

## Nuovi aggiornamenti sulla BPCO

*All'incontro annuale di LIBRA (Linee guida italiane su BPCO, Rinite allergica e Asma) si è posta l'attenzione sulle comorbidità della broncopneumopatia cronica ostruttiva, sulle incertezze diagnostiche e su alcuni specifici aspetti di terapia*

Si è svolto di recente presso l'Università degli Studi di Ferrara l'incontro annuale di LIBRA (Linee Guida Italiane su BPCO, Rinite e Asma) per l'aggiornamento delle linee guida ARIA/GINA/GOLD, che implementate dalla proficua collaborazione con l'European Respiratory Society (ERS) costituiscono una sorta di Bibbia della diagnosi e terapia delle malattie respiratorie.

Nonostante l'ampia diffusione delle indicazioni, le rilevazioni prescrittive sembrerebbero escludere che la maggioranza dei medici italiani, in particolare i medici di famiglia, applichino con sufficiente aderenza nella loro pratica clinica queste linee guida.

AIMEF (Associazione Italiana Medici di Famiglia), con la presenza costante di un suo esponente nelle singole sessioni di discussione, unitamente ad altre società scientifiche, collabora attivamente alla loro stesura, soprattutto nelle parti correlate alla medicina del territorio e alla medicina di famiglia, con l'obiettivo di renderle il più possibile aderenti alla pratica quotidiana.

È necessario che le linee guida abbiano una maggiore diffusione e vengano meglio conosciute, non tanto per prescrivere maggiormente farmaci, quanto per prescrivere meglio e prevenire la pressoché certa evoluzione negativa della rinite allergica, collegata spesso all'asma bronchiale, soprattutto nelle forme di più lunga durata e della bronchite cronica legata in modo indissolubile all'abitudine al fumo.

L'incontro ha proposto presentazioni di alto livello da parte di alcuni dei maggiori esperti internazionali in campo pneumologico, su argomenti in cui il dibattito scientifico tenta di portare delle evidenze da trasferire

poi nella pratica ambulatoriale. Nel report che segue l'attenzione è stata posta alle novità emerse per quanto riguarda soprattutto la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

### ■ BPCO

La BPCO è una patologia la cui incidenza è nota e i cui coinvolgimenti nell'organismo sono stati molto sottolineati. Non stupisce che all'incontro vi sia stata discussione sulla definizione nella parte relativa alla comorbidità.

Nelle linee guida GOLD 2007 viene evidenziato che la BPCO si associa frequentemente ad altre patologie croniche, definite:

1. comorbidità causali: malattie con fattori di rischio comuni;
2. comorbidità complicanti: effetti sistemici della BPCO;
3. comorbidità concorrenti: malattie croniche coesistenti senza relazione causale nota con la BPCO.

La definizione va però completata con l'asserzione che "la BPCO è spesso associata a comorbidità croniche che possono contribuire alle manifestazioni cliniche della componente polmonare", quindi è una sindrome respiratoria associata a segni e sintomi da parte di altri apparati dell'organismo, una componente polmonare in un "total body system".

È una chiarificazione di un eccesso di unificazione delle varie patologie coinvolte: non è un'unica patologia infiammatoria, ma il coinvolgimento in comorbidità di effetti patologici in diversi organi.

In pratica:

■ lo specialista che incontra lo scompenso cardiaco, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa in pazienti fumatori deve cercare eventua-

li coinvolgimenti polmonari;

■ lo pneumologo, seguendo l'evoluzione della malattia, deve individuare eventuali alterazioni extrapolmonari dovute all'effetto delle citochine da fumo di sigaretta;

■ il medico di famiglia, ovvero l'internista per eccellenza, nel paziente con BPCO sintomatico o paucisintomatico deve valutare attentamente la possibilità di comorbidità (scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica ecc). Sta alla sua sensibilità l'eventuale approfondimento, va consigliato perciò un aumento del livello di guardia.

### ■ Diagnostica

Sul problema diagnostico della BPCO, sempre al limite tra la componente fisiopatologica e quella sintomatologica, il dibattito è stato ampio.

È stato discusso uno studio di Rutten e coll (*BMJ* 2005; 331: 7529), condotto su una casistica di 405 pazienti con diagnosi di BPCO raccolta da 51 Mmg, ma che non avevano diagnosi di scompenso cardiaco confermata da un cardiologo. Ben il 20.5% dei partecipanti ha avuto nuova diagnosi di scompenso cardiaco a seguito di diverse indagini, tra cui ECG, radiografia del torace, valutazione del BNP (peptide natriuretico cerebrale) sierico. Questa esperienza ha evidenziato la difficoltà nella diagnosi per diversa manifestazione clinico-funzionale, respiratoria e/o cardiaca.

Per quanto riguarda la spirometria, è stata sottolineata la necessità di valutare non solo il FEV1 e il rapporto FEV1/FVC, o indice di Tiffeneau, ma anche quello FEV1/CV lenta (LLN) con valutazione dei limiti inferiori, oltrepassando i limiti del rapporto fisso attuale.

Quindi, visto che attualmente i dati spirometrici nella BPCO hanno un valore squisitamente di monitoraggio più che diagnostico, queste nuove definizioni fisiopatologiche indicano un criterio che permette di individuare tra i pazienti a rischio (specialmente e soprattutto fumatori) quelli che mostrano un deterioramento funzionale di un determinato livello.

La spirometria è comunque considerata indispensabile per la classificazione e per l'evoluzione, ma non sufficiente per la diagnosi di BPCO, se non in fase iniziale.

Si è discusso sulla necessità di eseguire sempre una radiografia del torace, ma con l'indicazione di definire la visibilità di una componente infiammatoria o degenerativa "prevalentemente bronchiale" o "prevalentemente enfisematosa", dimostrando la componente genetica nel fenotipo dei soggetti con BPCO. L'utilizzo della metodica TAC ad alta definizione, con pose dinamiche - inspiratoria e espiratoria - consente di migliorare la diagnosi di bronchite o enfisema tanto più grave è la forma di ostruzione e/o deterioramento parenchimale.

È stata confermata inoltre l'eliminazione dello stadio 0 della classificazione di gravità, cioè del soggetto a rischio, quindi non ancora malato, ma che rimane uno stadio importante in termini di prevenzione.

Invece è stata proposta l'accettazione di elementi derivati dalla classificazione della Canadian Thoracic Society basata sulla gravità dei sintomi, dove appare evidente l'analogia con la classificazione per lo scompenso cardiaco NYHA:

■ **I stadio:** dispnea a passo svelto e

leggera salita (MRC 2), simile alla classe NYHA I;

■ **II stadio:** dispnea se cammino in piano dopo 100 metri (MRC 3-4), simile alla NYHA II-III;

■ **III stadio:** dispnea a riposo (il paziente non esce di casa, non si veste, scompenso destro) (MRC 5) simile alla NYHA IV.

In sintesi gli aspetti importanti per la valutazione di gravità della BPCO prevedono: gravità della dispnea, diminuzione del FEV1, diminuzione della tolleranza allo sforzo, livello di insufficienza respiratoria cronica e ipercapnia, livello di malnutrizione (BMI <21 kg/m<sup>2</sup>), frequenza delle riacutizzazioni, comorbilità.

### Terapia

Uno dei temi più dibattuti da ormai due anni è l'utilizzo nella BPCO dell'associazione steroide/beta2 agonista. I risultati dello studio TORCH, dove sono stati valutati gli effetti dell'associazione fluticasone-salmeterolo, nei confronti del fluticasone da solo e del placebo sulla mortalità, riacutizzazioni, qualità di vita, non sono del tutto univoci. La riduzione della mortalità del 17.5% nel braccio con terapia associata è ai limiti della significatività, avendo il placebo ottenuto il 15%. L'associazione farmacologica è risultata comunque più efficace dei singoli elementi per migliorare la sintomatologia, lo stato di salute e il numero di riacutizzazioni, elemento di miglioramento della BPCO, ovvero per migliorare la qualità di vita.

Assai discusso è il dato dell'aumento di circa il 25% di polmoniti nel corso di terapie di lungo termine con l'associazione fluticasone-salmeterolo, usa-

ta nello studio. Dai dati presentati nelle tabelle dello studio appare un numero di 52 casi su 1.000 con l'uso di placebo, 52 su 1.000 con salmeterolo, 84 su 1.000 con fluticasone e 88 casi su 1.000 con l'associazione fluticasone-salmeterolo, dato che secondo gli esperti non deve essere sopravvalutato, ma su cui bisogna comunque vigilare. Sarebbe quindi opportuno che nei casi indicati si comunichi al paziente che la terapia combinata è efficace nel ridurre le riacutizzazioni e migliorare la sintomatologia, ma che esiste il rischio, seppur minimo, di aumento di polmoniti. Sarà il consenso informato del paziente che aggraverà valore e sicurezza alla nostra scelta. Una novità rispetto alle linee guida 2007, in cui questo aspetto non era contemplato.

Sono state invece confermate le differenze nella scelta della terapia combinata tra le linee guida GOLD e le linee guida canadesi: queste ultime consigliano l'associazione se la sintomatologia è in aumento, le GOLD se il FEV1 è superiore al 50%, mentre le linee guida ERS pongono tale limite al 60%.

Il dato certo è che esiste un'infiammazione da neutrofili, sia nella BPCO sia nell'asma, dove sono presenti ovviamente molti altri meccanismi flogistici, ma gli steroidi hanno un effetto significativo solo nell'asma e non nella BPCO. Infatti piccoli studi hanno fornito risultati sintomatologici positivi, ma non hanno dimostrato una diminuzione della PCR e dell'interleuchina 6, fattori flogistici presenti nella BPCO; quindi non c'è dimostrazione biochimica che confermi la loro reale utilità.

Le risposte variabili vanno ricercate in diversi fenotipi che facilitano la formazione dei vari quadri di BPCO (broncospasmo, flogosi, enfisema, muco, bronchite, ecc).

Vi sono studi, invece, per ora non acquisiti dalle linee guida, che dimostrano che l'associazione con teofillina aumenta di oltre 100 volte l'attività degli steroidi. Il meccanismo potrebbe essere l'attivazione della kinasi che regola la reazione tra PI3K5 e HDAC2, due elementi biologici della cascata biochimica implicata nello stress ossidativo dovuto al fumo. Sono necessari però studi di conferma.

### Proteina C-reattiva

Un'interessante relazione è stata quella sul significato della PCR come indice infiammatorio, soprattutto in relazione al presunto ruolo di rischio cardiovascolare.

L'inglese Mark Pepys ha sostenuto che la PCR non sembra essere un indice predittore di vasculopatia, non è specifica, non dà eterogenesi, quindi è associata ma non direttamente correlata alla causa. In realtà è una proteina classica della fase acuta e del danno tissutale sintetizzata a livello epatico e regolata dall'IL6, IL1 e TNF-alfa. Viene stimolata da stress metabolico, ipertensione, obesità, dismetabolismi, ecc, ma non è specifica e diagnostica. Nella pratica clinica tali aspetti non sempre vengono sempre considerati, inducendo così un uso eccessivo e distorto della determinazione quantitativa della PCR.