

**BPCO:  
LA TERAPIA GIUSTA  
PER IL PAZIENTE GIUSTO  
LA PATOLOGIA**

A CURA DI

**Piero Candoli**  
Direttore U.O.  
Pneumologia-Endoscopia Toracica  
Presidi Ospedalieri  
Ravenna-Lugo-Faenza  
AUSL della Romagna

**Alessandro Sanduzzi Zamparelli**  
Direttore Clinica e Scuola di  
specializzazione in malattie  
dell'apparato respiratorio  
Università degli Studi  
di Napoli Federico II  
A.O.R.N. Monaldi-Cotugno-CTO  
Napoli

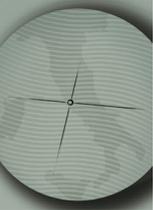
**Claudio Zampogna**  
Direttore SC di Pneumologia  
Ospedaliera ASL TO2  
Ospedali Maria Vittoria,  
Amedeo di Savoia e  
San Giovanni Bosco  
Torino

CON IL CONTRIBUTO DI

**Walter Castellani**, Firenze  
**Silvia Forte**, Roma  
**Maria Pia Foschino**, Foggia  
**Felice Gozzelino**, Biella  
**Maurizio Moretti**, Massa Carrara  
**Paolo Palange**, Roma  
**Girolamo Pelaia**, Catanzaro

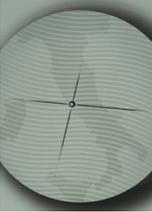
SI RINGRAZIANO

**Altieri Alfonso, Anagnostopoulou Georgia, Andreani Mariarita, Aprea Roberto, Aquilini Mauro, Arezzo Cesare, Barbuto Giuseppe, Bardi Giulio, Barreca Filippo, Bastianelli Angelo, Battiloro Ciro, Bellantoni Rocco, Bernorio Sergio, Bevilacqua Marcantonio, Bianconi Simone, Boni Fabrizio, Bonvino Orazio, Bosi Stefano, Bottone Andrea, Busia Alessandra, Caldarola Germana, Cappello Sergio, Capurso Sabrina, Caputo Rosanna, Carbonelli Cristiano, Cardellicchio Salvatore, Cecchini Paolo, Chianese Luigi, Chiericozzi Michele, Ciani Aldo, Coniglio Giovanni, Corbo Roberta, Cordani Stefano, Cosenza Luigi, D'Antonio Cristian, De Gaudenzi Egidio, De Palo Annarita, De Pasquale Francesca, Di Cosmo Vito, Di Marco Fabiano, Fabiano Franco, Falcone Cinzia, Ferrante Maurizio, Ferrari Katia, Fioretti Maurizio, Gallo Orazio, Guarino Olga, Giofrè Vincenza, Inchingolo Riccardo, Lanza Gabriele, Lanzafame Anna Stella, Maffè Stefano, Mantero Marco, Marchetiello Ilaria, Marino Sabrina, Mastrangelo Maria Antonietta, Melocchi Fabio, Messi Alessandro, Minicozzi Filomena, Miracco Berlingieri Giulia, Modaffari Antonino, Nibbio Ferruccio, Nicali Roberta, Palmiero Gerardo, Pagni Marco, Paolucci Elisa, Perziano Francesco, Petrone Albino, Piglia Paolo, Piovesana Vincenzo, Piperno Giorgio, Pisanti Chiara, Pizzolato Silvia Maria, Pizzoli Carlo, Ranieri Felicia, Ravenna Franco, Rigotti Tazio, Rocco Danilo, Runci Gianfranco, Salvicchi Amos, Saporiti Matteo, Scarpelli Francesco, Sciaraffa Aurelio, Scoscia Elvio, Scotto Fabio Paolo, Stanflin Nirvana, Taccola Mauro, Tartagni Flavio, Trovè Andrea, Tusino Anna Rita, Urso Domenico, Vanni Silvia, Vannucci Franco, Venturi Renzo, Vollero Guido, Volpini Elena, Zaccaria Francesco.**



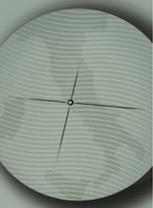
QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Indice

	INTRODUZIONE .....	1
1	<b>CAPITOLO 1</b> <b>IL RUOLO DELLA BRONCODILATAZIONE NELLE LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI .....</b>	<b>2</b>
2	<b>CAPITOLO 2</b> <b>ASTHMA/COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS): UNA NUOVA PATOLOGIA? .....</b>	<b>7</b>
3	<b>CAPITOLO 3</b> <b>LA CORRETTA DEFINIZIONE DI “RIACUTIZZAZIONE” DI BPCO: DALLE LINEE GUIDA ALLA PRATICA CLINICA .....</b>	<b>13</b>



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## Introduzione

### Il perché del progetto

Nonostante gli sforzi per promulgare e diffondere linee guida internazionali, nazionali e relative declinazioni in Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA), gli elementi di criticità nella gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono ancora molti.

In particolare, la prevalenza della malattia è sottostimata, la diagnosi spesso viene posta nelle fasi più avanzate della patologia e l'approccio farmacologico non sempre segue dei criteri razionali e basati sulle evidenze scientifiche.

Per cercare di affrontare i nodi gestionali della patologia e le difficoltà riguardo l'appropriatezza del trattamento, è stato ideato un progetto editoriale in cui diversi specialisti potessero confrontare la propria esperienza in questo ambito. Durante questi incontri è stata anche colta l'occasione per porre particolare attenzione alla centralità della broncodilatazione e al ruolo della sua massimizzazione, come le recenti evidenze scientifiche suggeriscono, raccogliendo il punto di vista e l'esperienza clinica dei medici coinvolti quotidianamente nella gestione di questa patologia.

In pratica, come si gestisce "sul campo" la BPCO oggi? Come si affrontano le criticità gestionali e terapeutiche? Come vengono recepite e applicate nella pratica quotidiana le evidenze scientifiche di riferimento? La parola ai clinici.

### Il progetto editoriale

Sono state realizzate 20 Tavole Rotonde su tutto il territorio nazionale a ciascuna delle quali hanno partecipato 10 medici specializzati in pneumologia ma anche in medicina interna, cardiologia e geriatria, per un totale quindi di 200 medici specialisti.

Ogni Tavola Rotonda è stata dedicata a uno specifico argomento.

Si è discusso dell'iter gestionale della BPCO con particolare riferimento alla sottodiagnosi, al follow-up e ai parametri clinici come indicatori del miglioramento funzionale e dell'efficacia terapeutica. In ambito diagnostico, del fenotipo dell'Asthma/COPD Overlap Syndrome (ACOS) (importanza di riconoscere, anche nei quadri clinici in sovrapposizione, la patologia predominante di base, asma o BPCO) e dei parametri clinici e strumentali che permettono di identificare le riacutizzazioni di BPCO, la cui definizione nelle linee guida lascia ampia discrezionalità alla valutazione soggettiva del medico e anche del paziente. Quindi, in considerazione del ruolo delle riacutizzazioni sulla prognosi del paziente, è stata discussa l'importanza di una adeguata pianificazione terapeutica a lungo termine e dell'efficacia della doppia broncodilatazione nella loro prevenzione.

In ambito terapeutico, è stato approfondito il recepimento e l'applicazione delle indicazioni terapeutiche delle linee guida nazionali e internazionali nella pratica clinica, identificando in particolare il paziente ottimizzabile alla doppia broncodilatazione.

Infine è stato affrontato il ruolo degli strumenti terapeutici imprescindibili per l'efficacia del trattamento, ovvero l'aderenza, la compliance del paziente e i device.

Ogni argomento è stato affrontato condividendo le evidenze scientifiche teoriche di riferimento e quindi le criticità gestionali della pratica quotidiana. Su queste, grazie al contributo di tutti i partecipanti, sono stati raggiunti degli elementi di consensus sulla base del confronto clinico e delle esperienze condivise. A completamento, è stata sottoposta a tutti gli specialisti una breve survey costituita da 14 domande sempre in tema di BPCO.



## Capitolo 1

# Il ruolo della broncodilatazione nelle linee guida nazionali e internazionali

Tutte le linee guida e i documenti di consenso elaborati negli ultimi 15 anni dai diversi gruppi di esperti nell'ambito di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) a livello nazionale e internazionale hanno contribuito a precisare le caratteristiche di queste due malattie, a permetterne una diagnosi differenziale e una terapia più appropriata sulla base delle evidenze emerse dagli studi clinici. I principali documenti di riferimento per gli specialisti e i Medici di Medicina Generale (MMG) italiani sono oggi rappresentati dall'ultimo aggiornamento del 2014 delle linee guida GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) [1] e dal documento di consenso intersocietario AIMAR (Associazione scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie), AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), SIMER (Società Italiana di Medicina Respiratoria), SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) [2], ma anche le linee guida nazionali spagnole offrono spunti operativi e di riflessione interessanti, soprattutto in merito alla definizione e al trattamento delle sindromi in sovrapposizione tra asma e BPCO (Asthma/COPD Overlap Syndrome - ACOS). A fronte dell'indiscutibile valore di queste linee di indirizzo generale, vanno tuttavia indagati i limiti della loro applicazione in pratica clinica, legati principalmente all'eccessiva semplificazione e schematizzazione delle casistiche individuate che difficilmente rendono conto dell'estrema variabilità, complessità e peculiarità dei pazienti nella "real life".

### LA CENTRALITÀ DEL PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE DELLA BPCO: LE LINEE GUIDA GOLD

Le linee guida GOLD, a partire dall'aggiornamento del 2011, propongono per la classificazione della BPCO uno schema suddiviso in quattro quadranti (A= sintomi lievi, basso rischio; B= sintomi gravi, basso rischio; C= sintomi lievi, alto rischio; D= sintomi gravi, alto rischio) identificati in base alla gravità funzionale della malattia (stadi GOLD 1, 2, 3, 4) e all'impatto che essa ha sulla sintomatologia

e la qualità di vita dei pazienti. Su questa base, per arrivare a un inquadramento corretto e individuare la terapia farmacologica più appropriata, è necessario considerare il paziente nella sua globalità. È necessario quindi valutare il dato spirometrico (FEV1), la frequenza delle riacutizzazioni, il tipo e la gravità dei sintomi presenti (in particolare, la dispnea), valutandoli anche attraverso questionari validati come il mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) e il CAT (COPD Assessment Test). Nell'assegnare il paziente a una delle quattro categorie di rischio individuate dalle linee guida, bisogna tenere in considerazione il parametro peggiore tra gravità dell'ostruzione bronchiale e storia di riacutizzazioni.

Secondo le linee guida GOLD 2014 [1], i principali fattori che possono influenzare il livello di gravità della BPCO sono:

- gravità dei sintomi
- grado di broncoostruzione
- frequenza e gravità delle riacutizzazioni
- presenza di una o più complicanze
- presenza di insufficienza respiratoria
- presenza di comorbidità
- stato di salute generale
- numero di farmaci necessari a tenere sotto controllo la malattia.

Nonostante il sincero sforzo di individuare parametri di inquadramento per l'individuazione di terapie ottimali e posto il fatto che i broncodilatatori a lunga durata di azione costituiscono il trattamento farmacologico chiave della BPCO, anche la più recente versione delle linee guida GOLD risulta in molti casi incapace di assegnare ai pazienti profili in linea con l'effettivo quadro clinico e, quindi, di raccomandare il trattamento farmacologico "ideale".

Questo è vero soprattutto per i pazienti collocati nel gruppo GOLD B che, nonostante siano ritenuti meno "gravi" e da trattare con la broncodilatazione singola basata su LABA (Long-Acting Beta2-Agonists) oppure LAMA (Long-Acting Muscarinic Antagonists), tendono ad avere un maggior numero di comorbidità [3] e a presentare una minore sopravvivenza [4] rispetto ai pazienti classificati nel gruppo C, per i quali è prevista l'associazione LABA+ICS (Inhaled

Corticosteroid) o addirittura la triplice. A tal proposito, va sottolineato che le comorbilità prevalenti nei pazienti con BPCO sono di natura cardiovascolare e che il FEV1, considerato in modo isolato, correla maggiormente con la mortalità cardiovascolare che con quella respiratoria. In ragione di tali comorbilità, e dei sintomi più consistenti, il paziente con BPCO nel gruppo B deve essere considerato un paziente grave e un'indicazione più appropriata per il trattamento dovrebbe prevedere "LABA e/o LAMA", per poter offrire a questi soggetti i maggiori benefici della doppia broncodilatazione.

Anche per i pazienti con quadri iniziali lievi inclusi nel gruppo A (peraltro, raramente osservati in ambito specialistico) il trattamento proposto dalle linee guida GOLD 2014 appare insoddisfacente, limitandosi alla prescrizione di broncodilatatori a breve durata di azione (SAMA, Short-Acting Muscarinic Antagonists o SABA, Short-Acting Beta2-Agonists) al bisogno, in totale contrasto con la logica di stabilizzare la funzione respiratoria nell'ottica di prevenire l'evoluzione della malattia.

Salendo nei livelli di gravità della malattia (stadi GOLD 3-4, cui possono corrispondere, in base alla gravità dei sintomi e alla frequenza delle riacutizzazioni, i quadranti C e D della classificazione GOLD 2014), è prevista la possibilità di aggiungere ai broncodilatatori a lunga durata di azione i farmaci steroidei per via inalatoria. In tutti questi pazienti la doppia broncodilatazione può essere vantaggiosa, mentre si può discutere se sia effettivamente opportuno aggiungere l'ICS, in funzione del fenotipo enfisematoso o bronchitico cronico del paziente.

È noto infatti da tempo che, mentre il paziente BPCO bronchitico cronico (caratterizzato da maggiore ipersecrezione e infiammazione) risponde bene agli ICS e poco ai broncodilatatori, il paziente enfisematoso (caratterizzato da distruzione dei setti intra-alveolari e da riduzione del ritorno elastico del polmone e della DLCO, Diffusing capacity of the Lung for Carbon monoxide) non risponde adeguatamente all'ICS, mentre trae un beneficio significativo dalla broncodilatazione e, a maggior ragione, dalla doppia broncodilatazione. In queste situazioni cliniche, se viene mantenuto un adeguato trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione, l'ICS può essere evitato/sostituito senza deterioramento del quadro clinico né rischio di complicanze [5]. Oltre a offrire un razionale per la doppia broncodilatazione, ciò costituisce un vantaggio: la terapia con corticosteroidi infatti può determinare anche effetti indesiderati, in particolare sul piano infettivo (polmoniti), come conseguenza dell'immunosoppressione intrinseca all'azione antinfiammatoria [6].

## LE RACCOMANDAZIONI ITALIANE SULLA BPCO: IL DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AIMAR, AIPO, SIMER, SIMG

L'impostazione diagnostico-terapeutica delle linee guida GOLD è ripresa dal documento nazionale elaborato congiuntamente dalle principali società scientifiche attive nel campo delle malattie respiratorie (AIMAR, AIPO, SIMER) e dalla SIMG [2]. Questo documento ha il pregio di proporre algoritmi diagnostico-terapeutici e schemi operativi più immediati e intuitivi di quelli presenti nelle raccomandazioni internazionali. L'unica fondamentale differenza tra il documento di consenso italiano e le linee guida GOLD è che il primo non considera la possibilità di somministrare broncodilatatori a breve durata di azione neppure nelle fasi più lievi e iniziali della malattia, ritenendo più appropriata anche in questi casi la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA o LABA).

## LE LINEE GUIDA SPAGNOLE

Ulteriori linee guida nazionali, recentemente elaborate dagli specialisti spagnoli, sono particolarmente interessanti perché rappresentano il tentativo più avanzato di delineare un algoritmo terapeutico in funzione delle caratteristiche fenotipiche dei pazienti. Anche in questo caso, broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA o LABA), in monoterapia o associati tra loro, rappresentano i farmaci cardine della terapia di base, trasversalmente indicati in tutti i quadri clinici, mentre ulteriori interventi vanno scelti in funzione del fenotipo. In particolare, in pazienti che presentano sindromi in sovrapposizione tra asma e BPCO (ACOS) è prevista la possibilità di aggiungere l'ICS. Nei riacutizzatori con fenotipo enfisematoso si può introdurre anche il mucolitico, nei gravi riacutizzatori con bronchite cronica anche un inibitore delle PDE-4 (Phosphodiesterase-4) e/o antibiotici macrolidi [7]. Da sottolineare che anche il documento spagnolo non contempla, in nessun caso, il ricorso a broncodilatatori a breve durata di azione.

## LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA, UN RAPPORTO DIFFICILE

In pratica clinica, nei limiti del possibile, c'è sempre un tentativo di allinearsi alle indicazioni delle linee guida GOLD, tenendo conto delle specificità dei pazienti. Purtroppo, però, in molti casi gli

approcci proposti non sono sufficienti per offrire un approccio terapeutico ottimale nel singolo caso.

A fronte del generale accordo sul fatto che si dovrebbe iniziare a trattare i pazienti con LABA o LAMA fin dall'esordio dei sintomi respiratori, restano incertezze su quale classe di broncodilatatori a lunga durata di azione sia preferibile introdurre in prima battuta. A riguardo esistono due scuole di pensiero: secondo gli pneumologi statunitensi è preferibile iniziare con un LABA; secondo quelli inglesi in prima battuta è più vantaggioso un LAMA. In realtà, al momento non esistono evidenze scientifiche che permettano di rispondere a questo quesito. In generale, si tende a preferire il LAMA in presenza di problematiche di ordine aritmologico (anche se, va ricordato, che a essere aritmogeni sono soprattutto gli anticolinergici a breve durata di azione e che tra quelli a lunga durata di azione esistono molecole più maneggevoli di altre).

Nel paziente con sintomi significativi che arriva all'osservazione per la prima volta si può valutare l'opportunità della doppia broncodilatazione, sfruttando il differente meccanismo d'azione di LABA e LAMA e il potenziamento reciproco di queste due classi di broncodilatatori.

Posto che un elemento patogenetico centrale della BPCO è l'iperinsufflazione, riuscire a ridurla attraverso la massimizzazione della broncodilatazione è fondamentale per controllare meglio i sintomi della malattia e tutelare la funzione respiratoria. La doppia broncodilatazione permette, infatti, di mantenere pervie le vie aeree, attraverso un'azione di "stenting farmacologico" del tutto assimilabile a quella operata meccanicamente dagli stent vascolari a livello coronarico. La doppia broncodilatazione effettuata attraverso molecole con durata d'azione di 24 h, permette, in aggiunta, di mantenere costantemente pervie le vie aeree, prevenendo fenomeni di stretching responsabili dell'aumento della risposta infiammatoria locale. Ciò permette anche di prevenire/attenuare il decondizionamento muscolare, favorendo il mantenimento/ripristino di una maggiore tolleranza all'esercizio fisico. La broncodilatazione ottimale, assicurando lo stenting costante delle vie aeree e un miglior flusso respiratorio, riduce, quindi, lo stato infiammatorio di base delle vie respiratorie e riduce il rischio di riacutizzazioni, principale motore del peggioramento della dispnea e dell'evoluzione globale della malattia. Desufflare maggiormente il paziente, significa farlo respirare meglio e ciò permette di promuovere quell'aumento dell'attività fisica che costituisce un intervento preventivo/terapeutico fondamentale, in aggiunta ai farmaci, oltre che un indice di miglioramento clinico particolarmente apprezzato dai pazienti.

Prevenire le riacutizzazioni e rallentare il declino funzionale ha un valore per se e, almeno in linea di principio, dovrebbe favorire un miglioramento della sopravvivenza.

Va inoltre ricordato che gli eventi cardiovascolari costituiscono la prima causa di morte nei pazienti con BPCO ed è stato dimostrato che ogni riduzione del 10% del FEV1 è accompagnata da un aumento del 20% della mortalità cardiovascolare e degli eventi coronarici acuti non fatali. Aumentare anche di poco il FEV1 attraverso la massimizzazione della broncodilatazione ha, quindi, un evidente significato preventivo e di tutela della sopravvivenza.

### La doppia broncodilatazione: le evidenze scientifiche

Gli studi condotti in fase di sviluppo clinico e i trial registrativi confermano che l'associazione indacaterolo/glicopirronio è superiore nel migliorare il FEV1 rispetto al placebo (Studio ENLIGHTEN) [8], rispetto a ciascuno dei due broncodilatatori utilizzati in monoterapia e rispetto a tiotropio (Studio SHINE) [9].

Lo studio SHINE ha, inoltre, confermato la sovrapponibilità della broncodilatazione ottenibile dalle monoterapie con glicopirronio e tiotropio, con una maggiore rapidità d'azione per glicopirronio nella fase iniziale della terapia.

Più recentemente, l'azione complementare sulle vie aeree prossimali e distali di broncodilatatori antimuscarinici e anticolinergici e la sinergia degli effetti intracellulari, ha trovato ulteriori conferme nei risultati dello studio GLOW6 [10], condotto per valutare i benefici ottenibili combinando glicopirronio 50 µg una volta al giorno a indacaterolo 150 µg una volta al giorno rispetto alla monoterapia con indacaterolo+placebo in pazienti con BPCO da moderata a grave (GOLD Stage II e III secondo le linee guida GOLD 2010). I pazienti erano fumatori o ex fumatori (con una storia di fumo di almeno 10 P/Y) e presentavano un FEV1 (post-broncodilatatore)  $\geq 30\%$  e  $< 80\%$  del normale valore predetto e FEV1/FVC (post-broncodilatatore)  $< 0,70$  allo screening. Lo studio ha evidenziato un significativo miglioramento della funzione polmonare a favore della doppia broncodilatazione ottenuta con indacaterolo + glicopirronio dal primo giorno di terapia e a 12 settimane ( $\Delta$  trough FEV1 74 ml e 64 ml, rispettivamente). Questo vantaggio funzionale è stato accompagnato da un miglioramento dell'indice di dispnea (TDI), da una più elevata qualità di vita e da un aumento del numero di giorni caratterizzati dalla possibilità di svolgere le abituali attività quotidiane dopo 12 settimane di assunzione regolare

in monosomministrazione giornaliera. I benefici osservati sono apparsi particolarmente rilevanti nella sottopopolazione dei pazienti fumatori.

Nello studio ILLUMINATE [11] è stata effettuata una valutazione comparativa tra due strategie terapeutiche utilizzabili in pratica clinica per affrontare la BPCO moderata-grave: una basata sull'approccio tradizionale LABA+ICS, l'altra sulla duplice broncodilatazione. In particolare, in ILLUMINATE si è verificato che il miglioramento del FEV1 ottenibile con indacaterolo/glicopirronio in monosomministrazione è significativamente maggiore di quello determinato da fluticasone/salmeterolo due volte al giorno, sia al giorno 1 sia alla 12esima e alla 26esima settimana di terapia, con un tendenziale guadagno anziché un declino di funzione polmonare nel tempo. Inoltre, la terapia d'associazione indacaterolo/glicopirronio ha migliorato significativamente il punteggio totale TDI rispetto a fluticasone/salmeterolo alle settimane 12 e 26, fornendo una chiara indicazione operativa per la pratica clinica.

L'uso degli ICS negli ultimi anni è stato sicuramente eccessivo e non sempre appropriato, spesso come conseguenza di un inquadramento diagnostico non sufficientemente accurato dal punto di vista fisiopatologico e di una fenotipizzazione soltanto parziale. Il paziente iperinsufflato trae maggior vantaggio dalla doppia broncodilatazione perché questo approccio gli permette di migliorare la capacità inspiratoria (CI), con conseguente riduzione della dispnea e aumento della tolleranza all'esercizio e dell'attività quotidiana.

Nel paziente stabile, gli ICS hanno un ruolo circoscritto nella terapia di base: possono essere utili nei pazienti più gravi che riacutizzano spesso oppure nei pazienti con una maggiore eosinofilia, nel contesto di una sindrome da sovrapposizione (ACOS).

La teofillina è un broncodilatatore più debole e molto meno maneggevole di LABA e LAMA perché ha una finestra terapeutica molto ristretta. Può essere utile, a dosaggi cautelativi, nella gestione ospedaliera della riacutizzazione in fase acuta perché potenzia l'attività del diaframma, migliora il drive dei centri respiratori, ha un'azione diuretica e vasodilatante. Per massimizzare la broncodilatazione, però, si deve sfruttare la combinazione di LAMA e LABA: aggiungere a queste due classi di broncodilatatori la teofillina non aumenta ulteriormente la pervietà delle vie aeree in modo significativo.

### ...E NELLA PRATICA CLINICA?

*Dopo la presentazione e la condivisione in aula delle evidenze scientifiche di riferimento sul*

*ruolo della broncodilatazione nelle linee guida, di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula.*

1. Le linee guida indirizzano i medici, ma non sono perfettamente trasferibili in pratica clinica.

È interessante completare questo elemento di consensus con i risultati della survey in cui veniva chiesto "Quanto nella pratica clinica quotidiana segue le linee guida internazionali GOLD?". Gli specialisti hanno, infatti, risposto di seguirle (abbastanza e molto) nell'87% dei casi; le linee guida GOLD vengono, quindi, considerate un punto di riferimento utile e imprescindibile, sebbene nella pratica quotidiana il giudizio clinico resti fondamentale per identificare per ogni paziente il trattamento più idoneo nel rispetto della loro estrema eterogeneità, che male si adatta allo schematismo proposto in letteratura.

Rispetto alla terapia, i farmaci efficaci per tenere sotto controllo la BPCO esistono e le linee guida GOLD ne propongono un impiego ragionevole, ma in pratica clinica bisogna capire in quali tipologie di pazienti e in quali circostanze è più appropriato e vantaggioso somministrare l'una o l'altra opzione di cura, tenendo conto del fatto che, alla luce delle conoscenze attuali, in Italia gli ICS sono sicuramente prescritti molto più del necessario. La fenotipizzazione del paziente, basata su uno studio fisiopatologico accurato sul fronte respiratorio e cardiologico è cruciale per pianificare un trattamento personalizzato ottimale.

2. La terapia di prima linea in clinica pratica prevede sempre l'impiego del broncodilatatore; ben il 95% degli intervistati ha risposto che la terapia più appropriata nei pazienti con BPCO moderata sono i broncodilatatori a lunga durata di azione, in associazione o da soli.

3. La terapia con i broncodilatatori a breve durata di azione antimuscarinici o beta2-agonisti (SAMA o SABA) al bisogno è in totale contrasto con la logica di stabilizzare la funzione respiratoria e nell'ottica di prevenire l'evoluzione della malattia.

4. I broncodilatatori a lunga durata d'azione hanno un'azione di stenting sulle piccole vie aeree, costante nelle 24 ore, che permette di desufflare il paziente.

5. La minore dispnea associata all'assunzione dei broncodilatatori a lunga durata di azione permette di migliorare la qualità di vita del paziente e la sua aderenza alla terapia.

6. In generale, nell'approccio iniziale al paziente si dovrebbe preferire un LAMA, specie in presenza di problematiche cardiologiche, ma la scelta tra LAMA o LABA va ponderata caso per caso.

7. La duplice broncodilatazione può essere considerata per tutti i pazienti non adeguatamente controllati dalla monoterapia con broncodilatatori a lunga durata di azione, anche in pazienti con BPCO lieve-moderata.

8. Nel paziente ancora sintomatico può essere vantaggioso orientarsi verso la duplice broncodilatazione.

9. La duplice broncodilatazione dovrebbe essere proposta più spesso ai pazienti in stadio 2 GOLD con spiccata tendenza alle esacerbazioni.

10. La terapia con ICS, se non specificamente indicata, va evitata perché sul lungo periodo può dare problemi e andrebbe riservata ai pazienti più gravi che riacutizzano spesso.

### Bibliografia

- [1] Vestbo J, Agustí AG, Jones PW, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Stockley RA, Vogelmeier C, Wedzicha JA. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>
- [2] Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, Centanni S, Corrado A, De Benedetto F, De Michele F, Di Maria GU, Donner CF, Falcone F, Mereu C, Nardini S, Pasqua F, Polverino M, Rossi A, Sanguinetti CM. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med.* 2014 May 19;9(1):25
- [3] Agustí A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM,
- [4] Müllerova H, Lomas DA, Wouters E, Bakke P, Rennard S, Crim C, Miller BE, Coxson HO, Yates JC, Tal-Singer R,
- [5] Vestbo J. ECLIPSE Investigators Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the
- [6] ECLIPSE cohort; *Eur Respir J.* 2013 Sep;42(3):636-46.
- [7] Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, Nordestgaard BG. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 15;186(10):975-81.
- [8] Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, Lee JH, Lee SM, Lee S, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Sheen SS, Kim N, Seo JB, Oh YM, Lee SD. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to
- [9] COPD subtype. *Respir Med.* 2010 Apr;104(4):542-9.
- [10] Jen R, Rennard SI, Sin DD Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:587-95.
- [11] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J.* 2013 Jun;41(6):1252-6.
- [12] Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1558-67.
- [13] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1484-94.
- [14] Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Feb 24;9:215-28.
- [15] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):51-60.



## Capitolo 2

# ACOS - Asthma/COPD Overlap Syndrome

I pazienti con BPCO caratterizzati da una reattività bronchiale relativamente più accentuata non sono sempre chiaramente distinguibili dai pazienti con asma che presentano un maggior grado di ostruzione. Per queste due tipologie di quadri clinici in sovrapposizione e le innumerevoli sfumature intermedie è stato recentemente introdotto il concetto di ACOS (Asthma/COPD Overlap Syndrome), che alcuni specialisti fanno coincidere non con varianti sintomatologiche delle due patologie respiratorie croniche di base, ma con una nuova entità nosologica, dotata di caratteristiche fisiopatologiche e cliniche peculiari e distintive. Nonostante l'idea della ACOS come patologia indipendente stia ricevendo una progressiva "ufficializzazione", sancita dall'inserimento di un capitolo dedicato nelle linee guida GOLD 2014 [1], e la pubblicazione dei primi documenti di consenso focalizzati sulla loro diagnosi e gestione [2], non tutti sono disposti ad accettare questa impostazione, ritenendo le ACOS nient'altro che l'evoluzione sfavorevole dei quadri clinici di base di asma e BPCO, specie nel caso di pazienti asmatici fumatori, mal gestiti o trattati tardivamente.

### BPCO E ASMA: LE DEFINIZIONI UFFICIALI

In base alla definizione ufficiale dell'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS), la BPCO è una patologia prevenibile e trattabile, caratterizzata da una limitazione al flusso respiratorio non pienamente reversibile dopo trattamento con broncodilatatori, che tende a evolvere progressivamente e ad associarsi a un processo infiammatorio a livello polmonare, innescato e sostenuto dall'esposizione a gas e particelle tossiche ambientali (principalmente fumo, inquinamento atmosferico e emissioni in ambito professionale).

Secondo le raccomandazioni GINA (Global Initiative for Asthma) 2011 [3], l'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica, ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico), iperreattività bronchiale, infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori chimici

e rimodellamento strutturale delle vie aeree. Il documento GINA aggiornato, pubblicato nel 2014 [4], riprende questa definizione, ponendo l'accento sulla variabilità dell'ostruzione al flusso e delle manifestazioni della malattia. Queste considerazioni sono essenziali per comprendere le caratteristiche differenzianti della sindrome da sovrapposizione tra asma e BPCO (ACOS).

Per quel che concerne i fattori costituzionali, l'asma appare correlata principalmente alla presenza di atopia, al sesso e al basso peso alla nascita, mentre la BPCO soprattutto a deficit dell'alfa-antitripsina e, in modo meno definito, al basso peso alla nascita, all'iperreattività bronchiale, alla storia familiare/predisposizione genetica e al gruppo sanguigno A [5].

### TIPOLOGIA E RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE NELLA BPCO E ASMA

Il *primum movens* della patogenesi della BPCO è lo stress ossidativo indotto dall'esposizione a particelle e gas nocivi, dal quale dipendono, poi, tutte le alterazioni fisiopatologiche della malattia (infiammazione, squilibrio tra attività proteasica e anti-proteasica, ridotta efficienza dei meccanismi di riparazione a livello del parenchima polmonare e conseguente promozione dell'insorgenza di enfisema e bronco-ostruzione). Lo stress ossidativo determina danni anche a livello di DNA con conseguente modificazione dell'espressione genica e il potenziale instaurarsi di alterazioni persistenti, in seguito a mutazioni [6].

L'elemento centrale dell'eziopatogenesi della BPCO è l'infiammazione, caratterizzata dall'aumento del numero dei neutrofili, dei macrofagi e dei linfociti T (con predominanza dei CD8+), nonché della concentrazione di citochine pro-infiammatorie, quali il leucotriene B<sub>4</sub>, l'interleuchina 8 (IL-8) e il Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

I linfociti neutrofili sono i protagonisti del processo infiammatorio sistemico caratteristico della BPCO. La loro attivazione si associa a un'aumentata attività chemiotattica e proteolitica, a un incremento di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dei livelli di espressione di alcune molecole di adesione superficiale, in particolare, i CD11b.

La ricerca di marcatori di infiammazione sistemica nella BPCO ha portato a evidenziare aumenti dei livelli plasmatici delle citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-8; Proteina C Reattiva, PCR; Fas cell surface death receptor, FAS), principalmente in occasione di episodi di riacutizzazione. A livello delle vie aeree, l'infiammazione è presente in tutti gli stadi della malattia [7]. A livello polmonare, l'infiammazione si associa al rimodellamento della parete e alla presenza di essudato nel lume delle piccole vie aeree, con conseguente aumento delle resistenze, mentre nel parenchima si osserva la distruzione dei setti e degli attacchi alveolari, con riduzione del ritorno elastico. Questo insieme di processi porta alla complessiva riduzione del flusso aereo (Progetto LIBRA, Linee Guida per BPCO, Rinite e Asma, 2011) [8].

Conoscere le cause di riduzione del flusso aereo nella BPCO è importante per poter definire un trattamento appropriato. Alcune cause di broncostrizione, come la fibrosi della parete bronchiolare, la riduzione del ritorno elastico e la distruzione del supporto alveolare, sono irreversibili e su di esse la terapia farmacologica non è in grado di agire. Altre, invece, come l'accumulo di cellule infiammatorie, muco ed essudato nei bronchioli, la contrazione della muscolatura liscia bronchiolare e l'iperinsufflazione dinamica durante l'esercizio, possono essere compensate dalla somministrazione di broncodilatatori.

L'asma è una patologia complessa determinata dall'interazione di una molteplicità di fattori genetici, fenotipici e ambientali, variabile nelle sue manifestazioni cliniche e nella risposta ai trattamenti. I determinanti genetici continuano a essere sfuggenti; probabilmente, una loro maggiore comprensione potrebbe migliorare notevolmente le possibilità di controllo della malattia (Raccomandazioni GINA, 2011) [3].

Dal punto di vista fisiopatologico, l'asma è una malattia eterogenea per fenotipi eziologici e livelli di gravità, caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, disfunzione del muscolo liscio e rimodellamento strutturale. Il danno infiammatorio è focalizzato a livello delle piccole vie aeree e, se non adeguatamente compensato dalla terapia o in presenza di fattori sfavorevoli aggiuntivi, porta al rimodellamento del muscolo liscio bronchiale con cambiamenti di tono e struttura e la sua trasformazione in un organo secernente (secrezione di mediatori dell'infiammazione). Questi eventi possono trasformare la broncostruzione reversibile in ostruzione fissa [9].

Dal momento che asma e BPCO differiscono per cause, cellule infiammatorie e mediatori dell'infiammazione coinvolti, meccanismo di insorgenza/mantenimento della broncostruzione e risposta ai trattamenti, appare chiaro che non sono la stessa malattia.

Nel processo infiammatorio tipico dell'asma sono coinvolti principalmente eosinofili e linfociti CD4+, mentre nella BPCO si riscontrano soprattutto neutrofilo e cellule CD8+; nel primo caso, l'infiammazione determina principalmente iperattività bronchiale, nel secondo si osservano un danno ossidativo importante e la distruzione del parenchima. L'effetto finale, in entrambe le patologie, consiste nell'instaurarsi della broncostruzione e della conseguente riduzione del flusso aereo, che non possono tuttavia essere considerate sovrapponibili per tipologia e grado di reversibilità.

## I CRITERI DELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale di asma e BPCO prevede un'accurata valutazione clinica e l'esecuzione di un'estesa serie di indagini strumentali; il dato chiave è rappresentato dalla reversibilità al test di broncodilatazione: positiva nell'asma; negativa o minima nella BPCO.

Nonostante l'esame della storia clinica e familiare, dei fattori di rischio, del tipo di infiammazione, delle caratteristiche del danno broncopulmonare e della broncostruzione risultino utili nell'inquadramento diagnostico dei pazienti con asma/BPCO, gli algoritmi diagnostici attuali non sono in grado di descrivere compiutamente lo spettro delle malattie ostruttive croniche riscontrate di norma nella pratica clinica. Per esempio, nel caso dell'asma, soprattutto nei pazienti fumatori, può capitare di osservare forme caratterizzate da un accelerato declino della funzione polmonare: questo fenomeno può essere spiegato tenendo conto del rimodellamento delle vie aeree presente nell'asma che, attraverso un circolo vizioso di riacutizzazioni, infiammazione e rilascio di mediatori chimici, può rendere sempre meno reversibile la broncostruzione di base [10].

Negli ultimi anni si sta consolidando il concetto di fenotipizzazione del paziente con BPCO, ossia l'idea che sia necessario caratterizzarlo (e, quindi, definire l'approccio terapeutico) sulla base della specifica espressione della malattia a livello individuale, differenziando, in particolare, le forme enfisematose dai quadri bronchitici cronici. Analizzando i pazienti con asma o BPCO secondo questa impostazione si nota che, non di rado, le due malattie, pur caratterizzate da diversa eziopatogenesi, portano a quadri clinici difficilmente distinguibili. Casi di questo tipo rendono molto attuale il concetto di ACOS, ma la parziale sovrapposizione dei quadri clinici che può venire a configurarsi con l'evolvere tanto dell'asma quanto della BPCO non deve essere confusa con una nuova entità nosologica indipendente.

Le attuali linee guida per la diagnosi e gestione di asma e BPCO non colgono l'eterogeneità dei quadri cui possono dar luogo le due patologie nella pratica clinica e non forniscono indicazioni di trattamento in grado di rispondere alle effettive esigenze dei pazienti né di risolvere problematiche individuali specifiche (per esempio, l'esistenza di forme resistenti alla terapia corticosteroidica). D'altro canto, è inevitabile che le linee guida non considerino i quadri clinici in sovrapposizione, dal momento che i pazienti che li presentano, in ragione della loro complessità e variabilità, sono di norma esclusi dai trial clinici utilizzati per valutare l'efficacia dei farmaci e, quindi, per formulare le raccomandazioni di intervento dei documenti di riferimento. Da questa lacuna, è nata la necessità di caratterizzare meglio le forme in sovrapposizione tra asma e BPCO e individuare le modalità di trattamento che possono controllarle in modo ottimale.

## L'ACOS

I pazienti che presentano l'ACOS sono caratterizzati dall'abitudine al fumo e dall'atopia come principali fattori di rischio e, di norma, da prognosi peggiore rispetto a chi è affetto da forme più chiaramente riferibili soltanto all'asma o soltanto alla BPCO [11].

In particolare, i pazienti con ACOS tendono ad andare incontro a un maggior numero di riacutizzazioni e a sperimentare episodi più gravi, rispetto a chi soffre di sola BPCO [12].

L'ACOS è definita come una condizione caratterizzata da un'ostruzione bronchiale non completamente reversibile accompagnata da sintomi o segni di un aumento della reversibilità, che può essere riscontrata in diversi scenari clinici: 1) paziente affetto da BPCO con componenti asmatiche (componente reversibile significativa); 2) soggetto con una forma asmatica che ha sviluppato una componente di ostruzione irreversibile.

In realtà, che un paziente con BPCO possa andare incontro a una parziale reversione dell'ostruzione bronchiale è noto da tempo. Già nell'ambito dello studio UPLIFT [13] era stato osservato che, somministrando ai pazienti con BPCO ipratropio + salbutamolo, al mattino prima della terapia, si potevano ottenere aumenti del FEV1 fino a 300-400 ml. Il riscontro di questo solo elemento non è, quindi, sufficiente per ipotizzare una componente asmatica e diagnosticare una ACOS [14].

Sul fronte dell'asma, d'altro canto, è noto che una quota di pazienti va incontro a un rimodellamento significativo con conseguente sviluppo di un certo grado di ostruzione bronchiale fissa. Questo

rimodellamento non è, però, necessariamente la conseguenza di una terapia antinfiammatoria (corticosteroidi) insufficiente o mal gestita. Come hanno ben evidenziato gli studi condotti nei bambini, il rimodellamento può iniziare fin dall'esordio della malattia, in parallelo al processo infiammatorio [15].

Un paziente asmatico che sviluppa un certo grado di broncostruzione fissa continua a presentare un quadro infiammatorio molto simile a quello dell'asmatico "puro", caratterizzato da eosinofilia nello sputo e linfociti T CD4+ attivati; il coinvolgimento dei neutrofili è raro e si osserva in associazione alla resistenza ai corticosteroidi. Al contrario, il quadro infiammatorio associato alla BPCO si riconosce per la predominanza di neutrofili e per l'attivazione dei linfociti T CD8+, mentre la componente eosinofila è modesta e, in genere, associata a un'aumentata sensibilità ai corticosteroidi [16].

## IL DOCUMENTO DI CONSENSO SPAGNOLO

Il primo documento di consenso sulla sindrome da sovrapposizione nei pazienti con asma o BPCO è stato elaborato da un panel di specialisti spagnoli [2] e individua una serie di criteri maggiori e minori per la diagnosi del fenotipo ACOS.

I criteri maggiori consistono nel riscontro di: 1) una risposta molto positiva alla broncodilatazione, con incremento del FEV1 >15% e un guadagno  $\geq 400$  ml rispetto al basale nell'ambito di un test effettuato con 400 mg di salbutamolo (criterio che un paziente con broncostruzione fissa da BPCO difficilmente soddisfa, più probabile che si osservi in un paziente con una base asmatica); 2) eosinofilia nello sputo; 3) anamnesi positiva per asma prima dei 40 anni (dato generalmente noto in pratica clinica).

I criteri minori per la diagnosi di ACOS consistono, invece, in: 1) un elevato livello di IgE; 2) anamnesi positiva per atopia; 3) una risposta positiva alla broncodilatazione, con incremento della FEV1  $\geq 12\%$  e un guadagno  $\geq 200$  ml rispetto al basale, in due o più valutazioni.

Sul fronte del trattamento della ACOS, il documento di consenso spagnolo sottolinea che :

1. va presa in considerazione la terapia precoce con corticosteroidi inalatori (ICS);
2. come nei pazienti con asma "pura", anche nella ACOS, il dosaggio di ICS deve essere aggiustato in relazione alla gravità dei sintomi, alla compromissione della funzionalità polmonare e al grado di eosinofilia dello sputo;
3. nei casi più severi di BPCO e ACOS, può essere necessaria una tripla terapia con anticolinergici a

lunga durata d'azione, agonisti dei recettori beta2 a lunga durata d'azione e ICS

4. nei pazienti con BPCO e ACOS, l'interruzione della terapia di mantenimento con ICS deve avvenire in modo graduale poiché non è escluso che possano verificarsi esacerbazioni (tuttavia, al momento mancano sufficienti evidenze in merito, in questa categoria di pazienti).

## L'ACOS SECONDO LE RACCOMANDAZIONI GINA 2014

L'ACOS viene descritta come una sindrome associata a ostruzione al flusso persistente e caratterizzata dalla sovrapposizione dei tratti distintivi di asma e BPCO.

Secondo le GINA 2014 [4], i pazienti con ACOS:

1. hanno generalmente un'età superiore a 40 anni, ma talvolta possono riportare sintomi da sovrapposizione anche in giovane età o nell'infanzia (in questo secondo caso si tratta evidentemente di pazienti asmatici che si complicano secondariamente)
2. presentano dispnea da sforzo di intensità variabile e un'ostruzione bronchiale mai completamente reversibile e tendenzialmente variabile nel tempo (in funzione del grado di infiammazione reversibile delle vie aeree e del muscolo liscio, non del rimodellamento)
3. hanno spesso una storia di asma o allergie (attuali o pregresse), familiarità per asma o storia di esposizione a fattori di rischio per BPCO (fumo di sigaretta)
4. presentano spesso progressione del quadro clinico e la terapia è importante per controllare almeno parzialmente i sintomi e prevenire il deterioramento della funzionalità respiratoria
5. hanno riacutizzazioni più frequenti rispetto ai pazienti con asma "pura" o BPCO "pura", che vengono però ridotte dal trattamento (in genere, due broncodilatatori + ICS)
6. il quadro clinico globale è peggiore se sono presenti comorbidità
7. possono presentare un processo infiammatorio di tipo eosinofilo e/o neutrofilo.

Gli esami di secondo livello suggeriti dalle Raccomandazioni GINA 2014 in supporto alla diagnosi differenziale di asma e BPCO comprendono: 1) test di funzionalità polmonare, come DLCO (Diffusing capacity of the Lung for Carbon monoxide), iper-reattività delle vie aeree (AHR, Airway HyperResponsiveness); emogas arterioso; 2) imaging con TAC toracica ad alta risoluzione; 3) biomarcatori dello stato infiammatorio, come eosinofilia e analisi delle cellule infiammatorie nello sputo, FENO (Fractional Exhaled Nitric Oxide) e test per l'atopia (IgE e/o prick cutanei).

Riguardo alle strategie di trattamento, le raccomandazioni GINA 2014 prevedono: 1) nel caso dell'asma "pura", l'impiego di un ICS, con eventuale aggiunta del broncodilatatore (LABA, LAMA) in caso di insufficiente controllo dei sintomi; 2) nel paziente con BPCO "pura", la somministrazione di un broncodilatatore, con eventuale aggiunta di un ICS e un inibitore delle fosfodiesterasi-4 (PDE4-I); 3) quando il quadro clinico suggerisce un'asma con sindrome da sovrapposizione (ACOS) oppure quando la diagnosi di BPCO è incerta, si ritiene prudente pianificare il trattamento ipotizzando una forma asmatica di base, almeno fino a una migliore definizione della patologia presente: su questa base viene raccomandata una terapia con ICS a dosaggio basso o moderato, in relazione all'intensità dei sintomi, associato a un broncodilatatore a lunga durata d'azione (introdotto ex-novo o mantenuto dal piano terapeutico precedente); 4) in pazienti ACOS con un background asmatico, viene sottolineato di non somministrare LABA in monoterapia, ma sempre in associazione a un ICS; 5) il paziente con ACOS e BPCO non dovrebbe mai ricevere soltanto l'ICS.

Queste indicazioni portano a concludere che, a prescindere dalle caratteristiche prevalenti del quadro clinico, il paziente con ACOS rappresenta il destinatario ideale per il trattamento d'associazione doppia o tripla. Al momento di definire il piano terapeutico, le raccomandazioni GINA 2014 sottolineano l'importanza di evitare le semplificazioni cliniche eccessive, effettuando tutti i controlli del caso (comprese, se possibile, la TAC e la valutazione di biomarcatori) per caratterizzare il paziente e prevedendo un monitoraggio regolare e un attento follow up.

A prescindere dai tentativi di inquadramento specifico, bisogna ricordare che i pazienti ACOS rappresenteranno sempre una minoranza nel contesto della popolazione osservata nella pratica clinica.

## ...E NELLA PRATICA CLINICA?

*Dopo la presentazione e la condivisione in aula delle evidenze scientifiche di riferimento in tema di ACOS, di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula.*

### L'ACOS è davvero una nuova patologia?

L'ACOS non è una nuova entità nosologica.

Quadri ACOS sono sempre stati riconosciuti in una quota minoritaria di pazienti con asma o

BPCO, ancorché definiti con diverse terminologie. I nuovi documenti di consenso forniscono una griglia interpretativa di riferimento che può aiutare l'inquadramento e la pianificazione terapeutica nelle sindromi sovrapposte, ma non si tratta di una nuova patologia. L'ACOS è la dimostrazione che asma e BPCO sono patologie complesse, che richiedono un approccio clinico articolato e difficilmente schematizzabili in termini generali.

Il riscontro di forme in sovrapposizione è molto frequente soprattutto tra i pazienti asmatici fumatori che, con il tempo, evolvono sviluppando alterazioni e sintomatologia più simile a quella della BPCO. In questi casi le due patologie coesistono, come evidenziato dalla peculiare risposta alle prove di reversibilità.

### Quali sono le caratteristiche dei pazienti ACOS?

I fenotipi in sovrapposizione rappresentano evoluzioni sfavorevoli delle patologie di base, che mantengono i loro tratti fisiopatologici distintivi, in particolare sul fronte dell'infiammazione.

Sulla base del profilo infiammatorio [17], il paziente asmatico sarà sempre asmatico e il paziente BPCO sempre un BPCO; un asmatico che sviluppa broncostruzione fissa non è un ACOS, ma un asmatico grave, andato incontro a un'evoluzione sfavorevole a causa del fumo o di altri fattori interni o esterni lesivi. Non esiste un fenotipo specifico per la sindrome da sovrapposizione. Sia nel paziente inizialmente asmatico (con evoluzione sfavorevole) sia nel paziente con BPCO (come malattia di base con fenotipo in sovrapposizione), il più rapido declino del FEV1 e il maggior numero di riacutizzazioni potrebbero dipendere da un maggior grado di infiammazione, che rimarrebbe però di tipo eosinofilo nel primo caso e neutrofilo nel secondo [18].

La parziale reversibilità della broncostruzione non può essere considerato un parametro sufficiente per definire l'ACOS, ma va valutato il quadro clinico complessivo del paziente. Ciò porterà, nella maggior parte dei casi, a diagnosticare una BPCO oppure un'asma grave/inveterata in un soggetto che già soffre dell'una o dell'altra patologia, anziché introdurre una terza sindrome a sé stante. L'ACOS viene riferita principalmente a un soggetto asmatico fumatore che si complica con BPCO.

Rispetto ai criteri che i documenti di consenso attuali presuppongono per la diagnosi di ACOS, viene condiviso quanto espresso nelle linee guida, in particolare su:

- buona reversibilità dell'ostruzione bronchiale dopo broncodilatazione
- presenza di atopia e/o allergie (anche pregresse)

- anamnesi personale positiva e/o la familiarità per asma
- variabilità clinica/spirometrica a stimoli aspecifici
- utilità di eseguire il FENO se disponibile, e il test DLCO, ma non quello della metacolina.

L'inquadramento e la gestione del paziente devono prevedere un approccio multidisciplinare integrato, indispensabile in ragione delle frequenti comorbidità presenti nei soggetti con BPCO e nei pazienti asmatici gravi, specie se anziani. I fenotipi in sovrapposizione richiedono un più accurato inquadramento clinico e (soprattutto) strumentale del paziente (spirometria, valutazione parametri funzionali, emogasanalisi).

### Quali raccomandazioni per la gestione dell'ACOS nella pratica clinica?

Dalla discussione emerge che:

#### **Terapia dell'asma nella pratica clinica = steroide sempre**

In ambito specialistico, di norma, si parte con ICS + LABA a basso dosaggio (STEP 3), fino al completo controllo dei sintomi e alla stabilizzazione del quadro clinico; in seguito, anche a fronte di una valutazione globale del paziente, la tendenza è quella di provare ad eliminare il LABA (sommministrando, quindi, soltanto l'ICS - STEP 2) oppure a dimezzarne la dose passando alla monosomministrazione giornaliera.

#### **Terapia della BPCO nella pratica clinica = broncodilatatore sempre**

Il broncodilatatore viene sempre prescritto, mentre lo steroide tende a essere evitato nel paziente che non riacutizza o che riacutizza poco (<2 volte/anno), optando piuttosto per un anticolinergico o un agonista dei recettori beta2.

#### **Terapia ACOS**

Per il trattamento dei pazienti con sindrome da sovrapposizione asma/BPCO emergono le seguenti considerazioni:

- appropriata e da intraprendere precocemente la terapia d'associazione ICS + LABA, partendo da un dosaggio medio di ICS, eventualmente da ridurre in funzione dell'evoluzione della malattia e dal profilo del paziente
- permane un'area di incertezza sull'opportunità di aumentare il dosaggio dell'ICS a fronte di un peggioramento dei sintomi respiratori (a meno che non si osservi una risposta molto buona al corticosteroide: eventualità rara nel caso del paziente con ACOS/BPCO)
- in caso di controllo sintomatologico inadeguato con ICS + LABA, è possibile prevedere una

triplice associazione ICS + LABA + LAMA (i pazienti ACOS sono ritenuti il target ideale per questo tipo di terapia).

Scopo della caratterizzazione del fenotipo ACOS è capire in quali pazienti con BPCO può essere utile somministrare ICS: ma gli ICS hanno davvero un ruolo nella BPCO? Al momento non esistono evidenze certe che gli ICS permettano di prevenire le riacutizzazioni di BPCO, mentre è noto che un loro uso prolungato si associa a un aumento del rischio di polmoniti e che una quota non trascurabile di pazienti è resistente alla loro azione antinfiammatoria, ricavandone quindi un danno non controbilanciato da un beneficio clinico.

I benefici dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nella gestione della BPCO sono stati sottovalutati per anni; somministrati precocemente, assunti correttamente e con regolarità, questi farmaci (soprattutto quelli di più recente introduzione) possono, non soltanto alleviare significativamente la sintomatologia, migliorando la funzionalità respiratoria e la qualità di vita del paziente, ma anche modificarne la storia clinica, riducendo il numero di riacutizzazioni e rallentando il declino respiratorio e fisico globale. Una broncodilatazione efficace, mantenuta costantemente, ha ripercussioni positive anche sul piano cardiologico, contribuendo a migliorare il quadro cardiopolmonare di pazienti con comorbidità per scompenso.

## Bibliografia

- [1] Vestbo J, Agustí AG, Jones PW, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Stockley RA, Vogelmeier C, Wedzicha JA. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>
- [2] Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, Balóira A, Carrizo S, Esteban C, Galdiz JB, González MC, Miravittles M, Monsó E, Montemayor T, Morera J, Ortega F, Peces-Barba G, Puente L, Rodríguez JM, Sala E, Sauleda J, Soriano JB, Viejo JL. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012 Sep;48(9):331-7
- [3] Bateman ED, Boulet LP, Cruz A, FitzGerald M, Haahtela T, Levy M, O'Byrne P, Ohta K, Paggiaro P, Pedersen S, Soto-Quiroz M, Wong G. Pocket Guide For Asthma
- [4] Management And Prevention. A Pocket Guide for Physicians and Nurses - Updated 2011. ([http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Pocket\\_April20\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_April20_1.pdf));
- [5] Progetto Mondiale Asma. GINA Pocket per la diagnosi e il trattamento dell'asma, con un contributo integrativo sulle ACOS. Revisione 2014. ([www.ginasma.it](http://www.ginasma.it))
- [6] Magnussen H, Richter K, Taube C. Are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma different diseases? *Clin Exp Allergy*. 1998 Nov;28 Suppl 5:187-94; discussion 203-5
- [7] Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):341-57
- [8] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2645-53
- [9] Bonini S, Canonica GW, Fabbri LM, Corbetta L, Paggiaro PL, Passalacqua G. Progetto LIBRA. [www.progettolibra.it](http://www.progettolibra.it)
- [10] Bara I, Ozier A, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2010 Nov;36(5):1174-84
- [11] Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1720-45
- [12] Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Mar;6(2):197-219
- [13] Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP; COPD Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011 Sep 27;12:127
- [14] Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1495-504
- [15] Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1773-7
- [16] Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004 Jul;24(1):122-8
- [17] Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med*. 2013 Jul-Aug;26(4):470-7
- [18] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 1;167(3):418-24
- [19] Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, Romagnoli M, Caramori G, Saetta M, Fabbri LM, Papi A. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):830-7.

## Capitolo 3

# La corretta definizione di “Riacutizzazione di BPCO”: dalle linee guida alla pratica clinica

Ogni riacutizzazione di BPCO comporta un peggioramento del FEV1, un aggravarsi della prognosi del paziente e una riduzione dell'aspettativa di vita.

In considerazione del loro impatto sulla prognosi del paziente con BPCO e delle implicazioni sul piano terapeutico, negli ultimi anni le riacutizzazioni sono divenute uno dei principali outcome dei trial clinici indirizzati a valutare l'efficacia dei trattamenti. Purtroppo, gli studi condotti finora hanno spesso utilizzato definizioni differenti di riacutizzazione e ciò impedisce in molti casi di confrontarne direttamente i risultati. Per questa ragione, si sente l'esigenza di arrivare a un consensus su che cosa debba o non debba essere considerato come riacutizzazione e stabilire se quanto proposto a riguardo dalle attuali linee guida sia applicabile in pratica clinica o se si debbano operare “correzioni” funzionali a un miglior inquadramento dei pazienti reali e alla loro gestione.

Lo studio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), che ha valutato la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO in funzione della fenotipizzazione e del livello di gravità della malattia GOLD 2, 3, 4, ha indicato che circa un paziente su tre va incontro a riacutizzazioni frequenti ( $\geq 2$  episodi all'anno) [1].

Sebbene le riacutizzazioni possano verificarsi in tutte le classi GOLD, sia la frequenza degli episodi totali sia quella delle riacutizzazioni più gravi, che richiedono il ricovero ospedaliero per essere gestite, mostrano una crescita progressiva in funzione del livello di gravità della BPCO, risultando più che doppie tra i pazienti in stadio GOLD 4 rispetto a quelli in stadio GOLD 2. Riuscire a individuare precocemente i fenotipi maggiormente propensi a riacutizzare potrebbe permettere di pianificare interventi terapeutici mirati e ridurre il numero degli episodi, migliorando la prognosi del paziente e riducendo i costi globali di gestione della malattia.

Un altro dato che emerge dalla letteratura è che le riacutizzazioni tendono a concentrarsi, ripresentandosi più spesso in determinati pazienti

rispetto ad altri, soprattutto nelle 8 settimane successive a un primo evento acuto [2].

In un'ottica di prevenzione, questa finestra temporale dovrebbe essere, quindi, monitorata con particolare attenzione nell'ambito del follow up complessivo.

### CRITERI DI INDIVIDUAZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI: LETTERATURA E LINEE GUIDA

Criteria di individuazione in base ai sintomi

Qui di seguito si riportano i criteri di Anthonisen per la individuazione di riacutizzazione di BPCO in base ai sintomi e la loro classificazione di gravità.

#### Criteria di Anthonisen [3]

- Sintomi maggiori (dispnea, espettorazione, espettorazione purulenta)
- Sintomi minori (raucedine, congestione nasale, febbre, tosse, sibili al torace, aumento frequenza respiratoria)
- TIPO 1: 3 sintomi maggiori presenti per 5 gg
- TIPO 2: 2 sintomi maggiori per 5 gg
- TIPO 3: 1 sintomo maggiore e 1 minore per 5 gg

#### Criteria di Anthonisen modificati [4,5]

- Sintomi maggiori: dispnea, espettorazione, espettorazione purulenta
- Sintomi minori: raucedine, congestione nasale, febbre, tosse, sibili al torace-senso di costrizione toracica
- TIPO 1: 1 sintomo maggiore e 1 minore per 2 gg
- TIPO 2: 2 sintomi maggiori per 2 gg

#### Definizione di riacutizzazione in funzione della gravità

- Lieve: self management aumentando i broncodilatatori
- Moderata: antibiotici sistemici e/o cortisonici sistemici
- Grave: ospedalizzazione

## LE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO SECONDO LE RACCOMANDAZIONI GOLD 2014

In base alle raccomandazioni GOLD 2014 [6], la riacutizzazione di BPCO è un evento acuto caratterizzato da *“un peggioramento dei sintomi respiratori che va al di là della normale variabilità quotidiana e che impone il cambiamento della terapia somministrata per riportare il paziente in condizioni di stabilità”*. Questa definizione introduce un elemento di valutazione soggettiva da parte del medico che mal si concilia con un approccio *“neutro”*, basato sulle evidenze oggettivamente rilevabili nel paziente e in grado di portare alla medesima conclusione clinica, a prescindere dall'osservatore.

Questa definizione, inoltre, assegna un'importanza primaria ai sintomi lamentati dal paziente e ciò introduce un elemento di variabilità e, almeno potenzialmente, d'errore in relazione alla differente sensibilità che i diversi pazienti hanno nei confronti di aumenti dell'affanno, della tosse, della capacità d'esercizio ecc. In aggiunta, il maggiore o minore *“interventismo”* da parte del medico nell'attuare o meno il cambiamento della terapia si ripercuote a posteriori sulla classificazione del paziente come *“riacutizzato”* oppure no. E, in teoria, in base a tale definizione, anche una variazione posologica, *sensu strictiore*, della terapia di fondo, potrebbe configurare una riacutizzazione.

Gli elementi chiave dell'anamnesi clinica da indagare in occasione di una riacutizzazione, secondo le raccomandazioni GOLD, comprendono la gravità della BPCO sulla base del grado di ostruzione bronchiale, la durata del peggioramento del quadro respiratorio o la comparsa di nuovi sintomi, il numero di episodi di riacutizzazione precedenti e degli eventuali relativi ricoveri, la presenza di comorbidità (cui le GOLD 2014 prestano molta attenzione, a fronte dell'aumento dell'età media dei pazienti, oggi intorno agli 80 anni), il trattamento somministrato al momento della comparsa della riacutizzazione e il precedente impiego di ventilazione meccanica. Sul fronte dei segni di gravità, invece, va tenuto conto di: uso di muscoli respiratori accessori, movimenti paradossi della parete toracica, insorgenza o peggioramento di cianosi centrale, sviluppo di edemi periferici, instabilità emodinamica e deterioramento dello stato mentale (possibile indice di ipossia/ipercapnia).

Le indagini cliniche e strumentali raccomandate per l'inquadramento della riacutizzazione sono:

- la pulsossimetria (per valutare la necessità o la ricalibrazione dell'ossigenoterapia)

- la radiografia del torace (per escludere patologie diverse, in particolare la polmonite)
- l'elettrocardiogramma (ECG), per verificare il quadro cardiaco, in particolare presenza di scompenso/aritmie
- l'emocromo completo
- l'analisi dell'espettorato purulento
- indagini biochimiche addizionali per evidenziare possibili alterazioni specifiche (PCR, VES ecc.).

## LE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO SECONDO L'ATS/ERS

Anche secondo l'ATS e l'ERS [7], la riacutizzazione di BPCO è *“un evento acuto caratterizzato da un peggioramento della dispnea, della tosse o dell'espettorato che va al di là della normale variabilità quotidiana e che impone il cambiamento della terapia somministrata per riportare il paziente in condizioni di stabilità”*.

Le linee guida ATS/ERS prevedono tre livelli operativi nella classificazione di gravità della riacutizzazione: gestione ambulatoriale (livello I); necessità di ricovero ospedaliero (livello II); riscontro di insufficienza respiratoria acuta (livello III).

Le linee guida ATS/ERS sottolineano che, nel valutare la gravità della riacutizzazione bisogna tener conto delle eventuali comorbidità già note o di nuova insorgenza, della frequenza e della gravità delle precedenti riacutizzazioni.

I principali segni clinici di gravità sono lo stato emodinamico, l'uso di muscoli respiratori accessori, la comparsa di tachipnea e la persistenza dei sintomi dopo la terapia iniziale per la riacutizzazione. Le indagini cliniche e strumentali raccomandate per l'inquadramento della riacutizzazione sono differenziate in base ai tre livelli operativi di gravità individuati (livelli I, II, III). Le indagini diagnostiche chiave sempre raccomandate per i livelli II e III comprendono la saturazione d'ossigeno, l'emogas, la radiografia del torace, l'emocromo, la valutazione della concentrazione ematica dei farmaci assunti (se possibile), l'analisi microbiologica dell'espettorato e l'ECG. Per il livello I si ritiene necessaria soltanto la valutazione della saturazione d'ossigeno.

### ...E NELLA PRATICA CLINICA?

*Dopo la presentazione e la condivisione in aula delle evidenze scientifiche di riferimento*

*in tema di definizione di riacutizzazione di BPCO, di seguito vengono riportati il parere e gli atteggiamenti gestionali dei medici specialisti che hanno partecipato alle tavole rotonde come risultanze condivise della discussione e del confronto in aula.*

Dalla discussione è emerso che:

1. attualmente, la definizione clinica di riacutizzazione è molto variegata. Non c'è un completo accordo su quali siano i sintomi da considerare né su quale sia il livello di gravità del peggioramento che può far dire di essere di fronte a un episodio di riacutizzazione;
2. è interessante riportare in questa sede i risultati della survey proposta ai medici specialisti cui è stato chiesto "Quanto è a conoscenza della diversa definizione di riacutizzazione di grado lieve, moderato e grave?". Colpisce, in particolare, che ben il 95% dei partecipanti abbia dichiarato di essere "molto" o "abbastanza" a conoscenza dell'argomento così come è proposto nella teoria mentre, come si evince dalla discussione, l'effettiva applicazione degli schemi di riferimento si scontra sempre con l'estrema eterogeneità dei pazienti e dei quadri clinici
3. che cosa possa essere definito "riacutizzazione" dipende anche dal livello soggettivo di tolleranza del paziente rispetto al peggioramento di un sintomo o del quadro respiratorio complessivo. Nel caso della dispnea, la percezione del peggioramento da parte del paziente dipende anche dalle sue abitudini di vita e dal livello abituale di esercizio
4. le riacutizzazioni possono presentarsi in modo molto difforme nelle diverse casistiche di pazienti con BPCO ed essere indotte da una molteplicità di fattori scatenanti (cause infettive, esposizione ad allergeni o sostanze irritanti ecc.). Il 50% delle riacutizzazioni è di origine infettiva, nella maggioranza dei casi sostenute da virus, che potrebbero comunque poi aprire la strada anche a superinfezioni batteriche, sebbene non si abbiano dati certi a riguardo. Le colonizzazioni micotiche (frequenti nei pazienti con BPCO anche a causa dell'uso di ICS) possono avere un impatto non trascurabile sull'aumento del rischio di riacutizzazioni
5. nella definizione GOLD 2014 non è sottolineato il concetto di "reversibilità" del peggioramento osservato durante la riacutizzazione. Ciò rischia di generare confusione tra effettiva riacutizzazione transitoria e deterioramento del quadro respiratorio a lungo termine. Indagare le cause dell'esacerbazione dei sintomi e avvalersi di parametri di valutazione aggiuntivi può aiutare

a comprendere se si tratti di un fenomeno acuto reversibile oppure di un'evoluzione sfavorevole della BPCO. Avvalersi di indagini cliniche e strumentali oggettive, in aggiunta all'anamnesi, per caratterizzare il quadro respiratorio permette di eliminare almeno in parte il giudizio soggettivo del paziente e del medico rispetto a che cosa sia da considerare "riacutizzazione"

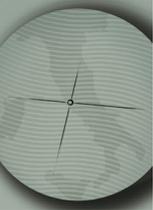
6. nella pratica clinica, non si può definire la riacutizzazione soltanto sulla base di un set di parametri respiratori, ancorché di per sé corretti. Bisogna considerare il paziente che si ha di fronte nella sua globalità e contestualizzare le alterazioni oggettive misurate nello specifico quadro clinico. Per esempio, tenendo conto dell'età, dell'anamnesi delle comorbidità e delle eventuali terapie, soprattutto di quelle che possono incidere sensibilmente sui sintomi indice di riacutizzazione (per esempio, diabete e scompenso cardiaco sulla dispnea).

#### Elementi clinici, obiettivi e/o strumentali per la diagnosi di riacutizzazione in pratica clinica

*Di seguito viene riportato quanto emerso dalla discussione in aula in merito ai parametri che i medici partecipanti alle Tavole Rotonde ritengono importante considerare per porre diagnosi di riacutizzazione.*

#### Elementi clinici

1. la febbre va considerata come sintomo accessorio (indicativo di una possibile origine batterica, pur nella consapevolezza che si possono avere polmoniti senza febbre).
2. l'aumento della dispnea è un sintomo importante di riacutizzazione, ma bisogna considerare anche la possibile interferenza di comorbidità (es. dispnea da peggioramento dello scompenso). La dispnea è inoltre legata alla valutazione soggettiva e alla sensibilità del paziente.
3. la tosse e la qualità/quantità espettorato sono molto informativi e devono sempre essere indagati.
4. vanno esaminate la qualità del riposo notturno e l'assunzione di farmaci.
5. considerare la durata del peggioramento dei sintomi; i criteri di valutazione dipendono anche dal momento in cui si esamina il paziente (se all'esordio, in corso o nella fase post-acuta della riacutizzazione).
6. valutare la variazione della qualità della vita.
7. fondamentale indagare l'aderenza alla terapia e



la correttezza dell'assunzione.

8. valutare le comorbilità quale criterio fondamentale per stabilire la necessità del ricovero ospedaliero.

9. valutare lo stato mentale.

10. indagare l'utilizzo dei muscoli accessori della respirazione.

Le linee guida GOLD forniscono indicazioni generali adeguate per l'individuazione/gestione dei pazienti con forme gravi o molto gravi di BPCO che, con ogni probabilità, richiederanno il ricovero, ma non aiutano nel riconoscimento e nella caratterizzazione precoce delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO lieve o moderata che, riconosciuti tempestivamente in modo corretto, potrebbero essere serenamente gestiti a domicilio con una terapia farmacologica appropriata.

I pazienti con BPCO moderata o moderata-grave sono molto attenti a cambiamenti anche piccoli del proprio quadro sintomatologico in senso negativo e, spesso, se c'è un buon rapporto con il medico sono loro stessi a segnalare l'esordio di una possibile riacutizzazione e a fornire informazioni importanti per l'inquadramento.

Per supportare questo atteggiamento proattivo si dovrebbe organizzare un incontro con il paziente durante il quale individuare alcuni parametri cardine la cui variazione deve indurre a contattare il medico per una valutazione clinica, gli eventuali approfondimenti e, se necessario, il cambiamento della terapia.

Un indicatore chiave è rappresentato dalla tolleranza allo sforzo fisico/affanno. Segnali d'allarme importanti da indicare al paziente sono anche la comparsa di edemi agli arti inferiori e l'aumento di peso ingiustificato, nell'arco di pochi giorni. Altri indicatori di peggioramento che il paziente può facilmente valutare sono la quantità/aspetto delle secrezioni, il livello di saturazione (dotandolo di uno strumento adeguato), la frequenza d'uso dei broncodilatatori a breve durata di azione al bisogno, l'insorgenza di difficoltà a dormire a causa della tosse o di problemi a respirare (sintomi notturni). Nell'ambito di questo approccio, nei limiti del possibile e in funzione del livello di gravità, si potrebbe/dovrebbe cercare di individuare parametri che permettano al paziente di gestire la malattia in modo più autonomo, analogamente a quanto è stato fatto nel caso dell'asma.

Di fronte a un paziente che peggiora in modo non grave, va indagata l'aderenza alla terapia cronica di base, che, offrendo vantaggi a medio-lungo termine, viene spesso percepita dal paziente come relativamente necessaria e, quindi, trascurata o assunta in modo discontinuo.

## Elementi strumentali

Il set di esami da eseguire varia in relazione alla situazione/contesto in cui si osserva il paziente riacutizzato (pronto soccorso, ambulatorio, studio, ecc.) e alle prestazioni disponibili nelle singole strutture; in ogni caso, lo specifico set di indagini cliniche e strumentali da effettuare dipende dalla preliminare valutazione clinica e anamnestica del paziente potenzialmente riacutizzato.

Riguardo ai parametri oggettivi da considerare per definire la riacutizzazione, il problema sta nella variabilità che essi mostrano da paziente a paziente riacutizzato, che impedisce di ottenere una sufficiente correlazione tra valore oggettivo e sintomo. Il FEV1, per esempio, informa sul grado di ostruzione bronchiale, ma non correla adeguatamente con la severità della dispnea lamentata dal paziente. Il FEV1, quindi, non è sufficiente, da solo, a definire la riacutizzazione.

1. La spirometria non è appropriata, né spesso eseguibile, durante la riacutizzazione; può essere utile, nel post-acuto, per formulare diagnosi di BPCO in pazienti non ancora noti. Può essere, inoltre, utile eseguirla alla dimissione, nei pazienti con BPCO nota. La valutazione del FEV1 e della dispnea in ogni caso non sono sufficienti.

2. La pulsossimetria, oggi disponibile in pressoché in tutte le strutture, potrebbe essere un parametro clinico importante per discriminare tra riacutizzazioni più o meno gravi, indipendentemente dai sintomi. La desaturazione che compare in occasione di una riacutizzazione è indice di un cambiamento significativo dei meccanismi di ventilazione/perfusione.

3. È importante conoscere i dati della saturazione di base di ogni paziente e, sulla base delle sue variazioni poter formulare diagnosi di riacutizzazione più facilmente e su basi oggettive, unitamente alla valutazione dei sintomi.

4. Per la classificazione della gravità sarebbe concettualmente importante poter effettuare l'emogas a domicilio, poiché la comparsa di ipercapnia in un paziente che non l'aveva mai presentata è un sicuro indice di gravità (per esempio, l'insorgenza di polmonite). Al contrario, di fronte a un'ipossia relativa (per esempio, 60 mmHg) è ragionevole tentare una gestione ambulatoriale, se non sussistono complicanze specifiche. Purtroppo, attualmente, le unità territoriali non sono abbastanza efficienti per caratterizzare e supportare adeguatamente il paziente con una riacutizzazione di una certa importanza.

5. L'ecografia può essere utile per la diagnosi differenziale riacutizzazione/scompenso acuto, ma

deve essere effettuata in Pronto soccorso (insieme al Brain Natriuretic Peptide, BNP, e altre indagini discriminanti)

6. La radiografia del torace è utile per escludere cause diverse dalla BPCO a giustificazione di un quadro respiratorio alterato, non per fare diagnosi di riacutizzazione.

### LA CORRETTA TERAPIA DI BASE PER LA BPCO: STRUMENTO DI PREVENZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

La preoccupazione di riuscire a definire e caratterizzare correttamente la riacutizzazione nel paziente con BPCO è finalizzata alla pianificazione di interventi terapeutici ottimali per la risoluzione dell'episodio acuto e per la successiva gestione farmacologica di base a lungo termine. I dati relativi alla qualità delle cure ricevute dai pazienti con BPCO nella realtà clinica italiana informano che si è ancora ben lontani da una situazione ideale. Secondo quanto rilevato da Corrado A et al. [8] ben il 62,1% dei pazienti con BPCO non riceve un trattamento appropriato, se si considerano le linee guida come termine di riferimento per definire l'appropriatezza. In particolare, dall'analisi è emerso un sovra-trattamento delle forme lievi e moderate, con frequente somministrazione di ICS, e un sotto-trattamento delle forme gravi o molto gravi, spesso gestite con monoterapie a base di antimuscarinici a lunga durata di azione (LAMA) o beta2-agonisti a lunga durata di azione (LABA).

In base alle indicazioni GOLD, i broncodilatatori rappresentano un intervento farmacologico irrinunciabile, a prescindere dal livello di gravità della malattia (GOLD 1, 2, 3, 4)

Le raccomandazioni italiane sulla BPCO del 2011 [9] considerano i broncodilatatori a lunga durata d'azione come terapia centrale della BPCO in tutti i livelli di gravità, ritenendo appropriate terapie d'associazione LABA+LAMA (ove si riscontri la necessità di massimizzare la broncodilatazione e l'introduzione dell'ICS in caso di riacutizzazioni frequenti e di pazienti con un'apprezzabile reversibilità bronchiale (ACOS).

Tra i broncodilatatori a lunga durata d'azione, il LABA indacaterolo si è dimostrato particolarmente efficace nel ridurre il numero annuale di riacutizzazioni, determinando una diminuzione degli episodi di oltre un terzo rispetto al placebo a entrambi i dosaggi testati (rispettivamente, - 36% con 150 µg e -38% con 300 µg). La potenza dell'effetto rilevata in questo studio è maggiore rispetto a quanto osservato

in altri studi che hanno indagato l'effetto sulle riacutizzazioni dei broncodilatatori a lunga durata d'azione [10].

Un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, il LAMA glicopirronio, si è dimostrato in grado di prolungare in modo significativo (34%) il tempo di insorgenza della prima riacutizzazione da moderata a grave rispetto al placebo, nell'ambito di un follow up di 52 settimane. Nello studio, l'efficacia del glicopirronio in termini di riduzione delle riacutizzazioni si è, inoltre, dimostrata analoga a quella del tiotropio (trattamento attivo di confronto). A fronte di questi risultati, si può affermare che glicopirronio è sovrapponibile al trattamento attualmente considerato "gold" standard per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO, pur ricordando che questo parametro costituiva l'end point secondario dello studio (l'endpoint primario era il FEV1 alla 52esima settimana) [11].

A fronte delle evidenze positive ottenute per ciascuno di questi due broncodilatatori a lunga durata d'azione in monoterapia, è stata sviluppata la terapia d'associazione LAMA/LABA, indacaterolo/glicopirronio somministrabile con inalatore di polvere secca *Breezhaler*<sup>®</sup>.

Lo studio SPARK, trial randomizzato in doppio cieco, è stato condotto per dimostrare la superiorità dell'associazione indacaterolo/glicopirronio rispetto a glicopirronio o tiotropio in monoterapia nel ridurre la frequenza di tutte le riacutizzazioni (moderate e gravi) in pazienti con FEV1 < 50% e almeno una riacutizzazione all'anno (classificazione GOLD C). Oltre a verificare l'end point primario, lo studio SPARK ha fornito dati indiretti a supporto della sovrapponibilità degli effetti di glicopirronio e tiotropio, entrambi somministrati in monoterapia, nel ridurre le riacutizzazioni in questa categoria di pazienti impegnativa da gestire [5]. Anche considerando il tasso globale di riacutizzazioni a prescindere dalla loro gravità, l'associazione indacaterolo+glicopirronio rispetto a glicopirronio o tiotropio in monoterapia si è dimostrata superiore (end point secondario, follow up a 64 settimane).

Lo studio SPARK è stato pensato a partire dalle evidenze precedentemente ottenute nello studio INSPIRE [12] che aveva confrontato l'efficacia di fluticasone/salmeterolo vs tiotropio nel prevenire le riacutizzazioni moderate e gravi, senza riuscire a dimostrare una differenza significativa tra le due strategie di intervento. In INSPIRE il tasso di riacutizzazioni moderate e gravi rilevato in entrambi i bracci di trattamento è stato di circa 1,30, mentre quello osservato in SPARK nel

braccio della doppia broncodilatazione è stato di 0,85: anche se si tratta di due studi diversi, questa differenza non può essere trascurata. Nel loro complesso, le evidenze ottenute in SPARK offrono un approccio alternativo, più efficace, alla prevenzione delle riacutizzazioni che non contempla l'impiego di ICS, ma l'associazione di due broncodilatatori sicuri e ben tollerati.

### ...E NELLA PRATICA CLINICA ?

*Di seguito viene riportato quanto emerso dalla discussione tra i medici specialisti che hanno partecipato alle Tavole Rotonde in merito alle strategie per la prevenzione delle riacutizzazioni.*

#### La terapia di base

1. La broncodilatazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione è cruciale per il trattamento della BPCO. La broncodilatazione riduce l'iperinsufflazione (come testimoniato dall'aumento della CI), risultando vantaggiosa in tutte le classi funzionali e soprattutto nei pazienti più gravi.
2. Per il paziente maggiormente ostruito, nel quale il singolo broncodilatatore non basta e che tende a riacutizzare di più, puntare sulla doppia broncodilatazione è una scelta appropriata, in grado di offrire esiti clinici migliori sul piano sintomatologico, della funzionalità respiratoria e della prevenzione delle riacutizzazioni, specie quelle moderate e gravi.

3. Avere a disposizione farmaci broncodilatatori con meccanismi d'azione differenti in grado di agire in modo sinergico sulle vie aeree e di mantenerle costantemente pervie nell'arco delle 24 ore è un sicuro valore aggiunto nella terapia della BPCO. Oltre a ridurre i sintomi, la migliore ventilazione riduce l'infiammazione a livello polmonare, contribuendo a ridurre il rischio di riacutizzazioni.

4. Spesso la mancata introduzione della doppia broncodilatazione dipende da timori nell'uso dei LABA in pazienti scompensati/ipertesi che assumono betabloccanti o in presenza di aritmie. In realtà, i LABA non creano particolari problemi su questo fronte se ben gestiti, soprattutto se si opta per le molecole più nuove e selettive.

5. L'impiego di ICS va circoscritto ai casi che effettivamente li richiedono e, comunque, ridotto rispetto agli standard attuali.

6. I farmaci efficaci e sicuri esistono, ma bisogna accertarsi che i pazienti li assumano in modo corretto e continuativo: un'assunzione inadeguata o sporadica, spesso motivata da scarsa convinzione nell'utilità della terapia e disattenzione, non permette di ottenere i benefici clinici dimostrati, impedendo al paziente di stare meglio, di scongiurare riacutizzazioni frequenti e di frenare l'evoluzione della malattia.

7. La disponibilità di device semplici e facili da inalare è fondamentale per supportare una terapia corretta e l'aderenza da parte dei pazienti; la possibilità di inalare i farmaci necessari con lo stesso device, soprattutto se in monosomministrazione, è un ulteriore valore aggiunto.

#### Bibliografia

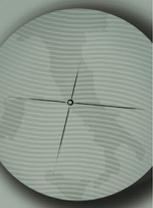
- [1] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1128-38
- [2] Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Mar 1;179(5):369-74
- [3] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):196-204
- [4] Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):527-34.
- [5] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013 May;1(3):199-209
- [6] Vestbo J, Agustí AG, Jones PW, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Stockley RA, Vogelmeier C, Wedzicha JA. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>
- [7] Celli BR, MacNee W, and committee members. American

- Thoracic Society and the European Respiratory Society ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46. <http://www.thoracic.org/statements/resources/copd/copdexesum.pdf>
- [8] Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med*. 2012 Jul;106(7):989-97
- [9] AIMAR, AIPO, SIMER, SIMG, Ministero della Salute, AGE.NA.S. La gestione clinica integrata della BPCO, 2011. [http://www.simg.it/documenti/aree\\_cliniche/Pneumologica/supporti/gestione\\_bpco/Gestione%20BPCO.pdf](http://www.simg.it/documenti/aree_cliniche/Pneumologica/supporti/gestione_bpco/Gestione%20BPCO.pdf)
- [10] Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011 Jul;140(1):68-75
- [11] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1106-14;
- [12] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):19-26



DEPOSITATO PRESSO AIFA IN DATA 11/12/2015

MATERIALE DISTRIBUITO UNITAMENTE A RCP



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

PROGETTO EDITORIALE PROMOSSO DA NOVARTIS