

# BPCO: un nuovo paradigma alla base del trattamento farmacologico

## È possibile riorganizzare il trattamento indipendentemente dalle precedenti terapie in atto

**Saffi Giustini**

Medico di Medicina Generale, ASL Toscana Centro, Pistoia; Coordinatore AFT, SIMG Firenze

La crescente prevalenza (aumento della popolazione anziana) della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), pone il medico di fronte a una patologia che ha bisogno di maggiore attenzione diagnostica e terapeutica. Un dato di fatto: la BPCO non è l'asma. In Italia, la BPCO colpisce circa 6 milioni di persone e quasi 3 milioni l'asma bronchiale, la BPCO colpisce prevalentemente dai 50 anni in su, mentre l'asma interessa mediamente età più giovani.

Per quanto riguarda il rapporto tra BPCO ed età, intorno ai 50 anni i malati sono circa il 7%, intorno ai 60 la percentuale sale sino a raggiungere l'11-12%, con numeri che raggiungono il 50-55% oltre i 70. In sintesi, 1,5 persone su 10 soffrono di malattie respiratorie ostruttive cronicopersistenti (Tab. I).

Le malattie respiratorie in Italia (dati ISTAT) sono la terza causa di morte per gli uomini (77,1 morti per 100mila abitanti); tra le donne, invece, sono la quinta causa di morte, con un tasso di 61,8 eventi per 100 mila abitanti. I dati del 2013, inoltre, segnano un trend in negativo rispetto al 2009: da 39.949 a 43.444, da 67,6 casi ogni 100mila abitanti ai 73.

Le regioni con i maggiori decessi sono, per valori assoluti, Lombardia (6.529), Piemonte (3.886), Lazio (3.724), Emilia Romagna (3.612), Campania (3.195).

I rapporti ogni 100mila abitanti, però, segnalano una forte incidenza nelle seguenti regioni: Valle D'Aosta (102,2), Liguria (97,7), Friuli Venezia Giulia (91,6), Toscana (82,6) e Umbria (82,4).

I fumatori sono i più a rischio: di questi,

circa 1 su 3 arriva alla BPCO conclamata. In questi soggetti l'incidenza della BPCO e delle complicanze cardiovascolari aumentano esponenzialmente.

Si stima che un medico di medicina generale (MMG) dovrebbe avere circa 50-70 BPCO in ogni stadio GOLD e almeno 20 BPCO in GOLD III-IV grave e molto grave. Ogni GOLD III-IV riacutizza 1-3 volte anno e ogni MMG dovrebbe trattare da 30 a 90 riacutizzazioni di BPCO.

### TABELLA I.

**Prevalenza di BPCO. Dati della Medicina Generale - database Health Search<sup>1</sup>.**

Prevalenza (%) di BPCO (ICD9: 491,2*, 496*) al 31/12/2015 nella popolazione attiva del campione dei 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD		
Descrizioni	N	%
Maschi	17.396	58,16
Femmine	12.517	41,84
15-24	158	0,53
25-34	244	0,82
35-44	666	2,23
45-54	1.978	6,61
55-64	4.546	15,20
65-74	8.317	27,80
75-84	9.410	31,46
≥ 85	4.594	15,36

Il costo medio annuo di un paziente con BPCO ammonta a circa € 3.300 (+ 20,8% vs 2008), di cui il 89,1% è composto dai soli costi diretti a carico interamente del servizio sanitario, mentre il trattamento farmacologico rappresenta il 17% del costo diretto medio annuo dei pazienti con BPCO, circa € 500 a paziente (+ 44% vs 2008).

Le ospedalizzazioni per BPCO rappresentano il "cost driver" della patologia: il 67,0% dei costi diretti annui di un paziente con BPCO, pari a quasi 2.000 €/anno, sono attribuiti alle ospedalizzazioni (Tabb. II, III).

La tradizionale definizione della BPCO, secondo la quale questa è intesa come malattia lentamente progressiva, in cui il deterioramento della funzione polmonare si associa a un aumento dei sintomi, è stata messa in discussione da diverse evidenze scientifiche emerse negli ultimi anni.

Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che l'entità e la percezione dei sintomi della BPCO non risultano così stabili come si riteneva in passato, mostrando una variabilità non solo stagionale, ma anche settimanale e persino quotidiana, con un peggioramento dei sintomi più volte riscontrato durante la notte e nelle prime ore del mattino. Dal punto di vista fisiopatologico, la variabilità circadiana dei sintomi della BPCO può essere dovuta, almeno in parte, alla modulazione circadiana del calibro delle vie aeree da parte del sistema colinergico. Un meccanismo colinergico centrale è ritenuto responsabile di tale variabilità.

È ragionevole ritenere che il miglioramento di esiti "centrati sul paziente", inclusi i sintomi

## TABELLA II.

Popolazione italiana affetta da BPCO da dati dello studio Copenhagen (da Vestbo et al., 1999, mod.)<sup>2</sup>.

Popolazione italiana ISTAT	61.838,227			
Popolazione BPCO Italia 3,8% ISTAT 2013	2.349.853 - sottostimata			
Corrado et al. 2012 (popolazione totale 4.094)	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Ostruzione lieve 18,2% 427.673	< 80% FEV <sub>1</sub> ≥ 50% Ostruzione moderata 41% 989.208	< 50% FEV <sub>1</sub> ≥ 30% Ostruzione grave 22,5% 528.717	FEV <sub>1</sub> ≥ 30% Ostruzione molto grave 17,2% 404.175
Popolazione italiana con BPCO Copenhagen Study (≥ 20 anni – prevalenza 9%)	5.000.000			
	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Ostruzione lieve 46% 2.300.000		FEV <sub>1</sub> < 80% Ostruzione moderata-grave-molto grave 54% 2.700.000	

## TABELLA III.

Popolazione affetta da BPCO dallo studio Eclipse (da Vestbo et al., 2008, mod.)<sup>3</sup>.

Popolazione italiana con BPCO Copenhagen Study (≥ 20 anni - Prevalenza 9%)	2.3000.000	2.700.000		
Funzione respiratoria Eclipse Study % Eclipse Study n.	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Ostruzione lieve	< 80% FEV <sub>1</sub> ≥ 50% Ostruzione moderata 44% 1.880.000	< 50% FEV <sub>1</sub> ≥ 30% Ostruzione grave 42% 1.134.000	FEV <sub>1</sub> < 30% Ostruzione molto grave 14% 378.000
Pazienti riacutizzazione 0-1 riacutizzazione anno precedente n.		71% 843.480	48% 544.320	20% 75.600
Pazienti riacutizzazione/ospedalizzazione > 1 riacutizzazione anno precedente n.		29% 344.520	52% 589.680	80% 302.400

soggettivi, esprimano in modo più accurato l'efficacia del trattamento farmacologico nella BPCO rispetto alle variazioni del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>), modificazioni spesso transitorie e che non riflettono opportunamente il reale impatto del trattamento sulla qualità della vita dei pazienti. Attualmente le raccomandazioni internazionali correnti (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD 2017)<sup>4</sup> per il trattamento della BPCO sottolineano un aspetto terapeutico importante: limitare l'uso di corticosteroidi steroidi inalatori (ICS), ma si notano discrepanze fra le raccomandazioni (considerando anche le precedenti edizioni) e la pratica quotidiana, dove i corticosteroidi inalatori (ICS), risultano essere ampiamente sovra prescritti<sup>5</sup>, nella gran parte dei casi sotto forma di

associazione fissa LABA (β<sub>2</sub> agonista)/ICS. Questa condizione porta spesso con sé un altro elemento "distorcente": la gran parte dei pazienti BPCO, se non la totalità, passano velocemente a una "triplice" terapia: LABA/ICS + LAMA (antimuscarinico)<sup>6</sup>. Il rationale della "doppia broncodilatazione" con LAMA e LABA sta nel fatto che il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale (e la conseguente broncodilatazione) può essere ottenuto mediante due meccanismi principali: l'inibizione del segnale dell'acetilcolina, mediata dai recettori muscarinici M3 sulla muscolatura liscia bronchiale, ottenuta con agenti LAMA, e la stimolazione dei recettori β<sub>2</sub>-adrenergici ottenuta dai LABA. La simultanea azione farmacologica di questi due meccanismi di broncodilatazione può massimizzare la risposta broncodilata-

toria, senza aumentare la dose dei singoli componenti della combinazione e riducendo, pertanto, il rischio di eventi avversi. Le combinazioni a dose fissa (FDCs) della terapia combinata LAMA/LABA offre il potenziale di una buona compliance. Inoltre l'associazione LABA/LAMA è in grado di limitare le riacutizzazioni rispetto alle singole monoterapie (evidenza di grado B). Una combinazione LABA/LAMA si è rivelata superiore a una combinazione LABA/ICS nel prevenire le riacutizzazioni e altri outcome soggettivi riportati dal paziente<sup>7</sup>.

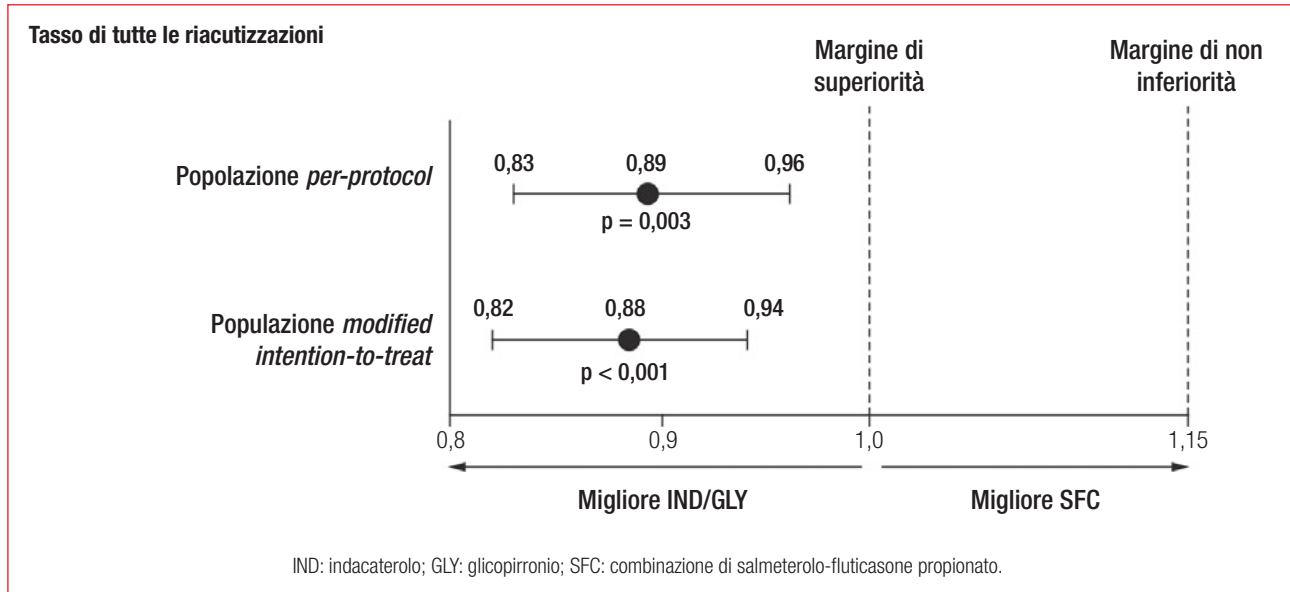
## Verso una "riorganizzazione terapeutica" della BPCO

Oggi, in base ai nuovi dati clinici, è possibile ripensare il trattamento farmacologico della

**FIGURA 1.**

Tasso di tutte le riacutizzazioni (da Wedzicha et al., 2016, mod.)<sup>7</sup>.

La Figura mostra il rate ratio per tutte le riacutizzazioni (lievi, moderate e gravi) nel gruppo IND/GLY verso SFC. Le barre indicano l'intervallo di confidenza 95% dei rate ratio. La popolazione modified intention-to-treat include tutti i pazienti che sono stati randomizzati, hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio durante il periodo di trattamento e che non hanno avuto violazioni maggiori di compliance rispetto alle linee guida Good Clinical Practice prima dell'unblinding. La popolazione per-protocol include tutti i pazienti della popolazione modified intention-to-treat che non ha avuto deviazioni maggiori al protocollo (le deviazioni maggiori al protocollo sono state individuate prima dell'unblinding).



BPCO nei termini di una “riorganizzazione terapeutica della BPCO”.

L'avvento della co-formulazione LABA/LAMA (indacaterolo/glicopirronio) ha cambiato la prospettiva nel trattamento farmacologico della BPCO e in particolare lo studio “FLAME”<sup>7</sup> un confronto, testa a testa, fra indacaterolo/glicopirronio e salmeterolo/fluticasone (quest'ultimo considerato il gold-standard nella terapia dei pazienti con BPCO con un FEV<sub>1</sub> < 60% e con storia di riacutizzazioni, quindi pazienti ad alto rischio).

Si tratta di uno studio dove i pazienti BPCO erano sintomatici e già in trattamento farmacologico.

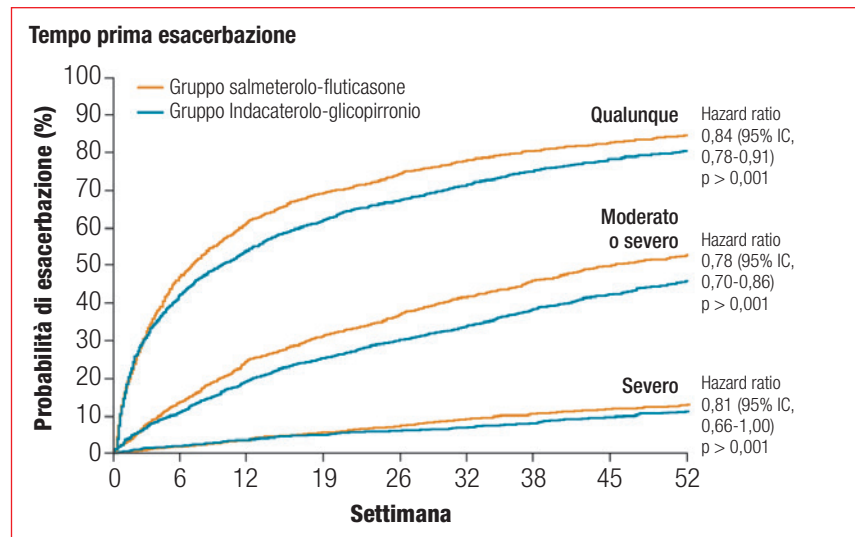
Per quanto riguardava i trattamenti farmacologici, circa il 46,3% erano trattati con LABA/ICS e circa il 34,8% con una “triplice” (LABA/ICS + LAMA).

Tutti i pazienti interrompevano i precedenti trattamenti farmacologici: un gruppo veniva trattato con indacaterolo/glicopirronio (LABA/LAMA) e l'altro con salmeterolo/fluticasone (LABA/ICS).

I risultati dello studio vengono, in sintesi, qui ricordati. Tasso delle riacutizzazioni: si dimostrava la superiorità di indacaterolo/

**FIGURA 2.**

Tempo alla prima riacutizzazione (da Wedzicha et al., 2016, mod.)<sup>7</sup>.



glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone nel ridurre in modo statisticamente significativo tutte le riacutizzazioni, unico fra i LABA/LAMA ad avere questo dato scientifico e quindi in grado di cambiare il paradigma del trattamento farmacologico del paziente affetto da BPCO (Fig. 1)<sup>7</sup>.

Tempo alla prima riacutizzazione: evidenza come nel tempo si ha rapidamente la divaricazione delle curve a vantaggio di indacaterolo/glicopirronio (Fig. 2)<sup>7</sup>.

Il dato precedente risultava correlato con il miglioramento della qualità della vita SGRQ (la riduzione del punteggio attesta

FIGURA 3.

Questionario sulla qualità della vita (SGRQ). La riduzione del punteggio significa miglioramento dello stato di salute (da Wedzicha et al., 2016, mod.)<sup>9</sup>.

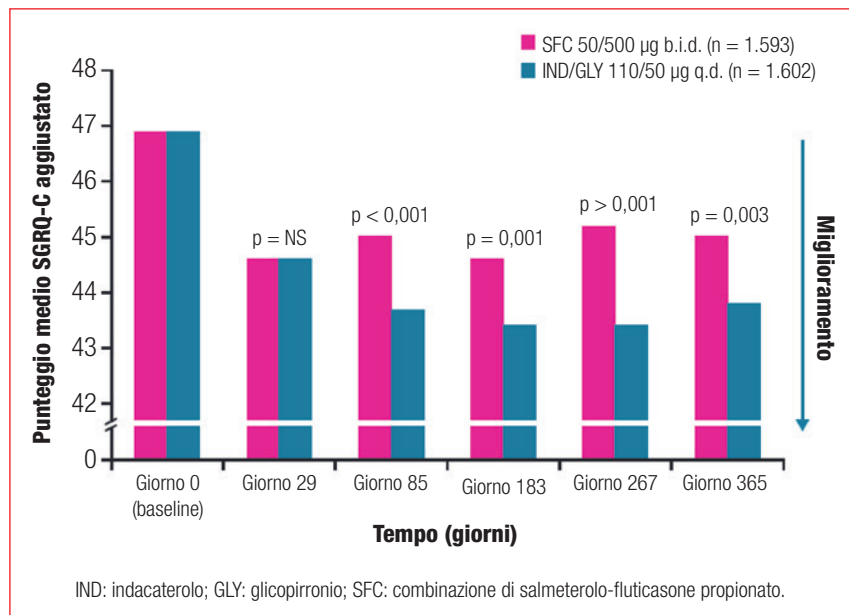
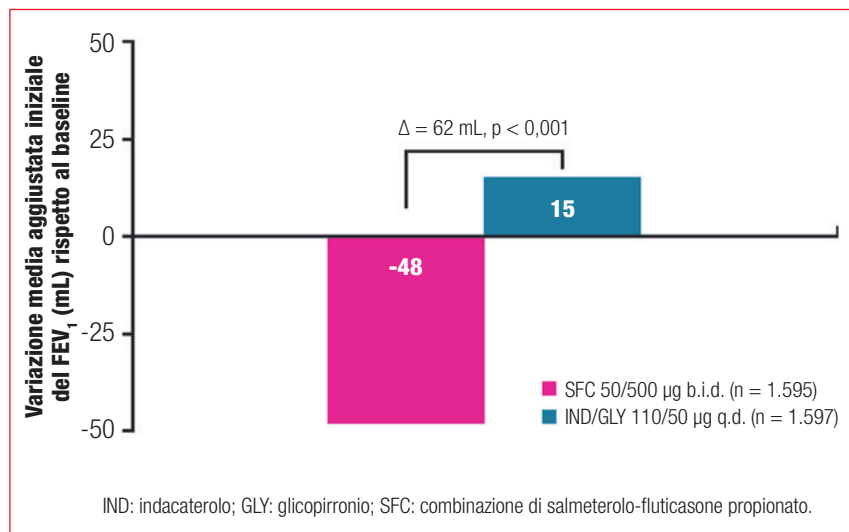


FIGURA 4.

Variazione media del valore del "trough FEV<sub>1</sub>" rispetto al basale (da Wedzicha et al., 2016, mod.)<sup>9</sup>.



un miglioramento della qualità della vita): si evidenziava il dato statisticamente significativo di indacaterolo/glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone (Fig. 3)<sup>7</sup>.

Altro dato significativo è il trough FEV<sub>1</sub> (valore del FEV<sub>1</sub> dopo 24h dalla somministrazione del farmaco).

L'elemento che emerge è che i pazienti trattati con indacaterolo/glicopirronio,

non hanno perso, mediamente; funzione polmonare (dato del *trough FEV<sub>1</sub>*), rispetto al loro valore basale (quando sono entrati nello studio); questo dato insieme agli altri, oggi, può consentire al clinico di "riorganizzare il trattamento farmacologico del paziente affetto da BPCO" con una co-formulazione come indacaterolo/glicopirronio (Fig. 4)<sup>7,8</sup>.

## La scelta del trattamento appropriato

L'ampio armamentario farmacologico attualmente disponibile per il trattamento della BPCO rende spesso difficile per il medico la scelta del trattamento più appropriato, che dovrebbe essere fatta sulla valutazione dell'impatto che la patologia ha sul singolo paziente, considerando, quindi, la gravità dell'ostruzione spirometrica, l'entità dei sintomi, la frequenza di esacerbazioni e il possibile controllo della malattia.

Pertanto, nell'intento di chiarire quale sia oggi il ruolo terapeutico dei LAMA utilizzati in monoterapia o in terapia combinata con altre classi di farmaci per via inalatoria, quali LABA o ICS, possono essere proposti alcuni criteri di selezione anche alla luce dei risultati emersi dal recente studio "FLAME".

La presenza di comorbidità richiede l'intervento di diverse figure professionali, con il rischio che i singoli professionisti intervengano in modo frammentario, focalizzando l'intervento più sul trattamento della malattia, che sulla gestione del malato nella sua interezza, dando talvolta origine a soluzioni contrastanti, con possibili duplicazioni diagnostiche e terapeutiche che contribuiscono all'aumento della spesa sanitaria e rendono difficoltosa la partecipazione del paziente al processo di cura.

La presenza di comorbidità e i trattamenti farmacologici relativi possono essere gestiti correttamente solo grazie alla presa in carico dei MMG (Tab. IV).

Tale approccio è volto a evitare, o almeno a ridurre al minimo, il ricorso alle ospedalizzazioni, fattore prognostico negativo per il paziente oltre che carico elevatissimo per i sistemi sanitari. Ne consegue che la scelta di privilegiare il "setting" territoriale per la gestione di tali pazienti richiede percorsi di cura tarati sulle esigenze del paziente e della sua famiglia, organicamente integrati in un'ottica di continuità assistenziale.

### Ritengo che:

- la presa in carico del paziente affetto da BPCO sia del MMG, come chiaramente espresso dal Piano Nazionale Cronicità;

## TABELLA IV.

Prevalenza delle comorbidità in pazienti affetti da BPCO (dal database Health Search, mod.)<sup>1</sup>.

Patologie croniche	N. maschi	%	N. femmine	%	N. totale	%
Iperensione	11.507	66,15	8.681	69,35	20.188	67,49
Osteoartriosi	6.969	40,06	6.913	55,23	13.882	46,41
Tumore*	6.969	40,06	5.132	41,00	12.101	40,45
Iperlipidemia	4.717	27,12	4.019	32,11	8.736	29,20
Diabete	4.336	24,93	2.627	20,99	6.963	23,28
Osteoporosi	1.146	6,59	5.613	44,84	6.759	22,60
Ischemiche	3.640	20,92	1.689	13,49	5.329	17,81
Ictus	2.862	16,45	1.674	13,37	4.536	15,16
Asma	1.856	10,67	2.286	18,26	4.142	13,85
IRC	2.228	12,81	1.373	10,97	3.601	12,04
Depressione	1.547	8,89	2.022	16,15	3.569	11,93
Demenza	1.365	7,85	1.387	11,08	2.752	9,20
Scompenso	1.627	9,35	1.081	8,64	2.708	9,05
Nessuna comorbidità	1.381	7,94	607	4,85	1.988	6,65

\* Sono selezionati tutti i codici ICD9-CM da 14-23%.

- che, a regime, la diagnostica di primo livello (spirometria semplice), debba essere prevalentemente allocata nel setting della Medicina Generale (MG), previo adeguato percorso formativo condiviso tra le società scientifiche, secondo principi che garantiscano la qualità delle prestazioni;
- vada abolito il “piano terapeutico” attualmente vigente per l’associazione LABA/LAMA, in quanto non garantisce né maggiore appropriatezza, né risparmio di spesa (i due farmaci erogabili separatamente costano di più dell’associazione);
- nell’attesa che tutti i pazienti con diagnosi di BPCO vedano confermato il sospetto diagnostico con l’esecuzione della spirometria, e al fine di non bloccare l’accesso alle cure, si propone che possa essere prescritta liberamente per tali pazienti un LABA o un LAMA;
- la prescrizione delle associazioni (senza piani terapeutici) sia garantita da criteri stringenti di appropriatezza prescrittiva e non da restrizioni legate alla tipologia delle diverse figure professionali impegnate nella gestione dei

pazienti. A tale scopo si propone una chiara nota AIFA che regoli la prescrizione delle associazioni e che contenga i seguenti punti:

- obbligatorietà della spirometria con test di reversibilità per la prescrizione delle associazioni;
- rispetto delle indicazioni già presenti nelle schede tecniche delle diverse associazioni che, per i LABA/ICS, indicano dei cut-off differenziati per le diverse tipologie di associazioni (50 o 60% pre-broncodilatazione, e 70% post-broncodilatazione), e che per quanto riguarda le associazioni LABA/LAMA facciano riferimento a pazienti con BPCO di grado moderato, grave e molto grave e contestualmente sintomatici. Sono, in questo caso, esattamente le condizioni che attualmente sono richieste per la stesura del piano terapeutico dei LABA/LAMA, e che non a caso corrispondono ai livelli di gravità di malattia che nei nuovi LEA configurano il diritto all’assistenza per BPCO.

## Conclusioni

In base ai dati scientifici sopra menzionati, per la prima volta il medico, di fronte ad un paziente BPCO e indipendentemente dai trattamenti farmacologici in atto, potrà attuare quella che da oggi chiameremo la “riorganizzazione del trattamento farmacologico nel paziente affetto da BPCO”.

Con questo nuovo approccio terapeutico si potranno ridurre la gran parte dei trattamenti con una “triplice” (LABA/ICS+LAMA) e l’uso degli steroidi sarà, eventualmente, riservato a quel gruppo di pazienti che riacquizzano frequentemente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Health Search database. [www.healthsearch.it](http://www.healthsearch.it).
- <sup>2</sup> Vestbo J, Srensen T, Lange P, et al. *Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. *Lancet* 1999;53:1819-23.
- <sup>3</sup> Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al.; ECLIPSE investigators. *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)*. *Eur Respir J* 2008;31:869-73.
- <sup>4</sup> From the Global Strategy for the Diagnosis,

Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.

- <sup>5</sup> Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. *Respir Med* 2012;106:989-97.
- <sup>6</sup> Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. *The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2207-17.
- <sup>7</sup> Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.; FLAME Investigators. *Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD*. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
- <sup>8</sup> Roche N., Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. *Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME Trial*. *Am J Resp Crit Care Med* 2017;195:1189-97.
- <sup>9</sup> Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.; FLAME Investigators. *Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD*. Supplement to: *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. [www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1516385/suppl\\_file/nejmoa1516385\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1516385/suppl_file/nejmoa1516385_appendix.pdf).