

INQUADRAMENTO E GESTIONE CLINICA DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO

A Gravità delle riacutizzazioni della BPCO. Dalla Rome Proposal delle GOLD alla Florence Proposal della SIMG

Severity of COPD exacerbations.
From Rome Proposal of GOLD to Florence Proposal of SIMG

Franco Lombardo, Marzio Uberti

SIMG macroarea cronicità

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Inquadramento e gestione clinica delle riacutizzazioni di BPCO
A - Gravità delle riacutizzazioni della BPCO.
Dalla Rome Proposal delle GOLD alla Florence Proposal della SIMG
B - Riacutizzazione di BPCO (R-BPCO) e uso di Gabapentinoidi
Rivista SIMG 2024;31 (02):8-14.

© Copyright by Società Italiana dei Medici 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>

Le riacutizzazioni della BPCO (R-BPCO) costituiscono un elemento centrale nella storia naturale della malattia. Lo studio Eclipse nel 2010,¹ dimostrò che esistevano dei pazienti affetti da BPCO, che oggi potremmo definire frequenti riacutizzatori, che vanno incontro a una ricorrenza di riacutizzazioni indipendentemente dallo stadio di gravità dell'ostruzione (nel 2010, la stadiazione di gravità della BPCO era ancora spirometrica). La letteratura scientifica ha da tempo dimostrato che le R-BPCO determinano un peggioramento della funzione polmonare che può non ritornare allo stato precedente e ciò è più frequente negli stadi meno avanzati, cioè quelli caratterizzati da ostruzione di grado lieve-moderato.

L'impatto sulla qualità di vita, in particolare quando le riacutizzazioni si ripetano con frequenza, è molto pesante, potendo addirittura portare all'insorgenza di insufficienza respiratoria e di conseguenza un aumento di mortalità.²⁻⁹ È importante quindi non solo trattare adeguatamente le riacutizzazioni, ma soprattutto prevenirne l'insorgenza.

La **Tabella 1** tratta dalle raccomandazioni GOLD 2024¹⁰ e mostra le diverse strategie farmacologiche e non che hanno dimostrato capacità di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni; tra queste, oltre ai farmaci, la disassuefazione al fumo, la riabilitazione, e le misure che riducono i contatti sociali, come l'uso delle mascherine.

L'obiettivo principale del presente articolo è di commentare la nuova stadiazione di gravità delle R-BPCO nelle Linee Guida GOLD e riportare il punto

di vista della Medicina Generale, in particolare della SIMG. Per molti anni la definizione di R-BPCO e la sua stadiazione di gravità è stata la parte delle GOLD meno convincente, e quella che ha subito le maggiori critiche, sia per quanto riguarda la definizione sia la stadiazione della loro gravità. La precedente definizione di R-BPCO (modificata nel 2022) era: "Peggioramento acuto dei sintomi respiratori (segnatamente tosse, espettorato e soprattutto dispnea) che comporta una terapia aggiuntiva". È evidente che questa definizione si basava molto su sintomi riferiti soggettivamente dal paziente e sulle decisioni che il medico assumeva (pensiamo ad esempio la scelta antibiotico sì/no) configurando quindi una definizione *ex post*, mancante anche di un riferimento temporale al peggioramento dei sintomi. Nella definizione non venivano evidenziate né l'etiologia della riacutizzazione né le alterazioni patologiche. Ma l'aspetto che forse induceva le maggiori critiche era la stadiazione di gravità delle riacutizzazioni in lieve, moderata e grave (su cui torneremo in seguito) che era basata a posteriori sull'utilizzo delle risorse sanitarie a disposizione nei diversi sistemi sanitari e strettamente legata alla soggettività del medico.

Proprio per dare una risposta a questi problemi, nel 2020, si sarebbe dovuto riunire a Roma un comitato scientifico per discutere e promuovere una migliore gestione delle R-BPCO. La pandemia, ovviamente rese impossibile l'organizzazione in presenza di questo evento, che fu però comunque effettuato in modalità telematica e che portò a quella che venne definita "Rome Proposal".

Tabella 1 - Interventi con capacità di ridurre l'insorgenza delle riacutizzazioni di BPCO. Modificata da¹⁰

Broncodilatatori	<ul style="list-style-type: none"> · LABA · LAMA · LABA+LAMA
Erogatori contenenti steroidi inalatori	<ul style="list-style-type: none"> · LABA+ICS · LABA+LAMA+ICS
Antinfiammatori non steroidei	<ul style="list-style-type: none"> · Roflumilast
Terapia anti-infezioni	<ul style="list-style-type: none"> · Vaccinazioni · Macrolidi in terapie prolungate (sfruttamento delle caratteristiche antinfiammatorie dei farmaci. In Italia per ora il loro utilizzo è <i>off-label</i>)
Mucoregolatori	<ul style="list-style-type: none"> · N-acetilcisteina · Carbocisteina · Erdosteina
Interventi vari	<ul style="list-style-type: none"> · Sospensione abitudine tabagica · Riabilitazione · Riduzione chirurgica volume polmonare · Vitamina D · Misure generali di prevenzione delle infezioni (<i>mascherine, frequente lavaggio delle mani, riduzione dei contatti sociali</i>)

In sintesi, le maggiori novità recepite sulle R-BPCO, all'inizio parzialmente in una prima edizione delle GOLD 2023 datata 14-11-2022 e successivamente in maniera completa con un aggiornamento appena 3 mesi dopo datato 17-2-2023, rispetto alle edizioni precedenti, erano le seguenti: *“Evento caratterizzato da aumento della dispnea e/o tosse ed espettorato che peggiorano nell'arco inferiore a 14 giorni, che può essere accompagnato da tachipnea e/o tachicardia, spesso associato ad aumento dell'infiammazione locale e sistemica causata da infezioni, inquinamento o altri insulti alle vie aeree.”*

È evidente che rispetto alla definizione precedente viene inserito un arco temporale (<14 giorni) in cui deve avvenire il peggioramento dei sintomi, e che il loro peggioramento veniva considerato come conseguenza, indipendentemente dalla etiologia, dell'aumento della flogosi locale e sistemica.

Le GOLD 2023 richiamano l'attenzione sul fatto che altre patologie possono simulare i sintomi di una R-BPCO e suggeriscono, come già nelle edizioni precedenti, un'attenta valutazione volta ad

escludere altre possibili cause di riacutizzazione (Tabella 2 e 3), indicando anche le possibili indagini diagnostiche.

A parere di chi scrive il nuovo percorso di diagnosi e gestione delle R-BPCO è pienamente condivisibile, mentre molto meno utilizzabile per il setting della Medicina Generale è la nuova stadiazione di gravità delle R-BPCO, pur essendo sicuramente un passo avanti rispetto alla situazione precedente. Fino all'edizione 2022 delle GOLD, le R-BPCO venivano classificate in:

- **Lievi:** se trattata solo con un β_2 short-Acting (SABA), associato o meno ad un anticolinergico short-acting (SAMA)
- **Moderate:** se trattate con SABA associato o meno ad un SAMA, unitamente ad antibiotici e/o corticosteroidi per via orale
- **Gravi:** se presentavano indicazioni al ricovero ospedaliero o comunque all'invio in Pronto Soccorso. Spesso le Riacutizzazioni gravi potevano essere associate ad insufficienza respiratoria acuta. Come precedentemente accennato, la vecchia classificazione di gravità, almeno per quanto riguarda le forme lievi e moderate, era basata sulle risorse sanitarie utilizzate (possibilmente diverse per diversi sistemi sanitari...), e mancavano di qualunque dato oggettivo. La parte più condivisibile, a parere di chi scrive, era quella riferita alle R-BPCO ritenute gravi.

L'edizione 2023 delle GOLD, recependo la “Rome Proposal”, ha profondamente modificato la stadiazione di gravità in lievi, moderate e gravi, sforzandosi di riferirle a criteri oggettivi, senza alcun riferimento alle terapie mediche. In **Figura 1** riportiamo la nuova classificazione delle R-BPCO.

Proviamo ad analizzare i nuovi criteri per classificare la gravità della R-BPCO.

- **Dispnea:** viene adesso misurata con la scala VAS, indicando come cut-off per lieve o moderata (e grave) un punteggio di 5
- **Frequenza respiratoria** (cut-off = 24)
- **Frequenza cardiaca** (cut-off = 95)
- **Saturimetria** (cut-off = 92% in AA o un peggioramento del 3% rispetto a quello precedente la R-BPCO se disponibile)
- **PCR** (cut-off = 10mg/L (se disponibile))

A partire dalle R-BPCO di grado moderato vengono inseriti, come

Tabella 2 - Diagnosi e Valutazione della R-BPCO. Modificata da¹⁰

DIAGNOSI
Rivalutare la diagnosi di BPCO e di altre patologie concomitanti di ambito respiratorio e non, prendendo in considerazione possibili cause alternative quali: polmonite, embolia polmonare, scompenso cardiaco
<p>Valutare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sintomi, gravità della dispnea (analizzata con una scala analogica), presenza di tosse • segni (tachipnea, tachicardia) volume e colore dell'escreato, e presenza di distress respiratorio (utilizzo dei muscoli respiratori accessori)
Valutare gravità con ulteriori indagini (pulsossimetria, emogasanalisi, PCR e altri esami di laboratorio)
Stabilire la causa dell'evento: batteri, virus, ambientale, altro

Tabella 3 - Patologie che possono entrare in diagnosi differenziale con R-BPCO e strumenti diagnostici utili alla diagnosi differenziale. Modificata da¹⁰

FATTORI DA CONSIDERARE IN PRESENZA DI SOSPETTO DI R-BPCO		
Frequenti	Polmonite	• Rx torace
	Embolia polmonare	• Presenza di fattori di rischio (fratture, emottisi, chirurgia recente, neoplasie) • D-dimero • AngioTC
	Scompenso cardiaco	• Rx torace • Pro-BNP • Ecocardiografia
Poco frequenti	Pneumotorace, versamento pleurico	• Rx torace • Ecografia toracica
	IMA o aritmie cardiache (FA/flutter)	• Elettrocardiografia • Troponina

elemento aggiuntivo ai precedenti e se disponibili, criteri emogasanalitici: pO₂, CO₂ e pH.

Le GOLD stesse riconoscono che nel setting delle cure primarie, è difficile poter disporre dei valori emogasanalitici e suggeriscono di accontentarsi della valutazione di almeno 3 dei parametri indicati per definire una R-BPCO lieve o moderata (dispnea, frequenza respiratoria e cardiaca, saturimetria e PCR (se disponibile)).

Quando allora un MMG a domicilio del paziente deve interpretare come grave una riacutizzazione di BPCO? Non certo secondo i nuovi parametri indicati dalla Rome Proposal e recepiti dalle GOLD. Questo è il punto di principale disaccordo con la nuova classificazione di gravità della R-BPCO degli autori di questo articolo, pur riconoscendo che è un passo avanti rispetto alla vecchia classificazione delle GOLD fino al 2022.

La pubblicazione della “Rome Proposal” ha del resto già determinato in letteratura¹⁰⁻¹⁵ dei commenti sulla nuova classificazione delle R-BPCO, che se da un lato ne riconoscono gli aspetti positivi, dall'altra pongono delle critiche o suggerimenti. Ecco i principali:

- Sarebbe utile fissare anche un limite minimo al tempo di peggioramento dei sintomi oltre ad un tempo massimo
- Nella valutazione della scala VAS della dispnea, bisognerebbe

valorizzare anche la variazione del punteggio rispetto al basale del paziente

- Manca un biomarker certo di R-BPCO
- Le soglie inserite sono ricavate per lo più da pazienti ricoverati

IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Le GOLD recependo la “Rome Proposal” sicuramente, fanno un passo avanti nella corretta valutazione di una R-BPCO, ma la proposta è troppo a misura “ospedaliera” e probabilmente non tiene conto che, anche nelle forme di severe di riacutizzazione di BPCO, la prima valutazione avviene, quasi sempre nel setting territoriale e la prima figura professionale ad essere consultata è spesso il MMG. La prima valutazione che si pone per il MMG, di fronte a una R-BPCO è la valutazione della gravità della stessa e di conseguenza se è possibile trattarla a domicilio o è necessario l'invio in ospedale. Fino all'edizione 2022 delle GOLD, la cosa più chiara per il MMG era proprio la valutazione delle condizioni che consigliavano l'invio in ospedale del paziente BPCO riacutizzato. Considerazioni che rimangono valide e sono ancora presenti nelle GOLD sono riportate in **Tabella 4**.

Allora quella che scherzosamente abbiamo pensato di definire

Tabella 4 - Indicazioni potenziali per il ricovero di un paziente con R-BPCO. Modificata da¹⁰

- ▶ Sintomi gravi quali peggioramento della dispnea a riposo, alta frequenza respiratoria, desaturazione arteriosa, confusione, sonnolenza
- ▶ Scompenso respiratorio acuto
- ▶ Comparsa di nuovi segni come cianosi o edema periferico
- ▶ Mancata risposta al trattamento instaurato
- ▶ Presenza di gravi comorbidità (scompenso cardiaco, aritmie di nuova insorgenza, ecc.)
- ▶ Mancanza di supporto a domicilio

“Florence Proposal”, sulla base della sede istituzionale della SIMG, parte da questa riflessione: perché non proporre una classificazione di gravità valida sul territorio e derivata da quanto deciso nella “Rome Proposal” dai maggiori esperti della materia e mantenere la classificazione delle GOLD 2023 -2024 per la valutazione di gravità ospedaliera?

Nella **Tabella 5** riportiamo quanto proponiamo con la “Florence Proposal” (derivato dalle GOLD). Chi scrive si rende conto che nella valutazione di alcuni parametri di gravità della riacutizzazione

bisognerebbe indicare le nuove eventuali soglie di FR, FC e SaO₂ da riportare nel grado lieve, moderato e grave, cosa che riteniamo non impossibile e sicuramente più alla portata della valutazione territoriale rispetto all’introduzione di valori ottenibili solo con l’emogasanalisi, ma nelle GOLD attuali le indicazioni al ricovero ospedaliero sono rimaste le stesse e non è possibile non riportarle nella loro interezza.

Nella gestione delle R-BPCO per il MMG è ovviamente importante l’appropriata terapia nel caso che il paziente venga curato al do-

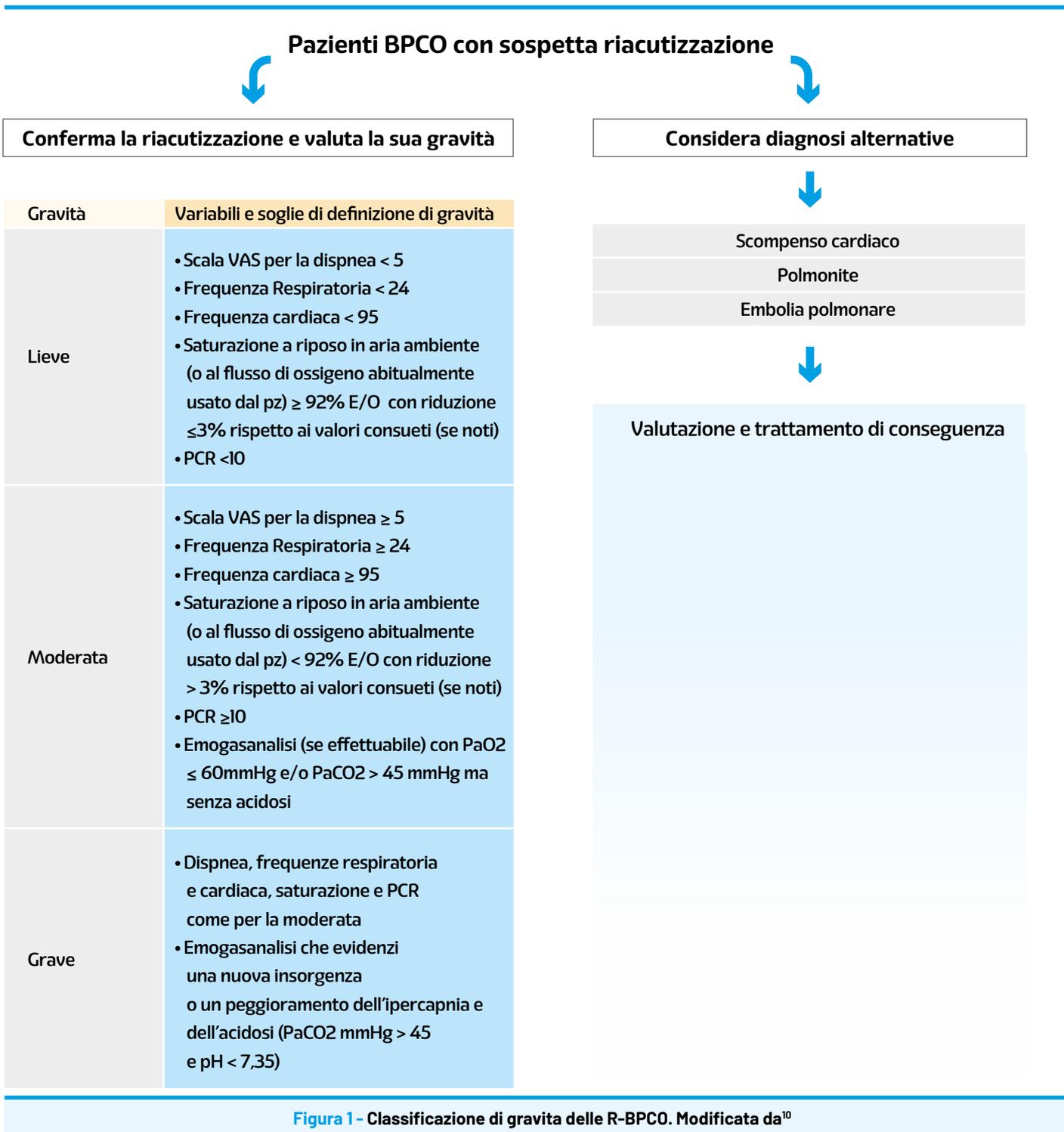


Figura 1 - Classificazione di gravità delle R-BPCO. Modificata da¹⁰

Tabella 5 - Classificazione operativa per il medico territoriale della gravità delle R-BPCO "Florence Proposal"

Lieve	Moderato	Grave
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dispnea VAS < 5 ▶ Frequenza respiratoria < 24 atti/minuto ▶ Frequenza cardiaca < 95 battiti/minuto ▶ aO₂ ≥ 92% in A.A. o peggioramento ≤ 3% dell'usuale se disponibile ▶ PCR < 10mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dispnea VAS ≥ 5 ▶ Frequenza Respiratoria ≥ 24 atti/minuto ▶ Frequenza cardiaca ≥ 95 battiti/minuto ▶ SaO₂ < 92 % in AA o peggioramento > 3% dell'usuale se disponibile ▶ PCR ≥ 10 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sintomi gravi o improvviso peggioramento della dispnea a riposo, elevata frequenza respiratoria, riduzione della SaO₂, stato confusionale, stato soporoso ▶ Insufficienza respiratoria acuta ▶ Esordio di nuovi segni (es. cianosi, edema periferico) ▶ Mancata risposta alla terapia iniziale prescritta per la riacutizzazione ▶ Presenza di importanti comorbidità (es. scompenso cardiaco, esordio di nuove aritmie, ecc...) ▶ Carente supporto domiciliare

micilio, il corretto follow up del paziente con riacutizzazione, ma soprattutto identificare quei pazienti a rischio di riacutizzazione onde poterle prevenirne.

Bibliografia

1. Vestbo, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31: 860-78
2. Watz H et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc. Analysis of the WISDOM trial. *Respir Res* 2018;19:251-57
3. Dransfield MT et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:320-30
4. Leidy NK et al. Performance of the exacerbations of chronic pulmonary disease tool. Patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:316-25.
5. Langsetmo L et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:396-401.
6. Xu W, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J* 2010;35:1022-30
7. Wilkinson TM et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303
8. Suissa S et al. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957-63.
9. Whittaker H et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 427-37.
10. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) edizione 2023 - 2024 (<https://goldcopd.org>)
11. Celli BR et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-58
12. Bhatt SP. Rome criteria for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: not built in a day. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1124-25
13. Althobiani MA, et al. Clinicians' and researchers' perspectives on a new chronic obstructive pulmonary disease exacerbation definition: Rome wasn't built in a day. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:1095-97
14. Ramakrishnan S et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: do all roads lead to Rome? *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1125-26
15. Celli BR, et al. Reply to Bhatt and to Ramakrishnan et al *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1126-27