

## **SURVEY ASMA E BPCO**

### **XII Congresso Nazionale UIP - XLI Congresso Nazionale AIPO**

### **Bologna, 30 Novembre - 3 Dicembre 2011**

***E' opportuno riportare tutte le domande e le risposte come erano state fornite ed aggiungere questa parte.***

La survey su Asma e BPCO, che si è svolta a Bologna durante il Congresso Nazionale AIPO ci offre uno spaccato dell'attuale percezione circa la prevalenza, l'impatto clinico e gli orientamenti terapeutici di un campione di pneumologi italiani.

Si tratta di un campione relativamente piccolo, 152 votanti, rispetto ai partecipanti al Congresso ma che comunque potrebbe fotografare, almeno in parte, quella che è la realtà italiana.

Analizzeremo le risposte relative alle singole domande o a gruppi di domande a seconda dell'argomento trattato e dell'interesse scaturito durante la presentazione.

- 1. Quanti pazienti con asma vedi ogni anno?**
- 2. Quanti pazienti con BPCO vedi ogni anno?**
- 3. Nel contesto dei pazienti con malattie respiratorie che afferiscono ogni anno al tuo centro (o che tu visiti ogni anno) quanti (in percentuale) ne vedi con patologia ostruttiva?**

Quelle broncoostruttive costituiscono le patologie di maggior rilevanza epidemiologica trattate dallo pneumologo, maggiore del 50% per il 55% degli intervistati (domanda 3) con una certa prevalenza della BPCO (oltre 500 nel 30% dei casi) rispetto all'asma (oltre a 500 per l'8% dei casi, domanda 1 e 2), questo dato però deve essere integrato con la risposta alla domanda 9 dove viene indicato che circa il 10-30% dei pazienti BPCO visitati negli ambulatori pneumologici sono di fatto degli asmatici cronicizzati.

- 4. Nella diagnosi e terapia delle patologie ostruttive segui linee guida? Quali?**
- 5. Conosci le linee guida per la BPCO approntate dalle società italiane di pneumologia?**

Le risposte evidenziano una buona conoscenza e adesione alle Linee Guida (LG). Circa il 92% dei votanti utilizza nella sua pratica qualche LG. Le LG AGENAS, prodotte dalle diverse Società Italiane di Pneumologia con la collaborazione del Ministero della Salute nel 2010, sono già note all'84% dei votanti anche se per ora vengono utilizzate solo dal 1.32% dei partecipanti alla survey.

Le LG che hanno la massima adesione sono le GOLD (77,63%). Sarà interessante valutare lo stesso dato a distanza di un anno in relazione ai programmi di implementazione delle LG AGENAS nella comunità pneumologica ed alle nuove modalità di valutazione della gravità e delle relative indicazioni terapeutiche proposte delle LG GOLD nella versione 2011.

## 6) Che percentuale dei soggetti con BPCO non sono fumatori?

Dalla letteratura internazionale risulta che dal 35% al 45% dei pazienti con BPCO sono attuali fumatori contro il 14-23% dei controlli (West 2007) mentre tra il 25%-45% dei soggetti con BPCO nel mondo non ha mai fumato (Lamprecht, Resp Med 2008 - Chest 2011; Celli, Am J Med 2005; Salvi, Lancet 2009; Bridevaux, Eur Respir J 2010). Le percentuali più elevate sono riscontrabili nei paesi del cosiddetto terzo mondo o delle economie emergenti, Sud africa (38%), Cina (38%), India (68%) mentre in USA e Europa la prevalenza dei pazienti BPCO non fumatori è attorno al 20-30% (Salvi 2009). Quindi gli attuali pazienti BPCO non attuali fumatori, che non hanno mai fumato ed ex fumatori, sono circa il 55-65%.

I partecipanti alla survey indicano che la quota di pazienti con BPCO che non hanno mai fumato è meno del 10% (per il 44% dei votanti). Si tratta quindi di un dato sottostimato il che indica come il problema dell'esposizione ad altri fattori tossici polmonari oltre al fumo, come fumi di biomasse, inquinamento, esposizione professionale, sia ancora scarsamente percepito. Inoltre la domanda si presta a possibili diverse interpretazioni in quanto il non essere fumatore può essere inteso sia come non sono mai stati fumatori che come non sono attualmente fumatori. In questo senso le differenze con i dati presenti in letteratura sarebbe ancora più evidente.

In Italia Viegi e coll (Eur Respi J 2000), che hanno utilizzato per definire l'ostruzione i criteri ERS (FEV1/FVC prebroncodilatatore <0.88 nelle donne e <0.89 negli uomini), i criteri GOLD (FEV1/FVC <0.7) ed i criteri ATS (valore prebroncodilatatore FEV1/FVC <0.75) oltre alla valutazione clinica, hanno dimostrato che la prevalenza della BPCO è rispettivamente del 11%, 18% e 40% e di cui il 33%, il 29% ed il 25% (criteri clinici) dei soggetti non hanno mai fumato.

Nel lavoro di Behrendt e coll (Chest 2005), condotto su un campione di 13.995 abitanti degli USA (età media di 42 anni; 48.7% non fumatori) è stato osservato che la prevalenza della BPCO lieve è dell'8.8% mentre quella della BPCO moderata grave è del 4.1%. Circa il 25% dei soggetti con BPCO sono non fumatori e tra questi il 4.7% è affetto da BPCO lieve (80% donne) ed il 1.9% da BPCO moderata-grave. Nei non fumatori il rischio di sviluppare BPCO aumenta con l'età (raddoppia ogni 12 anni) e quando è stata posta una precedente diagnosi di asma (OR: 4.27 per BPCO lieve e OR: 18.8 per BPCO moderata grave).

In un più recente studio effettuato su un campione di 4.291 non fumatori che fa parte dello studio internazionale BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) Lamprecht e coll (Chest 2011) hanno dimostrato che in ben il 6.6% di questi soggetti è possibile porre una diagnosi di BPCO lieve (GOLD 1) mentre nel 5.6% di BPCO moderata-grave (GOLD II+). I soggetti non fumatori costituiscono ben il 23.3% dell'intera popolazione dei pazienti con BPCO moderata-grave (GOLD II+) e questa proporzione non si modifica sostanzialmente quando si utilizzano i LLN come valori soglia per definire il rapporto FEV1/FVC in alternativa al valore fisso (<0.7) come proposto dalle LG GOLD. Nei non fumatori l'invecchiamento, una precedente storia di asma (OR 4.62 nelle donne e 4.12 negli uomini) e l'esposizione a fumi di biomassa (OR: 1.03 donne e OR: 1.39 uomini) aumentano il rischio di sviluppare BPCO.

Anche nello studio di Bridevaux e coll (Eur Respir J 2010), utilizzando l'analisi multivariata, età (OR: 2.8) e presenza di asma (OR: 6.7) sono associate all'ostruzione. I soggetti non fumatori costituiscono il 29.3% dell'intera popolazione degli ostruiti ed hanno, rispetto ai fumatori a parità di ostruzione, simili livelli di sintomi e compromissione della qualità della vita.

Come sottolineato nello statement dell'ATS "Novel risk factors and the Global burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease" (Eiser e coll 2010) oltre al fumo, che è ritenuto attualmente la principale causa della BPCO, sono state identificate recentemente altre possibili condizioni che possono provocare lo sviluppo della BPCO e che rendono ragione dei dati epidemiologici precedentemente riassunti come (a) fattori genetici, basti pensare al deficit di alfa 1 antitripsina (b) asma cronico (c) inquinamento atmosferico (d) esposizione al fumo passivo (e) esposizione ai fumi di biomassa (f) esposizione occupazionale a fumi o sostanze tossiche (g) dieta (h) tubercolosi (i) frequenti infezioni respiratorie in età infantile ed un basso livello socio economico.

Alcuni fattori come la tubercolosi e l'esposizione a fumi di biomassa, in particolare in ambienti confinati come le cucine o le abitazioni, frequenti infezioni respiratorie in età infantile e un basso livello socio economico sono caratteristici dei paesi in via di sviluppo ma il quadro va rapidamente modificandosi, basti pensare ai livelli di inquinamento atmosferici attualmente presenti nelle principali città dei cosiddetti paesi emergenti (Cina, India, Messico..) sempre più simili o superiori a quelli dei paesi più industrializzati. Il fatto importante dal punto di vista etiopatogenetico è che i diversi fattori possono tra loro sommarsi ed avere un effetto sinergico su di un substrato genetico estremamente complesso caratterizzato dalla presenza di numerosissimi polimorfismi genetici.

Il riconoscimento delle possibili cause prevalenti della BPCO è importante perché i diversi fattori di rischio possono associarsi a diversi fenotipi o endotipi (Yoon, Eur Respir J-Chest 2011; Salvi, Lancet 2009) ad esempio Yoon e Sin hanno suggerito che la BPCO causata dal fumo di sigarette si caratterizza per lo sviluppo di enfisema e della malattia delle piccole vie aeree mentre l'ostruzione associata all'inalazione dei fumi di biomassa è causata quasi esclusivamente da una patologia delle vie aeree in assenza di enfisema.

## **7. Nella BPCO consigli ai pazienti fumatori di rivolgersi ad un centro antifumo?**

### **8. Se sì con quali risultati?**

Ben il 77% dei votanti dichiara di inviare i pazienti broncopneumopatici fumatori ai centri anti fumo, il che indica una spiccata sensibilità alle problematiche della lotta anti fumo. La percentuale dei soggetti che smettono di fumare (10% per il 59% dei votanti) è in linea con i dati della letteratura.

## **9. Che percentuale dei tuoi pazienti con BPCO sono asmatici cronicizzati con ostruzione non più reversibile?**

Il 60% dei partecipanti alla survey ha indicato che i soggetti asmatici che hanno sviluppato un'ostruzione non completamente reversibile e quindi sono funzionalmente classificabili, utilizzando i soli dati spirometrici come BPCO, sono compresi tra il 10-30% della loro casistica.

Il risultato è in linea con numerosi studi epidemiologici e clinici sia trasversali che longitudinali finalizzati ad indagare la storia naturale dell'asma.

(a) Evidenze epidemiologiche: Marsh e coll (Thorax 2008) hanno osservato, su di un campione di 469 soggetti di età media attorno ai 50 anni, che il 20.5% è affetto da BPCO, definita come ostruzione non completamente reversibile in presenza di un rapporto post broncodilatatore FEV1/FVC <0.7. Un'ulteriore fenotipizzazione di questi soggetti indica che l'asma, più o meno associata all'enfisema ed alla bronchite cronica, rappresenta ben 55% (53/96) di tali soggetti.

Altri autori hanno dimostrato che circa il 20-30% dei pazienti asmatici presentano un'ostruzione non reversibile, definita secondo diversi criteri, come un FEV1 ed un rapporto FEV1/FVC ridotto, malgrado sia stata effettuata una terapia massimale (Ten Brinke, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008).

La differenza dei valori di cut-off utilizzati per definire la non reversibilità dell'ostruzione rende comunque difficile confrontare i risultati dei diversi studi (Pascual, JACI 2009). A conferma dei suddetti risultati sono anche i lavori citati nella risposta 6 che dimostrano come l'asma bronchiale possa costituire uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di una ostruzione non reversibile nei soggetti non fumatori.

(b) studi clinici: Silva e coll (Chest 2004) hanno seguito una coorte di 3.099 asmatici per 20 anni ed hanno dimostrato che i soggetti con asma clinicamente attiva hanno un rischio 10 volte superiore alla popolazione di controllo di sviluppare sintomi di bronchite cronica e 17 volte superiore di sviluppare enfisema.

Numerosi studi longitudinali dimostrano che il declino annuale della funzione respiratoria negli asmatici è superiore a quello della popolazione di controllo (38 ml/anno vs 22 ml/anno), in particolare questo si verifica in un sottogruppo di asmatici fumatori e non fumatori (ten Brinke, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008).

I fattori associati in questi soggetti ad un accelerato declino della funzione respiratoria, quindi allo sviluppo di un quadro funzionale di BPCO, sono: un basso valore di FEV1, una scarsa reversibilità ai  $\beta_2$  agonisti, un elevato grado di iperresponsività bronchiale, la produzione di muco, il sesso maschile e frequenti riacutizzazioni. Anche la durata dell'asma sembra un elemento importante, quindi i soggetti anziani con asma insorta in età infantile sono particolarmente predisposti a sviluppare in età avanzata un'ostruzione non reversibile o quelli che attualmente vengono definiti come quadri clinici di overlap tra asma e BPCO (Gibson e coll, Thorax 2010).

I soggetti anziani con asma grave di lunga durata, indipendentemente dal fumo, possono inoltre presentare quadri radiologici alla TAC del torace caratterizzati da ispessimento della parete delle vie aeree e modeste aree di enfisema simili quindi a quelli dei pazienti con BPCO e fenotipo radiologico vie aeree o bronchite cronica ma non a quello enfisematoso.

I meccanismi patogenetici che sostengono l'ostruzione non reversibile nell'asma, in particolare nei soggetti di età avanzata, sono in primo luogo il rimodellamento delle vie aeree ma anche la presenza di enfisema e di bronchiectase (Pascual, JACI 2009), inoltre recenti studi dimostrano che l'asma bronchiale dell'anziano non è sempre associata solo a una alterata risposta di tipo TH2 ma anche ad alterazioni della risposta immunitaria innata analogamente alla BPCO.

La risposta a questa domanda sottolinea come sia sempre più importante di fronte ad un quadro funzionale ostruttivo effettuare un'attenta raccolta anamnestica ed una caratterizzazione clinica del paziente finalizzata ad individuare i principali fattori di rischio e scatenamento, le caratteristiche fisiopatologiche (iperinflazione polmonare, iperreattività bronchiale, alterazioni della diffusione alveolo capillare) e radiologiche del paziente, utilizzando il semplice RX torace ma quando utile la TAC del torace HD, al fine di poter meglio definire le caratteristiche cliniche fenotipiche del paziente indispensabili per poter impostare una corretta terapia. Ad esempio Fabbri e coll (Am J Respir Crit Care Med 2003) hanno dimostrato che la misura della diffusione alveolo capillare ha una sensibilità e specificità attorno al 70% nel differenziare il fenotipo asmatico da quello con BPCO in pazienti con un analogo livello di ostruzione bronchiale non reversibile.

## **10. Nella terapia della BPCO utilizzi solo broncodilatatori o anche corticosteroidi?**

L'84% degli intervistati utilizza una triplice terapia (Tiotropio + LABA + ICS) anche se attualmente non esistono chiare evidenze in tal senso. I risultati dello studio di Aaron e coll (Ann Int Med 2007) infatti dimostrano che l'associazione tra Tiotropio e Salmeterolo non si differenzia dalla triplice terapia ad 1 anno per quanto riguarda la proporzione di soggetti con una o più riacutizzazioni e le differenze nel sintomo dispnea, mentre comporta dei vantaggi in termini di miglioramento della funzione respiratoria della QV nella riduzione delle ospedalizzazioni.

Il risultato della survey indica un eccessivo appiattimento della terapia verso gli stadi più avanzati della malattia dove la triplice terapia trova le sue principali indicazioni, quindi dimostra una scarsa attenzione alla stratificazione della gravità ed alla fenotipizzazione, che sono i criteri che devono essere utilizzati per personalizzare in modo appropriato la terapia. Inoltre, come già ampiamente dimostrato in letteratura, nella "vita reale" si verifica un eccessivo utilizzo degli ICS nella BPCO.

I soli broncodilatatori sono prescritti, nei partecipanti alla survey, solo nel 9% dei pazienti per quanto questi farmaci siano riconosciuti come il cardine della terapia della BPCO da tutte le LG (GOLD, NICE, e dalle LG Italiane: AGENAS, Gestione Integrata della BPCO) ovviamente è importante precisare che tali indicazioni si riferiscono al paziente affetto da BPCO definita come "condizione patologica dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo non completamente reversibile a cui contribuiscono in varia misura la bronchite cronica, la bronchiolite e l'enfisema".

Quindi escludendo, mediante opportuna ed approfondita valutazione clinica e funzionale, i soggetti con un fenotipo di overlap tra asma e BPCO e quelli in cui l'ostruzione non reversibile è la conseguenza dell'asma bronchiale. Anche secondo il position paper dell'ATS "Novel risk factors and the global burden on COPD" (Eiser 2010) i pazienti asmatici che sviluppano un'ostruzione non reversibile costituiscono verosimilmente un fenotipo a parte rispetto al tipico paziente con BPCO.

## **11. Quali associazioni usi nei vari tipi di gravità dell'ostruzione bronchiale asmatica?**

Il 76% utilizza LABA + ICS si tratta di una impostazione corretta in caso di asma con ostruzione, quindi con gravità moderata-severa mentre solo il 16% utilizza gli ICS + SABA. Quindi ci troviamo di fronte ad un capovolgimento rispetto ai dati epidemiologici che vedono una maggior prevalenza degli asma lievi-moderati rispetto ai moderati-gravi, ma questo fenomeno potrebbe essere spiegato anche dal tipo di popolazione di asmatici che affersisce negli ambulatori pneumologici che sono verosimilmente i più gravi.

## **12. Nella terapia dell'asma usi il montelukast?**

Il 47% utilizza spesso gli antileucotrieni prevalentemente nell'asma allergico. Questo dimostra un non appiattimento della terapia dell'asma, da parte dei partecipanti alla survey, alle sole associazioni LABA + ICS. Non sono esplicitate le indicazioni di tali farmaci, monoterapia o come terapia aggiuntiva che consente una riduzione degli ICS. Come ulteriori informazioni sulla terapia dell'asma poteva essere interessante anche indagare se il medico pone attenzione allo step down della terapia, consigliata dalle LG ma poco praticata.

Lo scarso uso degli ICS + SABA utilizzati al bisogno confermerebbe indirettamente questa considerazione.



### **13. Nell'asma bronchiale allergico consigli la profilassi ambientale?**

#### **14. Se sì quale?**

Si nel 90% dei casi, questo dimostra una elevata attenzione al trattamento della patologia asmatica nella sua globalità anche nei suoi fattori di scatenamento allergici.

### **15. Ti interessi attivamente alla problematica relativa all'inquinamento atmosferico della tua città? In che modo?**

La risposta dimostra attenzione ai fattori di rischio della BPCO e asma diversi dal fumo e dall'allergia che sono i più noti, rimane però da definire, nel settore dell'inquinamento, quale possa essere da parte dei medici l'intervento più efficace.

**In conclusione:** la survey ha offerto spunti di discussione veramente interessanti che potranno essere sviluppati a livello congressuale o nei corsi di formazione.

Risulta comunque chiara l'esigenza di dover meglio approfondire la diagnosi differenziale tra asma e BPCO mediante l'attivazione di un approfondito percorso clinico strumentale al fine di non appiattare l'approccio terapeutico tra le due malattie che possono, in alcuni casi, avere un quadro funzionale spirometrico sovrapponibile ma che si differenziano per numerose altre caratteristiche fisiopatologiche e per differenti meccanismi etiopatogenetici.

### **Bibliografia essenziale**

Behrendt C. *Mild and Moderate to severe COPD nonsmokers*. Chest 2005; 128: 1239-1244.

"La gestione clinica integrata della BPCO" ed. 2011

Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C e coll. *Prevalence of airflow obstruction in smokers and never smokers in Switzerland*. Eur Respir J 2010; 36: 1259

Eiser MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. *An official ATS Public Policy Statement: Novel risk factors and the global burden on COPD*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693-718.

Yoon HI, Sin DD. *Confronting the colossal crisis of COPD in China*. Chest 2011; 139 (4): 735-736.

Lumprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. *COPD in never smokers*. Chest 2011; 139 (4):752-763.

Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. *Proportional classification of COPD phenotypes*. Thorax 2008;63:761-767

Pascual RM, Peters SP. *The irreversible component of persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:883-890.

Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. *Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study.*  
Chest 2004; 126: 59-65.

ten Brinke A. Risk factor associated with irreversible airflow limitation in asthma  
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 63-69

A cura di Gennaro D'Amato e Adriano Vaghi