Dott. Mario Trottini -Medicina Interna O.C. Assisi

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) malattia comune, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuta ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a fumo di sigaretta, a particelle nocive o gas e influenzate da fattori legati all'ospite

Il fattore di rischio più comune per la BPCO è il **fumo di tabacco**. Anche i non fumatori possono sviluppare la BPCO, inquinamento ambientale domestico, gas e particelle sono altri fattori di rischio

una delle tre principali cause di morte a livello mondiale,
90% dei dei decessi nei paesi a medio-basso reddito,
il costo aumenterà per la continua esposizione ai fattori di l'invecchiamento della popolazione
una parte del costo pro capite è assorbito dalla terapia della fase stabile (che non tutti i pazienti seguono)
la parte più grande è assorbita dalla spesa per le riacutizzazioni(ospedalizzazioni) che la terapia della fase stabile vorrebbe ridurre.
l'ostruzione al flusso aereo poco reversibile è documentata dalla spirometria con il classico rapporto FEV\FVC<70% l

la noxa patogena agisce su un individio geneteticamente predisposto producendo:
la bronchiolite ostruttiva che è causua di diminuzione del flusso aereo per **aumento delle resistenze**
e\o danno alveolare con alterazione degli scambi gassosi e **riduzione della retrazione elastica del polmone** che concorre alla diminuzione del flusso

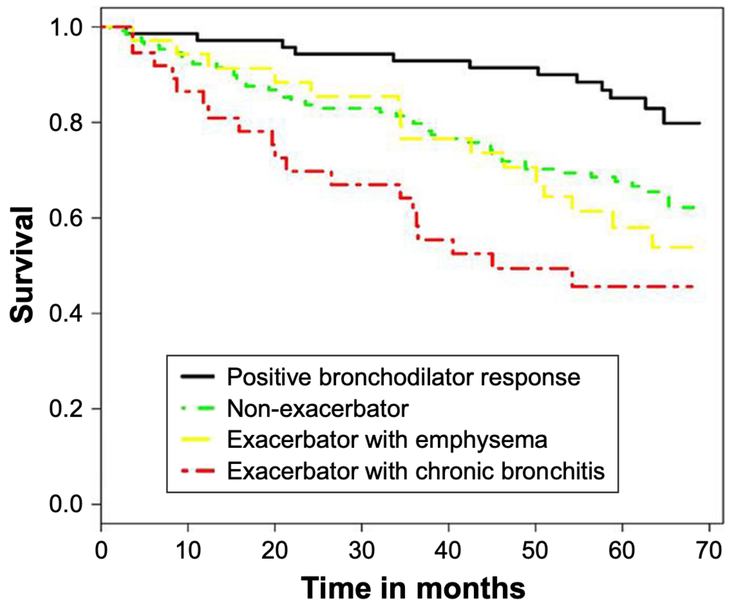
BPCO: il trattamento terapeutico mirato

La BPCO è malattia complessa multi componente ed eterogenea un cui aspetti clinici, radiologici, laboratoristici e funzionali variano da paziente a paziente o sono variamente combinati pur condividendo la limitazione al flusso aereo
nonostante i nuovi sviluppi nella gestione della BPCO, non tutti i pazienti beneficiano dei farmaci disponibili da qui la necessità caratterizzarli sulla base della specifica espressione della malattia a livello individuale.

Il fenotipo clinico viene considerato come uno o più attributi di malattia che descrivono le differenze tra gli individui con BPCO a cui corrispondono diverse manifestazioni di patologia (Sintomi, riacutizzazioni, risposta alla terapia, progressione della malattia)

i biomarkers: caratteristiche oggettivamente valutabili e misurabili riferibili come indicatori di normali processi biologici , processi patologici o di risposte farmacologiche a interventi terapeutici

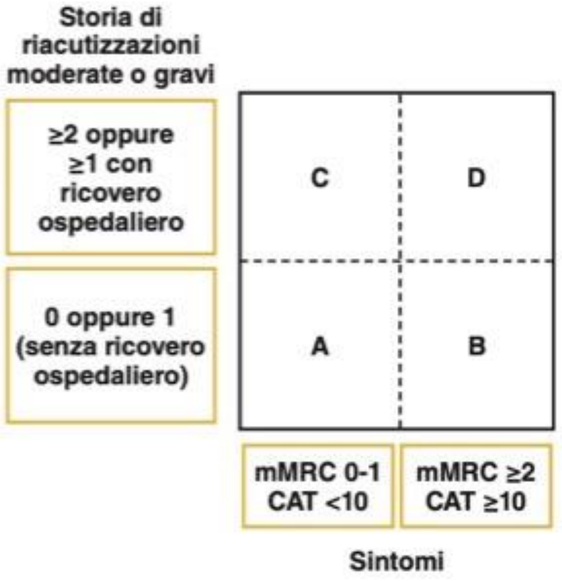
In letteratura sono stati proposti molti fenotipi clinici



	Exacerbator with chronic bronchitis	Positive bronchodilator response	Non-exacerbator
Positive bronchodilator response	0.00027	NA	NA
Non-exacerbator	0.28884	0.03989	NA
Exacerbator with emphysema	0.999	0.03025	0.999

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Grado	VEMS (% del predetto)
GOLD 1	≥80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	<30



Nella pratica clinica Le strategie GOLD nella fase stabile **classificano i pazienti in 4 gruppi** che non sono fenotipi in base all'**importanza dei sintomi** (score mMRC e CAT) ed al **rischio di future riacutizzazione, la percentuale del VEMS predetto ci dà la gravità della malattia**

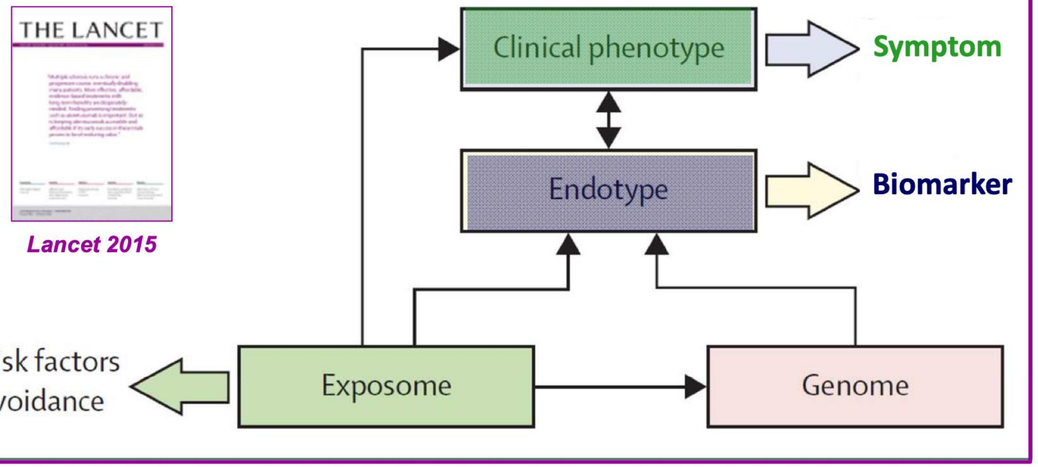
utilizzando come **biomarker il numero degli eosinofili** nel sangue perioferico per l'aggiunta di steroidi inalatori ICS sia nella fase stabile che nel follow-up

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

ENDOTIPO

Endotipo : implica la conoscenza del meccanismo genetico-molecolare che porta alla definizione di fenotipo clinico
la validazione di un biomarker indicatore valutabile di processi patologici ma anche di risposta terapeutica
ed eventualmente di terapia mirata

esistono endotipi non veri quando la alterazione genetico-molecolare che porta al fenotipo clinico non è completamente chiara o riproducibile



BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Gli unici due endotipi nella BPCO sono la deficienza di alfa1- antitripsina(AAT) e le mutazioni della telomerasi a carico del gene TRTC.

• **Endotipi**	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
Fenotipi infiammatori	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

La deficienza di alpha-1-antitripsina
1% dei BPCO

- anormalità genetica impedisce la secrezione di AAT dal fegato risultando bassi livelli plasmatici AAT

heterozygous PiMZ genotype associated with reduced lung function in both non-Hispanic white and African American adult smokers

Case-Control Study: Ann Am Thorac Soc 2017 Aug;14(8):1280

- **E' collegata ad enfisema precoce nei fumatori**
- AAT un' antiproteasi che si oppone all'azione dell'elastasi dei neutrofili e di altre proteasi sierichebassa prevalenza
- **è l'unico esempio di medicina di precisione nella BPCO**
- perché la **terapia che porta un aumento dei livelli plasmatici di AAT** con un derivato plasmatico purificato umano rallenta la progressione dell'enfisema che insorge precocemente nei fumatori. Anche se **non è completamente efficace** perché è difficile mantenere i livelli ematici costanti

Polimorfismo delle telomerasi
1% dei BPCO

- Una mutazione della telomerasi a carico del gene TERT
- precoce insorgenza di enfisema in pazienti fumatori prevalentemente donne possono sviluppare anche pneumotorace.
- il polimorfismo porta ad una senescenza cellulare
- il pattern infiammatorio è simile a molti altri pazienti BPCO fumatori
- Stesa mutazione nel 30% di pz con fibrosi polmonare idioopatica
- Tale acquisizione al momento è priva di risposta terapeutica

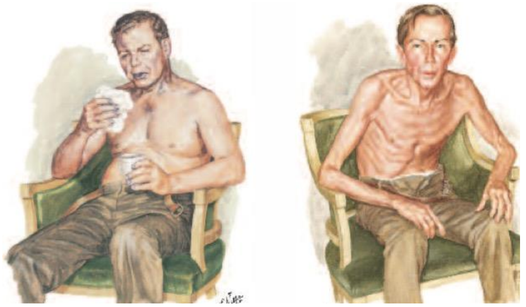
BPCO: il trattamento terapeutico mirato

FENOTIPI: enfisematoso vs bronchitico

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
• **Enfisematoso**	
BPCO non fumatore	
Fenotipi infiammatori	*BPCO eosinofilica* *Asma\bpco OVERLAP*
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

The pink puffer

La tc identifica facilmente il fenotipo enfisematoso in cui c'è come predominante la distruzione della parete alveolare, conosciuto come pink puffer meglio definito come M.O.L.T(**perdita di tessuto multiorgano** ; osso muscolo e tessuto adiposo) **risponde meno a gli steroidi** in cui ci è un aumentata incidenza di **cancro del polmone** e la prevalenza di **upper-lobe emphisema** identifica un gruppo di pazienti candidati a **riduzione di volume polmonare** per via endoscopica o chirurgica



The blue bloater

La TC identifica facilmente i pazienti con restringimento delle vie aeree, con ispessimento della parete bronchiale associato con tosse espettorazione e tendenza alla riacutizzazione: il vecchio blue bloater associato ad un aumentata incidenza di **sindrome metabolica, patologia coronarica ed aumentato rischio di morte**

Questa può essere la lesione iniziale e poi può portare all'enfisema

INTERVENTIONAL THERAPY IN STABLE COPD

LUNG VOLUME REDUCTION SURGERY

- Lung volume reduction surgery improves survival in severe emphysema patients with an upper–lobe emphysema and low post–rehabilitation exercise capacity **(Evidence A)**.

BULLECTOMY

- In selected patients, bullectomy is associated with decreased dyspnea, improved lung function and exercise tolerance **(Evidence C)**.

TRANSPLANTATION

- In appropriately selected patients with very severe COPD, lung transplantation has been shown to improve quality of life and functional capacity **(Evidence C)**.

BRONCHOSCOPIC INTERVENTIONS

- In select patients with advanced emphysema, bronchoscopic interventions reduce end-expiratory lung volume and improve exercise tolerance, health status and lung function at 6-12 months following treatment. Endobronchial valves **(Evidence A)**; Lung coils **(Evidence B)**; Vapor ablation **(Evidence B)**.

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
• **BPCO non fumatore**	
Fenotipi infiammatori	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

Fenotipo del BPCO non fumatore

- 20 % dei pz BPCO non sono fumatori
- nei paesi a basso e medio reddito questa percentuale arriva al 50%
- inquinamento ambientale e biomasse sono i fattori di rischio
- Sintomi e profilo infiammatorio dell'espettorato sono simile ai BPCO fumatori,
- Predominanza della patologia delle piccole vie aeree(deposizione di inalanti?)
- Deficit della fagogitosi batterica come nei fumatori
- Risposta scadente a steroidi come nei fumatori
- In alcuni casi insorge dopo TBC(paesi a basso reddito)

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
• **Fenotipi infiammatori**	• BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

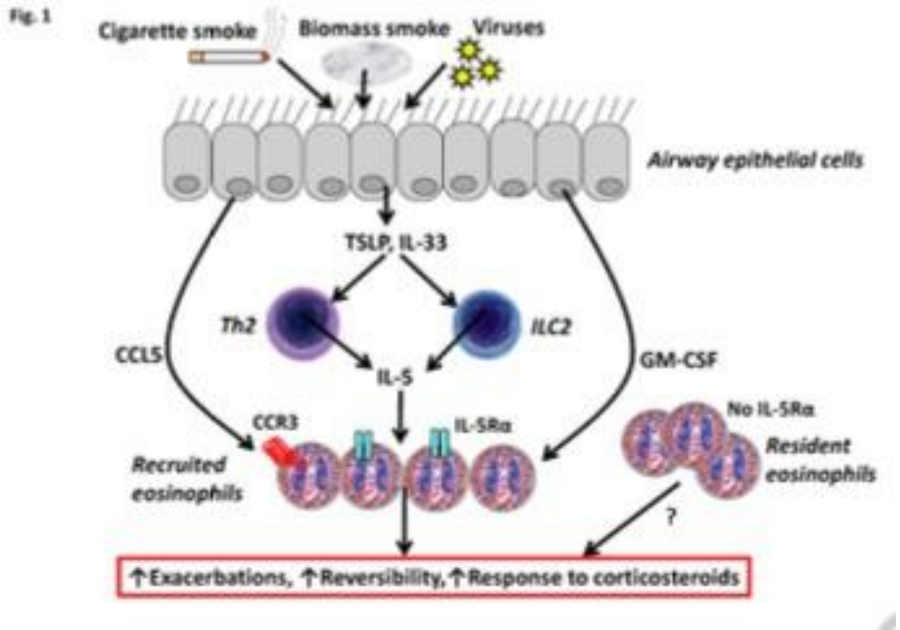
BPCO eosinofilica

Aumentato numero di eosinofili nel sangue e nell'espettorato

Modifiche pratica clinica

- Nei pazienti che hanno eosinofilia nel sangue e nell'espettorato l'aumento delle dosi di **steroide inalatorio** r**iduce le esacerbazioni e la terapia corticosteroidea orale riduce gli aumentati livelli di IL5 nell'espettorato** in particolare i maggiori vantaggi negli outcome clinci si sono osservati con eosinofilia>300\microlitro
- Una eosinofilia significativa nel sangue per alcuni lavori > o uguale a 200\microlitro produce i benefici clinici maggiori nei pazienti che frequentemente riacutizzano
- Una bassa conta di eosinofili nel sangue(<2%) per alcuni predice un aumentato rischio di polmonite
- Concause: alterazioni del microbioma dell'espettorato con aumentato rischio di colonizzazione batterica

Anticorpi monoclonali anti IL-5(mepoluzimab, benraluzimab) nei pazienti con BPCO eosinofilica con eosinofilia periferica significativache a dispetto di ICS\LABA riacutizzavano: Netta riduzione dell'eosinofilia periferica e nell'espettorato riduzione della frequenza delle riacutizzazioni solo nel sottopgruppo di pa**zienti del trial che avevano un FEV1<40% e che avevano>3 riacutizzazioni per anno**



BPCO: il trattamento terapeutico mirato

FENOTIPI fenotipi infiammatori

BPCO eosinofilica
Asma\BPCO overlap

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
• **Fenotipi infiammatori**	BPCO eosinofilica • Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

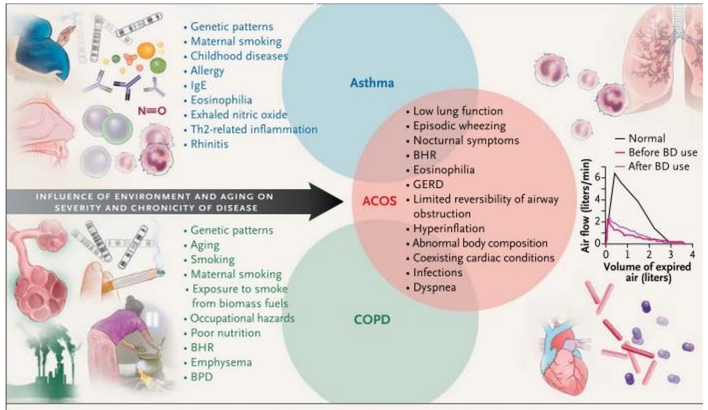


Figure 2. Risk Factors for Asthma and COPD and the Influence of Environment and Aging.
There are a large number of established risk factors for asthma and COPD. Although some of these factors are clearly related to one disease and not the other, there is already considerable overlap early in life and early in the development of either disease. With time and increasing age of patients, cumulative environmental hazards, and the resulting chronicity of the diseases, the clinical presentations appear more and more similar, making it sometimes impossible to clearly differentiate asthma from COPD in a given person. Although a number of characteristics overlap, some features of one or the other underlying disease may still be more prominent. Careful examination of these factors may be helpful to identify the predominant disease phenotype when predicted lung-function values alone are not sufficient. Spirometry (graph) shows limited reversibility of airway obstruction after bronchodilator (BD) use by patients with ACOS. BHR denotes bronchial hyperresponsiveness, BPD bronchopulmonary dysplasia, GERD gastroesophageal reflux disease, and Th2 type 2 helper T cells.

Asma\BPCO overlap
I pazienti hanno caratteristiche cliniche e laboratoristiche di entrambi le patologie
alcuni pazienti con asma
incremento di neutrofili ed eosinofili nell'espettorato
meno responsivi agli steroidi e possono avere un declino accelerato della funzione respiratoria che sono caratteristiche della BPCO
qualche paziente con BPCO può avere:
più risposta ai broncodilatatori nella reversibilità dell'ostruzione bronchiale
nell'espettorato incremento degli **eosinofili e della frazione di ossido nitrico esalata** che sono caratteristiche dell'asma,
inoltre possono avere storia di allergie e di asma o insorgenza di asma nell'età avanzata
Frequenti nelle riacutizzazioni incremento dei mediatori neutrofilici TNF-alfa, CXCL8 e leukotriene B4

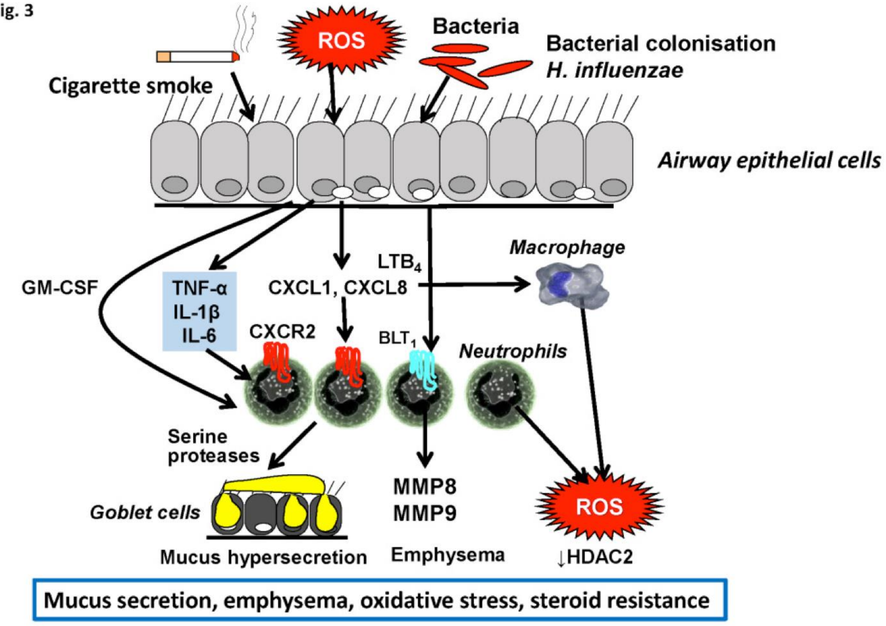
BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
• **Fenotipi infiammatori**	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	• BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

FENOTIPI neutrofilico

Espettorato : Predominaza di neutrofili e macrofagi attivati , pochi eosinofili sebbene venga rilevata la presenza di proteine basiche degranulate dagli eosinofili
Batteri, fumo biomasse batteri colonizzanti e stress ossidativo aumentano la secrezione di fattori chemotattici e mediatori infiammatori per neutrofili da parte delle **cellule epiteliali e macrofagi del polmone**
I mediatori si legano a neutrofili e macrofagi tramite recettori specificiri
Afflusso di neutrofili dalla circolazione
Neutrofilia periferica può essere predittiva su quali paziente hanno un aumentato rischio di polmonite
Fino alla metà dei pazienti ha colonizzazione delle basse vie **(**deficit della fagocitosi batterica da parte dei macrofagi?)
Neutrofilia è osservata in pz colonizzati e non colonizzati
Solo la colonizzazione con **Haemofilus inflenzae** è associata ad un **incremento dei mediatori infiammatori(chemochine)** nell'espettorato
senescenza del polmone associata ad un aumento dell'invecchiamento del pomone può essere legata anche ad una carenza di proteine antiinvecchiamento (SIRT1-SIRT6)
Acquisizione di un fenotipo senescente SASP(senescence-associated secretory phenotype) Le cellule divenute senescenti secernono proteine infiammatorie chiamate **SASP**(senescence-associated secretory phenotype)che includono citochine proinfiammatorie, chemochine, proteaesi bradichinina, prostanoidi, fattori della coagulazione e molecole che danneggiano le cellule staminali; è stato visto che anche cellule giovani se esposte a tali fattori possono andare in contro a senescenza

Fig. 3



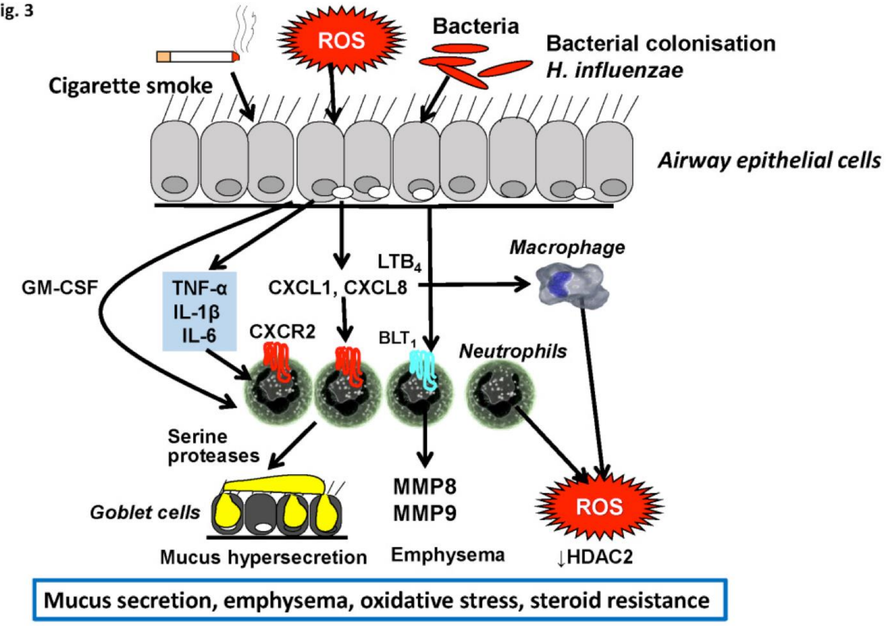
BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
• Fenotipi infiammatori	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	• BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
Frequente riacutizzatore	

FENOTIPI neutrofilico

Modifiche pratica clinica
Maggior frequenza di riacutizzazioni, rapido declino della funzione respiratoria, bronchite cronica con ipersecrezione
Ridotta presenza di istone -deacitilasi-2 (HDAC2) determinata da aumento dello stress ossidativo
non risposta a steroidi
Terapia biologiche mirate anti flogosi neutrofilica dirette contro fattori chemotattici anticorpi anti IL1 BETA , anti TNF riducono la presenza dei neutrofili nell'espettorato ma hanno pochi benefici clinici
Roflumilast inibitore orale della 4 fosfodiesterasi riduce l'infiammazione eosinofilica e neutrofilica riduce le riacutizzaioni in frequentti riacutizzatori poco rispondenti a terapie con ICS\LABA o triplici terapie e che i migliori effetti si ottenevano con pazienti con malattia severa frequenti riacutizzatori e con bronchite, benefici clinici spesso modest i legato ad effetti colaterali dose dipendenti
Azitromicina somministrata per oltre un anno riduce le riacutizzazioni e sembrerebbe più efficace negli ex fumatori

Fig. 3



BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina* *Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
Fenotipi infiammatori	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
• **Bronchitico cronico**	
Frequente riacutizzatore	

FENOTIPI : bronchitico cronico

- Ipersecrezione mucosa nel 50% dei BPCO
- Ma anche nei fumatori con spirometria negativa per ostruzione
- Iperplasia delle ghiandole muco secernenti con iperespressione dei geni per la mucina
- Regolazione positiva a monte da parte dei neutrofili le cui proteasi sono potenti secretagoghi di muco verso le cellule muco-secernenti
- È frequente la colonizzazione batterica a carico delle basse vie
- Frequenti riacutizzazioni e progressione veloce della malattia

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

FENOTIPI : frequente riacutizzatore

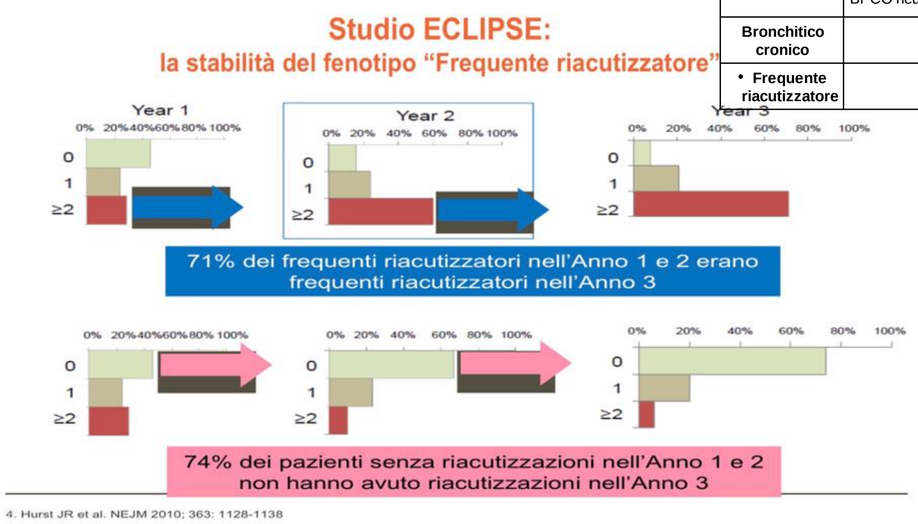
Endotipi	*defic. alfa1-antitripsina Polimorfismo telomerasi*
Enfisematoso	
BPCO non fumatore	
• **Fenotipi infiammatori**	BPCO eosinofilica Asma\bpco OVERLAP
	BPCO neutrofilico
Bronchitico cronico	
• **Frequente riacutizzatore**	

50 %circa dei pz BPCO ha riacutizzazioni
Alcuni pz hanno frequenti riacutizzazioni

- **Il trigger :**

Infezioni virali delle alte vie(incremento di neutrofili ed esoinofili nell'espettorato)
Legata alla colonizzazione batterica delle basse vie (incremento di neutrofili nell'espettorato)
Sovrapposizione batterica su una forma virale con caratteristiche dell'espettorato
Incremento dei mediatori neutrofilici dell'infiammazione TNF.., incremento dello stress ossidativo con amplificazione dello stato infiammatorio

- **Incremento di neutrofili e della IL-1 beta** nell'espettorato sono marker di riacutizzazione batterica
- **Incremento di CXCL10** sierica sarebbe un markers di riacutizzazione virale
- **eosinofili>2**% predirrebbe una migliore risposta ai corticosteroidi orali



4. Hurst JR et al. NEJM 2010; 363: 1128-1138

"**2138 patients enrolled in the Evaluation of COPD** Longitudinally to Identify *Exacerbation frequency was observed over a period of 3 years.*
The single best predictor of exacerbations, across all GOLD stages, was a history of exacerbations. The frequent-exacerbation phenotype appeared to be relatively stable over a period of 3 years and could be predicted on the basis of the patient's recall of previous treated events. In addition to its association with more severe disease and prior exacerbations, ***he phenotype was independently associated with a history of gastroesophageal reflux or heartburn, poorer quality of life, and elevated white-cell count.***
CONCLUSIONS
A

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

E' vera riacutizzazione?

«Nei pz 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) «

"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 "

► RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

- La riabilitazione respiratoria migliora la dispnea, la salute e la tolleranza allo sforzo nei pazienti stabili **(Evidenza A)**.
- La riabilitazione respiratoria riduce i ricoveri ospedalieri tra i pazienti con precedente recente riacutizzazione (≤4 settimane prima del ricovero) **(Evidenza B)**.
- La riabilitazione respiratoria riduce i sintomi di ansia e depressione **(Evidenza A)**.

Educazione e autogestione

- L'educazione da sola non si è dimostrata efficace **(Evidenza C)**.
- Gli interventi di autogestione attraverso la comunicazione con una figura sanitaria migliorano lo stato di salute e riducono i ricoveri e le visite in urgenza **(Evidenza B)**.

Programmi di cura integrata

- La cura integrata e la tele-medicina non hanno dimostrato al momento alcun beneficio **(Evidenza B)**.

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Endo-fenotipo	Caratteristiche	Biomarkers	Terapia specifica
Deficienza di alfa-1-antitripsina(AAT)	Insorgenza precoce di enfisema	-plasma AAT PiZZ polimorfismo	Aumento livelli ematici di AAT
Plimorfismo delle Telomerasi	Insorgenza precocedi enfisema +\- fibrosi polmonare	-lunghezza tekomeri Polimorfismo TERT	Nessuna
Eosinofilico	+riacutizzazioni +risposta ICS	+eosinofili del sangue +eosinofili nell'espttorato	ICS per ridurre riacutizzazioni ?anti IL5
Neutrofilico	-risposta ICS +polmoniti	+neutrofili espettorato Colonizzazione batterica	Macrolidi Inib fosfodiesterasi 4
Eosinofilico riacutizzato	+riacutizzazioni +\- espettorato purulento	Eosinofilia	Steroidi sistemici
Neutrofilico riacutizzato	+riacutizzazioni +espettorato purulento	+IL-1BETA nell'espttorato	Antibiotici
Virale riacutizzato	+riacutizzazioni +\- espettorato purulento	+CXCL10 sierica	Steroidi sitemici?

Modificato da Peter j Barnes: Endophenotyping COPD patients

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Pratica: clinica la fase stabile

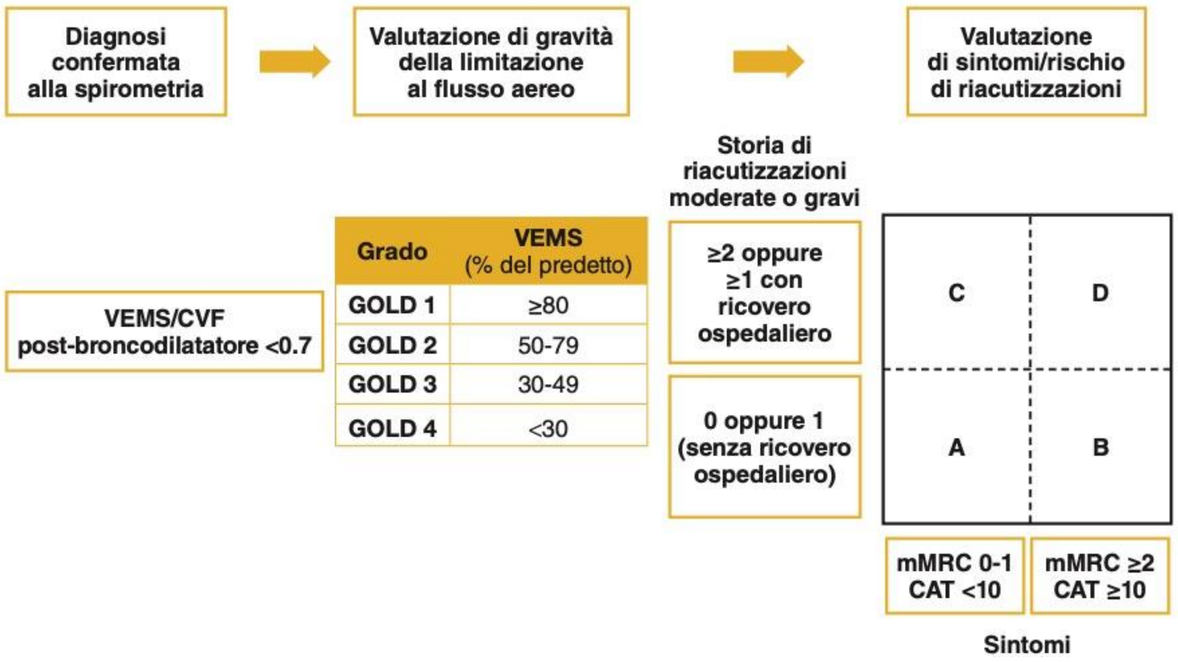
STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO GOLD 2021

CLASSIFICATION OF AIRFLOW LIMITATION SEVERITY IN COPD (BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV_1)

In patients with FEV1/FVC < 0.70:

GOLD 1:	Mild	$FEV_1 \geq 80\%$ predicted
GOLD 2:	Moderate	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
GOLD 3:	Severe	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
GOLD 4:	Very Severe	$FEV_1 < 30\%$ predicted

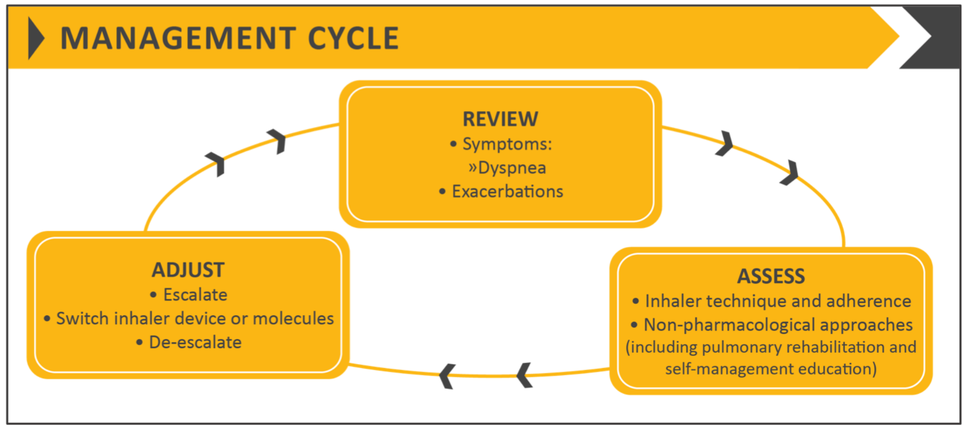
© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



BPCO: il trattamento terapeutico mirato

▶ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE

≥2 riacutizzazioni moderate o ≥1 riacutizzazione con necessità di ricovero ospedaliero	**GRUPPO C** LAMA	**GRUPPO D** LAMA o LAMA + LABA* o ICS + LABA** *Considerare se il paziente è fortemente sintomatico (es. CAT >20) **Considerare se eos ≥300
0-1 riacutizzazioni moderate (senza necessità di ricovero ospedaliero)	**GRUPPO A** Un broncodilatatore	**GRUPPO B** Un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA o LAMA)
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10



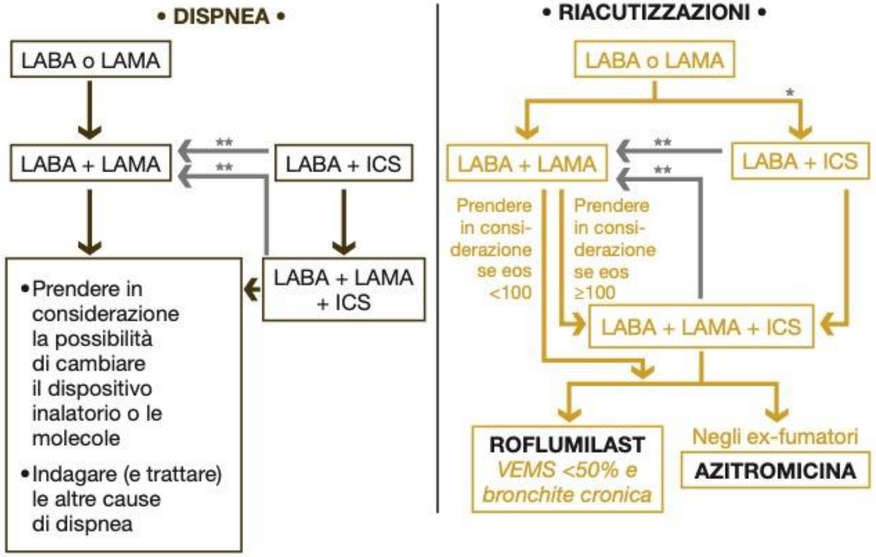
© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

▶ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI FOLLOW-UP

1. Se la risposta al trattamento iniziale è appropriata, mantenere il trattamento

2. Se non è appropriata:
- ✓ Considerare come obiettivo il tratto trattabile (dispnea o riacutizzazioni) predominante
  - Utilizzare il percorso delle riacutizzazioni se la dispnea e le riacutizzazioni devono essere considerate entrambe come obiettivi
- ✓ Posizionare il paziente nella casella corrispondente al trattamento in atto e seguire le indicazioni
- ✓ Valutare la risposta, aggiustare e rivedere il trattamento
- ✓ Queste raccomandazioni non dipendono dalla valutazione ABCD al momento della diagnosi.



eos: conta degli eosinofili nel sangue (cellule/µL)
**Prendere in considerazione se eos ≥300 o eos ≥100 e ≥2 riacutizzazioni moderate/1 ospedalizzazione*
***Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, indicazione iniziale inappropriata o assenza di risposta agli ICS*

Considerazioni nel follow-up

Triplice terapia (LABA+LABA+ICS)

se persiste la dispnea in corso di LABA+ICS

Se persistono riacutizzazioni in corso di LABA+LAMA. ed eosinofili >100

Se persistono riacutizzazioni in corso di LABA+ICS

LABA+LAMA: dispnea persitente nonostante **monoterapia**

descalation da ICS+LABA o Triplice terapia:

se non indicazioni o non risposta a ICS(dispnea e riacutizzazioni) o effetti collaterali(polmonite)

Steroidi inalatori ICS

LABA+ICS

Fase stabile : Storia di riacutizzazione con eosinofili >di 300, storia di asma

se riacutizzazioni in corso di monoterapia: eosinofili >300 o 2 o più riacutizzazioni ed eosinofili >100

Se riacutizzazione aggiungere ICS a LABA+LAMA se eos>100

Valutare sempre nel follow-up:

cause alternative dispnea e riacutizzazioni, indicazioni a steroidi inalatori, aderenza, adeguatezza del device

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Il problema del device

I device usati per la terapia inalatoria

- **Nebulizzatori** *(comuni aerosol)*
- **pMDI** *(pressurized Metered Dose Inhaler)*
- **DPI** *(Dry Powder Inhaler)*
- **SMI** *(Soft Mist Inhaler)*

Nebulizzatori

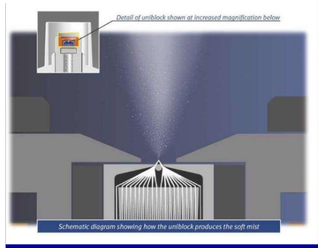
VANTAGGI

- Uso nei pazienti non in grado di utilizzare altri dispositivi (emergenza, pronto soccorso)
- Possibilità di somministrare più farmaci contemporaneamente

SVANTAGGI

- Tendenza ad ipercapnia se utilizziamo O_2
- Lunghi tempi di somministrazione (circa 15 min)
- Variabilità di dosaggio
- Particelle superiori a 6 μ
- Impiego di dosi più elevate di farmaco rispetto ad altre modalità di somministrazione inalatoria

Soft Mist Inhaler



Velocità dell'aerosol:
la nubecola ha un **movimento lento**, permettendole di seguire la curva naturale della gola, con conseguente ridotta deposizione in bocca e gola

Durata dell'aerosol
La nubecola è di **lunga durata (1,5 s)**. I pazienti hanno abbastanza tempo per respirare il farmaco

pMDI (spray)

VANTAGGI

- Dosi precise e costanti
- Facilità e rapidità d'uso
- Maneggevolezza

SVANTAGGI

- Necessità della coordinazione mano-respiro

BPCO: il trattamento terapeutico mirato

DPI (Dry Powder Inhaler) INALATORE DI POLVERE SECCA

VANTAGGI	SVANTAGGI
◦ Facili da utilizzare	◦ Devono essere caricati ogni volta prima dell'inalazione
◦ Meccanismi di controllo sull'avvenuto rilascio della dose	◦ Capacità del paziente a saperli utilizzare
◦ Sono attivati dal respiro e quindi non richiedono capacità di coordinazione	◦ Alcuni possono richiedere forza nell'ispirazione

Table 2 Differences in intrinsic resistance and in inspiratory flow rate through the device of some of most commonly used DPIs

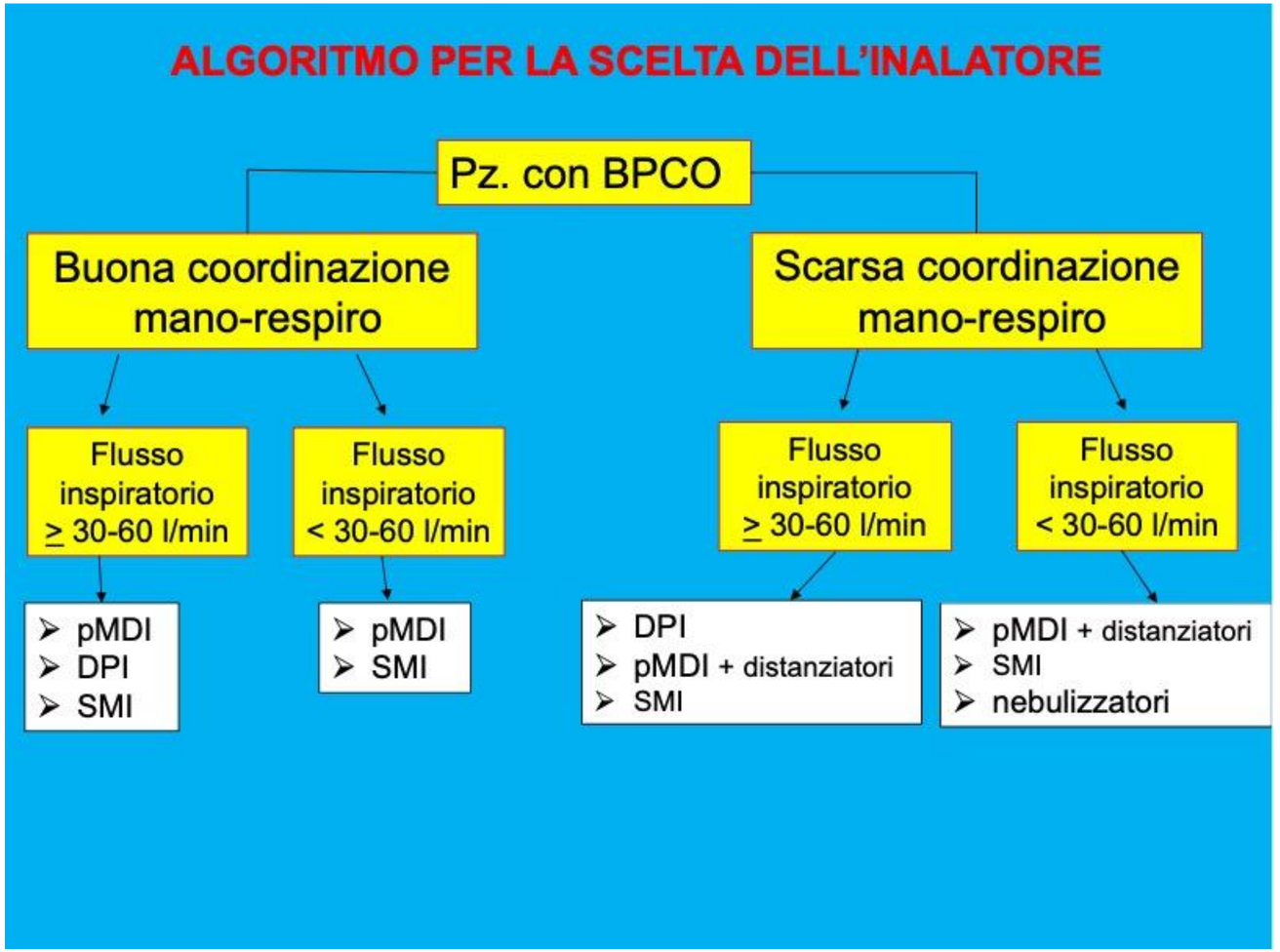
	Inspiratory DPI resistance ($kPa^{0.5}$ L/min)	Inspiratory flow rate (L/min)
Breezhaler®	0.017	111
Aerolizer®	0-019	102
Ellipta®	0.027	74
Novolizer®	0.027	72
Accuhaler/Diskus®	0.027	72
Genuair®	0.031	64
Nexthaler®	0.036	54
Turbohaler®	0.039	54
Handihaler®	0.058	37

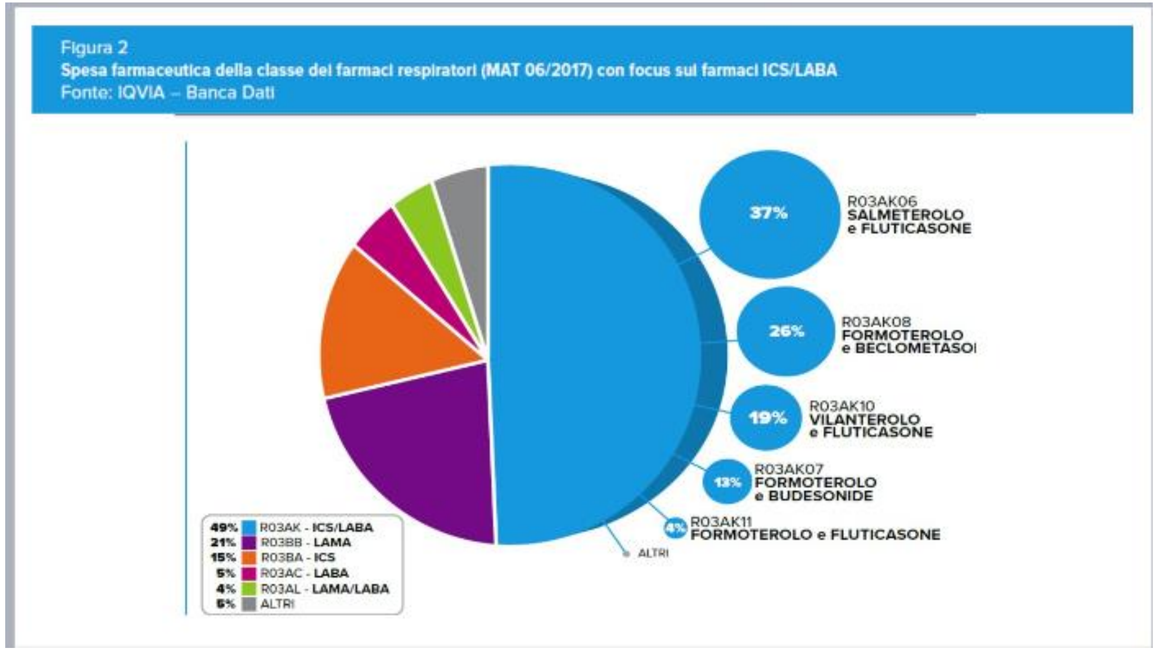
Dal Negro RW. Multidiscip Respir Med 2015; 10: 13

- Ogni DPI richiede un flusso inspiratorio definito
- Il flusso richiesto dipende dalla resistenza intrinseca del dispositivo
- La tecnica di inalazione richiesta varia a seconda dei modelli

*Gli inalatori a polvere secca, hanno differenti resistenze interne. Dato che la disaggregazione della polvere avviene all'interno dello stesso device, più veloce sarà il flusso, migliore sarà la qualità della dose emessa. Il flusso inspiratorio richiesto per rilasciare il farmaco nell'apparato respiratorio varia a seconda della resistenza del DPI, che può essere classificata rispetto al flusso inalatorio richiesto per produrre una caduta di pressione di 4KPa.

BPCO: il trattamento terapeutico mirato





BPCO: il trattamento terapeutico mirato

Aderenza

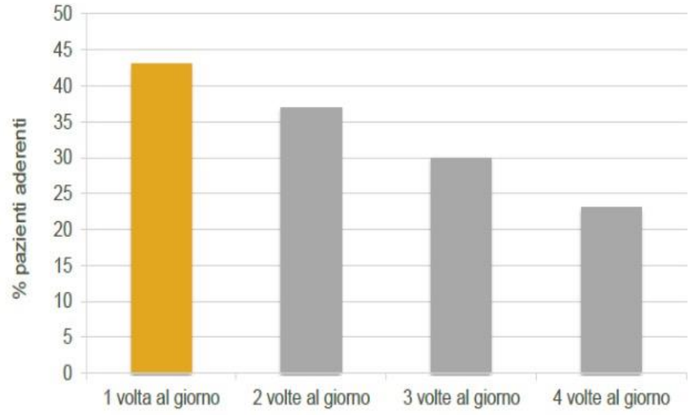
Le modalità con cui i comportamenti di una persona(assunzione di farmaci , stile di vita) corrispondonno alle raccomandazioni condivise del professionista

Patient Characteristics Associated with Medication Adherence

Sharon J. Rolnick, PhD, MPH; Pamala A. Pawloski, PharmD; Brita D. Hedblom, BS; Stephen E. Asche, MA; and Richard J. Bruzek, PharmD

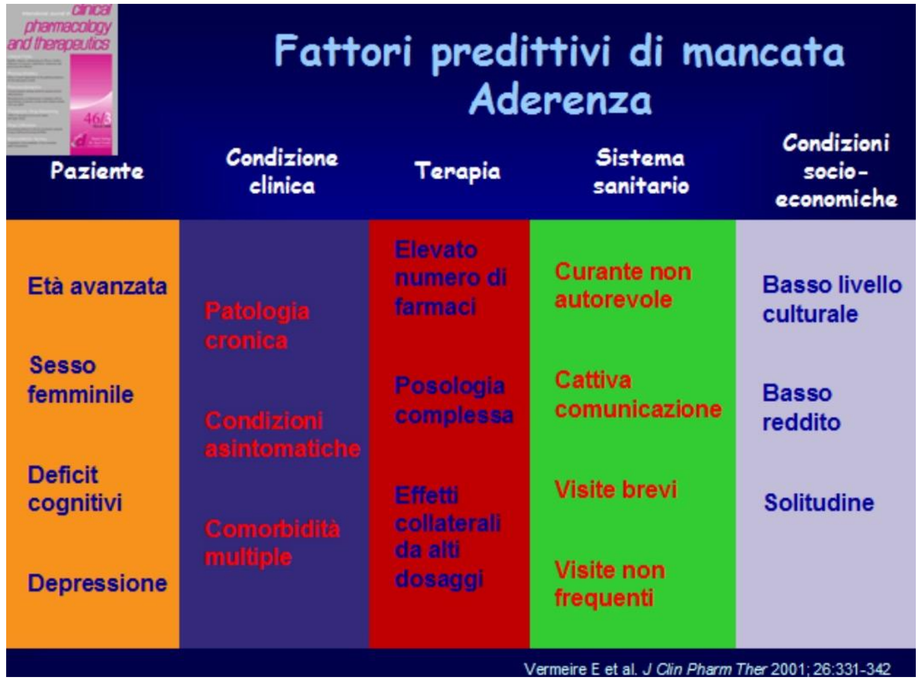
Aderenza alla terapia in varie patologie croniche

Ipertensione	> 75%
Dislipidemia	> 75%
Osteoporosi	> 75%
Depressione	62%
Diabete	51%
Asma/BPCO	33%

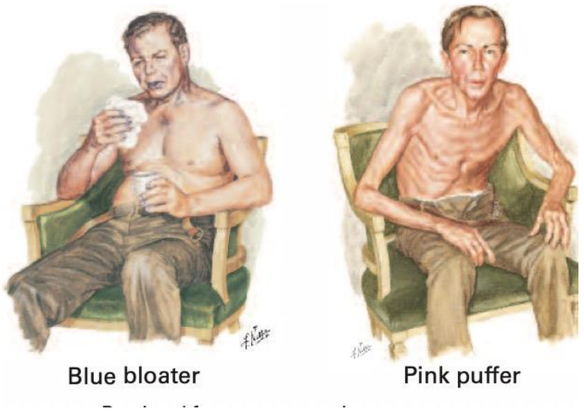


Percentuale di giorni coperti dal trattamento in funzione del numero di somministrazioni quotidiane in pazienti con BPCO

Tratto da Sanduzzi et al., Multidiscip Respir Med 2014; 9 (1): 60



BPCO: il trattamento terapeutico mirato



Al momento attuale sono stati descritti diversi fenotipi clinici senza che nessuno di questi abbia portato ad una medicina di precisione

Una migliore comprensione dei meccanismi molecolari e genetici potrà identificare nuovi endotipi che potranno essere riconosciuti grazie a specifici biomarkers ed essere accostati a trattamenti tagliati sulle caratteristiche del paziente