La comorbilità nella gestione della BPCO 21 gennaio 2016



Sergio Harari

U.O. di Pneumologia e UTIR
Servizio di Emodinamica e
Fisiopatologia Respiratoria
Ospedale San Giuseppe
IRCCS MultiMedica - Milano

Epidemiologia della BPCO

- La BPCO rappresenta attualmente la quarta causa di morte in tutto il mondo
- Si stima che con il 2020 sia destinata a salire alla terza posizione, preceduta solo dagli strokes e dalle coronaropatie
- •Si stima che per il 2020 sarà responsabile di 6.000.000 di morti in tutto il mondo

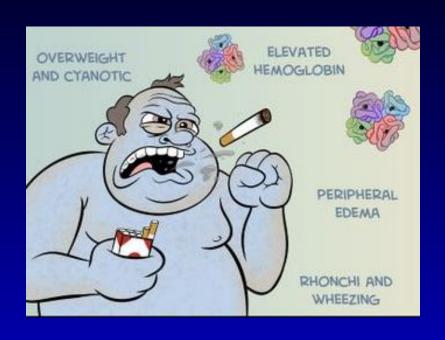


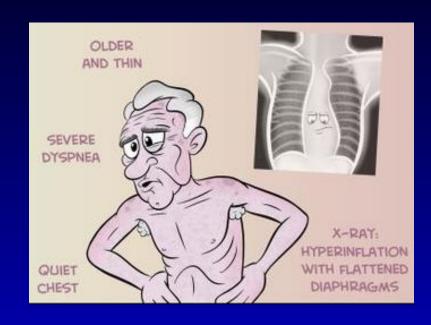
Epidemiologia della BPCO in Italia

- 6 milioni di soggetti affetti
- Una delle principali cause di ospedalizzazione
- 20.000 morti/anno
- Costi sociali e umani enormi



BPCO: una malattia dalle mille possibili facce





...dal bronchitico cronico all'enfisematoso puro.....

vi sono molteplici fenotipi clinici!

Comorbidità: un problema rilevante

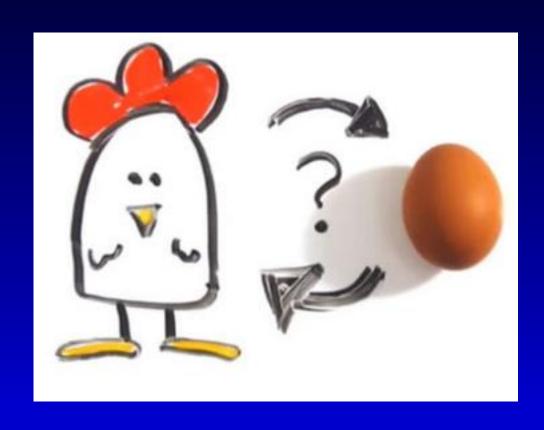
- Alcuni studi dimostrano che il 94% dei pz affetti da BPCO ha almeno 1 comorbidità
- •Si stima che circa la metà dei pz di età > 65 anni presenti almeno 3 patologie croniche

•In un quinto dei casi le condizioni morbose concomitanti

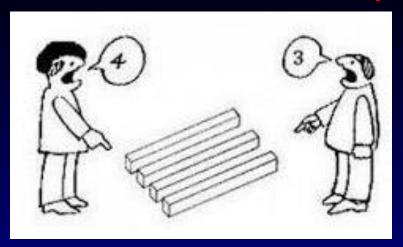
sono più di 5



BPCO e comorbidità: È nato prima l'uovo o la gallina ?

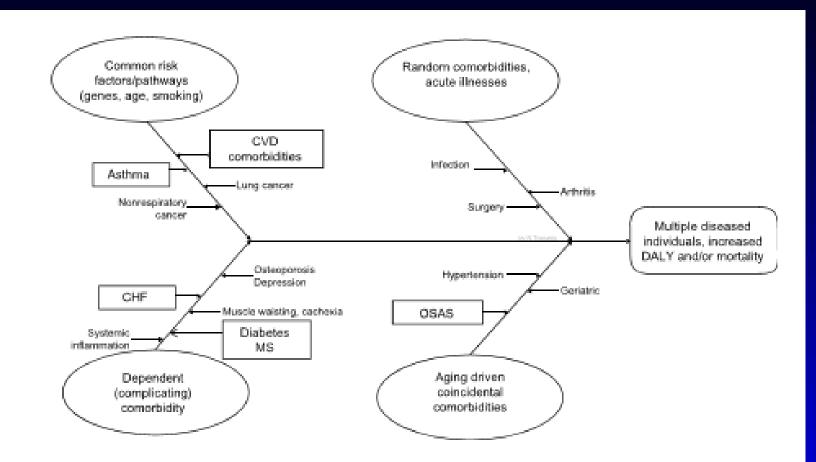


BPCO e comorbidità: due punti di vista



- La presenza di comorbidità
 è legata ai comuni FdR
- L'inattività fisica determinata dalla limitazione funzionale respiratoria fovorisce l'insorgenza di comorbidità
- •La BPCO è espressione di un'infiammazione sistemica che si associa a molteplici altre manifestazione organiche
- •BPCO come parte di malattia sistemica

BPCO e comorbidità: due punti di vista



Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; CHF, congestive heart failure; MS, metabolic syndrome; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; DALY, disability-adjusted life years; MS, Metabolic Syndrome; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

BPCO, invecchiamento e comorbidità

Senectus ipsa est morbus (Terenzio)

Invecchiamento come insieme di progressive alterazioni strutturali e funzionali che si sviluppano a carico di vari organi e tessuti anche in apparente assenza di maggiori FdR esogeni

Il terreno comune per lo sviluppo delle patologie dell'invecchiamento sarebbe un atteggiamento biologico proinfiammatorio → concetto di INFLAMM-AGEING

Questo atteggiamento proinfiammatorio potrebbe rappresentare il trait d'union fra le diverse malattie croniche

BPCO: principali comorbidità

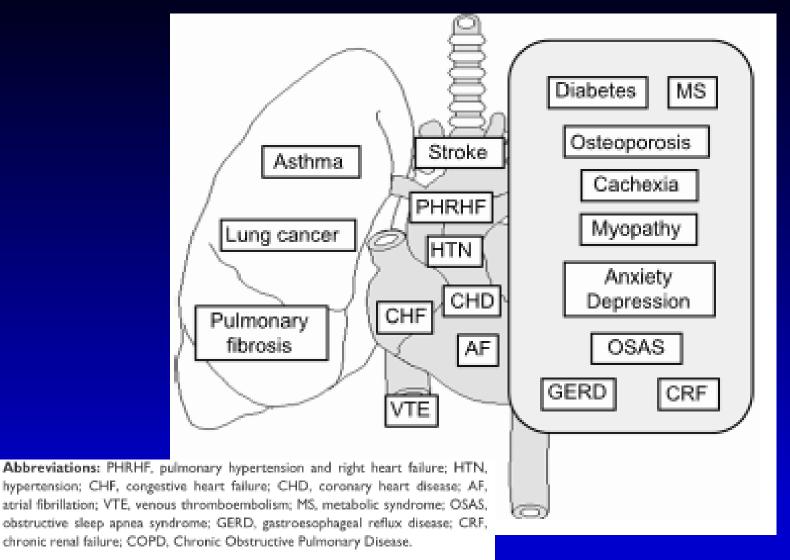
- Comorbidità cardiovascolari
- Diabete e sindrome metabolica
- Osteoporosi
- Malnutrizione o obesità
- Disturbi del sonno
- Disturbi del tono dell'umore
- Neoplasie polmonari
- Anemia e altre alterazioni ematologiche

Quando ci troviamo per una briscola?

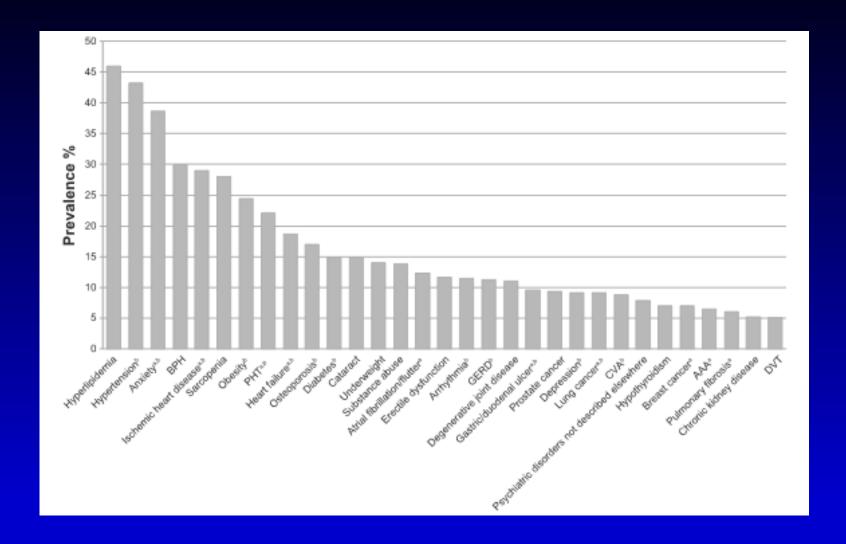
Lunedì son dallo pneumologo, martedì dal diabetologo, mercoledì dal cardiologo.....



BPCO: principali comorbidità



BPCO: prevalenza delle comorbidità



BPCO: prevalenza delle comorbidità cardiovascolari

Table 3 Prevalence of comorbidities of interest by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) system organ class at baseline in patients with COPD

Comorbidities	28 SPIRIVA® HandiHaler® trials	Seven Respimat® trials	Rodríguez et al ³⁴	Huiart et al ²⁹	Sundh et al ³⁸	Pasquale et al ³³
COPD patient population, N	16,351	6,565	1,927	5,648	919	8,554
Baseline comorbidities, N (%)						
Vascular disorders	6,525 (39.9)	2,634 (40.1)	-	2,539 (45.0)	-	972 (11.4)
Cardiac disorders	4,020 (24.6)	1,597 (24.3)	153° (9.4)	1,826 (32.3)	208 (22.6)	1,568 (18.3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2,631 (16.1)	862 (13.1)	-	_	-	_
Gastrointestinal disorders	3,175 (19.4)	1,143 (17.4)	-	-	-	_
Psychiatric disorders	2,275 (13.9)	863 (13.1)	-	_	109 (11.9)	_
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	188 (1.2)	54 (0.8)	48 ^b (2.5)	_	_	_
Metabolism and nutrition disorders	1,682 (10.3)	709 (10.8)	-	678 (12.0)	91 (9.9)	1,900 (22.2)

Notes: A total of 1,627 patients eligible for this analysis; 1,924 eligible patients for this analysis. Concomitant diagnoses of comorbidities were not collected in HandiHaler® trial number 205.257; comorbidities of interest include those most frequently reported in COPD trials. MedDRA v 14.0 was used for analysis of the 28 SPIRIVA® HandiHaler® trials and the seven Respinat® trials.

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

I disordini cardiovascolari sono quelli più frequentemente osservati nei pz affetti da BPCO



BPCO e cardiopatia ischemica

Circa 1/3 dei pz affetti da BPCO ha patologie cardiache associate, che nella metà dei casi sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica.

La cardiopatia ischemica nel pz BPCO arriva ad avere una prevalenza doppia rispetto alla popolazione generale.

Tanto più severa è la compromissione polmonare e tanto più frequente è l'associazione con le cardiopatie e con la mortalità ad essa correlata.

Non vi è tuttavia indicazione a screenare sistematicamente i pz BPCO per ricercare una coronaropatia silente

BPCO e cardiopatia ischemica

COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program*

Ampio studio americano caso-controllo in cui sono stati seguiti quasi 46.000 pz affetti da BPCO esenti da cardiopatia ischemica per un periodo di 3 anni, e confrontati con altrettanti pz privi di patologia polmonare

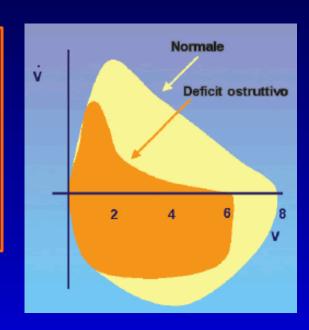
I pz affetti da BPCO hanno avuto un numero doppio di ricoveri ospedalieri per angina e IMA

BPCO e cardiopatia ischemica

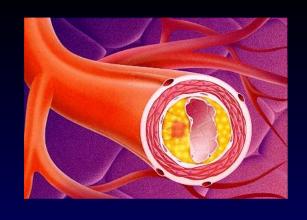
Lung Function and Incident Coronary Heart Disease

The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Studio americano che ha mostrato una correlazione diretta tra la compromissione della funzione polmonare (valutata in termini di riduzione del FEV1) e l'incidenza di eventi coronarici in quasi 15.000 soggetti senza precedenti di malattie cardiovascolari







BPCO e aterosclerosi

Indipendentemente dal fatto di avere comuni FdR (fumo di sigaretta), la BPCO sembra associarsi a un'accellerazione del processo aterosclerotico

Nel pz BPCO è stata dimostrata una maggiore incidenza di disfunzione endoteliale, incremento della rigidità vascolare e progressione delle lesioni aterosclerotiche

I meccanismi fisiopatologici non sono chiari, ma un ruolo rilevante potrebbe essere svolto dallo stato infiammatorio sistemico comune a BPCO e aterosclerosi

Non è invece stata dimostrata un'associazione significativa tra BPCO e vasculopatie non aterosclerotiche

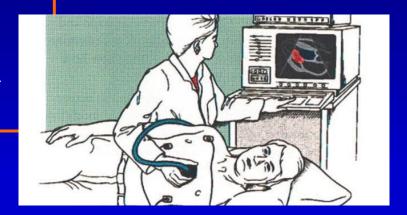


BPCO e scompenso cardiaco

Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è 4.5 volte superiore nei pz affetti da BPCO rispetto ai controlli

✓ Una review sistematica ha esaminato 18 studi in cui è stata misurata la FE del VSx in pz affetti da BPCO.

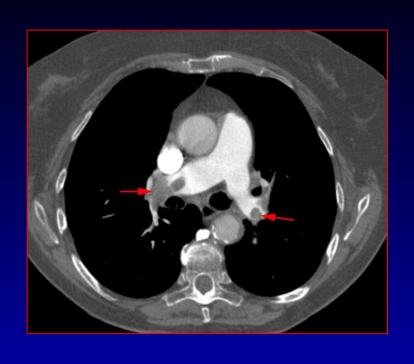
✓ La prevalenza di disfunzione varia dal 10 al 46% in pz stabili



BPCO e cardiopatie, implicazioni terapeutiche

- > I farmaci β-agonisti possono essere somministrati se necessario nei pz con BPCO e SC
- ➤ I farmaci con documentati effetti sulla morbilità e mortalità nei pz con SC (beta-bloccanti, ACE-inibitori) devono essere somministrati anche in pz con concomitanti patologie polmonari
- La maggior parte dei pz con SC e BPCO è in grado di tollerare una tp con β-bloccanti
- ➤ La teofillina ha una finestra terapeutica ristretta e non è indicata nei pz con cardiopatia ischemica
- Le statine sembrano avere proprietà antinfiammatorie che inducono benefici effetti anche sulla patologia respiratoria

BPCO e tromboembolismo venoso



- La BPCO è unanimemente riconosciuta come uno dei FdR per TEP
- In pz BPCO si stima una prevalenza di TVP del 10% e di EP del 3%
- Il rischio di ricovero per TEP e di morte per TEP nei BPCO è più che doppio rispetto a pop gen
- In uno studio prospettico francese pubblicato nel 2006 in pz con BPCO riacutizzata (esclusi quelli a chiara genesi infettiva) la prevalenza di TEP è pari al 25%!
- I pz con BPCO e TEP sono generalmente più anziani e fumatori attivi

BPCO e tromboembolismo venoso

- o Diagnosi spesso difficile per l'aspecificità dei sintomi
- Deve essere sempre considerata tra le cause di riacutizzazione di BPCO
- Anche nel pz BPCO il gold standard per la diagnosi è rappresentato dall'angioTC del torace
- La resa diagnostica della scintigrafia polmonare è invece inferiore nel pz BPCO, a causa delle alterazioni ventilatorie/perfusionali proprie della malattia

BPCO e OSAS (overlap syndrome)

La coesistenza di OSAS e BPCO più essere ricondotta ad una associazione casuale (FdR comuni come fumo, età e obesità)

Certamente la loro sovrapposizione ha un sinergismo negativo:

- Le desaturazioni notturne e l'ipossiemia e l'ipercapnia in veglia sono più pronunciate in pz affetti da entrambe le patologie
- La presenza di OSAS in pz BPCO si associa a maggior rischio di morte e ospedalizzazione per riacutizzazione
- ➤ Pz con overlap syndrome hanno un maggior rischio di ipertensione polmonare

BPCO e diabete

La prevalenza di DM nei soggetti affetti da BPCO varia dal 10 al 25% ma.....

RAPPORTO CONTROVERSO?





BPCO e diabete

Association between Glycemic State and Lung FunctionThe Framingham Heart Study

Robert E. Walter, Alexa Beiser, Rachel J. Givelber, George T. O'Connor, and Daniel J. Gottlieb

(Am J Respir Crit Care 2003)



Findir Epide

(Diabetes

CONCLUSION: NO ASSOCIATION

BETWEEN COPD AND

DEVELOPMENT OF DIABETES

MD, MPH¹ ININO, MD²

8000 partecipanti tra il Framingham Heart Study e il National Health and Nutrition Examination Survey

BPCO e diabete

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Risk of Type 2 Diabetes in Women

Studio di coorte prospettico che ha interessato 97.618 donne per 8 anni

RR per DMT2 nella coorte affetta da BPCO = 1.8 Nella coorte delle pz asmatiche RR = 1.1

Secondo gli autori ruolo chiave della flogosi cronica della BPCO più che dell'uso di steroidi nell'indurre insulinoresistenza e sviluppo di DM

Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer

- Studio di coorte retrospettivo coinvolgente 1.811.228 individui, 77.637 dei quali affetti da DMT2
- •Rischio di sviluppare BPCO nei pz affetti da DM è aumentato (HR = 1.57)
- •Il rischio aumenta con l'aumento del valore di emoglobina glicata

Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD

- ➤DM e iperglicemia si associano a un peggior outcome (> ospedalizzazione e mortalità) in diverse condizioni morbose come IMA, stroke, polmoniti, etc
- ➤ Studio volto a dimostrare come ciò sia valido anche per le AECOPD

Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD

- >2007 246 ricoveri per AECOPD, 172 soggetti
- ➤ 22% soggetti diabetici, 89% dei quali in trattamento
- >42% casi -> iperglicemia, 36 pz senza dg di DM

Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD

- ➤ Ospedalizzazione più lunga nei soggetti affetti da DM (7,8 gg vs 6,8)
- ➤ Differenza non statisticamente significativa se si tiene conto di altri fattori di rischio come età e gravità malattia
- ➤ Rischio di morte tendenzialmente più alto nei pz con DM (odds ratio 1,93)

Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD

Random blood glucose quartile (mmol/l)	NIV success (no. of cases)	NIV failure (no. of cases)
0–6 (n = 28)	27 (96%)	1 (4%)
6-6.9 (n = 16)	16 (100%)	0 (0%)
7–8.9 (n = 26)	17 (65%)	9 (35%)
>9 (n = 18)	12 (67%)	6 (33%)

La presenza di **iperglicemia** al momento del ricovero è **predittiva del fallimento della ventilazione** non invasiva e di complicanze polmonari infettive in pz in terapia intensiva per insufficienza respiratoria acuta.

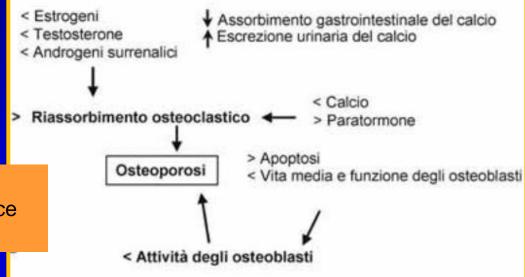
BPCO e obesità

- Nella popolazione europea sembra esserci una maggiore prevalenza di obesi nei soggetti BPCO rispetto alla popolazione generale (18% vs 11%), con prevalenza maggiore negli stadi GOLD 1 e 2 (16 e 24%) e minore nel GOLD 4 (6%).
- il rischio di morte sembrerebbe peraltro inferiore nei pz affetti da BPCO e obesità, così come è dimostrato che il recupero del peso corporeo si associa a una riduzione della mortalità nei pz con BPCO severa
- → obesity paradox

- La prevalenza di osteoporosi nei soggetti affetti da BPCO è superiore a quella della popolazione generale (20-32% vs 3-12%)
- I principali FdR sono fumo, stato nutrizionale (cachessia), ipogonadismo e deficit di Vit D
- Vi è una correlazione tra gravità del deficit respiratorio e rischio fratturativo



- ✓ Indubbio ruolo delle tp steroidee sistemiche
- ✓ Rischio di frattura dosedipendente e durata-dipendente



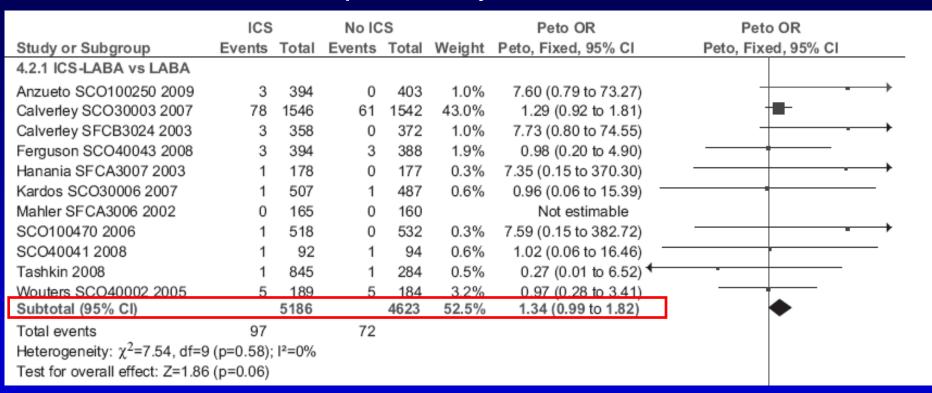
Meccanismi con cui la somministrazione di steroidi induce osteoporosi →

Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies

Results Sixteen RCTs (14 fluticasone, 2 budesonide) with 17 513 participants, and seven observational studies (n=69000 participants) were included in the meta-analysis. ICSs were associated with a significantly increased risk of fractures (Peto OR 1.27; 95% Cl 1.01 to 1.58; p=0.04; l^2 =0%) in the RCTs. In the observational studies, ICS exposure was associated with a significantly increased risk of fractures (OR 1.21; 95% Cl 1.12 to 1.32; p<0.001; l^2 =37%), with each 500 µg increase in beclome thasone dose equivalents associated with a 9% increased risk of fractures, OR 1.09 (95% Cl 1.06 to 1.12; p<0.001).

Conclusion Among patients with COPD, long-term exposure to fluticasone and budesonide is consistently associated with a modest but statistically significant increased likelihood of fractures. Il trattamento steroideo inalatorio può avere un ruolo di aumento del rischio solo per posologie giornaliere molto elevate

Meta-analysis of odds of fracture with inhaled corticosteroid (ICS) exposure trials of patients with chronic obstructive pulmonary disease.



BPCO e comorbidità psichiatriche

Depressione e ansia si osservano frequentemente nei pz con BPCO.

Dati di prevalenza variabili, con percentuali che variano dal 10 al 42% per i pz ambulatoriali stabili ma che aumentano nelle forme più avanzate di BPCO raggiungendo percentuali del 62% nei pz in OTLT

La presenza di depressione e ansia si associa a una prognosi peggiore, sia in termini di qualità di vita che di aspettativa di vita.

Problema spesso misconosciuto e diagnosi tardiva!

BPCO e comorbidità psichiatriche

Fattori sociodemografici e clinici	Studi
Disabilità fisica	Kunik ME et al., 2005 [17]
Ossigenoterapia a lungo termine	Lacasse Y et al., 2001 [18]
Basso Body Mass Index	Kunik ME et al., 2005 [17]
Dispnea severa	Di Marco F et al., 2006 [19]
FEV1 < 50% del predetto	van Manen JG et al., 2002 [20]
Alta frequenza di riacutizzazioni di BPCO	Xu W et al., 2008 [27]
Concomitante disturbo del sonno (sindrome delle apnee ostruttive)	Peppard PE et al., 2006 [22]
Scarsa qualità di vita	Cully JA et al., 2006 [10] Di Marco F et al., 2006 [19] Gudmundsson G et al., 2006 [21]
Presenza di comorbilità	van Manen JG et al., 2002 [20]
Vivere da solo	van Manen JG et al., 2002 [20]
Sesso femminile	Kunik ME et al., 2005 [17] Lacasse Y et al., 2001 [18] Di Marco F et al., 2006 [19]
Stato di fumatore	Cully JA et al., 2006 [10] Kunik ME et al., 2005 [17] Lacasse Y et al., 2001 [18] Di Marco F et al., 2006 [19] Gudmundsson G et al., 2006 [21]
Bassa scolarità e basso stato sociale	Kunik ME et al., 2005 [17]

La tp non differisce da quella della popolazione generale e dovrebbe essere riservata alle forme moderato-severe.

Sertralina, paroxetina e buspirone sono in genere ben tollerati e possono agire anche su altri sintomi della BPCO come la dispnea e la perdita di appetito

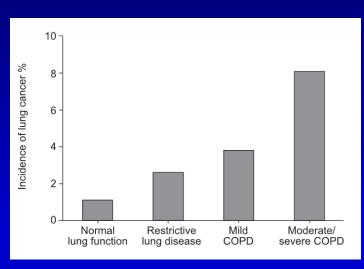
F. Boni et al. Italian Journal of Medicine 2011; 5S, S81-S90

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra BPCO e cancro del polmone.

L'incidenza annuale di K polmone in pz affetti da BPCO sembra essere almeno 4 volte superiore a quella della popolazione generale

Il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare sembra aumentare proporzionalmente con la severità dell'ostruzione bronchiale





Studio italiano comprendente > 3800 pz coinvolti in programmi di screening per K polmone mediante TC torace tra il 2000 e il 2008

57 casi di K polmone

L'ostruzione bronchiale è risultata essere un fattore di rischio indipendentemente dall'abitudine tabagica

Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening

programmes

E. Calabrò*, G. Randi^{#,¶}, C. La Vecchia^{#,¶}, N. Sverzellati⁺, A. Marchianò[§], M. Villani^f, M. Zompatori**, R. Cassandro^{##}, S. Harari^{##} and U. Pastorino*

Characteristics	Lung cancer cases	Controls	OR (95%CI)#	OR (95%CI) ¹
COPD*-8				
Negative	39 (69.6)	2910 (77.6)	1.00	1.00
Positive	17 (30.4)	839 (22.4)	1.48 (0.82-2.67)	1.23 (0.68-2.25)
COPD ^{6,7}				
Negative	30 (53.6)	2390 (63.8)	1.00	1.00
Positive	26 (46.4)	1359 (36.2)	1.68 (0.99-2.88)	1.46 (0.85-2.52)
FEV1 % pred				
≥90	21 (36.8)	2640 (70.5)	1.00	1.00
<90	36 (63.2)	1107 (29.5)	2.94 (1.67-5.16)	2.45 (1.39-4.33)
70–89	24 (42.1)	849 (22.7)	2.72 (1.48-4.97)	2.29 (1.24-4.23)
<70	12 (21.1)	258 (6.9)	3.64 (1.70-7.81)	2.90 (1.34-6.27)
Chi trend (p-value)			14.5 (0.0001)	9.45 (0.0021)
FEV1 % pred and COPD ^{+,5}				
FEV1 ≥90% pred	21 (36.8)	2640 (70.5)	1.00	1.00
FEV1 <90% pred without COPD	19 (33.3)	582 (15.5)	2.75 (1.44-5.25)	2.36 (1.23-4.52)
FEV1 <90% pred with COPD	17 (29.8)	525 (14.0)	3.19 (1.63-6.23)	2.56 (1.29-5.07)
Chi trend (p-value)			13.4 (0.0003)	8.4 (0.0037)
FEV1 % pred and COPD ^{8,7}				
FEV1 ≥90% pred	21 (36.8)	2640 (70.5)	1.00	1.00
FEV1 <90% pred without COPD	14 (24.6)	450 (12.0)	2.51 (1.24-5.09)	2.15 (1.05-4.40)
FEV1 <90% pred with COPD	22 (38.6)	657 (17.5)	3.28 (1.77-6.09)	2.67 (1.42-5.01)
Chi trend (p-value)			14.8 (0.0001)	9.6 (0.0019)

Da sempre l'associazione tra BPCO e K polmone è stata posta in relazione con il fumo di sigaretta ma recenti evidenze suggeriscono che l'associazione possa essere indipendente dal fumo di tabacco

Fattori genetici comuni!

Stato di infiammazione cronica!



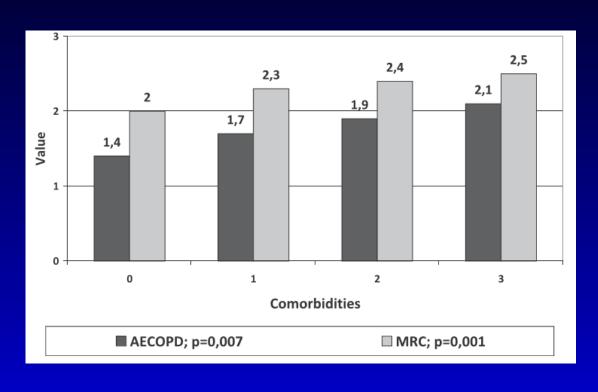
La presenza di BPCO al momento della dg di K polmone ne peggiora la prognosi!

La presenza di BPCO limita le possibilità terapeutiche del K polmone, sia per ragioni funzionali ("inoperabilità funzionale") che per un peggioramento del performance status

Generalmente cmq la presenza di BPCO non pregiudica l'effettuazione di CHT o RT



- ✓ La presenza di comorbidità si associa a maggiore ospedalizzazione e maggiore mortalità
- ✓ L'insufficienza respiratoria rappresenta la principale causa di morte negli stadi avanzati di BPCO ma nella BPCO lieve-moderata le principali cause di morte sono rappresentate dalla neoplasie polmonari e dalle patologie cardiovascolari
- ✓ Il FEV1 è un valido fattore predittivo di mortalità sia nei BPCO che nella popolazione generale ma il BODE index' è in grado di predire la mortalità nel pz BPCO meglio del solo FEV1
 - BODE: Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity



Studio italiano (coinvolti quasi 600 pz) che dimostra come il n° di riacutizzazioni e la dispnea percepita (misurata con scala MRC) aumentino proporzionalmente all'aumentare del n° di comorbidità

TABLE 1 Summary of underlying causes of death reported for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)							
First author [ref.]	Total sample size	Mean age yrs	Mean FEV1 L and/or % pred	Mean follow-up yrs	Total deaths	Causes of death	Proportion of deaths %
Zieunski [21]	215	66 0.7	'2 L [#] (pre- or post-BD not stated)	Not reported	215	Chronic respiratory failure Heart failure Pulmonary infection Pulmonary embolism Carolic anthythmia Lung cancer	38 13 11 10 8 7

Gli studi epidemiologici condotti su ampi campioni dimostrano come il decesso dei pz affetti da BPCO sia causato prevalentemente dalle comorbidità cardiovascolari e dai tumori più che dalle complicanze della BPCO stessa!

Other 13

Data are presented as n or as a range, unless otherwise stated. FEV1: forced expiratory volume in one second: % predicted: 8Dt branchedilator, *: measurement taken at a median of 10 months before death:

1: both studies report data from the Lung Health Study, but at 5-yr [27] and 14.5-yr [3] follow-up; *: range across three patient cohorts.

Le comorbilità croniche della BPCO devono essere accuratamente ricercate e valutate per un appropriato inquadramento diagnostico e di gravità del pz affetto da BPCO.

Il pz. con BPCO va trattato non solo per la componente respiratoria ma anche per le sue comorbidità, in particolare per quelle cardiovascolari.

Solo una gestione e una presa in carico terapeutica complessiva e a tutto campo è in grado di modificare la morbilità e mortalità di questi pazienti