

BPCO: attualità e prospettive clinico-gestionali

Il medico di medicina generale e la BPCO: criticità e risorse

Germano Bettoncelli

Il 17% di tutte le morti nel mondo è attribuibile alle patologie respiratorie, esse sono soprattutto causate da infezioni delle basse vie aeree, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), tubercolosi, tumori del polmone e delle vie aeree. In Europa le malattie respiratorie sono tra le principali cause di morbilità e mortalità e generano costi che si aggirano sui 100 miliardi di euro all'anno¹. Malgrado tali dati allarmanti queste malattie soffrono ancora di scarsa considerazione nella popolazione e in parte negli operatori sanitari – specie al confronto con altre condizioni – e ciò si riflette negativamente in termini di conoscenze epidemiologiche, prevenzione, tempestività delle diagnosi, aderenza alle terapie. Inoltre, ancora oggi, si registra un inadeguato impegno delle istituzioni nelle politiche per il loro contrasto.

La BPCO è una malattia che suscita forti preoccupazioni perché, come afferma anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), oltre a costituire un problema globale, essendo una tra le più diffuse patologie al mondo, è destinata a divenire la terza causa di morte da qui al 2030². Ciò nonostante la BPCO è oggi una condizio-

ne prevenibile e curabile, pur se non guaribile, grazie alle approfondite conoscenze dei suoi meccanismi fisiopatologici e alla disponibilità di farmaci sicuri ed efficaci, sicuramente in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti e, quanto meno, di rallentare il decorso della malattia.

È largamente condivisa l'idea che la gestione del paziente con BPCO, per essere più efficace, debba essere programmata in modo multidisciplinare, puntando all'integrazione tra le diverse figure a vario titolo coinvolte nell'assistenza. Al centro di questo modello assistenziale vi è il medico di medicina generale (MMG) che, per il proprio ruolo all'interno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), si trova nelle più favorevoli condizioni per la presa in carico del paziente, dal momento della prevenzione fino alle fasi più avanzate della malattia. Perché un modello di cure integrato sia davvero efficace è necessario che tutti coloro che vi partecipano condividano gli stessi obiettivi assistenziali e li attuino attraverso un percorso diagnostico-terapeutico condiviso. È auspicabile quindi un costante confronto tra tutti gli operatori sanitari, che tenga conto dei dati scientifici, delle risorse disponibili nelle cure primarie e dei bisogni reali del paziente.

In ambito di prevenzione primaria il contrasto al tabagismo deve essere il *comun denominatore* degli interventi di tutti gli operatori sanitari, a ogni incontro con il paziente. Malgrado gli sforzi fino a oggi effettuati

e gli innegabili successi della legge Sirchia, ancora il 22% della popolazione italiana fuma, con una percentuale ragguardevole costituita purtroppo da persone giovani. Un *avviso minimo* (3 min.) fornito regolarmente da ogni operatore sanitario produce una percentuale significativa di cessazioni e tale intervento è ancora più efficace se attuato dal MMG. Questi infatti può sfruttare la maggior facilità e frequenza dei contatti, la conoscenza del paziente, del suo ambiente socio-lavorativo e familiare. Essendo la popolazione cui rivolgere l'attenzione decisamente ampia (soggetti a rischio come i giovani, fumatori correnti, ex fumatori a rischio di ricadute), il livello organizzativo della Medicina Generale, e in particolare la presenza di collaboratori, diventa un fattore critico per ottenere risultati significativi.

Poiché l'80% dei pazienti incontra il proprio MMG almeno una volta l'anno e dato che la maggior parte dei problemi respiratori viene gestita esclusivamente in *primary care*, ci si attende che sia proprio il MMG a formulare il primo sospetto di malattia e ad avviare l'iter per la conferma diagnostica secondo una strategia di *case finding*. La popolazione target è quella dei soggetti di età > 40 anni, fumatori correnti o ex fumatori, che presentano sintomi quali tosse cronica con o senza espettorato e dispnea. I pazienti con sospetto di BPCO devono eseguire una spirometria con eventuale test di reversibilità che documenti la reale presenza di un'ostruzione. Rimangono però aperte alcu-

ne questioni su cui le opinioni dei medici restano discordi. In primo luogo si discute se l'indicazione alla spirometria sia da porsi anche nei soggetti a rischio per esposizione ed età, ma asintomatici. Se da un lato tra costoro si troverebbero certamente alcuni soggetti malati, probabilmente molti avrebbero per contro un test completamente negativo. Conseguenza certa, un aumento dei costi, un allungamento delle liste d'attesa e disappunto dei pazienti per la spesa dei ticket. Una seconda questione è se in fase di primo accertamento il MMG debba richiedere una spirometria semplice o una spirometria globale. Se si considera la complessità della BPCO nelle sue manifestazioni fisiopatologiche e cliniche, le ragioni in favore di quanti sostengono la necessità di un test approfondito per l'esatto inquadramento del paziente e di conseguenza delle sue prospettive prognostiche e terapeutiche, non mancano. D'altro canto, tuttavia, le considerazioni precedenti, sui tempi d'attesa e sui costi, qui parrebbero ancora più consistenti in aggiunta al fatto che non in tutti i centri specialistici vi sono le strumentazioni per esami spirometrici approfonditi. L'ultima questione riguarda la praticabilità della spirometria nello studio del MMG. È certo che con un adeguato training e una

regolare calibrazione degli strumenti una spirometria di base sia praticabile anche nello studio del MMG con buona attendibilità (*office spirometry*). Questo, se non altro, consentirebbe una miglior selezione iniziale dei pazienti da inviare a un'ulteriore più approfondita valutazione in ambito specialistico, riducendo così in modo sostanziale i test falsi positivi. I MMG che da anni effettuano la spirometria nei propri studi sostengono di non incontrare particolari difficoltà nell'eseguire tale accertamento e non mancano anche esperienze di spirometria in telemedicina che sembrano aver dato buoni risultati³⁻⁵. In realtà il principale problema per il MMG è introdurre tale test nella propria routine di lavoro, tenuto conto dei tempi di esecuzione e del numero di soggetti da coinvolgere, a fronte dei crescenti carichi di lavoro che negli ultimi anni la Medicina Generale sta sopportando. Per questo, stante l'attuale standard organizzativo medio della Medicina Generale italiana, caratterizzato tuttora da un'insufficiente presenza di collaboratori di studio, è difficile ipotizzare a breve l'introduzione estesa dell'*office spirometry*.

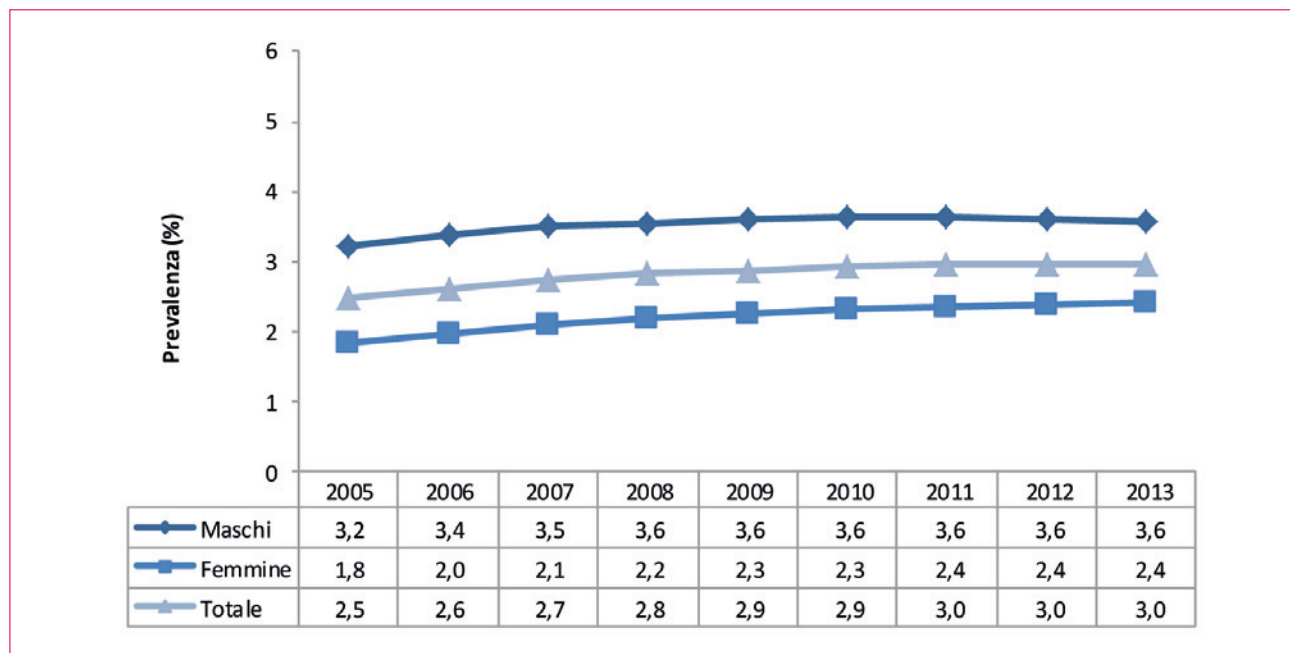
Le considerazioni precedenti trovano riscontro nei dati del principale database della Medicina Generale italiana, Health

Search, relativi alla gestione della BPCO nella *primary care*⁶. La prevalenza di malattia al 31-12-2013 è pari al 3%, un dato che sorprendentemente rimane costante fin dal 2011. Poiché la stima di prevalenza riportata in letteratura è almeno del 5-6% la sottostima diagnostica si aggira attorno al 50%. (Fig. 1).

La cosa stupisce soprattutto se paragonata al diverso andamento di altre patologie croniche, anche in ambito respiratorio, ad ampio impatto demografico. L'asma bronchiale, per esempio, ha raggiunto ormai nel database Health Search una prevalenza superiore al 6%. Da sottolineare che tale situazione non è una prerogativa esclusivamente italiana. In Inghilterra, ad esempio, si registrano 835.000 persone con diagnosi di BPCO, ma si stima che in realtà vi siano ulteriori 2.200.000 pazienti con malattia non diagnosticata, una popolazione equivalente al 13% della popolazione inglese > 35 anni⁷. Purtroppo tale situazione comporta il riconoscimento della malattia in stadi di gravità ormai avanzati, quando già sono andati persi in buona misura i potenziali benefici della terapia. Le cause di questa significativa sottodiagnosi sono ancora molto discusse ma non hanno trovato a oggi risposte completamente esaustive. Della

FIGURA 1.

Prevalenza (%) lifetime di BPCO standardizzata per fasce d'età: analisi per sesso. Andamento 2005-2013.



scarsa considerazione della malattia nella popolazione (e forse anche tra i medici) già si è detto. A ciò si possono aggiungere gli effetti dell'attuale modello ancora prevalente di medicina d'attesa rispetto a quello, da più parti caldeggiato, di medicina proattiva. In tale contesto abitualmente è il paziente a rivolgersi al medico per l'insorgenza di una riacutizzazione o per il progressivo aggravamento dei sintomi⁸, piuttosto di un'iniziativa che parta dal medico, sulla base dei fattori di rischio o della ricerca di sintomi compatibili con la malattia (*case finding*). Va ricordato che l'intervento precoce sui soggetti a rischio o in fase iniziale di malattia è determinante per la successiva evoluzione clinica e quindi per la prognosi del paziente. Un'altra considerazione riguarda le frequenti comorbidità associate alla BPCO. L'elevata prevalenza nei soggetti anziani e la natura stessa della malattia con i suoi meccanismi fisiopatologici, fanno sì che il paziente si presenti al MMG in un contesto di complessità nel quale coesistono diverse condizioni, in particolare malattie cardiovascolari, reumatiche, diabete, depressione, osteoporosi⁹. Ciò comporta difficoltà sia dal punto

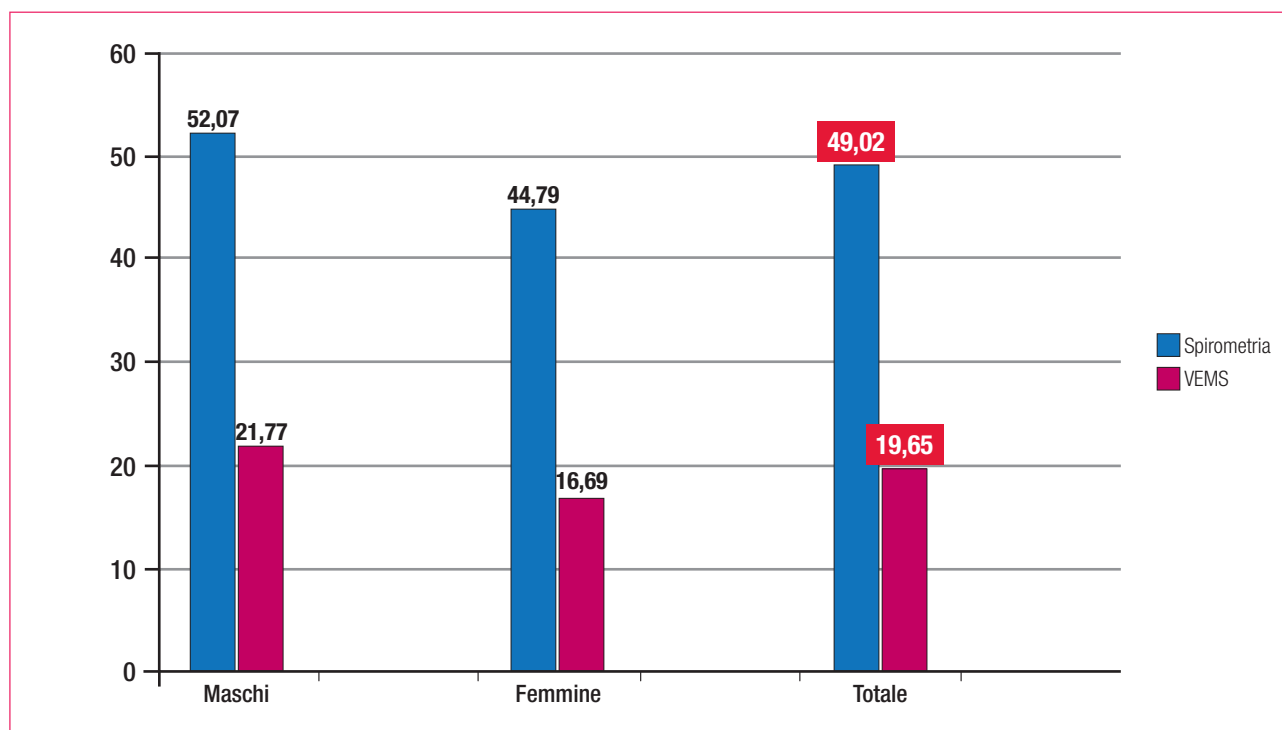
di vista diagnostico sia terapeutico, sia per la sovrapposizione delle diverse condizioni che per l'elevato numero di farmaci che il paziente dovrebbe assumere. Da Health Search emerge che tra tutti i pazienti con diagnosi di BPCO presenti nel database la spirometria è stata richiesta nel solo 49% dei casi (Fig. 2).

Ciò significa che il 51% delle diagnosi di BPCO è stata effettuata esclusivamente su base clinica, nonostante in letteratura non sia ammessa una diagnosi in assenza del relativo dato spirometrico. Inoltre dopo la prescrizione di spirometria il VEMS (volume espiratorio massimo ad 1 secondo) viene registrato in cartella in poco meno del 20% dei casi. Questi dati testimoniano quanto meno una scarsa attenzione da parte del MMG verso gli indici di funzionalità respiratoria nei pazienti BPCO. L'inquadramento del paziente dal punto di vista funzionale è invece indispensabile sia in fase di primo accertamento diagnostico, che per monitorare nel tempo l'evoluzione della malattia e la risposta ai farmaci. Nelle linee guida GOLD 2013 la classificazione di gravità tiene conto di diversi fattori, quali l'entità

dei sintomi, la frequenza di esacerbazioni, le comorbidità, il valore del VEMS. A prima vista si tratta di un modello più complesso del precedente, basato esclusivamente sul valore del VEMS, pertanto è lecito chiedersi se tale proposta di classificazione sia realmente alla portata del MMG. L'entità dei sintomi (tosse, espettorato e dispnea) può essere valutata in modo standardizzato con facili scale quali il CAT (*COPD Assessment Test*), il CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*), il mMRC (*Breathlessness scale*). Il punto critico, considerata la scarsa propensione dei MMG alla valutazione funzionale dei pazienti, rimane il dato del VEMS e la sua percentuale di variazione rispetto al teorico. Tuttavia, con l'utilizzo di semplici strumenti per la rilevazione rapida del VEMS (ad es. PIKO1 o PIKO6), una volta asseverata la prima diagnosi con una spirometria completa, l'evoluzione della gravità potrebbe essere monitorata dal MMG, in tale compito agevolato oltretutto dalla conoscenza aggiornata delle condizioni complessive del paziente. Effettuata la stadiazione, oltre ai riferimenti della letteratura, anche l'odierna disponibilità di strumenti informatici può

FIGURA 2.

Popolazione attiva del campione dei 700 medici Health Search - CSD LPD al 31-12-13. BPCO: pazienti con almeno una prescrizione di spirometria e registrazione del VEMS (%).



facilitare il controllo dell'appropriatezza delle prescrizioni terapeutiche farmacologiche. I dati di cui disponiamo, per altro, indicano che la prescrizione dei farmaci per i pazienti con BPCO in molti casi non è coerente con quanto raccomandato dalle linee guida¹⁰, che l'adesione alla terapia è assai scarsa e che inoltre, in taluni casi, l'utilizzo dei device da parte dei pazienti è scorretto. Tutto ciò riduce l'efficacia dei farmaci e impedisce il raggiungimento di migliori obiettivi terapeutici. Va infine ricordata l'importanza della fisioterapia riabilitativa e, nei casi selezionati, la riduzione chirurgica del volume polmonare.

Nonostante la maggior parte dei casi di BPCO possa essere gestita direttamente in *primary care*, l'invio a una consulenza specialistica va considerato in caso di diagnosi incerta, quando l'età del paziente è inferiore a 40 anni, in caso di non risposta alla terapia o di accelerato declino della funzionalità respiratoria e se, malgrado una terapia correttamente impostata e regolarmente assunta, il paziente manifesti frequenti esacerbazioni¹¹.

Bibliografia

- 1 European Respiratory Society/European Lung Foundation. *European Lung White Book. The First Comprehensive. Survey on Respiratory Health in Europe*. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, editors. Sheffield: ERSJ 2003.
- 2 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- 3 Levy ML1, Quanjer PH, Booker R, et al.; General Practice Airways Group. *Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3* 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. Prim Care Respir J 2009;18:130-47.
- 4 Derom E, van Weel C, Liistro G, et al. *Primary care spirometry*. Eur Respir J 2008;31:197-203.
- 5 Averame G, Bonavia M, Ferri P, et al. *Office spirometry can improve the diagnosis of obstructive airway disease in primary care setting*. Respir Med 2009;103:866-72.
- 6 http://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014.
- 7 Shahab L, Jarvis M J, Britton J, et al. *Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample*. Thorax 2006;61:1043-7.
- 8 Zoia MC, Corsico AG, Beccaria M, et al. *Exacerbations as a starting point of proactive chronic obstructive pulmonary disease management*. Respir Med 2005;99:1568-75.
- 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 Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. Respir Med 2012;106:989-97.
- 11 Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.

Percorso diagnostico-terapeutico nella BPCO: il punto di vista del pneumologo

Claudio Tantucci

Introduzione

Il non facile acronimo BPCO sta per bronco-pneumopatia cronica ostruttiva e indica un disordine funzionale di origine bronco-polmonare caratterizzato da un difetto ventilatorio ostruttivo, cronico che non sia riconducibile ad altre cause ben definite. In effetti altre malattie quali l'asma bronchiale cronica, la fibrosi cistica, le bronchiectasie, le bronchioliti costrittive, la TBC bronchiale, alcune interstiziopatie polmonari, e altre più rare, possono presentarsi dal punto di vista funzionale con una ostruzione al flusso cronica, progressiva e irreversibile. Ciò impone una preliminare diagnosi differenziale.

In pratica, l'acronimo BPCO raccoglie differenti patologie broncopolmonari che si caratterizzano per una significativa, progressiva e non più normalizzabile riduzione dei flussi massimali sia espiratori che inspiratori, non altrimenti identificabili.

La BPCO è una delle prime 6 cause di mortalità e di disabilità nella popolazione generale del mondo occidentale e rappresenta un problema di salute pubblica globale maggiore con enormi costi sanitari diretti e indiretti^{1,2}. La mortalità (numero di morti per 100.000 persone), almeno negli Stati Uniti, è progressivamente aumentata negli ultimi 50 anni sia negli uomini sia nelle donne in ogni quinquennio di età superiore ai 60 anni³. Inoltre, nella classifica delle prime 20 principali cause di morte, sempre negli Stati Uniti, l'unica che ha sostanzialmente incrementato la propria posizione è stata la BPCO⁴. In Europa la situazione appare migliore perché la mortalità per BPCO (numero di morti per 100.000 persone), sembra ridursi in alcune nazioni, particolarmente tra gli uomini⁵. Tuttavia per 100.000 morti, la percentuale di mortalità dovuta alla BPCO è aumentata, suggerendo che tra le patologie croniche non trasmissibili, la BPCO è quella trattata con minor successo. Se queste tendenze verranno confermate, si stima che la BPCO diventerà la terza causa di morte nel mondo nel 2030⁶.

Evidentemente ci sono molte ragioni che possono spiegare questo andamento, ma tra queste la possibilità che l'approccio diagnostico-terapeutico generalmente raccomandato risulti meno efficace di quanto sarebbe auspicabile, dovrebbe essere presa in seria considerazione.

Definizione

La definizione appare un cruciale punto di partenza. La più diffusa definizione identifica la BPCO come una malattia¹. In questo l'acronimo internazionale COPD, dove D sta appunto per "disease" (malattia), ha contribuito a generare una dannosa confusione. In effetti dovrebbe essere ben chiaro che nella definizione la BPCO viene descritta sulla base di un disordine funzionale di tipo ostruttivo con peculiari aspetti, associato ad un processo immuno-flogistico persistente che colpisce il polmone (a partenza dai bronchioli o dagli alveoli) di individui suscettibili a ben noti fattori di rischio, in assenza di altre possibili cause. Pertanto, strettamente parlando D, nell'acronimo internazionale COPD, dovrebbe stare per "disorder" (disordine). Sin dagli anni '60 del secolo scorso, infatti, risultava estre-

mamente chiaro (almeno dal punto di vista anatomo-patologico) che un simile disordine funzionale poteva essere sostenuto da differenti malattie, essenzialmente due, una che prendeva origine dalle piccole vie aeree (i bronchioli terminali), l'altra dal parenchima polmonare (i setti alveolari) ⁷.

Oggi è noto che la bronchiolite cronica, patologia progressiva proliferativa e fibrosante dei bronchioli membranosi e terminali, dovuta a un persistente processo flogistico-immunologico, è di gran lunga la malattia più comune che porta alla BPCO ⁸. Tuttavia, anche l'enfisema panlobulare, patologia distruttiva e iporigenerativa delle pareti alveolari con aspetti auto-immuni, verosimilmente legata a un esaurimento delle cellule staminali alveolari, pur essendo fortunatamente una malattia poco frequente che colpisce forti fumatori o portatori di un grave difetto della sintesi e funzione dell'alfa-1 antitripsina (antiproteasi che protegge i tessuti dal danno prodotto dalla elastasi neutrofila), porta alla BPCO ^{9,10}.

Inoltre, la bronchiolite cronica fibrosante può associarsi spesso a un'altra forma di enfisema, definito centrolobulare, quando il processo infiammatorio si estende anche ai bronchioli respiratori e successivamente

in modo distruttivo, dal centro alla periferia, al lobulo secondario, configurando la presenza di un enfisema centrolobulare, lieve, moderato o confluyente, a seconda della estensione e coalescenza delle zone polmonari colpite (Fig. 3). Non c'è enfisema centrolobulare senza una coesistente bronchiolite cronica fibrosante e attualmente si ritiene che il danno a carico dei bronchioli terminali preceda la distruzione alveolare al centro del lobulo secondario ¹¹.

In ogni caso si sviluppa una progressiva riduzione del flusso aereo sia per un aumento delle resistenze delle vie aeree, sia per una perdita di elastanza (statica) polmonare che a sua volta si associa a un secondario incremento delle resistenze al flusso (espiratorio). Ciò avviene per distorsione e collasso delle piccole vie aeree intrapolmonari a causa della riduzione della forza di trazione sulle loro pareti, normalmente esercitata dal tessuto polmonare tramite gli attacchi alveolari, dovuta alla progressiva perdita di interdipendenza tra vie aeree e parenchima.

Diagnosi e stadiazione della BPCO

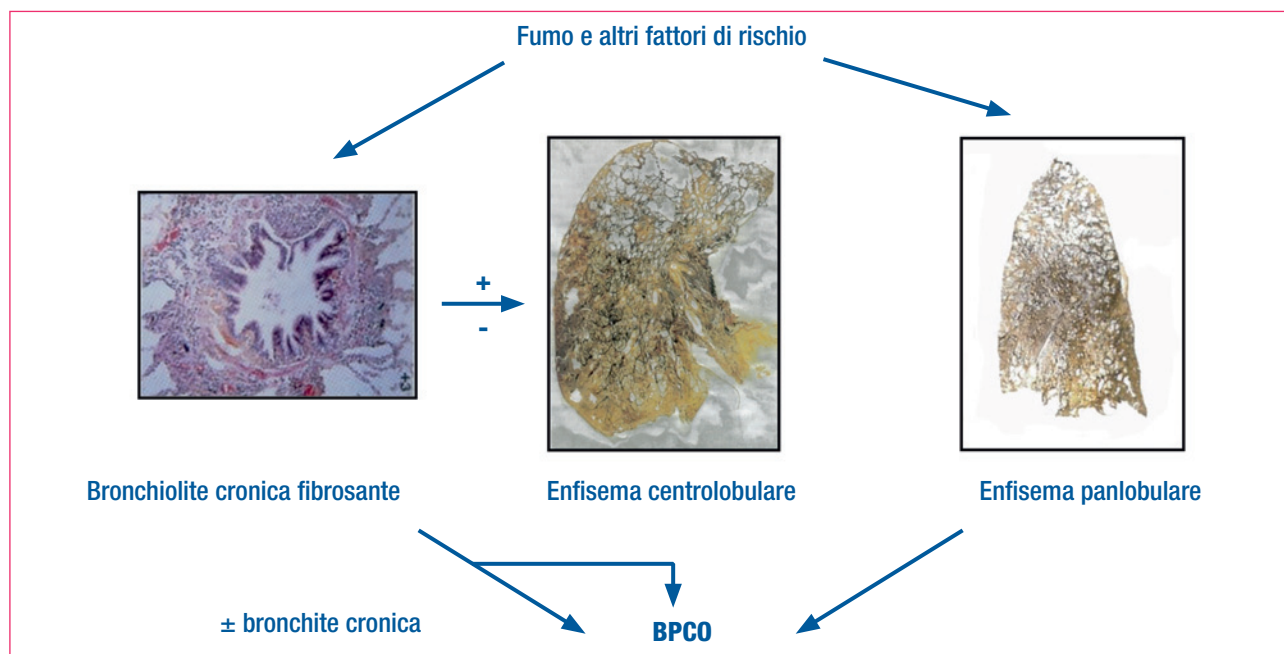
Come noto la diagnosi di BPCO viene in genere posta tardivamente, spesso quan-

do la funzione respiratoria è marcatamente compromessa. Ciò è legato a vari fattori, la lenta progressione della BPCO che di solito permette al paziente di adottare strategie e comportamenti che ne limitano l'impatto sulla sua vita quotidiana, la comparsa tardiva dei sintomi, quando spontaneamente riferiti perché ormai invalidanti, che si associa a stadi avanzati della BPCO, la scarsa percezione della gravità, sia da parte del medico che del paziente, di questa condizione, la mancanza culturale nella popolazione generale della rilevanza delle patologie croniche respiratorie e del loro impatto sulla salute.

Considerando che un'ampia letteratura ha dimostrato che la maggior perdita funzionale, almeno in termini di declino annuale del VEMS (o FEV₁), avviene negli stadi precoci della BPCO (quando il VEMS scende al di sotto del 80% del predetto) (Fig. 4), si osserva un netto contrasto tra quello che si conosce della storia naturale della BPCO e quello che viene fatto per individuarla ¹². Ciò impone un cambio di atteggiamento che, come in tutte le patologie croniche e progressive, dovrebbe portare ad una diagnosi quanto più precoce possibile della BPCO (passando da una medicina di attesa a una

FIGURA 3.

Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva da semplificato disordine funzionale a sindrome fenotipica complessa.



medicina di attenzione). In questo caso, infatti, non si tratta di impostare programmi di screening su popolazioni a rischio (sfavorevole rapporto costo/beneficio), ma di adottare una strategia di "case finding" o comunque di sospetto diagnostico per individuare la presenza di BPCO in una fase iniziale. Questo è compito evidente della Medicina Generale.

Il vero strumento in tal senso è la diffusa conoscenza dei fattori di rischio individuali e ambientali per ora noti della BPCO (Tab. I) che permette una stima del rischio e che giustifica in primo luogo la richiesta (al paziente e al sistema sanitario) di eseguire una spirometria cosiddetta semplice per la individuazione (o meno) di un difetto ventilatorio di tipo ostruttivo, non completamente reversibile. Ciò è di gran lunga molto più utile della presenza dei sintomi della BPCO (spesso da chiedere espressamente al paziente) quali dispnea cronica e diminuita tolleranza all'esercizio fisico, in genere tardivi e chiaramente aspecifici. Tosse ed espettorazione cronici che sottintendono la presenza di una bronchite cronica (in assenza di altre spiegazioni) non vanno assolutamente trascurati. Appartengono infatti ai fattori di rischio individuali per la

BPCO, ma non sempre e necessariamente sono presenti.

La spirometria semplice comprende l'esecuzione di una manovra lenta per la determinazione della capacità vitale espiratoria e di una manovra forzata per la determinazione del VEMS (ρ FEV₁), in condizioni basali e se possibile dopo test con broncodilatatore, secondo norme standardizzate.

Nel caso di una spirometria normale, l'allontanamento dei fattori di rischio (in primo luogo il fumo di sigaretta attivo e passivo) e una costante attività fisica giornaliera dovrebbero essere fortemente consigliati. La presenza, viceversa, di un deficit ventilatorio ostruttivo non normalizzabile (e in assenza di altre plausibili spiegazioni) consente al medico di porre diagnosi di BPCO. Contrariamente a quanto generalmente si crede questo è l'inizio e non la fine della storia.

Occorre infatti prontamente individuare la malattia prevalente che sostiene la BPCO sulla base di elementi funzionali, se necessario radiologici e talvolta biologici. Questo è compito dello specialista pneumologo che attraverso prove funzionali respiratorie più approfondite (misurazione pletismografica dei volumi polmonari non mobilizzabili,

TABELLA I.

Fattori di rischio.

Individuali:

- età, sesso, razza, familiarità
- alterazioni genetiche (deficit di alfa-1 anti-tripsina)
- basso peso alla nascita e broncodisplasia
- iper-reattività bronchiale aspecifica
- tosse e catarro cronici (bronchite cronica)

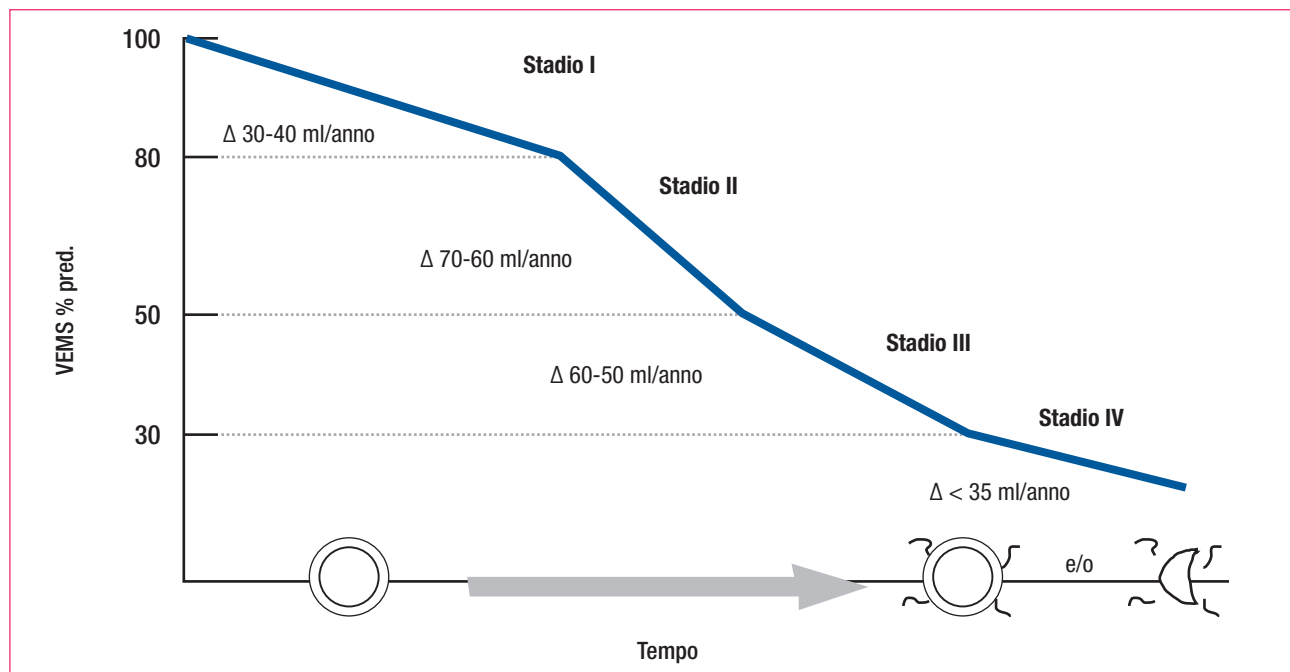
Ambientali:

- fumo (> 20 anni/pacchetto cioè 20 sigarette/die per 20 anni o equivalenti)
- fumo passivo
- esposizione ad inquinanti domestici e ambientali
- esposizione ad inquinanti occupazionali
- infezioni respiratorie in età infantile-adolescenziale
- stato socio-economico

valutazione della capacità di diffusione per il CO, test di iperreattività aspecifica, ecc.), ma anche determinazione della concentrazione dell'ossido nitrico esalato (FENO) quando opportuna o della cellularità infiammatoria nell'espettorato indotto è in grado di (dovrebbe) stabilire se si tratta di bronchiolite cronica fibrosante isolata, bronchio-

FIGURA 4.

Declino della funzione polmonare nella BPCO.



lite cronica fibrosante associata a enfisema centrolobulare, enfisema polmonare panlobulare, in presenza o meno di bronchite cronica (tosse e catarro cronici). Solo in casi selezionati sarà necessario eseguire dopo aver attentamente valutato la radiografia del torace, una tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT) per dirimere i casi dubbi. La risposta alla terapia (sintomi, funzione respiratoria, qualità della vita) e le conseguenti aspettative a lungo termine (declino funzionale, morbilità e mortalità) sono infatti nettamente differenti in funzione della malattia prevalente di base nei pazienti con BPCO^{13,14}.

Successivamente è necessario determinare la gravità della BPCO sia per la prognosi che per l'aggressività terapeutica. Ciò richiede una stadiazione multidimensionale che prevede la misurazione di vari parametri. Tra le diverse metodiche che sono state proposte, quella basata sul BODE, in particolare quando pesato maggiormente sulla capacità di esercizio (BODEx), appare prognosticamente in termini di sopravvivenza, quella più accurata¹⁵, tenendo altresì conto della compromissione dello scambio gassoso. Occorre inoltre valutare la storia (attendibile) di riacutizzazioni di BPCO nell'anno/i precedente/i e la presenza di multimorbilità associate e loro gravità (indice di Charlson o equivalenti). Il tutto andrebbe pesato per l'età cronologica. Considerata l'importanza e la complessità di questo processo è auspicabile che anche per la stadiazione di gravità della BPCO sia lo specialista pneumologo a occuparsene, se necessario insieme ad altri specialisti.

Terapia della BPCO

I cardini della terapia di fondo della BPCO risiedono nella conoscenza della malattia di base e della sua gravità in rapporto alla stadiazione.

Terapia educativa (allontanamento e modificazione dei fattori di rischio specie ambientali), attività fisica giornaliera regolare e terapia riabilitativa (quando indicata) sono in ogni caso raccomandabili e comunque devono essere associati alla eventuale terapia farmacologica.

Seppure in pazienti con BPCO in presenza di una ostruzione lieve e con bassi valori di BODE si osservano rispetto ai controlli più

sintomi cronici (in particolare dispnea da sforzo), ridotti livelli di attività fisica, minor capacità di esercizio, più utilizzo di risorse sanitarie (ospedalizzazioni), ridotta qualità di vita, un lieve maggior declino della funzione respiratoria (ma solo in presenza di sintomi) e maggior mortalità per tutte le cause, a tutt'oggi non sono state cercate evidenze randomizzate prospettiche verso placebo in relazione all'utilizzo precoce e regolare di farmaci (broncodilatatori senza o con steroidi inalatori) circa i possibili benefici per il paziente in termini di sintomi, tolleranza allo sforzo, qualità della vita, morbilità, riacutizzazioni, mortalità.

La terapia farmacologica di fondo, sulla base di evidenze post-hoc in sottogruppi con ostruzione moderata seguiti per alcuni anni in studi randomizzati controllati, può essere raccomandata ed utilizzata solo a partire da questa fase^{16,17}.

I broncodilatatori (oggi è senz'altro preferibile in prima istanza utilizzare quelli in mono-somministrazione che coprono le 24 ore) rappresentano la terapia basilare della BPCO (indipendentemente dalla malattia di base prevalente). Riduzione e/o scomparsa dei sintomi cronici diurni e notturni, migliore tolleranza allo sforzo (in rapporto alle richieste del paziente), prevenzione delle riacutizzazioni (non infettive e non eosinofile), miglioramento della qualità di vita e in prospettiva un controllo del declino funzionale ed una riduzione della mortalità, sono gli obiettivi richiesti a questi farmaci che di fatto conseguono alla protratta desufflazione volumetrica dinamica, più che all'incremento, in genere modesto, del VEMS (o FEV₁).

Sebbene in alcuni studi i broncodilatatori (ultra)beta-2 agonisti abbiano dimostrato una (lieve) maggior riduzione della dispnea ed un (lieve) maggior incremento della capacità di esercizio, e in altri gli (ultra) anticolinergici una (lieve) maggior riduzione del tasso di riacutizzazioni, in realtà non esistono solide ragioni per usare come prima scelta gli uni rispetto agli altri, almeno sulla base dei periodi di follow-up osservati.

In teoria gli anticolinergici (o antimuscarinici) che agiscono in verità come anti-broncocostrittori in presenza di un aumentata produzione neuronale (aumentato tono colinergico) e non-neuronale di acetilcolina, non dovrebbero causare tachifilassi a lungo

termine e causano modesti effetti avversi sistemici, in particolare cardiovascolari, per la scarsa inibizione dei recettori M₂ cardiaci; i beta-2 agonisti, broncodilatatori in risposta a molteplici stimoli broncocostrittori, potrebbero invece a lungo termine dare tachifilassi per il continuo stimolo recettoriale e perdere selettività nei confronti dei recettori beta-1 cardiaci con effetti avversi cardiaci più probabili.

È quindi lasciato al giudizio medico sul singolo paziente la scelta del primo tipo di broncodilatatore da utilizzare, anche in rapporto al "device" e alla modalità di somministrazione (aerosol per spray o polvere inalatoria) preferiti.

È comunque possibile che ultra-LABA e ultra-LAMA in mono-somministrazione possano non essere sufficienti in alcuni pazienti a controllare e/o eliminare sintomi notturni o al risveglio dovuti precipuamente alla BPCO, quali dispnea, ortopnea, tosse ed espettorazione, sibili e astenia. Tutto ciò oltre a compromettere la qualità di vita, si associa a una maggior probabilità di riacutizzazioni, di ricoveri ospedalieri per motivi respiratori e a una minor sopravvivenza¹⁸. In tal caso l'utilizzo di un LAMA, quale Acildinio bromuro, che per le sue peculiari caratteristiche di bassa biodisponibilità può essere somministrato due volte al giorno, permettendo una broncodilatazione più persistente (e auspicabilmente una maggiore desufflazione) durante le ore notturne, appare efficace come singolo farmaco nel raggiungere questo obiettivo¹⁹.

Quando la gravità della patologia è elevata o un singolo broncodilatatore (anche in duplice somministrazione giornaliera) non soddisfa gli obiettivi richiesti dal paziente e dal medico, si debbono utilizzare due broncodilatatori a diverso meccanismo d'azione (anche in duplice somministrazione giornaliera, se ritenuto utile). I teofillinici (sicuramente preferibili quelli a lento rilascio) rappresentano oggi, come broncodilatatori, una terza scelta.

La dibattuta questione sull'uso degli steroidi inalatori (ICS) in aggiunta ai broncodilatatori trova una risposta sensata in relazione alla malattia di base prevalente. La presenza di una bronchiolite isolata o con un enfisema centrolobulare lieve, in particolare se caratterizzata da una flogosi eosinofila o con

caratteristiche cliniche che vi si associano (reversibilità significativa in acuto al broncodilatatore, iperreattività bronchiale, FENO elevato) si giova della somministrazione di ICS, indipendentemente dal valore del VEMS (o FEV₁) o dalla presenza di riacutizzazioni²⁰. In caso di enfisema centrolobulare avanzato o di enfisema panlobulare gli ICS non sono raccomandati per il rischio di infezioni polmonari e di aggravamento della patologia, indipendentemente dal valore del VEMS (o FEV₁) o dalla presenza di riacutizzazioni.

L'altra forte indicazione all'uso di ICS è rappresentata dalla efficace prevenzione delle riacutizzazioni eosinofile, che in genere si associano a una bronchiolite cronica e che sono prevedibili in presenza di una eosinofilia persistente nel sangue periferico (>2%)²¹. Le altre tipologie di riacutizzazioni, quelle infettive batteriche e quelle non infettive da altre cause, vanno prevenute con strategie alternative che come è facile comprendere non richiedono la stereotipata adozione degli ICS²².

Data la complessità della valutazione, l'approccio terapeutico iniziale, molto meno banale di quanto suggerito da alcuni documenti di raccomandazioni, dovrebbe essere compito dello specialista pneumologo.

Monitoraggio e impatto del trattamento

L'effetto del trattamento complessivo (non farmacologico e farmacologico) dovrebbe essere poi monitorato, all'inizio ragionevolmente dopo 6 mesi e quindi annualmente basandosi sul declino funzionale (VEMS, e forse volumi polmonari non mobilizzabili), riacutizzazioni di BPCO eventualmente avute, peso corporeo, biomarcatori di flogosi sistemica (Fig. 5). Questo è compito del MMG, affiancato dallo specialista pneumologo.

Infine, l'influenza del trattamento sul paziente dovrebbe essere valutata tramite l'auto-somministrazione di questionari che esplorano le variazioni dell'impatto della patologia (CAT), della dispnea cronica (mMRC) e della qualità di vita (SGRQ), misurando, se possibile, l'attività fisica giornaliera (pedometro) (Fig. 6).

Infine, è indispensabile controllare l'aderenza e la "compliance" al trattamento indicato e il corretto uso dei "devices", senza cui ogni approccio terapeutico è destinato ad essere inefficace. Questo è compito del MMG.

FIGURA 5.
Sistema di supporto alla decisione clinica.

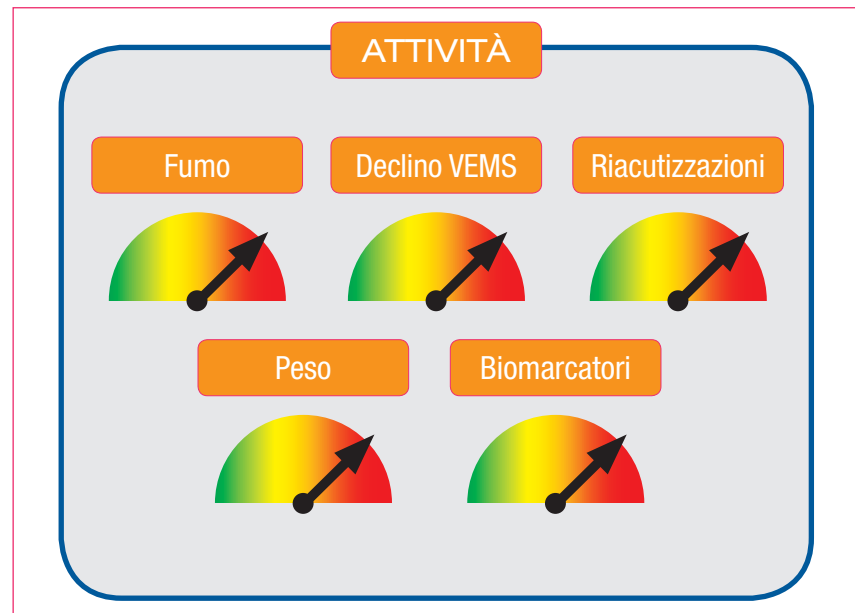
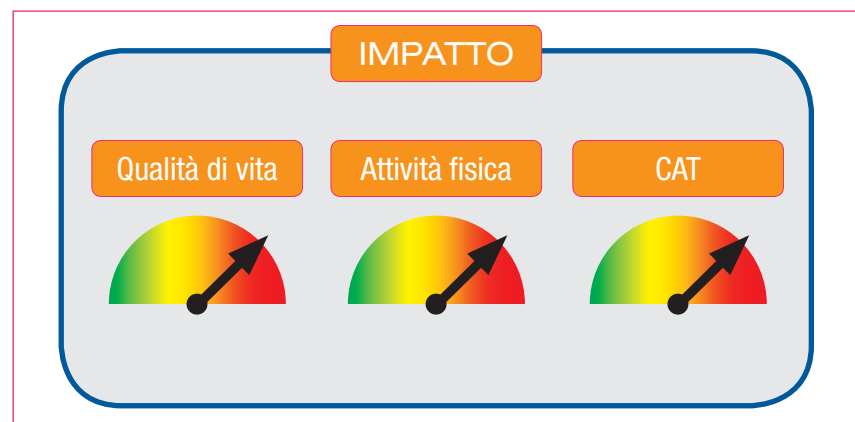


FIGURA 6.
Sistema di supporto alla decisione clinica.



Bibliografia

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2014*. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun_11.pdf. Accessed December 15, 2014.
- 2 Menn P, Heinrich J, Huber RM, et al. *Direct medical costs of COPD – An excess cost approach based on two population-based studies*. *Respir Med* 2012; 106:540-548.
- 3 Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. *50-year trends in smoking-related mortality in the United States*. *N Engl J Med* 2013;368:351-64.
- 4 Murray CJL, Phil D, Lopez AD. *Measuring the global burden of disease*. *N Engl J Med* 2013; 369:448-57.
- 5 *ERS white book 2013. The burden of lung disease*. Chapt. 1, pp. 1-15; COPD, Chapt. 13, pp. 1-12.
- 6 World Health Organization. *Burden of COPD*. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed December 15, 2014.

- ⁷ Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. *The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago.* Lancet 1966;1:830-5.
- ⁸ Hogg J, Chu F, Utokaparch E, et al. *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2004; 350:2645-53.
- ⁹ Eriksson S. *Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency.* Acta Med Scand 1964;175:197-205.
- ¹⁰ Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, et al. *Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers.* Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1666-72.
- ¹¹ McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. *Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2011;365:1567-75.
- ¹² Tantucci C, Modena D. *Lung functional decline in COPD.* Int J COPD 2012;7:95-9.
- ¹³ Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. *Annual Change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2012;185:44-52.
- ¹⁴ Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, et al. *Mortality by level of emphysema and airway wall thickness.* Am J Respir Crit Care Med 2013;187:602-8.
- ¹⁵ Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. *Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index.* Lancet 2009;374:704-11.
- ¹⁶ Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. *Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of COPD: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study.* Respir Res 2009;10:59-68.
- ¹⁷ Decramer M, Celli B, Kesten S et al. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate COPD (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial.* Lancet 2009; 374:1171-8.
- ¹⁸ Lange P, Marott JB, Vestbo J, et al. *Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis.* Eur Respir J 2014;43:1590-8.
- ¹⁹ Beier J, Kirsten AM, Mroz R, et al. *Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study.* COPD 2013;10:511-22.
- ²⁰ Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. *Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Intern Med 2009; 151:517-27.
- ²¹ Siva R, Green RH, Brighting CE, et al. *Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomized controlled trial.* Eur Respir J 2007;29:906-913.
- ²² Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers.* Am J Respir Crit Care Med 2011;184:662-71.