Introduzione

Nicola Scichilone
U.O. Malattie Apparato Respiratorio 2, DIBIMIS - Università di Palermo
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da un elevato impatto sociale per la sua diffusa prevalenza nella popolazione generale, per le conseguenze invalidanti nonché per l'elevata mortalità [1]. Il riconosciuto ruolo delle noxae esterne fa sì che nella definizione stessa di malattia sia stato recentemente inserito il termine "prevenibile" [2] che aggiunge una nota di ottimismo nel contesto di una patologia progressivamente ingravescente. Come verrà discusso avanti, gli sviluppi nel settore farmacologico (in termini di nuovi principi attivi e nuove modalità di erogazione del farmaco) che hanno accompagnato i progressi nel campo delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici della malattia, hanno consentito di inserire nella definizione anche il termine "curabile".

La BPCO si caratterizza per una cronica limitazione al flusso aereo, che risulta poco o per nulla reversibile ed è in genere progressiva; la scarsa o assente reversibilità dell'ostruzione bronchiale è stata tradizionalmente utilizzata per definire la BPCO e per distinguere tale quadro dalle forme di asma bronchiale, che si caratterizzano invece per una significativa quota di reversibilità dell'ostruzione. L'esperienza clinica quotidiana e i trial clinici confermano invece che anche il quadro funzionale della BPCO può essere suscettibile di miglioramento significativo dopo somministrazione di broncodilatatore [3], pur mantenendo il carattere della progressione nel tempo e del mancato ripristino di una funzionalità respiratoria "normale".

Nella definizione di malattia particolare rilievo va posto nei confronti degli effetti extra-polmonari e dalla presenza di comorbidità che possono condizionare la gravità della malattia nel singolo paziente [4]. Queste possono semplicemente coesistere, soprattutto nelle fasce di età più avanzate, senza condividerne i meccanismi patogenetici.

Tuttavia, spesso la contemporanea presenza di patologie extra-polmonari può complicare la gestione della BPCO. Tra le comorbidità vanno annoverati gli stati patologici che sono diretta conseguenza della BPCO ed in genere si osservano nelle fasi più avanzate della malattia, e che a rigore di logica andrebbero definite complicanze. Tra queste certamente l'ipertensione polmonare e lo scompenso cardiaco destro. La presenza di comorbidità influenza negativamente la gestione del paziente affetto da BPCO nella pratica quotidiana. Questo complica l'interpretazione dei risultati degli studi clinici randomizzati (RCTs) che pongono le principali comorbidità tra i criteri di esclusione per eventuale partecipazione allo studio sperimentale [5-7]. In altri termini, emerge con sempre maggiore forza la necessità di studi osservazionali (*real-life*) che possano confermare la validità dei risultati derivanti dai RCTs.

L'ostruzione bronchiale è il risultato di una combinazione di alterazioni anatomo-funzionali che interessano sia le vie aeree che il parenchima (Figura 1). L'ostruzione delle vie aeree è in primo luogo dovuta a fenomeni di squisita

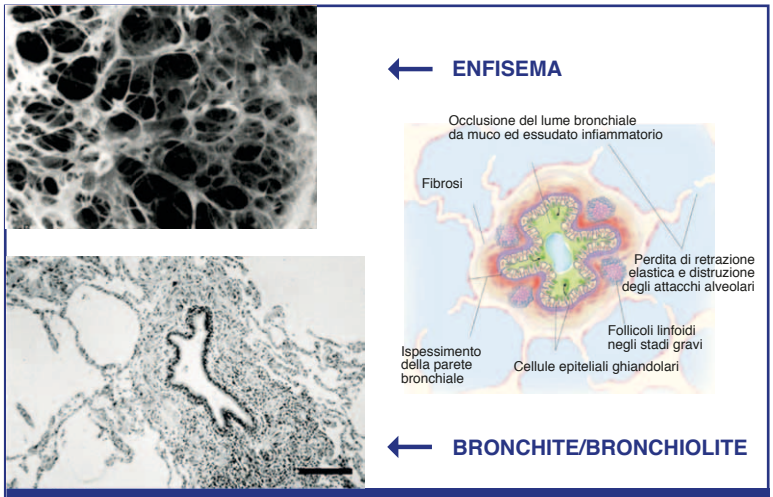

FIG.1. Descrizione grafica delle alterazioni anatomo-patologiche in corso di enfisema e bronchite cronica. A sinistra: immagine in microscopia elettronica. In basso: preparato istologico.

pertinenza dell'albero bronchiale, in parte reversibili (edema da flogosi, costrizione del muscolo liscio bronchiale, ingombro da parte delle secrezioni); tuttavia, accanto a tali fenomeni vi sono fattori estrinseci rappresentati dalla distruzione dei setti interalveolari che di norma assicurano la pervietà delle vie aeree. La conseguenza di queste alterazioni consiste nella perdita di stabilità e conseguente tendenza alla collassabilità delle vie aeree, che concorrono a determinare l'aumento del volume di aria intrappolato nei polmoni (*air trapping*). Il contenuto aereo del polmone aumenta per lo squilibrio tra le opposte forze di retrazione elastica dei polmoni e del torace; in altri termini, la ridotta forza di retrazione elastica del polmone non contrasta più adeguatamente la retrazione verso l'esterno della parete toracica: ne consegue che le due opposte pressioni si equilibrano (capacità funzionale residua) ad un livello di volume più ampio che di norma. Tale condizione, definita di iperinsufflazione statica perché associata ad alterazioni strutturali, si accompagna ad un appiattimento del diaframma, che è pertanto costretto ad iniziare la sua contrazione da una posizione sfavorevole, e ad un maggiore impegno dei muscoli inspiratori che devono superare un carico elastico per espandere ulteriormente il torace, andando incontro nel tempo a fatica muscolare con conseguente ipoventilazione. Tale condizione di iperinsufflazione polmonare si amplifica durante attività fisica, quando a causa della limitazione del flusso aereo espiratorio determinata dalle alterazioni descritte, il paziente è costretto a ridurre lo svuotamento polmonare per innalzare il livello di volume (iperinsufflazione dinamica) per ripristinare almeno in parte la pervietà delle vie aeree al flusso. Questo fenomeno determina un peggioramento delle condizioni operative dei muscoli inspiratori, con conseguente ulteriore riduzione della tolleranza allo sforzo fisico e aumento della dispnea.

Uno dei problemi emergenti nel contesto delle patologie croniche ad alto impatto, quali la BPCO, è rappresentato dalla difficoltà di riconoscimento e di corretto inquadramento, che rende conto di presunte alte percentuali di sottodiagnosi. L'algoritmo diagnostico nel sospetto di BPCO non può prescindere da una valutazione funzionale respiratoria che consenta di documentare l'ostruzione bronchiale e il suo carattere di scarsa reversibilità. Una corretta valutazione spirometrica dell'ostruzione al flusso aereo richiede la misura del VEMS (volume espiratorio massimo al primo secondo), della CV (capacità vitale) lenta e del loro rapporto (Indice di Tiffenau): un VEMS/CV inferiore al 5° percentile del valore di riferimento (LLN: *Lower Limit of Normal*) conferma la presenza di ostruzione e la diagnosi di BPCO compatibilmente con il quadro clinico [8]. L'esame spirometrico va integrato con la misura dei volumi polmonari non mobilizzabili, quali il volume residuo, le cui alterazioni possono rappresentare un indice di intrappolamento di aria [9]. Ad ulteriore completamento della valutazione diagnostica funzionale nel sospetto di BPCO, è necessario eseguire il test della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, che fornisce una stima del grado di compromissione parenchimale in corso di enfisema. La perdita dei setti alveolari caratteristica dell'enfisema risulta nella distorsione e nel restringimento del lume bronchiolare riducendo cosi la ventilazione alveolare delle unità dipendenti. La disomogenea distribuzione della ventilazione periferica e la conseguente alterazione del rapporto ventilazione/perfusione caratterizzano la BPCO sin dalle fasi precoci della malattia. La valutazione funzionale del paziente con BPCO non può limitarsi alle prove di funzionalità respiratoria, ma in virtù del ruolo prognostico delle manifestazioni extra-polmonari l'approccio al paziente dovrebbe essere multidimensionale. Un utile ausilio in tal senso è offerto dai test di *performance* fisica[10]: la misura dell'attività fisica quotidiana è infatti una componente importante della valutazione multidimensionale del paziente con patologia cronica ostruttiva, per la stretta relazione tra sedentarietà e dispnea. In tale contesto assume particolare rilievo anche la misura dell'indice di massa corporea, che può essere espressione di stati di malnutrizione o di sarcopenia associati alla malattia. Dalla interazione tra tali misure (indice di massa corporea, indice di dispnea, metri percorsi al test del cammino) e indici funzionali respiratori (grado di ostruzione bronchiale) viene generato un metodo di valutazione complessivo della gravità di malattia, il *BODE index*, che si è rivelato un importante fattore predittivo di mortalità.

Occorre in questo contesto ricordare come la radiografia del torace sia raramente diagnostica nella BPCO; può tuttavia essere utile per escludere patologie concomitanti. Le alterazioni radiologiche più comunemente associate alla BPCO sono rappresentate dai segni di iperinsuffla-

zione, quali l'appiattimento del diaframma e l'aumento dello spazio retrosternale, la rarefazione e/o redistribuzione del disegno vascolare, l'eventuale presenza di bolle enfisematose, e talvolta l'ispessimento delle pareti bronchiali (Figura 2).

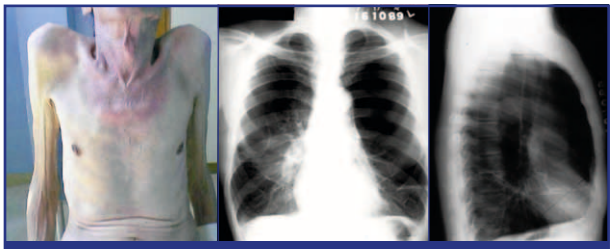

FIG.2. Fenotipo enfisematoso: radiografia del torace in proiezione anteroposteriore e laterale (per la descrizione vedi testo)

Caratteristicamente i sintomi della BPCO sono sempre presenti e non esistono fasi di completa e prolungata remissione della sintomatologia. Non di rado, i pazienti con BPCO lamentano disturbi del sonno, le cui cause possono essere varie, e spesso le alterazioni della qualità del sonno vanno attribuite alla coesistenza della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), condizione definita "*Overlap Syndrome*". Un particolare aspetto è caratterizzato dalle riacutizzazione bronchiali, ovvero dal peggioramento improvviso dei sintomi respiratori, che quando frequenti, possono identificare un fenotipo con prognosi peggiore.

Come enunciato nella definizione più moderna, la BPCO è oggi considerata una malattia *prevenibile e curabile*. Il primo passo nel trattamento della BPCO in fase stabile è pertanto rappresentato dalla riduzione o, ove possibile, rimozione dei fattori di rischio, mediante interventi educazionali nonché l'attuazione di norme igienico-sanitarie di comunità volte a limitare l'esposizione alle noxae patogene. Il trattamento farmacologico di un paziente BPCO sintomatico si basa sulla classificazione di gravità.

La terapia farmacologica regolare consente di ridurre i sintomi e le loro riacutizzazioni, di migliorare la qualità della vita, e di aumentare la tolleranza allo sforzo. In questo contesto, i broncodilatatori occupano un ruolo centrale, in virtù del miglioramento funzionale con riduzione dell'ostruzione bronchiale e/o dell'iperinsufflazione polmonare. Sia i broncodilatatori beta-adrenergici che gli anticolinergici agiscono sulla muscolatura liscia delle vie aeree aumentando il calibro delle stesse e determinando una riduzione della quota di *air trapping*. In questo scenario si è imposto negli anni recenti l'indacaterolo, il primo broncodilatatore beta-adrenergico in monosonninistrazione giornaliera per il trattamento della BPCO. Gli studi preclinici del farmaco hanno documentato la rapidità d'azione, paragonabile a quella del salbutamolo (circa 5 minuti dalla somministrazione) e la lunga durata d'azione (24 ore) che ha permesso di denominare l'indacaterolo "ultra-LABA". Il vantaggio della prolungata broncodilatazione nell'arco della giornata con una sola somministrazione è duplice: da un lato consente un miglioramento dell'aderenza al trattamento, che si è dimostrata inversamente proporzionale al numero di somministrazioni [11], dall'altro la persistenza della pervietà bronchiale limita lo stress meccanico a cui è sottoposta la via aerea, e facilita lo svuotamento dell'aria intrappolata (Figura 3) [12].

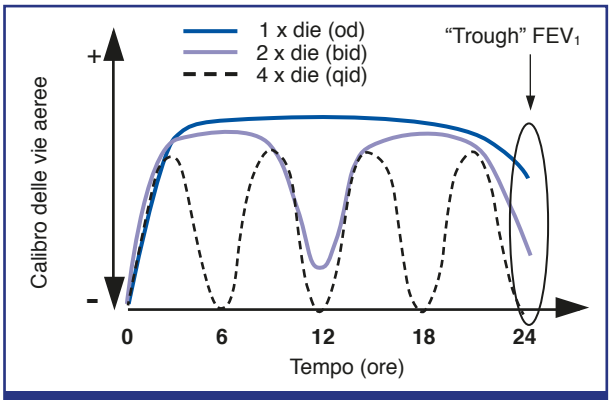

FIG.3. Grafico rappresentante l'effetto di broncodilatatori a diversa durata d'azione sul tono bronchiale nelle 24 ore (stenting farmacologico), espresso in termini di variazioni del FEV_1 mattutino in seguito all'ultima somministrazione del farmaco (trough FEV_1) (mod. da Beeh et al., 2010[12])

Indacaterolo al dosaggio di 150 mcg si è dimostrato in grado di migliorare significativamente la sintomatologia dispnoica e la qualità di vita dei pazienti con BPCO, parallelamente alla funzione respiratoria [13].

Tale miglioramento si è dimostrato indipendente dall'utilizzo del corticosteroide inalatorio, mentre dosi maggiori (300 mcg) del farmaco si sono dimostrate in grado di fornire ulteriore miglioramento sintomatologico nei pazienti funzionalmente più compromessi. Il beneficio clinico e funzionale aggiuntivo rispetto ad altri broncodilatatori offerto dall'indacaterolo è verosimilmente attribuibile alla riduzione della quota di iperinsufflazione polmonare che,

come detto, si accompagna ad una migliore tolleranza agli sforzi fisici. La capacità di compiere le normali attività quotidiane spiega a sua volta il miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati. Tali vantaggi clinici e funzionali sono inoltre associati ad un profilo di sicurezza ottimale, con tollerabilità sovrapponibile a placebo, come dimostrato da studi su vaste popolazioni di pazienti con BPCO di vario grado di severità funzionale. Ciò assume particolare importanza alla luce del fatto che i pazienti affetti da BPCO che necessitano di terapia regolare sono spesso anziani con multiple comorbidità.

Un dato di grande importanza riguarda infine la riduzione della frequenza di riacutizzazioni bronchiali nei pazienti affetti da BPCO trattati regolarmente con indacaterolo, soprattutto nei pazienti con malattia di grado moderato, il cui declino funzionale appare più pronunciato.

Il posizionamento dei corticosteroidi inalatori nella terapia della BPCO è tuttora oggetto di dibattito nella comunità scientifica.

Le linee guida sulla gestione della BPCO sono concordi nel ritenere che la somministrazione dei soli corticosteroidi inalatori non sia raccomandata.

Il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori viene suggerito solo se associato ad un broncodilatatore beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione negli stadi più gravi di malattia. Ad oggi non sono disponibili informazioni sulla combinazione di anticolinergico associato con corticosteroidi inalatori.

Un cenno a parte meritano i trattamenti non farmacologici, quali la riabilitazione polmonare e le procedure di riduzione di volume polmonare per via chirurgica o endoscopica, che si sono dimostrate in grado di alleviare significativamente i sintomi e migliorare la qualità di vita dei pazienti enfisematosi.

In conclusione, la BPCO oggi può essere considerata una malattia trattabile efficacemente.

In questo contesto, i farmaci broncodilatatori si sono dimostrati in grado di migliorare la sintomatologia dispnoica e la qualità di vita, potendo pertanto essere definiti non più farmaci sintomatici ma farmaci per un trattamento di fondo, in grado di intervenire sui meccanismi fisiopatologici alla base della malattia. In questo contesto, gli ultra-LABA si pongono in una posizione di primo piano per le caratteristiche farmacodinamiche che ne fanno farmaci sicuri ed efficaci.

Bibliografia

1. Mathers CD, Loncar D. *Projections of global mortality an burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med 2006; 3: e442.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD*. 2013. www.goldcopd.org.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. *A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. N Engl J Med 2008; 359:1543-1554.
4. Barnes PJ, Celli BR. *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. Eur Respir J 2009;33:1165-85.
5. Stanley K. *Design of randomized controlled trials*. Circulation 2007; 115(9):1164-1169.
6. Torpy JM, Lynm C, Glass G. *Randomized Controlled Trials*. JAMA 2006;295(23):2812-2812.
7. Sibbald B, Roland M. *Understanding controlled trials: "Why are randomised controlled trials important?"* BMJ 1998;316:201.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry.* Eur Respir J 2005;26:319-338.
9. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. *Standardisation of the measurement of lung volumes.* Eur Respir J 2005; 26: 511-522.
10. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. *The six minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.* Can Med Assoc J 1985; 132:910–1023.
11. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. *Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs.* Respir Med 2011; 105 (3):435-41.
12. Beeh KM, Beier J. *The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease.* Adv Ther 2010; 27(3): 150-9. .
13. Jones PW, Donohue JF, Nedelman J et al. *Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis.* Res Resp 2011;12:161.