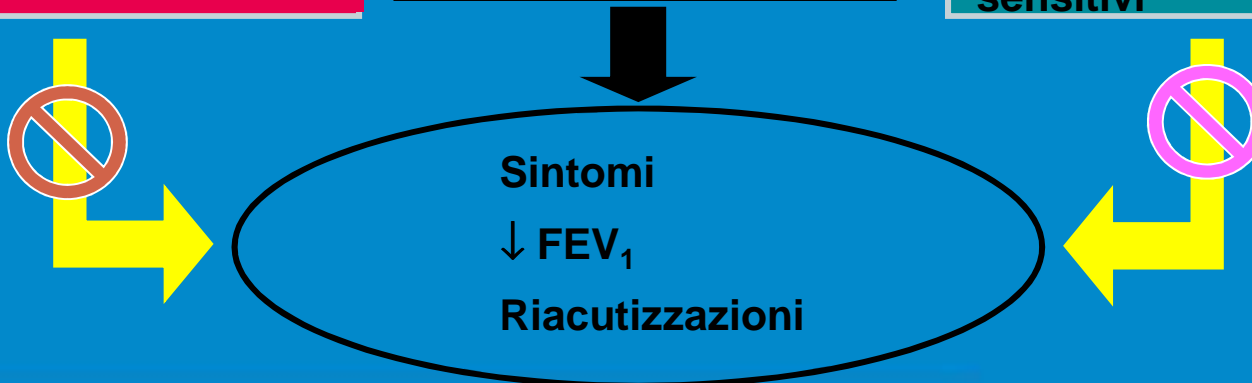
**Corticosteroidi  
(CSI) inalatori riducono**

**Inflammazione**  
Aumento di neutrofili e linfociti CD8+  
Aumento di IL-8, TNF $\alpha$   
Squilibrio Proteasi/anti-proteasi

Alterazioni strutturali  
Distruzione alveolare  
Deposizione di collagene  
Ipertrofia Ghiandolare  
Fibrosi delle vie aeree

**LABA inibiscono**

**Broncostruzione**  
Spasmo muscolatura liscia  
Aumento del tono colinergico  
Perdita di ritorno elastico  
Attivazione di nervi sensitivi



# Quali indicatori clinici nel trattamento a lungo termine della BPCO?

*What clinical outcomes in COPD long-term treatment?*

A. POTENA

RASSEGNA DI PATOLOGIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO 2004;19:336-343

L'impiego di broncodilatatori *long-acting* associato ai corticosteroidi inalatori ha offerto, su coorti significativamente numerose, risultati favorevoli relativamente alla durata di sopravvivenza dei pazienti BPCO. Altri quesiti potranno essere risolti da studi a lungo termine già programmati che dovranno indicare se nuovi schemi terapeutici siano in grado di incidere su *endpoint* significativi come la mortalità <sup>51</sup>, oppure se associazioni diverse tra farmaci e la loro somministrazione combinata possano garantire risultati superiori a quelli già indicati dalla ricerca clinica.

# Fluticasone+Salmeterolo nella BPCO: RCT

ARTICLES

## Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial

Peter Calverley, Romain Pauwels, Jørgen Vestbo, Paul Jones, Neil Pride, Amund Gulsvik, Julie Anderson, Claire Maden for the TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting  $\beta_2$  agonists) study group\*

TRISTAN

12 MESI  
N = 1465

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2007

VOL. 356 NO. 8

## Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D., Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators\*

TORCH

36 MESI  
N = 6112

## The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide

Jadwiga A. Wedzicha<sup>1</sup>, Peter M. A. Calverley<sup>2</sup>, Terence A. Seemungal<sup>3</sup>, Gerry Hagan<sup>4</sup>, Zainab Ansari<sup>4</sup>, and Robert A. Stockley<sup>5</sup>, for the INSPIRE Investigators

<sup>1</sup>Academic Unit of Respiratory Medicine, Royal Free and University College Medical School, University College London, London, United Kingdom; <sup>2</sup>Department of Medicine, University Hospital Aintree, Liverpool, United Kingdom; <sup>3</sup>Department of Clinical Medical Sciences, The University of the West Indies, Mt. Hope, Trinidad and Tobago; <sup>4</sup>Respiratory Medicines Centre, GlaxoSmithKline, Greenford, Middlesex, United Kingdom; and <sup>5</sup>Department of Medicine, University Hospital Birmingham, NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom

INSPIRE

24 MESI  
N = 1313

## Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter Kardos, Marlon Wencker, Thomas Glaab, and Claus Vogelmeier

VIVACE  
(Kardos 2007)

6 MESI  
N = 691

## Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Delivered via the Diskus Device in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Donald A. Mahler, Patrick Wire, Donald Horstman, Chal-Ni Chang, Julie Yates, Tracy Fischer, and Tushar Shah

Mahler et al.  
2002

44 sett  
N = 994

# I benefici della terapia di combinazione ICS+LABA in pazienti con BPCO moderata-grave

1. Benefici a breve termine
2. Benefici a lungo termine



# I benefici di ICS+LABA in pazienti con BPCO moderata-grave - nel breve termine

Parametro	Impatto di FLU + SALM	Bibliografia
Dispnea	Miglioramento significativo entro 1 settimana rispetto a placebo.(1.3 unità nel punteggio TDI, $p < 0.001$ )	Mahler <i>et al.</i> Am J Respir Crit Care Med 2002
Qualità di vita	Miglioramento nelle prime settimane (significativo entro l'ottava settimana)	TRISTAN - Calverley <i>et al.</i> Lancet 2003

# I benefici di ICS+LABA in pazienti con BPCO moderata-grave - nel lungo termine

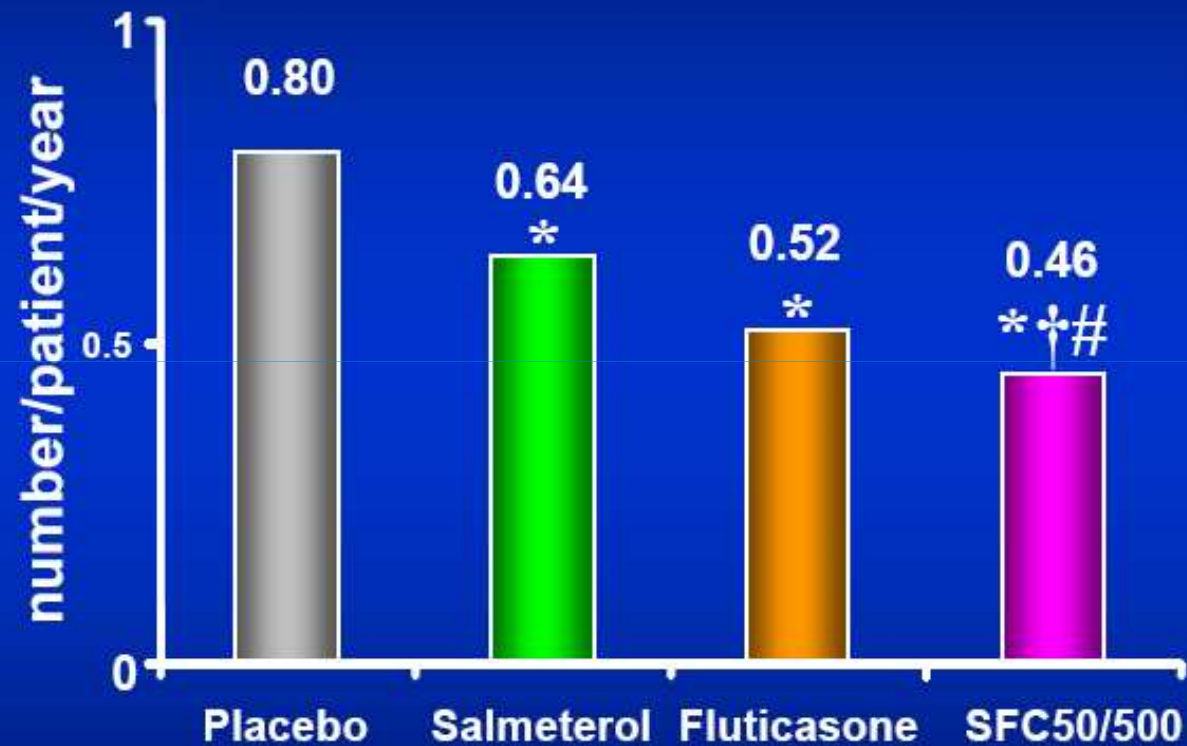
Parametro	Impatto di FLUT + SALM	Bibliografia
Mortalità	A 3 anni, si è osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti trattati con Seretide rispetto a placebo (riduzione del rischio di morte per tutte le cause del 17.5%, p=0052) Riduzione significativa della mortalità vs tiotropio	TORCH – Calverley <i>et al.</i> N Engl J Med 2007  INSPIRE – Wedzicha <i>et al.</i> AJRCCM 2008
Riacutizzazioni	Riduzione significativa della frequenza di riacutizzazioni vs placebo, salmeterolo e fluticasone propionato	TORCH – Calverley <i>et al.</i> N Engl J Med 2007 VIVACE- Kardos <i>et al.</i> ERJ 2007
Qualità di vita	Significativo miglioramento della qualità di vita rispetto a placebo, salmeterolo, fluticasone propionato e tiotropio (studi fino a 3 anni)	TORCH – Calverley <i>et al.</i> N Engl J Med 2007 INSPIRE – Wedzicha <i>et al.</i> AJRCCM 2008

# Management BPCO stabile

- Vaccini
  - anti pneumococco e antinfluenzali
- Trattamento con antibiotici per uso profilattico → NO
- Stato di Nutrizione → Importante per la Riabilitazione Polmonare
- Riabilitazione Polmonare
  - miglioramento della capacità di esercizio e dei sintomi
- Riduzione chirurgica dei Volumi Polmonari
- Trapianto polmonare

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival  
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

## Frequenza delle riacutizzazioni (moderate-severe) da trattare con Corticosteroidi Orali



\*  $p < 0.001$  vs placebo,  
†  $p < 0.001$  vs salmeterol,  
#  $p = 0.017$  vs fluticasone

Calverley NEJM 2007

# Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Results from the TORCH Study

Bartolomé R. Celli<sup>1</sup>, Nicola E. Thomas<sup>2</sup>, Julie A. Anderson<sup>2</sup>, Gary T. Ferguson<sup>3</sup>, Christine R. Jenkins<sup>4</sup>, Paul W. Jones<sup>5</sup>, Jørgen Vestbo<sup>6,7</sup>, Katharine Knobil<sup>2</sup>, Julie C. Yates<sup>8</sup>, and Peter M. A. Calverley<sup>9</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 332–338, 2008

Ciò che questo studio aggiunge alle conoscenze

la *farmacoterapia con salmeterolo 50 mg e fluticasone 500 mg*, in associazione o ciascun componente da solo possono ridurre la **velocità di declino del FEV<sub>1</sub>** in pazienti con BPCO moderatae-severa, consentendo di rallentare la progressione della malattia

6112 pts

Time (weeks)

No. of patients

Placebo	1261	1248	1128	1049	979	906	819
SAL	1334	1317	1218	1127	1054	1012	934
FP	1356	1346	1230	1157	1078	1006	908
SFC	1392	1375	1281	1180	1139	1073	975

# GOLD: terapia BPCO in base allo stadio di gravità

Sintomi	Lieve	Moderata	Grave	Molto grave
Stadio	I Lieve	II Moderata	III Grave	IV Molto grave

Evitare fattori di rischio; vaccinazione antinfluenzali



WHY NOT?

Aggiungere terapia regolare con  $\geq 1$  broncodilatatori long acting  
 Aggiungere riabilitazione quando è necessaria



Aggiungere CSI in caso di riacutizzazioni ripetute <sup>b</sup>

Considerare O<sub>2</sub>LT rurgia

<sup>a</sup>Anticholinergics or  $\beta$ -agonists.

<sup>b</sup>Not FDA-approved for exacerbations.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Web site. Available at:  
<http://www.goldcopd.com>