

L'associazione LABA-LAMA nella gestione del paziente con BPCO - Il punto di vista della Medicina Generale

Flavio Aiello, Andrea Alunni, Mario Berardi, Federico Bordoni, Mauro Calzolari, Antonio Pompeo Coviello, Angelo Crescenti, Caterina D'Imperio, Francesco Freddo, Carmen Gallo, Fabio Lombardo, Francesco Paolo Lombardo, Antonio Metrucci, Claudio Paci, Letizia Rossi, Vincenzo Russo, Marco Scognamiglio, Marzio Uberti, Mariacarla Vio, Teresa Zedda

Area Respiratoria della Macroarea Cronicità SIMG Nazionale

La **bronco-pneumopatia cronica ostruttiva** (BPCO) è una malattia a elevata prevalenza in tutti i paesi del mondo. In Italia, le stime di prevalenza sono molto variabili; in letteratura, è possibile trovare stime di prevalenza pari a circa il 3% della popolazione, tratte da basi di dati della Medicina Generale ¹ o da registri delle prescrizioni di farmaci ^{2,3}, o superiori al 10% della popolazione, utilizzando dati tratti da survey su campioni di popolazione studiati mediante valutazione clinico-spirometrica ⁴. La BPCO è una patologia maggiormente presente nell'età avanzata, spesso legata ad abitudini e stili di vita non corretti come il fumo. Inoltre è una patologia sicuramente **sottodiagnosticata e sottostimata** ⁵. La BPCO è divenuta un problema di salute pubblica soprattutto per il moltiplicarsi degli effetti irreversibili dovuti a diagnosi tardive. Infatti, oltre alla marcata compromissione del sistema respiratorio, è spesso gravata da notevoli comorbidità, come quelle cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche e psico-cognitive. Queste situazioni hanno un peso enorme non solo sulla qualità della vita di quanti ne sono affetti e dei loro familiari, ma incidono pesantemente sulla spesa sanitaria nazionale.

La grande differenza fra le prevalenze stimate

e la frequenza dei pazienti posti in terapia per la BPCO, suggerisce la presenza di un elevato numero di pazienti non identificati. Il **medico di medicina generale** (MMG) ha quindi un doppio compito: individuare i pazienti probabilmente affetti dalla BPCO e rivalutare la correttezza della diagnosi nei casi in cui questa non sia supportata da un esame spirometrico, in accordo a tutte le più note linee guida per una diagnosi accurata di malattia.

I pazienti da sottoporre ad esame spirometrico sono quei pazienti esposti a fattori di rischio, in primo luogo l'abitudine tabagica, ma anche sottoposti ad altri fattori irritanti, ormai ben noti, inquinamento outdoor e indoor o nei luoghi di lavoro, e che presentano sintomi evocativi di possibile BPCO, tosse, espettorato, e soprattutto dispnea ingravescente. Utili strumenti possono essere dei semplici questionari presenti nelle linee guida, che possono anche essere autosomministrati ai pazienti con sospetta BPCO. È importante anche che quei pazienti con diagnosi già nota di BPCO confermata dall'esame spirometrico, vengano sottoposti ad una spirometria di controllo nel follow-up, almeno entro un anno dopo la prima diagnosi allo scopo principalmente di identificare quei soggetti in cui il declino della funzione polmonare è più rapido, in base alle

caratteristiche individuali dei pazienti, ai sintomi e alla risposta alla terapia. La tempistica delle successive indagini non solo della spirometria, che oggi viene suggerita dalla Nota 99, ogni due anni, andrebbe valutata caso per caso, sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti BPCO.

La **spirometria** è lo strumento che consente di porre una diagnosi certa di BPCO quando, se presente ostruzione alla spirometria basale, dopo la somministrazione di un bronco-dilatatore, il valore del rapporto FEV1/FVC si mantenga inferiore al 70%.

È noto che il rapporto fisso FEV1/CVF post BD, sottostima l'ostruzione nei pazienti di età più giovane (< 50 anni) e tende a sovrastimarla nei pazienti di età più avanzata (> 50 anni). È stato proposto di utilizzare come riferimento per l'ostruzione il LLN (*Lower limit of normal*, limite inferiore di normalità) il valore di FEV1/CVF riferito al 95° percentile del predetto, ossia della popolazione di riferimento, come del resto riportato anche nella recente Nota 99.

La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso,

Conflitto di interessi

Francesco Paolo Lombardo dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Guidotti o GSK.

How to cite this article: Aiello F, Alunni A, Berardi M, et al. L'associazione LABA-LAMA nella gestione del paziente con BPCO - Il punto di vista della Medicina Generale. Rivista SIMG 2022;29(3):9-10.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbidità, BMI.

Dal 1° settembre 2021, sulla base della **Nota 99**, per la prescrizione dei farmaci utilizzati nella terapia di mantenimento per via inalatoria nei pazienti affetti da BPCO, viene conferito al MMG l'incarico della tempestiva e accurata diagnosi dei soggetti affetti da BPCO e della prescrizione della terapia più efficace in quelli caratterizzati da lieve o moderato declino funzionale. La Nota 99 consente ai MMG di avviare la prescrizione di qualsiasi terapia inalatoria ad eccezione delle triplici terapie inalatorie in un unico device (SITT).

Da qui nasce l'opportunità per il medico di medicina generale dell'utilizzo nel paziente BPCO sintomatico di utilizzare la **doppia broncodilatazione**. Infatti precedentemente alla pubblicazione della Nota 99, che lo ha abolito, la prescrizione dei LABA/LAMA in unico device prevedeva il piano terapeutico rilasciato dallo specialista pneumologo, geriatra o internista. L'uso delle combinazioni LABA/LAMA a dose fissa in un singolo inalatore è supportato da un solido razionale farmacologico, una marcata sinergia d'azione documentata sulle vie aeree umane in vitro e un'efficacia clinica emersa dagli studi randomizzati controllati e da quelli osservazionali nel mondo reale. Tutte le combinazioni LABA/LAMA a dose fissa sono più efficaci dei LAMA o dei LABA da soli in termini di miglioramento della funzione polmonare, della dispnea e della qualità della vita. Esse sono anche superiori ai loro monocomponenti nel migliorare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO e ridurre le riacutizzazioni.

Sulla scorta delle considerazioni sopra riportate e sulla base delle evidenze scientifiche, proponiamo quanto segue:

1. L'uso dei broncodilatatori è fondamentale per la gestione dei sintomi della BPCO e la combinazione di broncodilatatori di diverse classi farmacologiche può migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di effetti avversi dovuti all'incremento della dose di un singolo broncodilatatore⁵.
2. I LABA, attivando i recettori beta2, aumentano la cAMP, mentre i LAMA inibendo gli M3 ottengono una riduzione del Ca intracellulare, favorendo una maggiore broncodilatazione. L'azione su due vie diverse ottiene un sinergismo d'azione che massimizza la broncodilatazione⁷.
3. I benefici delle combinazioni LABA/LAMA rispetto alle terapie con i monocomponenti in termini di funzione polmonare, dispnea e qualità della vita si mantengono dopo 12 mesi di trattamento, anche se la differenza tra le combinazioni LABA/LAMA e i monocomponenti sembra essere maggiore a 3 mesi, con una successiva progressiva modesta riduzione a 6 e 12 mesi⁸.
4. Le combinazioni LABA/LAMA permettono il miglioramento della gravità dei sintomi in pazienti con BPCO, la diminuzione dell'iperinsufflazione e il miglioramento dell'eliminazione dell'espettorato con riduzione della produzione di muco.
5. L'uso della combinazione LABA/LAMA rispetto alla monoterapia con LAMA o LABA (LG ATS2020, NICE 2020), nel paziente con dispnea più grave può essere presa in considerazione già dopo la diagnosi⁹⁻¹¹.
6. Sia i LABA che i LAMA hanno un potenziale di impatto sull'attività cardiaca. Tuttavia, le combinazioni LABA/LAMA a dose fissa sono caratterizzate da un profilo di sicurezza cardiovascolare accettabile.
7. Il rapporto rischio/beneficio della duplice terapia LABA/LAMA si conferma positivo.
8. Ha un'importanza fondamentale la diagnosi precoce di BPCO, che vede il MMG in prima linea con un'adeguata medicina di opportunità o di iniziativa, mirata ad una strategia di case finding, ovvero di diagnosi precoce, perché fra le criticità principali nella gestione della BPCO oltre alla sottodiagnosi, vi è appunto la diagnosi ritardata della BPCO in fase spesso avanzata di malattia, e se presente dispnea e sintomi avanzati con iperinsufflazione, l'utilizzo della doppia broncodilatazione, al fine di una desufflazione polmonare, aumento del FEV1, della CVF e della CI (capacità inspiratoria), produce in ultima analisi il miglioramento della tolleranza all'esercizio e della qualità di vita dei nostri pazienti affetti da BPCO.
9. Sulla scorta di quanto già detto è utile ribadire che nei pazienti BPCO con dispnea o scarsa tolleranza all'esercizio fisico, che manifestano sintomi limitanti la vita quotidiana è preferibile l'ottimizzazione precoce dell'uso della duplice terapia¹².
10. L'utilizzo del device inalatorio più adatto al paziente e che incontro la sua preferenza, è ormai considerato di importanza

fondamentale nella terapia della BPCO, se possibile andrebbe limitato l'utilizzo di device inalatori diversi ed è noto, come in tutte le patologie croniche, che il minor numero di somministrazioni del farmaco possa migliorare l'aderenza terapeutica. Del resto ormai tutte le linee guida consigliano l'utilizzo dei broncodilatatori a lunga durata d'azione, e va valutata caso per caso, in funzione del paziente BPCO da trattare, la possibilità di utilizzo dei farmaci in monosomministrazione¹³.

Bibliografia

- 1 XIV Report Health Search SIMG.
- 2 Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011;105:386-391.
- 3 Calabria S, Ronconi G, Dondi L, et al. Open triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: Patterns of prescription, exacerbations and healthcare costs from a large Italian claims database. *Pulm Pharmacol Ther* 2020;61:101904.
- 4 Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. M. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;13:57-67.
- 5 Walters JA, Hansen EC, Walters EH, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study in primary care. *Respir Med* 2008;102:738-743.
- 6 Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-267.
- 7 Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:73-86.
- 8 Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017;26:160043.
- 9 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2022 Report. <https://goldcopd.org/>
- 10 National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management - 2019. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines>
- 11 Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191.
- 12 Maltais F, Bjerner L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
- 13 Bettoncelli G. L'importanza del device nella terapia inalatoria dell'asma e della BPCO. *Rivista SIMG* 2016;(6):46-49.