

# Evoluzione delle GOLD, cos'è cambiato nella stadiazione e indicazioni terapeutiche nella BPCO in fase stabile



**Francesco Paolo Lombardo**

Medico di Medicina Generale, Responsabile Settore Pneumologia, Macroarea Cronicità SIMG

Molto è cambiato, da quando venne pubblicato il primo report delle *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), probabilmente il più noto documento di consenso sulla bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), nel 2001.

Proviamo a ripercorrerne il cammino per quanto riguarda la stadiazione e le indicazioni terapeutiche della BPCO.

Per quanto riguarda la diagnosi il criterio è rimasto stabile, la diagnosi di BPCO è fondata sull'esame spirometrico, e si può parlare di BPCO, quando il rapporto volume espiratorio massimo nel 1° secondo/capacità vitale forzata (FEV1/CVF) post broncodilatatore è < 70%. Il rapporto fisso FEV1/CVF ha ricevuto e riceve tutt'ora molte critiche in quanto tende a sovrastimare l'ostruzione nei pazienti di età più avanzata (> 50 anni) e tende a sottostimarla nei pazienti di età più giovane (< 50 anni). Le GOLD nel documento 2018 hanno in parte recepito questa critica, affermando che "la dimostrazione della presenza o dell'assenza di ostruzione del flusso aereo basata sulla singola misurazione o sul dato VEMS/CVF post broncodilatatore deve essere riconfermata dalla ripetizione di una spirometria in un secondo momento se il valore è fra 0,6 e 0,8, dal momento che in alcuni casi il dato può variare come risultato di una variazione biologica quando misurato dopo un lungo intervallo". (GOLD Workshop report 2018 cap. 2 pagina 13).

Per quanto riguarda invece la stadiazione di gravità e le indicazioni terapeutiche molto è cambiato, in particolare modo a partire dall'edizione 2011.

Proverò ad analizzare quindi come questi aspetti siano cambiati nel corso degli anni. Un primo periodo è quello che possiamo considerare dall'esordio al 2006.

La stadiazione di gravità del paziente BPCO è basata sulla gravità dell'ostruzione e vengono distinti (Fig. 1):

- uno stadio 0-A rischio, che comprende i pazienti sintomatici (tosse ed espettorato) e con fattori di rischio per BPCO (fumo, inquinamento domestico, agenti occupazionali) ma che alla spirometria non presentano ostruzione, e gli stadi I (lieve), II (moderata) III (grave), sulla base del grado di ostruzione;
- lo stadio I (BPCO lieve) comprendeva i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 ≥ 80% del predetto, con o senza sintomi cronici.
- lo stadio II (BPCO moderata) compren-

deva i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 compreso fra ≥ 30% e < 80 del predetto con o senza sintomi cronici. Lo stadio II veniva però suddiviso in stadio IIA (pazienti con FEV1 compreso fra ≥ 50 e < 80%) (con o senza sintomi cronici) e stadio IIB (pazienti con FEV1 compreso fra ≥ 30 e < 50% del predetto) (con o senza sintomi cronici);

- lo stadio III (grave) comprendeva invece i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 < 30% del predetto o pazienti con FEV1 < 50% del predetto, che però presentavano insufficienza respiratoria o segni clinici di scompenso cardiaco destro.

Nelle indicazioni terapeutiche in tutti gli stadi si ritenevano basilari la riduzione dei fattori di rischio, l'educazione del paziente mirata soprattutto alla disassuefazione al

**FIGURA 1.**

*Classificazione di gravità della BPCO - GOLD 2001.*

STADIO	CARATTERISTICHE
0: A RISCHIO	Spirometria normale, sintomi cronici
I LIEVE	VEMS/CV < 70%; VEMS ≥ 80% del predetto con o senza sintomi cronici
II: MODERATA	VEMS/CV < 70%; 30% ≤ VEMS < 80% del predetto con o senza sintomi cronici
II A:	50% ≤ VEMS < 80% del predetto
II B:	30% ≤ VEMS < 50% del predetto con o senza sintomi cronici
III: GRAVE	VEMS/CV < 70%; VEMS < 30% del predetto o VEMS < 50% del predetto in presenza di insufficienza respiratoria o di segni clinici di scompenso cardiaco destro

**TABELLA I.**

Terapia farmacologica BPCO in fase stabile - GOLD 2001.

Stadio BPCO	Terapia farmacologica
0 a rischio	Nessun trattamento farmacologico
I lieve	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno
II A moderata	Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di ripetute riacutizzazioni) broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Riabilitazione
II B moderata	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di ripetute riacutizzazioni) broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Riabilitazione
III grave	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di sintomi e di risposta spirometrica o ripetute riacutizzazioni) trattamento complicanze, riabilitazione, ossigenoterapia a lungo termine (in presenza di insufficienza respiratoria, considerare un trattamento chirurgico)

fumo e le vaccinazioni antinfluenzali e anti pneumococcica. Le indicazioni al trattamento farmacologico e non farmacologico della BPCO in fase stabile GOLD 2001) sono riassunte nella Tabella I. Già nell'edizione 2005 (italiana) delle

**FIGURA 2.**

Classificazione spirometrica di gravità della BPCO - GOLD 2005.



GOLD la stadiazione spirometrica di gravità abbandona lo stadio IIA e IIB per diventare quella indicata nella Figura 2 con BPCO lieve, moderata, grave e molto grave, viene mantenuto ancora lo stadio 0 a rischio e nel 2006 viene richiamata l'attenzione sulla necessità che la spirometria debba essere fatta con test di broncodilatazione.

Le indicazioni terapeutiche farmacologiche della BPCO in fase stabile si sono mantenute praticamente immutate fino all'edizione 2006 delle GOLD tranne alcune precisazioni (soprattutto sulle riacutizzazioni) che sono evidenziate nella Tabella II e viene specificato l'utilizzo in terapia dei broncodilatatori a lunga durata d'azione a partire dallo stadio di ostruzione moderata.

Dal 2007 al 2010 in sostanza le GOLD non considerano più nella stadiazione di gravità lo stadio zero a rischio mentre le indicazioni terapeutiche per la fase stabile non subiscono variazioni (Fig. 3).

Nell'edizione dicembre 2011 delle GOLD si assiste a una "rivoluzione" nella stadiazione di gravità del paziente BPCO, si abbandona la stadiazione basata esclusivamente sulla gravità dell'ostruzione spirometrica per arrivare a una nuova stadiazione di gravità definita "combinata" in 4 quadranti detti A, B, C, D, in cui alla stadiazione di gravità spirometrica vengono affiancati altri elementi di valutazione, segnatamente il livello dei sintomi, misurati con dei questionari (Modified British Medical Research Council Questionnaire (mMRC) sulla dispnea e il CAT BPCO, Tab. III, Fig. 4), e il tipo e numero di riacutizzazioni. La stadiazione di gravità spirometrica inoltre abbandona nello stadio GOLD 4 di ostruzione molto grave la possibilità di includere anche i pazienti con FEV1 < 50% con insufficienza respiratoria e scompenso cardiaco destro, definendo come paziente in stadio molto grave solo chi ha un FEV1 < 30% (Figg. 5, 6).

Già nelle edizioni precedenti, le GOLD (edizione italiana) avevano ricordato altri sistemi di stadiazione della BPCO, ad esempio il Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity (BODE), che accanto al FEV1 considerava anche il Body Mass Index (BMI), la capacità d'esercizio, misurata col test del cammino dei 6 minuti, e il grado di dispnea, misurata col questionario mMRC, ma non avevano modificato la

**TABELLA II.**

Terapia della BPCO in fase stabile - GOLD 2006.

Stadio BPCO	Terapia farmacologica
0 a rischio	Nessun trattamento farmacologico
Il lieve FEV1 > 80%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno
Il moderata FEV1 ≥ 50% < 80%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni
Il grave FEV1 ≥ 30 < 50%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni, (> 3 negli ultimi 3 anni). Riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni.
IV molto grave FEV1 < 30% (o ≤ 50% con insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco destro)	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, Corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni, (> 3 negli ultimi 3 anni). Trattamento complicanze, riabilitazione, OLT (in presenza di insufficienza respiratoria). Considerare NPPV (in caso di grave ipercapnia), considerare un trattamento chirurgico

stadiazione di gravità dell'ostruzione, che era rimasta basata sul FEV1.

Nella valutazione combinata di gravità presente nelle GOLD dal 2011 e fino all'edizione 2015:

Lo stadio A comprendeva quei pazienti con grado d'ostruzione 1 e 2 (FEV1 ≥ 50%), con basso livello dei sintomi (indicato da un punteggio del CAT < 10, mMRC 0 o 1 e meno 2 di riacutizzazioni nell'ultimo anno (zero o una riacutizzazione che però non abbia comportato il ricovero ospedaliero).

Lo stadio B comprendeva i pazienti BPCO con grado di ostruzione spirometrica 1 e 2 (FEV1 ≥ 50%), con 0 o 1 riacutizzazione non seguita da ricovero ospedaliero nell'ultimo anno, ma con un alto livello di sintomi (punteggio CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2).

I pazienti in stadio C erano quelli con grado di ostruzione spirometrica 3 e 4 (FEV1 < 50%), con almeno 2 riacutizzazioni all'anno (o anche una sola riacutizzazione che avesse comportato il ricovero ospedaliero), ma con punteggio del CAT < 10 e mMRC 0 o 1 (basso livello di sintomi).

Infine i pazienti BPCO in stadio D erano quelli con frequenti riacutizzazioni (> di 2 riacutizzazioni/anno o anche una che avesse comportato il ricovero ospedaliero), grado di ostruzione spirometrica 3 e 4 (FEV1 < 50%) e alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10).

Questo nuovo sistema di stadiazione ricevette molte critiche, ma aveva, a parere di chi scrive, un importante dato positivo, evidenziava cioè che il solo FEV1, pur essendo un importante predittore di mortalità per tutte le cause, da

**FIGURA 3.**

Classificazione spirometrica di gravità della BPCO.

Classificazione spirometrica(*) di gravità della BPCO	
Progetto Mondiale BPCO 2010	
STADIO	CARATTERISTICHE
I LIEVE	VEVS/CVF < 0.7; VEVS ≥ 80% del teorico
II MODERATA	VEVS/CVF < 0.7; 50% ≤ VEVS < 80%
III GRAVE	VEVS/CVF < 0.7; 30% ≤ VEVS < 50%
IV MOLTO GRAVE	VEVS/CVF < 0.7; VEVS < 30% del teorico o VEVS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)

(\*) Basata sulla spirometria post-broncodilatatore

**TABELLA III.**

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO 2011: questionario modificato MRC (mMRC).

Rispondere a una sola domanda	
mMRC livello 0: mi manca il respiro solo sotto sforzo fisico intenso	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 1: mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 2: a causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 3: sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 4: la mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi	<input type="checkbox"/>



**FIGURA 4.**  
Il questionario COPD Assessment Test (CAT).

Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	PUNTEGGIO
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
			<b>PUNTEGGIO TOTALE</b> 0-40

L'interpretazione:	
Punteggio CAT	Impatto della BPCO sulla vita del paziente
> 30	Molto alto
> 20	Alto
10-20	Medio
< 10	Basso

**Breve, semplice, standardizzato e validato**

solo non è probabilmente sufficiente a caratterizzare al meglio i pazienti BPCO.

Nella Tabella IV vediamo come per gli stadi A, B, C, D la terapia non farmacologica rimanga sostanzialmente uguale e come invece cambiano invece le indicazioni alla terapia farmacologica nella fase stabile, che ora vedono una terapia di prima scelta, una di seconda scelta e delle scelte alternative. Come si può vedere per ogni stadio c'è una terapia di prima scelta, in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, una terapia di seconda scelta e successivamente delle scelte alternative.

Nel novembre 2016, la nuova "rivoluzione" delle GOLD, infatti pur ribadendo la necessità della spirometria con test di broncodilatazione per la diagnosi di BPCO, e consigliando un approfondimento diagnostico, quando il livello dell'ostruzione non correla con il livello dei sintomi, il grado di ostruzione spirometrico non viene più considerata nella stadiazione di gravità A, B, C, D, che viene ora basata solo su due fattori: livello dei sintomi e riacutizzazioni della BPCO (Fig. 7).

I pazienti BPCO in stadio A, sono quei pazienti con basso livello di sintomi (mMRC0-1, CAT < 10) e con nessuna riacutizzazione di BPCO o 1 non seguita da ricovero ospedaliero, nell'anno precedente. Lo stadio B invece comprende quei pazienti con alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2, CAT > 10).

In stadio C troviamo i pazienti con basso livello di sintomi (mMRC0-1, CAT < 10) e con almeno 2 riacutizzazioni/anno o anche 1 seguita da ricovero ospedaliero.

In stadio D infine i pazienti BPCO con alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2, CAT > 10) e frequenti riacutizzatori (≥ 2 riacutizzazioni/anno o 1 seguita da ricovero ospedaliero).

L'opinione di chi scrive è che questo nuovo criterio di stadiazione di gravità delle GOLD, che esclude il livello di ostruzione spirometrica dalla stadiazione di gravità, presenta alcune criticità: la stadiazione di gravità sembra così basata su criteri soggettivi, da parte del paziente (questionari), o da parte del medico, per quanto riguarda le riacutizzazioni (è noto infatti che a tutt'oggi non c'è un marker (biomarker) certo di riacutizzazione, definita ancora nelle GOLD come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiun-

**FIGURA 5.**  
Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento o prevenzione della BPCO 2011: classificazione di gravità spirometrica della BPCO.



**Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO 2011:**  
**Classificazione di gravità spirometrica della BPCO**

---

**In pazienti con VEMS/CVF < 0.70 dopo broncodilatatore**

<b>GOLD 1: Lieve</b>	<b>VEMS ≥ 80% del teorico</b>
<b>GOLD 2: Moderata</b>	<b>50% ≤ VEMS &lt; 80% del teorico</b>
<b>GOLD 3: Grave</b>	<b>30% ≤ VEMS &lt; 50% del teorico</b>
<b>GOLD 4: Molto Grave</b>	<b>VEMS &lt; 30% del teorico</b>

\*Classificazione basata sul valore di VEMS misurato dopo broncodilatatore

## FIGURA 6.

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento o prevenzione della BPCO: valutazione combinata di gravità della BPCO.



tiva. E infine un *cut off* del CAT = 10 (su punteggio massimo di 40...) può caratterizzare un alto livello di sintomi?

Anche le indicazioni alla terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, cambiano in modo sostanziale, con le GOLD 2017 (Fig. 8).

Lo stadio A prevede l'utilizzo di un broncodilatatore (confermato come farmaco cardine della terapia per la BPCO), che può essere a breve o lunga durata d'azione, in base all'efficacia sui sintomi la terapia può esse-

re confermata, sospesa o si può provare una tipologia diversa di farmaco.

Lo stadio B prevede dall'inizio l'utilizzo di un broncodilatatore a lunga durata d'azione, raccomandato rispetto agli *short acting*, senza preferenza inizialmente per un *long acting beta-adrenoceptor agonists-β* (LABA) o un *long acting muscarinic agonists* (LAMA), ma valutati nel singolo paziente, in base al miglioramento dei sintomi. Se persiste dispnea con la monoterapia, viene posta la raccomandazione all'utilizzo di

due broncodilatatori (LAMA + LABA), nei pazienti con dispnea grave viene consigliata la valutazione di una terapia iniziale con l'associazione LABA + LAMA, in mancanza di miglioramento dei sintomi si può valutare il ritorno a un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione.

Lo stadio C prevede l'utilizzo in fase iniziale di un LAMA (ritenuto superiore ai LABA nel prevenire le riacutizzazioni), seguito dall'associazione LABA + LAMA, se vi è persistenza delle riacutizzazioni, considerando comunque la possibilità di utilizzo dell'associazione LABA/steroidi per via inalatoria (ICS), valutando il rischio segnalato di polmoniti, con l'utilizzo degli ICS inalatori.

Lo stadio D, infine, prevede una terapia iniziale con un LAMA o con l'associazione LABA/LAMA. In caso di persistenti riacutizzazioni, si può considerare un incremento di terapia passando alla triplice terapia con ICS/LABA/LAMA, ma viene anche proposta la terapia con ICS/LABA (specie se vi è ipereosinofilia e in caso di sintomi o riacutizzazioni persistenti anche qui il passaggio alla triplice terapia con ICS/LABA/LAMA). Se nonostante la triplice terapia con ICS/LABA/LAMA vi fossero ulteriori riacutizzazioni le GOLD indicano il ricorso all'utilizzo di roflumilast, nei pazienti con FEV1 < 50%, soprattutto in quei pazienti che hanno avuto una riacutizzazione di BPCO con ricovero

## TABELLA IV.

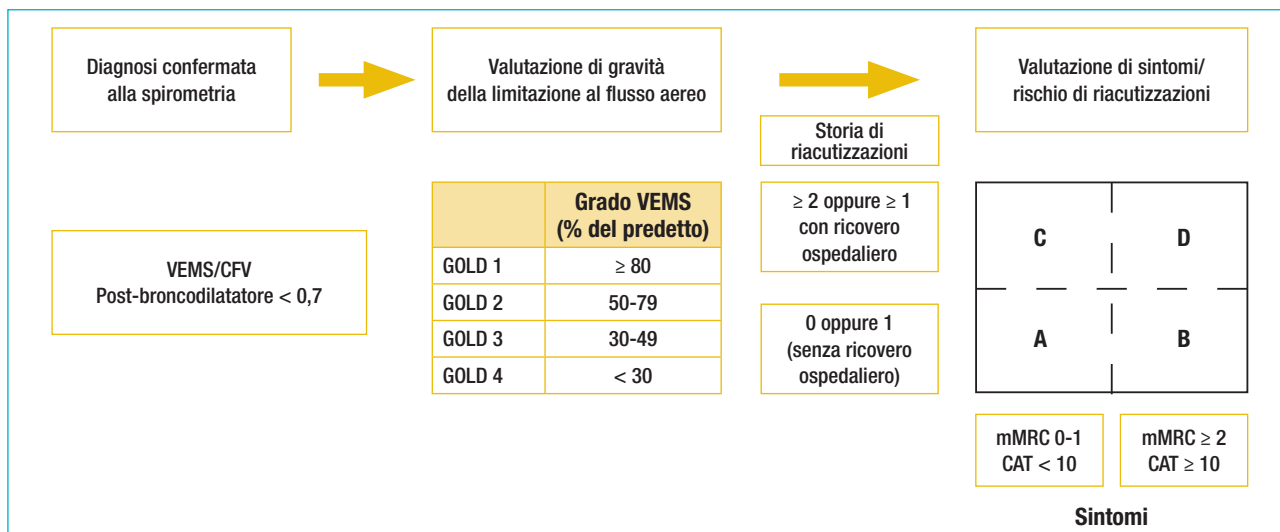
Trattamento della BPCO stabile: trattamento non farmacologico.

Paziente (gruppo)	Essenziale	Raccomandato	Secondo le linee guida locali
A	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica
B, C, D	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico) Riabilitazione respiratoria	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica

Trattamento farmacologico (i farmaci sono menzionati in ordine alfabetico e quindi non necessariamente in ordine di preferenza)

Paziente	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
A	SAMA prn o SABA pnr	LAMA o LABA o SABA e SAMA	Teofillina
B	LAMA o LABA	LAMA e LABA	SABA e/o SAMA Teofillina
C	ICS + LABA o LAMA	LAMA e LABA o LAMA e inibitori PDE4 o LABA e inibitori PDE4	SABA e/o SAMA Teofillina
D	ICS + LABA e/o LAMA	ICS + LABA e LAMA o ICS + LABA e inibitori PDE4 o LAMA + LABA o LAMA + inibitori PDE4	Carbocisteina SABA e/o SAMA Teofillina N-acetilcisteina

**FIGURA 7.**  
Lo strumento di valutazione ABCD modificato.



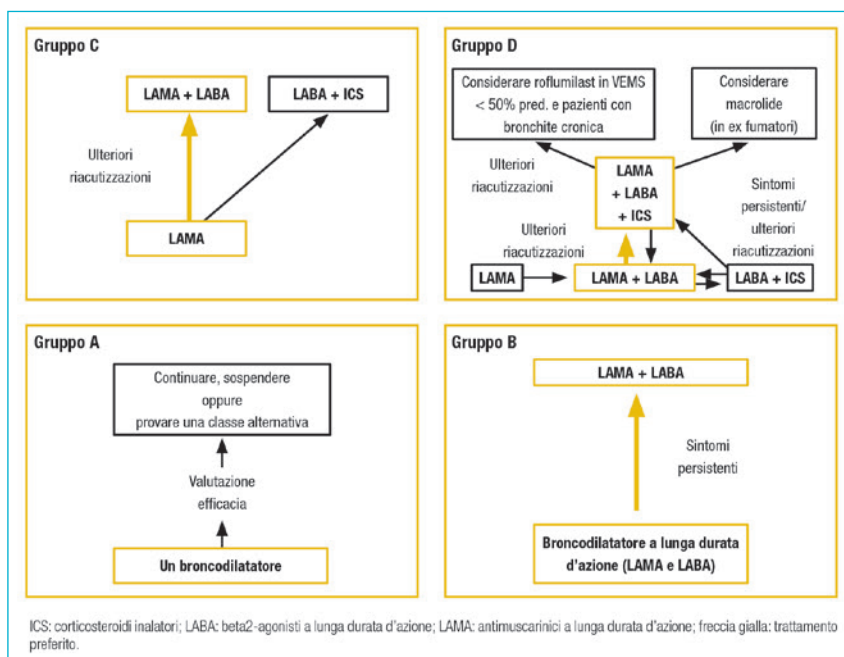
ospedaliero nell'ultimo anno o considerare l'utilizzo di un macrolide, segnatamente l'azitromicina, per periodi prolungati (ma tale utilizzo, oltre al rischio di sviluppo di germi resistenti e a effetti negativi sull'udito segnalati dalle GOLD, per la normativa italiana sarebbe *off label*). Infine in caso di mancata efficacia della triplice terapia ICS/LABA/LAMA, viene suggerita sospensione dello steroide inalatorio. Viene, ovviamente

sempre raccomandata la terapia non farmacologica, e a partire dallo stadio B, l'attenta valutazione delle comorbidità, e il loro trattamento, poiché possono peggiorare i sintomi e la prognosi del paziente BPCO. Dalla prima edizione, le GOLD prevedevano ogni 5 anni, la revisione integrale del documento, mentre negli anni intermedi, erano riportati degli aggiornamenti "minori", basati sulle evidenze scientifiche, più recenti.

A distanza di appena due anni dall'ultima revisione "sostanziale", il 14 novembre 2018, viene pubblicato l'aggiornamento 2019 delle GOLD, che almeno in tema di terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, importanti modifiche rispetto alle edizioni 2017/2018. Nessuna sostanziale modifica per quanto riguarda la stadiazione di gravità A, B, C, D rispetto alle edizioni 2017-2018 (Fig. 7). Le indicazioni alla terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, invece presentano novità di rilievo.

La maggiore innovazione consiste nel distinguere una terapia farmacologica iniziale della BPCO, e porre successivamente delle eventuali modifiche alla stessa, dopo attento monitoraggio dei sintomi (segnatamente la dispnea) e delle riacutizzazioni. Analizziamo nel dettaglio cosa è cambiato rispetto alla precedente edizione delle GOLD.

**FIGURA 8.**  
Terapia della BPCO stabile.

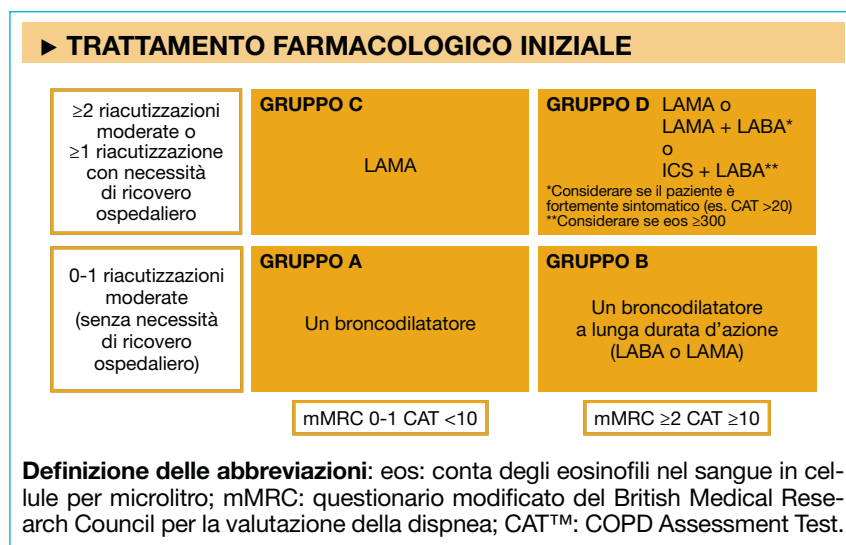


### Terapia farmacologica iniziale (Fig. 9)

Gruppo A: non cambiano le indicazioni alla terapia rispetto alla precedente edizione, si consiglia di iniziare il trattamento con un broncodilatatore (a breve o lunga durata d'azione) mantenendo la terapia in caso di buona efficacia del trattamento sui sintomi. Gruppo B: come nelle GOLD 2017 viene suggerita una terapia iniziale con un broncodilatatore (LABA o LAMA) ma non viene indicato il passaggio alla terapia con LABA/

## FIGURA 9

Trattamento farmacologico successivo - GOLD 2019.



LAMA, anche se comunque viene suggerito di considerare una terapia con LABA/LAMA nei pazienti con forte dispnea, nel pocket guide 2019.

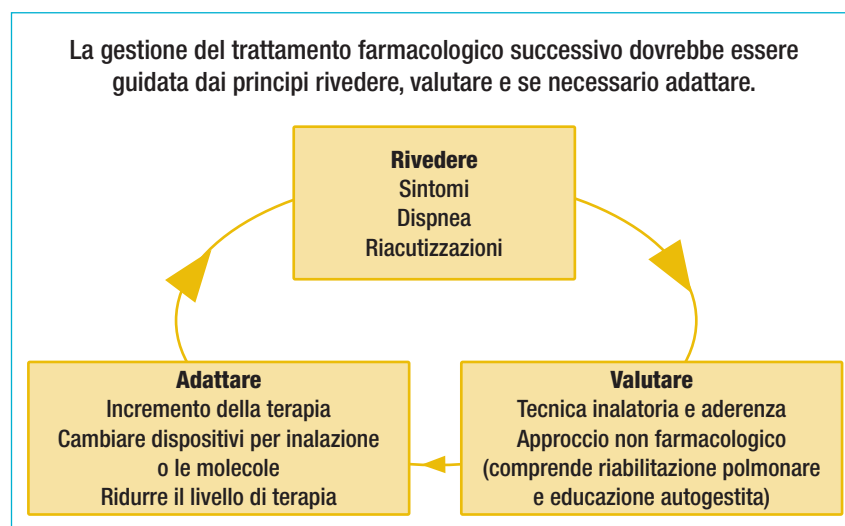
Gruppo C: a differenza della precedente edizione, viene posta l'indicazione (i pazienti in gruppo C sono quei pazienti con basso livello di sintomi, ma con frequenti riacutizzazioni) alla prescrizione di un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione, dando la preferenza ai LAMA rispetto ai LABA, per la superiorità dimostrata rispetto ai LABA nel prevenire le riacutizzazioni. Ma a differenza dell'edizione precedente, non viene suggerito il passaggio all'associazione LABA + LAMA o ICS + /LABA per alcuni pazienti prevista nelle GOLD 2017, almeno nella terapia iniziale, rinviando l'utilizzo delle associazioni LABA + LAMA e LABA/ICS dopo follow-up dei sintomi e delle riacutizzazioni (ma vedi quanto suggerito per i pazienti del Gruppo B con forte dispnea sull'indicazione alla valutazione della terapia con LABA/LAMA).

Gruppo D: anche per i pazienti appartenenti a questo gruppo (alto livello di sintomi, a rischio di frequenti riacutizzazioni) in genere si dovrebbe iniziare la terapia con un LAMA, ritenuto efficace sia sui sintomi che nella prevenzione delle riacutizzazioni. A differenza dell'edizione precedente, nei pazienti con alto livello di sintomi, soprattutto dispnea e/o limitazione nell'attività fisica (caratterizzati da un punteggio del CAT > 20) si suggerisce

di iniziare il trattamento direttamente con l'associazione LABA + LAMA, per la dimostrata superiorità rispetto ai singoli componenti. Il trattamento iniziale con ICS + LABA, dopo un'attenta valutazione dei benefici clinici versus il rischio di polmoniti, può essere considerato nei pazienti con un numero di eosinofili circolanti > 300/μl o, viene raccomandata nei pazienti con una storia pregressa di asma. Nello schema della terapia iniziale non vengono quindi riportati l'utilizzo della triplice terapia ICS + LABA + LAMA, del roflumilast e del macrolide, ma a ben

## FIGURA 10

Trattamento farmacologico successivo - GOLD 2019.



considerare, nello schema 2017, l'utilizzo di questi farmaci erano consigliati in caso di sintomi persistenti o ulteriori riacutizzazioni, quindi veniva suggerito sulla base di un monitoraggio dei pazienti.

Nelle GOLD 2019, questo ultimo aspetto viene focalizzato in maniera netta col suggerimento, dopo la terapia iniziale su descritta, di una rivalutazione dei sintomi e di eventuali riacutizzazioni, secondo quanto indicato nella Figura 10.

### Trattamento farmacologico successivo (follow-up pharmacological treatment)

Dopo la terapia iniziale, si suggerisce di rivedere (*review*) attentamente l'andamento dei sintomi (dispnea) e delle riacutizzazioni, valutare (*assess*) se il mancato miglioramento possa dipendere da una scarsa aderenza terapeutica o da errori nella tecnica di inalazione del *device*, valutando anche il ricorso alle terapie non farmacologiche (riabilitazione, ma anche gli aspetti educativi volti alla corretta autogestione della BPCO da parte del paziente).

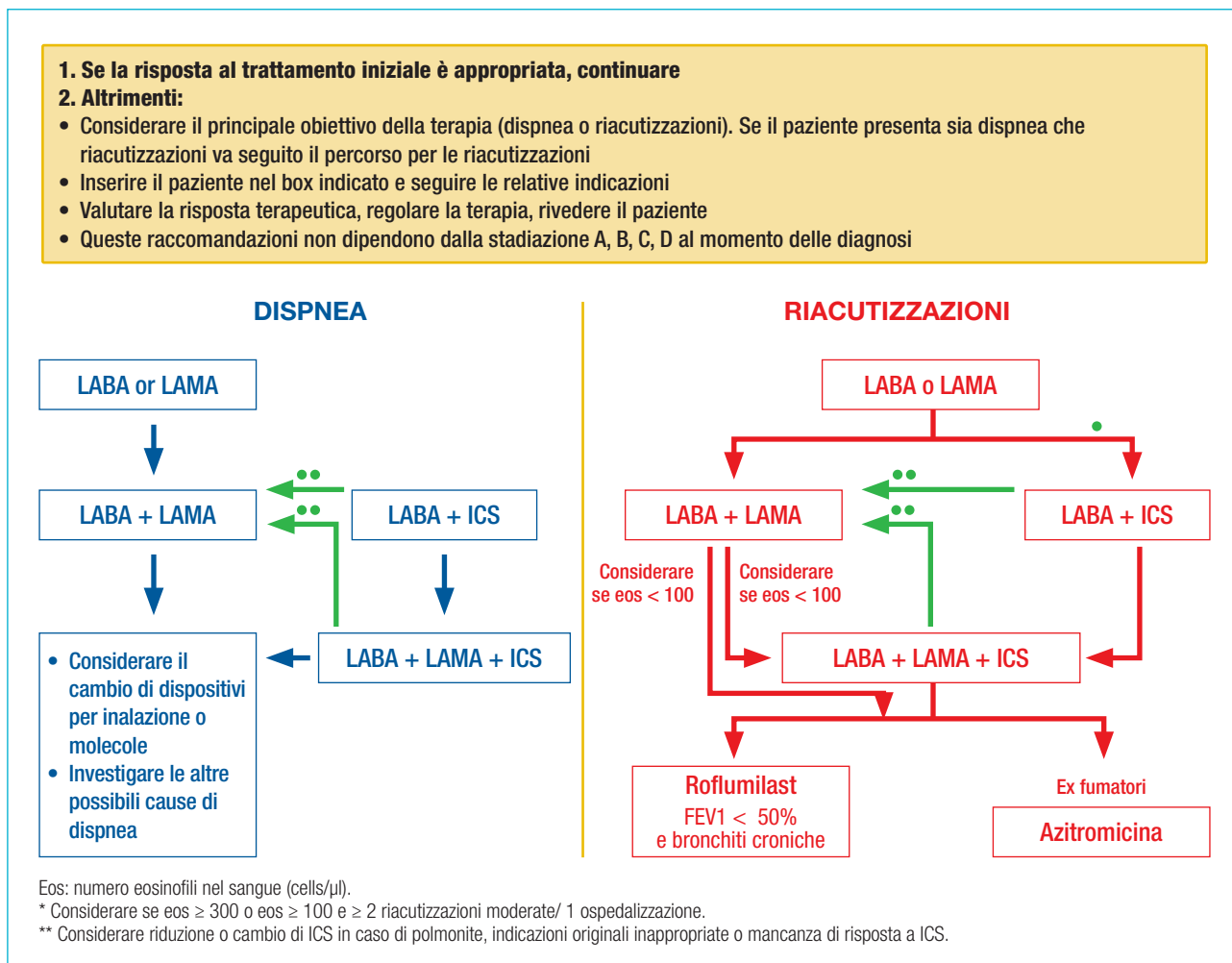
Dopo aver fatto questo, adattare (*adjust*) la terapia secondo tre indicazioni: incremento della terapia (*escalate*), cambiare (*switch*) le classi di farmaci o le molecole, ma anche ridurre (*de escalate*) il livello di terapia (Fig. 11).

Le successive indicazioni terapeutiche



FIGURA 11.

Trattamento farmacologico successivo.



quindi derivano da un attento monitoraggio dei pazienti affetti da BPCO.

La prima affermazione è assolutamente condivisibile: se il trattamento iniziale è appropriato e produce i benefici attesi, la terapia va confermata.

Quando il livello di terapia prescritta non produce i benefici attesi, le indicazioni delle GOLD sono le seguenti.

Questi i concetti generali:

- vengono descritti due possibili percorsi terapeutici (Fig. 6) relativamente al persistere della dispnea o delle riacutizzazioni, da seguire nel singolo paziente.

Quindi:

- considerare il principale obiettivo della terapia (dispnea o riacutizzazioni);
- se il paziente presenta dispnea in assenza di frequenti riacutizzazioni vanno seguite le indicazioni riportate

nel box sulla dispnea. Se il paziente presenta sia dispnea che riacutizzazioni, va seguito il percorso terapeutico indicato per le riacutizzazioni;

- inserire il paziente nel box indicato per la dispnea o per la riacutizzazione e seguire le relative indicazioni (secondo le caratteristiche del paziente) ricordando che per i pazienti che presentano dispnea e riacutizzazioni va seguito il percorso terapeutico indicato per le riacutizzazioni, secondo quanto detto in precedenza;
- infine viene suggerito di valutare la risposta terapeutica, regolare ulteriormente la terapia, e rivedere il paziente;
- le raccomandazioni indicate nel follow-up non dipendono dalla stadiazione A, B, C, D al momento delle diagnosi.

Questo aspetto, credo nuovo nelle GOLD, va

incontro al concetto di medicina orientata sul paziente e non sulla patologia, come affermato nel recente Piano Nazionale Della Cronicità, pubblicato lo scorso anno in Italia. Analizziamo quindi i percorsi terapeutici indicati dalle GOLD 2019.

In caso di paziente BPCO con persistente dispnea e/o limitazioni all'attività fisica in trattamento con LABA o LAMA (terapia iniziale), in assenza di persistenti riacutizzazioni (< 2 nell'ultimo anno o anche una purché questa non abbia richiesto il ricovero ospedaliero):

- il primo intervento raccomandato è il passaggio alla terapia con l'associazione LABA + LAMA. Nel caso che vi sia un miglioramento dei sintomi, va mantenuta la terapia di associazione. Se l'incremento di terapia con un secondo broncodilatatore non migliora



i sintomi, viene suggerito di tornare indietro alla monoterapia, ma anche di rivalutare la tecnica di utilizzo del device e riconsiderare lo switch del device inalatorio o del farmaco utilizzato in terapia. Infine anche di riconsiderare le altre possibili cause di dispnea (pazienti con comorbidità);

- nei pazienti che continuano a presentare dispnea e limitazioni all'attività fisica in terapia con i LABA + ICS viene suggerito il passaggio alla triplice terapia con ICS + LABA + LAMA;
- viene segnalata anche la possibilità di modifica della terapia nei pazienti che assumono ICS + LABA, passando a una terapia con LABA + LAMA quando l'utilizzo iniziale dell'ICS era inappropriato (utilizzo di ICS in pazienti sintomatici ma che non presentavano riacutizzazioni o pregressa storia di asma ad esempio) ma anche in caso di mancata risposta alla terapia con ICS o se gli effetti collaterali indicano la sospensione del trattamento;
- in tutti i casi viene ribadito di rivalutare sempre la tecnica inalatoria nell'utilizzo del device, l'aderenza terapeutica e di indagare possibili altre cause di dispnea, in mancanza di una risposta positiva alla terapia.

In caso di pazienti con persistenti riacutizzazioni ( $\geq 2$  anno o anche una sola riacutizzazione, ma che abbia richiesto il ricovero ospedaliero) (sia con basso livello di sintomi che con alto livello di sintomi) con la terapia farmacologica iniziale, il percorso terapeutico indicato dalle GOLD 2019 è il seguente:

- se la terapia iniziale è quella con un broncodilatatore (LABA o LAMA), in caso di persistenti riacutizzazioni è raccomandato l'incremento della terapia con il passaggio a una terapia con LABA + LAMA o LABA + ICS da preferire in caso di una storia pregressa di ASMA;

- nei pazienti con una riacutizzazione nell'anno precedente, la conta degli eosinofili nel sangue periferico ( $> 300/\mu\text{l}$ ) può indicare quei pazienti con maggiore probabilità di risposta al trattamento con ICS + LABA;
- per i pazienti con  $\geq 2$  riacutizzazioni/anno o anche 1 riacutizzazione severa con ricovero ospedaliero nell'anno precedente la terapia con ICS + LABA può essere considerata anche con un livello di eosinofili nel sangue circolante  $\geq 100/\mu\text{l}$ , dal momento che il trattamento con ICS + LABA sembra più efficace nei pazienti con riacutizzazioni frequenti e/o severe.

Infine i pazienti che sono già in terapia con LABA + LAMA e presentino ulteriori riacutizzazioni vengono indicate due alternative terapeutiche ancora una volta basata sulla conta degli eosinofili circolanti:

- per i pazienti con conta degli eosinofili circolanti  $\geq 100/\mu\text{l}$  viene indicato il passaggio a una terapia triplice con ICS/LABA/LAMA, sottolineando che l'efficacia della risposta terapeutica cresce con una conta di eosinofili più alta e nei pazienti con maggiore frequenza e gravità delle riacutizzazioni;
- nel caso in cui la conta degli eosinofili sia  $< 100/\mu\text{l}$  viene indicata l'aggiunta del roflumilast nei pazienti con FEV1  $< 50\%$  e bronchite cronica, specialmente in quei pazienti che nell'anno precedente sono andati incontro ad almeno un ricovero ospedaliero per riacutizzazione di BPCO o l'aggiunta di un macrolide, maggiormente l'azitromicina per cui esistono le maggiori evidenze in letteratura specialmente nei pazienti in atto non fumatori con ex fumatori, dopo aver attentamente valutato il rischio di sviluppo di germi resistenti.

Nel caso di pazienti in terapia triplice con

ICS/LABA/LAMA che presentino effetti avversi (soprattutto polmonite) o in cui la terapia triplice non si sia dimostrata efficace, viene posta l'indicazione alla sospensione dell'ICS. Ma nei pazienti con conta degli eosinofili  $\geq 300/\mu\text{l}$ , viene segnalato che la sospensione dell'ICS con grandi probabilità è seguita dalla ripresa delle riacutizzazioni. Vengono infine considerate le indicazioni al trattamento non farmacologico (educazione e autogestione, cessazione del fumo, attività fisica, vaccinazioni, supporto nutrizionale, ossigeno terapia, cure palliative e di fine vita e interventi di broncoscopia interventistica e chirurgici) che non mostrano differenze sostanziali rispetto alle indicazioni delle GOLD 2017.

Come si può osservare l'edizione 2019 delle GOLD sviluppa e chiarisce meglio concetti espressi solo in parte nelle GOLD 2017.

Chi scrive, in conclusione, pensa che l'aspetto migliore dell'ultima edizione delle GOLD è porre l'accento, che qualunque terapia venga prescritta dal medico, debba essere attentamente proposta e valutata sulle caratteristiche dei pazienti, ponendo l'accento sulla centralità dello stesso nella gestione di una patologia che necessiterebbe di iniziative volte prima alla prevenzione della BPCO e dei suoi fattori di rischio ben noti, che a curare poi una patologia cronica purtroppo sempre più in crescita e fonte di costi altissimi.

#### Conflitto di interessi

Il dottor Lombardo F.P., ai sensi dell'articolo 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18 e 19 dell'Accordo Stato Regione del 19 aprile 2012, dichiara che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: GSK, Guidotti, AstraZeneca.