



Andrea Rossi
Direttore Responsabile
Rassegna di Patologia
dell'Apparato Respiratorio

In questo fascicolo della *Rassegna* riportiamo il testo per esteso di quanto pubblicato sul sito web relativamente al progetto LIBRA. Ci sembrava (e ci sembra tuttora) una buona idea consegnare alla nostra comunità pneumologica uno strumento comunicativo più familiare, per la maggioranza, del web, e cioè la pagina scritta. Grazie allo sforzo di alcuni meritevoli colleghi, questo è stato possibile. Nulla è stato cambiato dei contenuti discussi a Ferrara nel marzo 2008 e successivamente rivisti ed approvati dai componenti dei vari gruppi di lavoro. I curatori hanno corredato il testo con note di commento allo scopo di fomentare la vivacità del dibattito. Nell'incontro già programmato a Modena nei primi giorni di marzo del 2009 vi sarà molto su cui confrontarsi, particolarmente sulla BPCO.

Infatti, la pubblicazione dello studio UPLIFT ¹ chiude il cerchio, in un certo senso. Dopo i grandi studi sugli steroidi inalatori ²⁻⁴, il BRONCUS ⁵, ed il TORCH ⁶, UPLIFT completa con il tiotropio l'analisi iniziata dall'NIH sull'effetto dell'ipratropio ⁷ nella BPCO stabile. A questi si aggiungono l'INSPIRE ⁸ e la serie di pubblicazioni del NETT ⁹⁻¹¹. Ora tutti i dati sono sul tavolo, aperti all'interpretazione con i loro successi ed i loro limiti. In molti casi gli *end-point* primari non hanno superato la soglia della significatività statistica predefinita. Tuttavia è innegabile che i pazienti randomizzati nel braccio dei trattamenti hanno avuto più benefici dei pazienti nei bracci di controllo. Sarà interessante conoscere l'atteggiamento complessivo della comunità pneumologica nazionale su questo dibattito. A Modena 2009 (ed in altre sedi!) l'ardua sentenza!

È tuttavia interessante notare come da una parte vi sia un aumento di incidenza della BPCO per molte cause: l'invecchiamento della popolazione, l'inquinamento, il

fumo di sigaretta. Dall'altra non esiste alcun piano di salute pubblica per fronteggiare la progressione di un evento che avrà ripercussioni non trascurabili sulla salute della popolazione e sulle risorse che saranno consumate dalla Sanità. Non vi sono né piani di prevenzione primaria, come il controllo dell'inquinamento ambientale e le campagne educazionali antifumo, né programmi di prevenzione secondaria come potrebbe essere l'introduzione della spirometria nelle procedure di medicina preventiva, almeno per i gruppi di popolazione a rischio ¹², se non per la popolazione adulta in generale.

Questo fascicolo, che non si sostituisce al materiale del sito web ¹³, intende accrescere il grado di sensibilizzazione della comunità pneumologica e di tutti gli Operatori sulle malattie oggetto del progetto LIBRA e fornire uno strumento per il dialogo con le Autorità Competenti e con le Associazioni dei Pazienti e, ovviamente, con tutta la popolazione.

Le Linee Guida definite GINA (*Global Initiative for Asthma*) ¹⁴ relative al trattamento ed alla prevenzione dell'asma bronchiale vengono redatte ed aggiornate periodicamente a cura di una commissione di esperti che afferisce al *National Institute of Health* (NIH) USA ed all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). Esse costituiscono un momento di indubbia importanza nel tentativo di razionalizzare l'approccio medico alla patologia asmatica, ottimizzando ed uniformando a livello mondiale i criteri di diagnosi, prevenzione, valutazione clinica e terapia, nel contesto di quello che è definito "Progetto Mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma".

Fondato nel 1993 il Progetto Mondiale per l'Asma ha pubblicato il primo rapporto nel 1995 con aggiornamento nel 2000. Successivamente, a partire dal giugno



Gennaro D'Amato
Unità Operativa Complessa
di Malattie Respiratorie e
Allergiche, Dipartimento di Malattie
Respiratorie, Azienda Ospedaliera
ad Alta Specialità di Rilievo
Nazionale "A. Cardarelli", Napoli



Andrea Rossi
USC Pneumologia,
Azienda Ospedaliera,
Ospedali Riuniti di Bergamo,
largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
arossi@ospedaliriuniti.bergamo.it

2003, le Linee Guida sono state aggiornate ogni anno nella parte relativa alla terapia sulla base degli studi clinici controllati pubblicati nell'anno precedente su riviste mediche scientificamente validate con adeguato *impact factor*. Ogni cinque anni viene invece effettuata una revisione completa del documento in tutte le sue parti (genetica, fattori di rischio, diagnosi, valutazione di gravità, infezioni, prevenzione, ecc).

Le Linee Guida costituiscono il risultato di un confronto di vari specialisti delegati da società scientifiche internazionali e nazionali sulla base della loro specifica competenza. È stata anche creata un'ampia rete di esperti e sono state coinvolte associazioni interessate al trattamento dell'asma.

Gli esperti e le associazioni provengono da tutte le aree del mondo e ciò per consentire che siano rappresentate anche aree del terzo mondo con peculiari caratteristiche in termini di ridotte possibilità economiche e di pratica terapeutica.

La commissione italiana provvede ormai da anni all'aggiornamento annuale delle Linee Guida ed il frutto del suo lavoro, che si concretizza anche in incontri periodici scientificamente molto stimolanti, è consultabile nel sito www.ginasma.it.

Curare adeguatamente l'asma significa tenere sotto costante controllo l'ostruzione delle vie aeree, riducendo al minimo il rischio di insorgenza e/o di peggioramento dell'ostruzione bronchiale. Il controllo dei sintomi clinici e della funzionalità respiratoria è l'obiettivo principale della strategia globale di gestione e prevenzione dell'asma sostenuta dal progetto GINA. Il mantenimento nel tempo di un controllo ottimale dell'asma è il solo modo utile per ridurre il tasso di morbilità e mortalità di una delle malattie respiratorie croniche più diffuse nel mondo, che colpisce persone di tutte le età, manifestandosi spesso nella prima infanzia, talvolta è molto grave e invalidante e rappresenta un grosso peso epidemiologico e socio-economico. Un cattivo controllo dell'asma viene pagato dal paziente asmatico con uno scadimento progressivo della qualità di vita, cui si aggiungono i costi legati alla malattia, per consumo di risorse sanitarie, ricoveri ospedalieri e perdita di produttività.

L'asma è una patologia di natura complessa e multifattoriale, in cui svolge un ruolo importante il substrato genetico ma in cui intervengono fattori ambientali come allergeni, infezioni virali, inquinanti atmosferici, fumo, ecc. che esaltano la flogosi e l'iperreattività bronchiale peculiari dell'asma. La ricerca di base ed i riscontri clinici hanno consentito di disegnare un quadro eziopatogenetico e clinico molto complesso e di identificare l'esistenza di differenti fenotipi di asma. In altri termini l'asma non è ritenuta attualmente un'unica malattia ma un complesso di varie sindromi distinte che si sovrappongono, costituendo fenotipi non sempre facilmente identificabili dal punto di vista clinico ed in parte ancora scarsamente caratterizzati, rispetto ai meccanismi biopatologici che contribuiscono alla loro comparsa.

Nella pratica clinica queste differenze venivano in passato abbastanza trascurate, mentre oggi l'interes-

se è aumentato anche come conseguenza dello sviluppo di terapie antiasmatiche più mirate.

In concomitanza con il permanere, anche solo con caratteristiche non continuative ma comunque ricorrenti, dell'ostruzione bronchiale e con il peggioramento del quadro clinico si determinano variazioni strutturali anatomopatologiche delle vie aeree con rimodellamento delle stesse. I sintomi e la funzione respiratoria peggiorano durante gli episodi di riacutizzazione ostruttiva, che possono insorgere improvvisamente o gradualmente, raggiungendo livelli anche di notevole gravità, fino ad essere talvolta fatali, se non trattati in modo adeguato. È opinione condivisa che la persistenza dell'asma sia in gran parte provocata proprio dalla flogosi bronchiale cronica che sostiene sia il processo di broncocostrizione che il rimodellamento delle vie aeree. Gli eventi progressivi di danno tessutale innescati dal processo infiammatorio persistente tra un attacco e l'altro di asma, anche in assenza di sintomi clinici importanti, determinano una condizione di ostruzione bronchiale che con il tempo può perdere le caratteristiche di reversibilità, se non trattato con approccio farmacologico adeguato, che ha lo scopo appunto di evitare l'insorgenza e/o il peggioramento di crisi ostruttive più o meno intense.

Gli incontri degli esperti per l'aggiornamento delle Linee Guida GINA costituiscono anche un'occasione per una focalizzazione dei vari problemi emersi negli studi pubblicati nel corso dell'anno precedente. Uno degli argomenti più recentemente approfonditi dalla commissione GINA è ad esempio l'asma grave non controllato, che era abbastanza misconosciuto in passato¹⁵. L'asma grave può insorgere all'improvviso anche in soggetti che in precedenza soffrivano solo di asma lieve o moderato persistente o anche solo episodico. Se poi esistono pazienti che, con tratto ansioso, tendono ad amplificare la propria sintomatologia, ce ne sono altri che tendono a minimizzarla. Sono questi ultimi, i cosiddetti "cattivi percettori", a rischio maggiore di asma grave perché generalmente sottovalutano, anche sotto l'aspetto terapeutico, l'entità dell'ostruzione bronchiale.

Tra i fattori che favoriscono l'aggravamento dell'asma ci sono la concomitante presenza di rinosinusite, nonché di turbe psichiche o di alterazioni mestruali o di obesità. Quest'ultima è oggetto di attenta valutazione come fattore di aggravamento dell'asma dal momento che diversi studi hanno evidenziato che l'obesità non costituisce solo un fattore di "peso" ma è anche, con le turbe metaboliche connesse, un elemento facilitante ed aggravante l'ostruzione bronchiale¹⁶⁻¹⁸.

Bibliografia

- 1 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- 2 Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.

- 3 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. *Randomised, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. *BMJ* 2000;320:1297-303.
- 4 The Lung Health Study Research Group. *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- 5 Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. *Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- 6 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- 7 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study*. *JAMA* 1994;272:1497-505.
- 8 Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- 9 National Emphysema Treatment Trial Research Group. *A randomised trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- 10 Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. *The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:164-9.
- 11 Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. *Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-80.
- 12 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 13 www.progettolibra.it
- 14 www.ginasma.it
- 15 Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
- 16 Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. *The relationship between obesity and asthma severity and control in adults*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:507-11.
- 17 Nicolacakis K, Skowronski ME, Coreno AJ, et al. *Observations on the physiological interactions between obesity and asthma*. *J Appl Physiol* 2008;105:1533-4.
- 18 Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. *Weight loss and asthma: a systematic review*. *Thorax* 2008;63:671-6.

La pubblicazione di questo fascicolo illustra concretamente l'impegno costante di AIPO nella discussione, elaborazione, diffusione ed implementazione delle Linee Guida. Con uno spirito di liberale intersocietarietà, AIPO ha sempre sostenuto iniziative volte a garantire, attraverso la promozione delle conoscenze scientifiche, la miglior terapia possibile per i pazienti con malattie respiratorie. Particolarmente l'attenzione di AIPO non è mai diminuita per malattie con una notevole diffusione epidemiologica, come la rinite allergica, l'asma e la BPCO. Nel caso di quest'ultima AIPO ha ben presente la gravità della stessa in termini individuali, sanitari e socio-economici. La BPCO salirà al terzo posto come causa di morte nel 2020, quando tra le prime 10 cause di morte a livello mondiale ben 4 riguarderanno la malattie respiratorie: BPCO, tumore del polmone, polmonite e tubercolosi. In particolare la BPCO è una malattia ampiamente sottodiagnosticata e sottotrattata. Di questa situazione AIPO ha precisa coscienza e da questa scaturisce il costante impegno nel progetto di Linee Guida, con un'apertura culturale che ci si augura di trovare in tutte le Società Scientifiche interessate e coinvolte.

Andrea Rossi
Antonio Corrado