

## Broncopneumopatia cronica ostruttiva: lo stato dell'arte delle linee guida

**Franco Carnesalli**

Medico di medicina generale, Milano  
Dipartimento di Pneumologia AIMEF

*L'annuale incontro di discussione e aggiornamento delle linee guida su asma, BPCO e rinite ha visto l'attiva partecipazione dei medici di famiglia, che hanno preso parte al dibattito sui contenuti nelle varie sezioni dell'evento. Di seguito le principali tematiche che sono state dibattute relativamente al capitolo della BPCO*

**L**a tradizionale partecipazione dei medici di famiglia alla stesura delle linee guida pneumologiche prosegue da alcuni anni. Anche per il 2009 il Dipartimento di Pneumologia AIMEF ha partecipato all'“International Guidelines on Rhinitis, Asthma and COPD - Global Initiatives ARIA, GINA and GOLD/ATS/ERS”, svoltosi a Modena dall'1 al 4 marzo. Si tratta di un importante appuntamento annuale che ha come obiettivo la discussione delle linee guida internazionali e la divulgazione delle linee guida italiane su asma, BPCO e rinite. Numerosi colleghi hanno collaborato alla revisione dei contenuti nelle varie sezioni dell'evento, accanto alle rappresentanze delle altre società scientifiche della medicina di famiglia. Nel testo che segue si farà riferimento alla discussione sulla BPCO. In particolare potrebbero esserci degli sviluppi di assoluto interesse dal punto di vista della pratica clinica. Fin dalle prime battute si è capito che era vivace lo spirito critico nei confronti di un documento che contiene le principali indicazioni a livello nazionale nella gestione delle patologie respiratorie.

### ■ Epidemiologia

Il primo argomento oggetto del dibattito ha riguardato i dati contrastanti relativi all'epidemiologia della BPCO: da una prevalenza del 4-5% si giunge al 9% in casistiche basate sul dato spirometrico, fino al 20-25%

in casistiche più “aggressive”. Il dato spirometrico costituisce però un elemento debole nella pratica clinica: i pazienti indagati con la metodica, sia in ambito specialistico sia nell'ambulatorio del Mmg, risultano solo il 30%.

È evidente che questo aspetto deficitario costituisce un gap assoluto per una corretta diagnosi e di conseguenza per una valida terapia. Non è possibile una buona gestione senza una precisa diagnosi e un esatto inquadramento del livello di gravità di malattia.

### ■ Comorbidità

Da alcuni anni il capitolo delle “comorbidità” costituisce un aspetto fondamentale che, da un approccio inizialmente specialistico, è diventato un punto di forza per la medicina di famiglia: chi meglio del Mmg può affrontare nella sua globalità la situazione clinica e ambientale dei pazienti e può mediare tra le diverse opzioni terapeutiche, monitorando le possibili interazioni tra i vari farmaci utilizzati?

L'unitarietà fisiopatologia dell'infiammazione, che costituisce il trait d'union tra i vari aspetti delle comorbidità, è stata messa in discussione da un approccio comunque olistico della fisiopatologia organica: la BPCO è parte integrante di un meccanismo che, attraverso la disventilazione e i processi infiammatori, influenza molti apparati, rappresentando una patologia unica solo in apparenza, partecipando a

un unicum disfunzionale integrato. In questo ambito si inserisce il concetto di “comorbidità causali”, cioè causa di situazioni a rischio (fumo, età, ecc), di “comorbidità concomitanti”, come aggravanti di una situazione unitaria (diabete, cardiopatie, ipertensione arteriosa, osteoporosi, ecc) e “comorbidità contingenti”, quindi solo coincidenti, ma non aggravanti.

Meglio sarebbe quindi parlare di “multimorbilità”, ovvero di presenza di più patologie interagenti tra loro.

Compito del Mmg, oltre che dello specialista, è quello di ricercare le comorbidità non solo in ambito pneumologico, ma anche cardiologico e metabolico, considerandole favorevoli allo sviluppo di altre patologie. È da questa visione che deriva lo studio delle statine nella BPCO, le problematiche dell'uso dei betabloccanti e degli ACE-inibitori nella BPCO e nell'asma, il cui utilizzo va valutato caso per caso.

### ■ Fenotipi e diagnosi

Un aspetto determinante e sempre più oggetto di ricerca è quello relativo ai fenotipi in pneumologia, ovvero alla possibilità dei pazienti, che siano fumatori o meno, di andare incontro alla BPCO o all'enfisema, alle riattivazioni e alle alterazioni funzionali o meno, alla diversa penetrazione dei danni fisiopatologici, alle interazioni farmacologiche.

Possiamo riconoscere:

- un fenotipo clinico (espertorazione, dispnea e resistenza all'esercizio fisico);
- un fenotipo radiologico (enfisema, bronchite cronica, bronchiectasie);
- un fenotipo spirometrico (utilizzo di più parametri per definire la situazione, non il solo FEV1).

Anche il tono bronchiale e la risposta alle terapie può variare in diversi pazienti e con diversi farmaci. Con questi criteri possiamo arrivare a riconoscere venti diversi fenotipi.

A proposito della diagnostica con spirometria, le linee guida attuali recitano: "nei soggetti di età >70 anni i criteri spirometrici VEMS/CVF <0.7 e VEMS >80% del valore teorico possono sovrastimare il numero di casi di BPCO in stadio 1. In questo caso è preferibile usare il limite inferiore di normalità del VEMS/CVF calcolato dalle equazioni dei valori teorici, cioè il cosiddetto LLN (Low Limit Normal). Inoltre è utile l'indice FEV1/CV dopo broncodilatatore, che nel paziente acuto non varia e nel cronico accade talora che migliori".

È stato sottolineato che i valori normali tabellari della spirometria risalgono ad oltre 30 anni fa e che andrebbero ricalcolati sulla base delle variate condizioni di vita e delle mutate caratteristiche somatico-funzionali dell'uomo d'oggi.

È stata ribadita la dovuta attenzione al paziente asintomatico o paucisintomatico, ma comunque a rischio: si parla del paziente fumatore con tosse, espertorato, con o senza dispnea e anche se non tutti i casi evolvono, è nostro compito essere vigili.

Finora la valutazione diagnostica è stata determinata dal criterio funzionale, in base al FEV1 che è tuttora alla base della classificazione di gravità. Ma negli ultimi anni è stata rivalutata la classificazione in base al livello dello sforzo sopportato, tanto che lo scorso anno è stata inserita una schematizzazione tratta dalle linee guida canadesi (tabella 1).

All'incontro c'è stata molta discussione sui differenti atteggiamenti: da una parte viene focalizzata maggiormente l'attenzione sull'aspetto funzionale e dall'altra sull'aspetto

sintomatologico, anche se sembrerebbe prevalere la valutazione mista clinico-sintomatologica, in base al rapporto sintomi-funzione.

L'apporto del Prof. Bartolomeo Celli di Boston, ospite fisso del convegno e arguto e raffinato interprete della pneumologia moderna, ha contribuito a integrare i criteri diagnostici e di gravità della BPCO. Celli è anche l'"inventore" del Bode Index (Body-Mass Index, Degree of Airflow Obstruction and Dyspnea, and Exercise Capacity) La complessità dell'indice consente certamente una migliore definizione della BPCO, in quanto comprende valori funzionali e clinici, proprio venendo incontro alle esigenze di completezza di cui si è discusso (tabella 2). Questa complessità dei criteri fa sì che l'indice abbia un alto valore prognostico, anche in termini di mortalità. Oltre che dal pneumologo, il Bode Index potrà essere usato anche dal Mmg, motivato in tal senso.

Per completare l'aspetto diagnostico

si è presa in considerazione l'emogasanalisi, che ha senso solo dopo avere eseguito una pulsossimetria, che deve risultare patologica per consigliare il prelievo arterioso.

Inoltre si è discusso sulla radiografia del torace, che andrebbe eseguita solo in fase iniziale, per determinare la situazione anatomica di base del paziente con BPCO, e nei casi di riacutizzazione grave, in cui si sospetti un focolaio broncopneumonico.

Un discorso a parte va condotto sulla TAC ad alta risoluzione e su quella spirale a bassa dose. Tali indagini risultano di particolare utilità per la fenotipizzazione del paziente: presenza di enfisema e distribuzione zonale, rimodellamento bronchiale, differenze tra i due sessi a parità di altri fattori. Ciò può essere importante per la stratificazione prognostica, in quanto si è visto che, per esempio, nelle classi III e IV delle linee guida GOLD l'enfisema è presente in più del 30% dei pazienti, aumentano le riacutizzazioni e peggiora la prognosi.

**Tabella 1**

### Grado di dispnea cronica (scala del Medical Research Council)

- 1 Dispnea per esercizio intenso
- 2 Dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita
- 3 Impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura
- 4 Necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura
- 5 Impossibilità a uscire di casa a causa della dispnea

**Tabella 2**

### Criteri funzionali e clinici del BODE Index\*

Variabili	Punteggio			
	0	1	2	3
• VEMS (% teorico)	≥65	50-64	36-49	≤35
• Distanza percorsa in 6 min (m)	≤350	250-349	150-249	≤149
• Grado di dispnea**	0-1	2	3	4
• Body Mass Index	>21	≤21		

\* Celli et al. *N Engl J Med* 2005; 350: 1005-12

\*\* *Mod. Medical Research Council*

## ■ Dipendenza dal fumo

Per quanto riguarda i fattori di rischio, dei quali il principale è il fumo di sigaretta, è stato stressato il concetto di "dipendenza dal fumo", così come succede per altre sostanze. Si tratterebbe proprio di una sorta di "patologia". La dipendenza è dimostrata essere su base genetica e il danno che ne deriva è variabile negli individui. Anche se il danno sociale che determina non è molto alto, come avviene per gli stupefacenti, il costo economico è elevato, per di più con la contraddizione che le sigarette vengono vendute dal Monopolio di Stato.

Sono state prese in considerazione le segnalazioni di fenomeni avversi della terapia con vareniclina, la specialità medicinale indicata per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti, soprattutto da parte della FDA, che raccomanda prudenza, ma è stato valutato il giudizio tutto sommato positivo dato dal *Medical Letter* che giudica le segnalazioni come *case report* e non come fenomeno collaterale vero e proprio. Le linee guida GOLD accettano e riportano tale conclusione.

## ■ Terapia e outcomes

Un argomento centrale della discussione è stato quello dell'influenza della terapia su outcomes, qualità di vita, riacutizzazioni, evoluzione della malattia, mortalità, soprattutto alla luce dei trial clinici TORCH, UPLIFT, INSPIRE e altri lavori di revisione.

Gli studi TORCH e UPLIFT danno spazio di dubitare, viste alcune criticità nelle conclusioni, che sia possibile intervenire sul progressivo peggioramento della funzione polmonare. Essi mostrano invece un certo effetto sulla mortalità. Gli outcomes secondari sono solo "*hypothesis generator*", non possono però rappresentare raccomandazioni per le linee guida.

Perciò è meglio seguire una linea di prudenza, e definire per questi

outcomes una evidenza forte, ma non significativa.

Buona è invece l'evidenza sulle riacutizzazioni, sui sintomi, sull'evoluzione di gravità e sulla qualità di vita. Quindi si può inserire il concetto che si possa modificare la storia naturale della malattia.

Soprattutto considerando gli studi "*post hoc*", cioè di approfondimento degli outcomes dopo il termine degli studi, su un sottogruppo di pazienti nei quali si è notata qualche evidenza, non si può tenere conto delle considerazioni per variare i livelli di evidenza.

Si è deciso quindi per una linea di rigore, in quanto diversi sottogruppi e popolazioni possono mostrare e ispirare conclusioni differenti e più o meno significative.

Curiosa è la conclusione dello studio UPLIFT che ha dimostrato una lieve riduzione di mortalità a 4 anni, ma non a 4 anni e 3 mesi; evidentemente gli eventi funesti variano da mese a mese anche in modo significativo.

Per questo Bartolomeo Celli ha espresso il parere che questi studi hanno dato risultati tutto sommato positivi. Tra l'altro hanno suggerito la buona tollerabilità e sicurezza dei farmaci utilizzati, in contrasto con altri dati e segnalazioni presentati in questi anni.

C'è però da segnalare che i soggetti selezionati negli studi sono affetti solo da BPCO, mentre nella realtà vediamo quotidianamente pazienti che presentano comorbilità, inoltre questi studi dimostrano dei risultati con terapie continuative. Nella pratica clinica sappiamo bene che ciò non accade, perché spesso il paziente - quando i sintomi diminuiscono - dirada o addirittura sospende la terapia. La mortalità è invece un dato non percepito con certezza né dal paziente né dal medico.

In conclusione si è deciso di esprimere il parere, da inserire nelle linee guida, che "alla luce degli ultimi studi è possibile intervenire sul progressivo peggioramento clinico nel tempo, sulle riacutizzazioni, sulla qualità di vita, ma so-

no necessari ulteriori evidenze".

Si è segnalato inoltre che l'AIFA consiglia l'utilizzo dell'associazione steroide-beta2 long acting dal valore di FEV1 60%, quando le GOLD e anche le altre linee guida internazionali non hanno recepito questo livello e indicano il 50%.

Altro problema pratico è il criterio di scelta tra i broncodilatatori. Non sono ancora disponibili trial di grandi dimensioni che facciano preferire l'uso di una molecola ad un'altra, mentre l'uso contemporaneo di broncodilatatori è stato indagato sia nel trial OPTIMA, sia nello studio UPLIFT (il FVC dopo test di broncodilatazione ha dimostrato un importante miglioramento).

## ■ Riacutizzazioni

A proposito di riacutizzazioni, un recente trial ha dimostrato che presenta maggiori riacutizzazioni il paziente che ha mostrato in precedenza una difficoltosa e più lenta risoluzione di riacutizzazione e che il fenotipo "ipersecretore" viene colonizzato più facilmente.

La radiografia del torace non è un criterio certo per la diagnosi di riacutizzazione, perché non sempre evidenzia la lesione (anche nello studio TORCH la broncopolmonite è stata diagnosticata clinicamente). Comunque nel paziente a rischio di broncopolmonite non è consigliabile usare lo steroide in caso di riacutizzazione.

È necessaria, soprattutto nei soggetti più gravi, un'autogestione attenta da parte del paziente opportunamente istruito, per esempio nell'esame della quantità e colore dell'espettorato; ma da parte del medico è auspicabile una diagnosi precoce e una corretta terapia.

A questo proposito, sono allo studio schemi terapeutici rappresentati da lunghe profilassi con antibiotici (amoxicillina ed eritromicina), anche fino a un anno, con il 28-30% di riduzione di riacutizzazioni, ma l'evidenza non è ancora chiara.

## Proposte pratiche dai medici di famiglia

Un'intera mattinata del convegno, compresa una tavola rotonda, a cui hanno partecipato le principali società scientifiche della medicina di famiglia, è stata dedicata a un aspetto pratico molto rilevante per i Mmg. È emersa l'esigenza di adattare le linee guida alla pratica quotidiana, per la quale occorre un approccio specifico per il medico di medicina generale (le oltre 170 diapositive delle linee GOLD sono dispersive e mal consultabili).

Innanzitutto è stato suggerito l'uso di "registri per patologia", collegati al software di studio, che indichino la linea guida specifica, segnalino l'esame da eseguire o quelli già eseguiti in precedenza, suggeriscano la terapia o la sua inutilità.

Come già segnalato solo il 30% dei pazienti con BPCO ha eseguito una spirometria, e non tutte le terapie impostate sono sostenibili in base alle linee guida (pensiamo all'uso delle associazioni steroidi-LABA nelle varie fasi della BPCO, non indi-

cati in fase II ma in fase III, ma quante fasi III abbiamo tra i nostri pazienti?); se le Asl eseguissero una verifica ci sarebbero probabilmente parecchie contestazioni.

È stato inoltre presentato uno schema sulle diverse modalità di presentazione clinica dei nostri pazienti, in base alla presenza o meno di sintomi e di diagnosi già posta (*figura 1*). Non è questo il criterio usato dalle linee guida attuali, che perciò non sempre si sovrappongono alla situazione reale. Soprattutto è stato segnalato che lo specialista spesso vede "la patologia" e non "le patologie" (anche se la

situazione durante i ricoveri è più adeguata), dimenticandosi talora delle comorbidità, che sono invece maggiormente poste alla nostra attenzione.

Nello schema vanno inserite le note delle linee guida, a seconda delle varie tipologie di pazienti, tenendo conto che esistono molti pazienti non noti, e che molti pazienti sono già diagnosticati dallo specialista e che il medico di famiglia accetta, spesso senza verificare, la diagnosi eseguita, per esempio quella riportata, non sempre correttamente, nelle lettere di dimissioni ospedaliere.

Questo lavoro di attribuzione verrà eseguito nei prossimi mesi, al fine di presentare una proposta snella e pratica per il medico di medicina generale.

**Figura 1**

### Proposta di schema di presentazione clinica dei pazienti con BPCO

<b>Pazienti senza sintomi, senza diagnosi</b> Anamnesi corretta, prevenzione, ecc.	<b>Pazienti senza sintomi, con diagnosi</b> Prevenzione
<b>Pazienti con sintomi, senza diagnosi</b> Anamnesi, indagini, terapia	<b>Pazienti con sintomi, con diagnosi</b> Monitoraggio funzionale, riacutizzazioni