

Nuovi indirizzi per la gestione della BPCO: il paziente al centro del processo di cura

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituisce ancora uno dei principali problemi di salute nel mondo e si colloca al 4° posto come causa di morte (*World Health Organization WHO* – www.who.int; *World Bank/WHO Global Burden of Disease Study* – www.who.int/topics/global_burden_of_disease).

Dieci anni dopo la pubblicazione delle prime linee guida GOLD (*Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, 2001), l'ultima revisione del 2011, già reperibile sul sito www.goldcopd.org/, ha introdotto significative novità nell'approccio diagnostico, nella valutazione clinica e nel trattamento della malattia. Tale innovazione deriva da un lato dal progresso nelle conoscenze scientifiche sui meccanismi eziopatogenetici, la storia clinica e la risposta alla terapia, ma probabilmente anche dalla constatazione che, malgrado l'accresciuta attenzione da parte dei medici, tra la gente la malattia rimane ancora una realtà assai poco conosciuta e tendenzialmente sottovalutata. Di conseguenza la prevalenza nota della BPCO sembra inchiodata al 50% dell'atteso, la diagnosi spesso è ancora approssimativa, la stadiazione non viene effettuata e i farmaci sono utilizzati in modo discontinuo e non sempre appropriato¹. Ciò purtroppo dimostra che, nonostante l'elevato livello di evidenze scientifiche che supportano le raccomandazioni contenute nelle linee guida, il loro trasferimento nella pratica quotidiana, in particolare quella del

medico di medicina generale (MMG), è tuttora ben lungi dall'essere soddisfacente. Finora, purtroppo, gli estensori delle linee guida non sembrano aver affrontato con la necessaria decisione questo aspetto del problema BPCO.

Se è vero che una diagnosi tempestiva e un appropriato intervento terapeutico possono migliorare la storia clinica della malattia e quindi la prognosi del paziente, il MMG è nella posizione migliore per effettuare gli interventi di prevenzione, di diagnosi precoce e di cura della BPCO. Pur non avendo a disposizione i mezzi per effettuare uno screening di popolazione (che per altro neppure le GOLD suggeriscono), un approccio basato sul case finding, con l'utilizzo degli strumenti gestionali elettronici oggi largamente disponibili, è certamente alla sua portata e raccomandabile. I soggetti a rischio per età, abitudine tabagica e presenza di sintomi respiratori devono essere inviati a effettuare un esame spirometrico che confermi il sospetto di BPCO. La registrazione in cartella del dato fumo e l'utilizzo di rapidi questionari standardizzati per la rilevazione dei sintomi costituiscono la premessa che favorisce questo approccio. In uno studio recente l'utilizzo di un semplice questionario associato alla rilevazione del VEMS (volume espiratorio massimo nel 1° secondo) mediante uno strumento tascabile, ha consentito una più accurata selezione dei pazienti da inviare poi in laboratorio per eseguire una spirometria globale. Con que-

sto modello, facilmente adottabile anche nel setting del MMG, si può ottenere una maggior percentuale di diagnosi e si rende quindi più efficiente l'utilizzo della spirometria². Un simile intervento sarebbe alla portata anche di un infermiere integrato in uno studio di Medicina Generale e, se si vuole, anche delle farmacie, oggi più che mai alla ricerca di nuove opportunità di servizio per i cittadini. Giova ricordare, per inciso, che la sola misura del picco di flusso espiratorio, pur di elevata sensibilità, non è ammessa quale test diagnostico per la BPCO a causa della sua bassa specificità. Dati interessanti sono emersi da altre esperienze in cui, personale non medico esperto nell'esecuzione della spirometria operava nello studio del medico di famiglia, secondo un calendario definito, eseguendo test con uno strumento portatile su soggetti selezionati e convocati dal medico³. Riguardo alla spirometria, le GOLD 2011 ne ribadiscono il ruolo centrale nella diagnosi, che si conferma in presenza di un indice di Tiffeneu (rapporto VEMS/capacità vitale) < 70% post-broncodilatatore. Da sottolineare che il rapporto fisso deve essere in realtà corretto per il rischio di sottodiagnosi nei giovani e di sovradiagnosi nei soggetti anziani. La limitazione del flusso aereo resta comunque il punto fermo caratterizzante la malattia, pertanto nelle edizioni GOLD 2001 e 2006 veniva proposta una classificazione di gravità in 4 stadi, basata sulla percentuale di scostamento del VEMS rispetto al teorico. Tale modello, in apparen-

za semplice e pratico, non ha avuto finora molta fortuna in Medicina Generale, dove non è mai stato veramente adottato. Poiché oggi si riconosce che il valore del VEMS non sempre presenta una relazione diretta con l'entità dei sintomi del paziente, in particolare la dispnea, né con la limitazione dell'attività fisica e neppure con il livello della qualità di vita⁴⁻⁵, questa potrebbe essere una delle ragioni che spiegano, almeno in parte, il comportamento tenuto fino a oggi dai MMG e la loro "scarsa simpatia" per la prescrizione della spirometria.

Le nuove linee guida 2011, pur avendo sostituito il termine "stadio" con quello di "grado" mantengono la vecchia classificazione spirometrica, come solido approccio predittivo del rischio di importanti eventi futuri, quali riacutizzazioni e mortalità. Ma accanto a questa danno grande rilievo ad altre importanti condizioni, quali il livello dei sintomi riferiti dal paziente, il rischio di riacutizzazioni e la presenza di comorbidità. Siamo quindi di fronte, per la prima volta, al tentativo di valorizzare la complessità del paziente e la sua peculiarità, alla consapevolezza che se davvero la manifestazione della malattia e il vissuto di ogni paziente possono di volta in volta essere diversi, allora sarà necessario di caso in caso un approccio terapeutico differente. Per la valutazione più oggettiva dei sintomi, si raccomanda l'utilizzo del questionario modificato del *British Research Council* (aMRC) (Tab. I), che valuta la disabilità dovuta alla dispnea o, in alternativa, del *COPD Assessment Test* (CAT) che esplora in modo più ampio l'impatto della BPCO sulla vita quotidiana del paziente. Entrambi questi strumenti sono senz'altro alla portata del MMG.

Gli episodi di esacerbazione della BPCO che colpiscono taluni pazienti, possono comportare effetti particolarmente deleteri sia sullo stato di salute generale, che sul piano clinico-funzionale, socio-economico e prognostico. Una riacutizzazione di BPCO è definita come *una modificazione acuta dei sintomi abituali del paziente, cioè dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della normale variabilità giornaliera e che richiede un adeguamento terapeutico*. Tale definizione, in realtà, lascia spesso i medici in una condizione di incertezza al momento della diagnosi e ciò è tanto più grave perché, come hanno dimostrato studi recenti, i soggetti con riacutizzazioni frequenti (2 o più per anno) presentano un profilo prognostico nettamente peggiore⁶⁻⁸. Per questo motivo le GOLD 2011 includono la valutazione della frequenza delle riacutizzazioni quale fattore di rischio di cui tener conto unitamente al precedente criterio spirometrico. Da sottolineare che la frequenza delle riacutizzazioni è assai variabile da paziente a paziente e che l'unico elemento predittivo del rischio di incorrervi sembra essere l'anamnesi positiva per precedenti eventi trattati. Poiché in prevalenza i pazienti con BPCO sono anziani e anche per le conseguenze indotte dalla patologia stessa, è molto frequente il riscontro di una o più altre malattie che aggravano lo stato generale di salute e la prognosi di questi soggetti⁹. Si tratta di un aspetto importante nella valutazione globale del paziente BPCO, con risvolti che influenzano sia la prognosi *quoad vitam* che l'adesione terapeutica nei confronti delle frequenti multiprescrizioni. Sotto questo punto di vista l'attenzione del medico, in

particolare del MMG, va estesa dallo stato nutrizionale del paziente, iniziando dalla valutazione e dal monitoraggio regolare del suo BMI, fino al preciso inquadramento di ogni altra patologia presente, di cui va garantito un corretto inquadramento diagnostico e un programma terapeutico in linea con quanto previsto per ogni specifica condizione clinica.

Anche nell'ultima edizione delle GOLD, il trattamento della BPCO si fonda, come sempre, sull'eliminazione dei fattori di rischio, segnatamente il fumo di tabacco, il cui controllo è tanto importante quanto purtroppo di non facile attuazione. Gli altri fattori comprendono le esposizioni lavorative e domestiche e l'inquinamento ambientale. A differenza delle edizioni GOLD precedenti, nelle quali le raccomandazioni terapeutiche si basavano quasi esclusivamente sulle alterazioni spirometriche, oggi viene proposta una valutazione più complessiva e multidimensionale, del paziente (Fig. 1, Tab. II). Sotto questa nuova luce, vengono identificate quattro diverse classi di gravità (A, B, C, D) derivate dalla correlazione tra l'entità della sintomatologia e un determinato livello di rischio, da cui discendono differenti raccomandazioni terapeutiche, appropriate per ciascuna classe. Ognuna di esse, a sua volta, è stata suddivisa secondo tre possibilità: a) farmaco di prima scelta; b) seconda scelta; c) scelte alternative.

Questo nuovo approccio alla gestione terapeutica della BPCO è di sicuro interesse anche per il MMG. Viene infatti ora introdotta una visione più completa del paziente, non limitata esclusivamente alla valutazione funzionale della patologia respiratoria, ma estesa al suo vissuto (i sintomi), alle sue condizioni generali (le comorbidità) e alla sua storia clinica (le riacutizzazioni). Ciò è assai vicino alla consuetudine del MMG, da sempre orientato a una visione globale del paziente, alla gestione degli aspetti multidimensionali del percorso clinico e al confronto con le differenze fenotipiche spesso riscontrabili a parità di stadio funzionale. Dall'altro lato la classificazione di gravità ora proposta è certamente più complessa rispetto alla precedente, pur essendo più elastica nella correlazione con la scelta terapeutica, più aperta a un progressivo incremento che tenga conto degli obiettivi

TABELLA I.

Scala di valutazione della dispnea aMRC.

1.	Mi manca il fiato solo per sforzi intensi
2.	Mi manca il fiato solo se corro in piano o faccio una salita leggera
3.	Cammino più lentamente delle persone della mia età quando vado in piano, oppure mi devo fermare per respirare quando cammino al mio passo
4.	Mi devo fermare per respirare dopo che ho camminato in piano per circa 100 m o pochi minuti
5.	Mi manca troppo il fiato per uscire di casa, oppure mi manca troppo il fiato quando mi vesto o mi spoglio

FIGURA 1.

BPCO-GOLD 2012: valutazione combinata di gravità della BPCO.

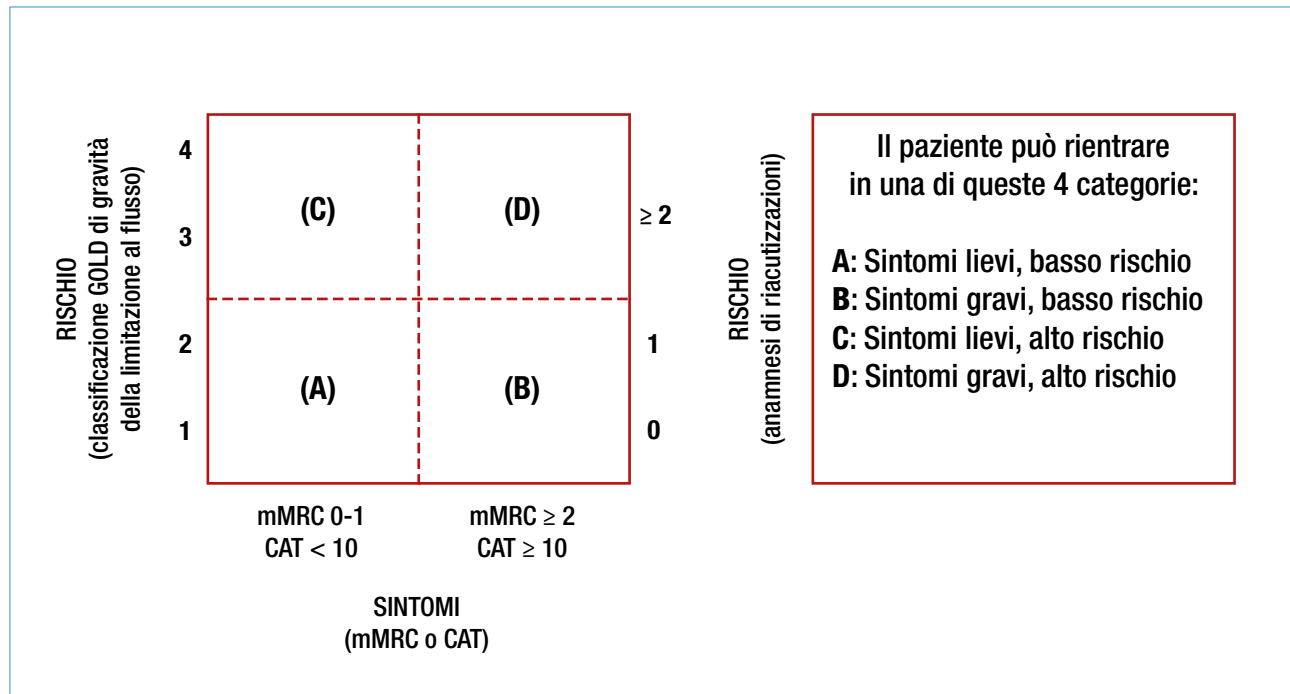


TABELLA II.

GOLD 2012: trattamento farmacologico iniziale.

Classe paziente	Prima scelta	Seconda scelta	Alternativa
A	SAMA oppure SABA	LAMA oppure LABA oppure SABA + SAMA	Teofillina
B	LAMA oppure LABA	LAMA + SABA	SABA e/o SAMA teofillina
C	ICS + LABA oppure LAMA	LAMA + LABA	Inib. PDE4 SABA e/o SAMA teofillina
D	ICS + LABA oppure LAMA	ICS + LAMA oppure ICS + LABA + LAMA oppure ICS + LABA + Inib. PDE4 oppure LAMA + LABA oppure LAMA + Inib. PDE4	Carbocisteina SABA e/o SAMA teofillina

SAMA: anticolinergico a breve durata d'azione; SABA: β_2 -agonista a breve durata d'azione; LAMA: anticolinergico a lunga durata d'azione; LABA: β_2 -agonista a lunga durata d'azione; ICS: corticosteroidi inalatori; PDE4: inibitore fosfodiesterasi 4.

complessivi sia del paziente sia del medico. Recentemente è stato prodotto in Italia il documento "Gestione Clinica Integrata della BPCO" a cura delle principali società scientifiche pneumologiche, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie (AIMAR), Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMEr) e Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) (www.simg.it). Alla base di questa iniziativa vi è la constatazione che l'utilizzo delle linee guida nella pratica quotidiana, sia dei MMG sia degli specialisti, rimane assai inferiore alle attese. Di conseguenza sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico una gran parte di questi pazienti non ricevono il livello di qualità assistenziale oggi realmente possibile. Il documento delle società scientifiche ribadisce che, accanto all'abolizione del fumo, alla riabilitazione, alla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica (seppure quest'ultima più controversa) e alla conduzione di una vita sana, la terapia farmacologica è in grado di migliorare la funzione respiratoria, la tolleranza all'esercizio fisico, rallentare il decadimento funzionale,

diminuire il numero delle riacutizzazioni e di conseguenza il ricorso all'ospedalizzazione. Obiettivo primario della terapia è la dilatazione bronchiale e pertanto i broncodilatatori a lunga durata d'azione, β 2 stimolanti o anticolinergici (LABA e LAMA), assunti per via inalatoria sono i farmaci di prima linea per il trattamento della BPCO stabile. La terapia va considerata nei pazienti che abbiano sintomi quali la ridotta tolleranza all'attività fisica e in quelli con un FEV1 pre-broncodilatatore inferiore all'80% del valore teorico. Dopo la prima impostazione terapeutica, nel corso delle successive visite mediche, in caso di non adeguato controllo dei sintomi e della funzione respiratoria, si può aumentare la dose del broncodilatatore, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica e, se ancora non ritenuto sufficiente, procedere all'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata. Se tutto ciò ancora non bastasse, è indicato l'utilizzo dell'associazione fissa LABA + corticosteroidi inalatorio (CSI) nei pazienti con FEV1 < 60% del predetto – misurato pre-broncodilatatore – e con storia di ripetute riacutizzazioni (> 2/anno), che manifestino sintomi significativi malgrado l'assunzione regolare di broncodilatatori. È anche ammessa una terapia con LABA + LAMA + corticosteroidi inalatorio (ICS) nei soggetti con FEV1 < 60% del teorico, quando si ritenga di poter ottenere un ulteriore miglioramento della funzione respiratoria, della qualità della vita e della riduzione delle ospedalizzazioni. Infine, nei soggetti più gravi, con diagnosi di BPCO e sintomi di bronchite cronica, FEV1 < 50% e frequenti riacutizzazioni, l'aggiunta di un inibitore delle fosfodiesterasi-4 (roflumilast)

alla terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione, può migliorare la funzione ventilatoria e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni.

Nonostante i progressi nelle conoscenze sulla BPCO restano ancora molti punti da chiarire sia in ambito fisiopatologico sia nelle modalità d'azione dei farmaci. Dal punto di vista diagnostico vi è la necessità di sviluppare efficaci modalità di intervento che intercettino la malattia e le sue esacerbazioni il più precocemente possibile, magari con l'ausilio di specifici biomarker. Per quanto riguarda i farmaci, resta da comprendere se effettivamente esistano fenotipi differenti di pazienti che si comportino in maniera diversa nella risposta alla terapia. Certamente, a tutti i livelli di assistenza, rimane il grande problema dell'appropriatezza e della continuità terapeutica¹⁰ senza le quali non è possibile raggiungere i risultati altrimenti ragionevolmente prevedibili. La complessità della malattia, sia intrinseca, sia per le frequenti comorbidità sia l'accompagnano, obbligheranno sempre più a sviluppare modelli di gestione multidisciplinare a partire dalla prevenzione fino alla gestione delle cure del paziente terminale. Infine la politica del trasferimento progressivo dell'assistenza dall'ospedale al territorio richiede ormai senza indugi di studiare l'elaborazione di modelli di gestione integrata e nuove soluzioni organizzative.

Bibliografia

¹ Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study.* Respir Med 2012;106:989-97.

² Nelson SB, Lavange LM, Nie Y, et al. *Questionnaires and Pocket Spirometers Provide an Alternative Approach for COPD Screening in the General Population.* Chest 2011 Dec 22 [Epub ahead of print].

³ Walters JA, Hansen EC, Johns DP, et al. *A mixed methods study to compare models of spirometry delivery in primary care for patients at risk of COPD.* Thorax 2008;63:408-14.

⁴ Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial.* BMJ 2000;320:1297-303.

⁵ Jones PW. *Health status and the spiral of decline.* COPD 2009;6:59-63.

⁶ Decramer M, Celli B, Kesten S, et al.; UPLIFT investigators. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial.* Lancet 2009;374:1171-8.

⁷ Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med. 2010;363:1128-38.

⁸ Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. *Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study.* Respir Res 2009;10:59.

⁹ Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. *Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Respiration 2010;80:112-9.

¹⁰ Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, et al. *Medication adherence issues in patients treated for COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3:371-84.