

Serie - "Approccio personalizzato in Medicina Respiratoria"
a cura di Giovanni Ferrara

Trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile

Personalised treatment of stable COPD patients

Riassunto

Nella pratica clinica non esiste più alcuna giustificazione per un nichilismo terapeutico in quanto oggi il trattamento personalizzato farmacologico e non farmacologico dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in fase stabile, in accordo con le attuali linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del Progetto Mondiale BPCO, è sicuramente in grado di diminuire i sintomi respiratori, migliorare la capacità e la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita del paziente, di prevenire in parte le riacutizzazioni, anche gravi, della malattia e di diminuirne la mortalità.

Tuttavia, gli unici due provvedimenti terapeutici dimostratisi finora sicuramente efficaci nel diminuire la mortalità nei pazienti con BPCO in fase stabile sono: 1) la completa sospensione del fumo di tabacco, e 2) l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine limitatamente ai pazienti con BPCO e grave insufficienza respiratoria cronica refrattaria ad un trattamento ottimale con farmaci broncodilatatori ed antinfiammatori.

Al contrario il trattamento farmacologico personalizzato della BPCO in fase stabile attualmente disponibile rimane in gran parte puramente sintomatico e modifica solo in parte la storia naturale della malattia.

Sono quindi indispensabili ulteriori studi di medicina traslazionale umana per chiarire la patogenesi della malattia ed ulteriori studi clinici controllati a lungo termine con nuove terapie farmacologiche usando come misure primarie di efficacia clinica il decorso clinico e la mortalità della BPCO.

Per accelerare la ricerca in questo settore, sono necessari investimenti significativi, sia a livello pubblico che privato, con lo scopo ambizioso di rendere nell'imminente futuro, la BPCO, una malattia pienamente prevenibile e trattabile.

Summary

In clinical practice there are no more justifications for the therapeutic nihilism because nowadays the personalised pharmacologic and non-pharmacologic treatment of the patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), according to current Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines is effective in decreasing respiratory symptoms, in increasing exercise tolerance and capacity, improving quality of life, preventing many COPD exacerbations (even the most severe) and decrease the mortality. However, smoking cessation and long-term oxygen therapy (in patients with advanced COPD and severe chronic hypoxemia refractory to maximal treatment with bronchodilator and anti-inflammatory drugs) are the only two interventions that have unequivocally shown to reduce COPD mortality. At the opposite the current pharmacologic personalised treatment of stable COPD is mainly symptomatic and modify only partially the natural history of the disease. This conclusion should reinforce the necessity of further human translational medicine research in order to promote a better understanding of the pathogenesis of COPD and also we need more long term controlled clinical studies of new drugs using as primary measures of clinical efficacy their effects on the lung function decline and the mortality.

To accelerate research in this field, substantial investments are required at all levels, including the public and private sectors, with the ambitious aim of making in the near future COPD a preventable and fully treatable disease.



Gaetano Caramori¹ (foto)
Paolo Casolari¹
Mauro Carone²
Giuseppina Bertorelli³
Paolo Banfi⁴
Filippo Andò⁵

¹ Centro Interdipartimentale per lo Studio delle Malattie Infiammatorie delle Vie Aeree e Patologie Fumo-correlate (CEMICEF - Centro di Ricerca su Asma e BPCO), Sezione di Medicina Interna e Cardiorespiratoria, Università di Ferrara; ² Unità Operativa di Pneumologia dell'Istituto Scientifico di Cassano delle Murge (BA), Fondazione Salvatore Maugeri; ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Malattie Respiratorie e Funzionalità Polmonare, Università di Parma; ⁴ Riabilitazione Respiratoria, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano; ⁵ UOC di Malattie Respiratorie, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina

Parole chiave

BPCO • Glucocorticoidi • Anticolinergici • Beta2 agonisti • Roflumilast • Fumo di tabacco

Key words

COPD • Glucocorticoids • Anticholinergics • Beta2 agonists • Roflumilast • Tobacco smoke

Ricevuto il 26-4-2016.

Accettato il 12-5-2016.



Gaetano Caramori
CEMICEF
Università di Ferrara
via Ariosto, 35
44121 Ferrara
gaetano.caramori@unife.it

Attuale approccio per il trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO secondo le linee guida OMS del Progetto Mondiale BPCO

Non esiste più alcuna giustificazione per un nichilismo terapeutico in quanto oggi il trattamento personalizzato dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in fase stabile, in accordo con le attuali linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del Progetto Mondiale BPCO¹ è sicuramente in grado di diminuire i sintomi respiratori, migliorare la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita del paziente, prevenire in parte le riacutizzazioni, anche gravi, della malattia e diminuirne la mortalità.

Inoltre va sottolineato che nonostante studi abbiano dimostrato che l'adesione alle linee guida sul trattamento della BPCO diminuisce i costi sanitari connessi con tale patologia, purtroppo esistono ancora molti pazienti con BPCO in fase stabile non trattati adeguatamente con conseguente peggioramento significativo della loro qualità di vita, e forse anche della loro aspettativa di vita, nonché un aggravamento significativo dei costi per il nostro Servizio Sanitario Nazionale¹⁻⁴.

Prenderemo quindi in rassegna l'attuale trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile.

Trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile: quali sono le misure di efficacia clinica dei diversi trattamenti?

L'Appendice 1 e la Tabella I riassumono rispettivamente le misure di efficacia clinica dei diversi trattamenti dei pazienti con BPCO stabile che vengono attualmente usate nella pratica clinica routinaria o sono ancora in fase di validazione clinica.

Trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile in base all'eziologia della malattia

La BPCO è causata dall'inalazione cronica di fumo di tabacco (nella stragrande maggioranza dei casi di sigarette), mentre rimane ancora controverso se esistono BPCO nei non fumatori¹³. Infatti per convenzione vengono escluse dal termine di BPCO tutte le altre sindromi con ostruzione cronica del flusso aereo causate da altre patologie ben definite o da anomalie nello sviluppo polmonare con differente storia naturale^{13 14}.

Esiste consenso unanime che l'unico intervento raccomandato a tutti i livelli di gravità della BPCO in fase stabile è la cessazione dell'abitudine tabagica.

Esiste quindi un consenso unanime che l'unico intervento raccomandato a tutti i livelli di gravità della BPCO in fase stabile è la cessazione dell'abitudine tabagica. Smettere di fumare migliora i sintomi e diminuisce l'accelerato declino del volume espiratorio massimale in un secondo (VEMS) e la mortalità nei pazienti con BPCO stabile, anche se non elimina completamente l'infiammazione cronica delle loro vie aeree inferiori^{15 16}. I medici devono fare quindi tutti gli sforzi possibili per consigliare ai loro pazienti fumatori attuali (indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di BPCO) di smettere di fumare, eventualmente con il supporto di un Centro Antifumo [il Ministero della Salute Italiano (www.salute.gov.it) ha reso disponibile allo scopo un numero di telefono verde contro il fumo (800.554.088)]¹⁷. Per aiutare i fumatori attuali con BPCO in fase stabile alla cessazione dell'abitudine tabagica sono disponibili anche terapie farmacologiche di supporto. Tuttavia gli studi clinici randomizzati placebo-controllati in doppio cieco sulla cessazione del fumo di sigaretta condotti in pazienti con BPCO stabile hanno mostrato risultati ancora insoddisfacenti (Tabella II) e quindi questo importante problema di salute pubblica richiede ulteriori sforzi.

Esiste una predisposizione genetica allo sviluppo della BPCO, in quanto solo in una minoranza dei soggetti esposti al fattore causale ambientale (inalazione

Tabella I. Misure indirette, non ancora sufficientemente validate per uso clinico routinario, di efficacia clinica della terapia personalizzata nei pazienti con BPCO in fase stabile.

1) Altri indici di miglioramento della funzionalità respiratoria (ad esempio grado di iperinsufflazione dei polmoni, grado di interessamento delle piccole vie aeree)
2) Misure della tolleranza all'attività fisica (test del cammino, altre prove da sforzo respiratorie)
3) Infiammometria [quali compartimenti (sangue venoso periferico?, aria espirata?, espettorato?), tipi di cellule (eosinofili?, neutrofili?) e/o mediatori e/o segnali intracellulari?]
4) Misure radiologiche della presenza, distribuzione e gravità dell'enfisema polmonare (nei casi nei quali la BPCO è associata alla presenza di enfisema polmonare)

Tabella II. Studi selezionati randomizzati placebo-controllati in doppio cieco di cessazione del fumo di sigaretta a 12 mesi in pazienti con BPCO stabile.

Trattamento attivo ^o (referenza)	Pazienti BPCO (n)	VEMS medio (% teorico)	% di cessazione mantenuta a 12 mesi [©]	
			Attivo	Placebo
• Vareniclina ¹⁹ (età media 57 anni, 40 p-y, 24-25 sig/die [^] , FTND 6)	504	70	18,6	5
• Bupropione SR ²⁰ (età media 53-54 anni, 51-53 p-y, 28-29 sig/die [§] , FTND 7)	411	69-73	16 (a 6 mesi)	9
• NRT* ²¹ (età media 59-62 anni, 43 p-y, 20 sig/die [^] , FTND 6)	370	56	14	5

^o trattamento con il farmaco per 12 settimane. *NRT: terapia sostitutiva con nicotina (compressa sublinguale di nicotina) più terapia psicologica comportamentale. Punteggio del test di Fagerström per la dipendenza da nicotina [FTND; <http://www.liaf-onlus.org/test/test-di-fagerstrom/>], da 0 (minore) a 10 (indice di maggiore dipendenza da nicotina). [©]percentuale di cessazione continua confermata oggettivamente con la misura della concentrazione di monossido di carbonio nell'aria espirata. [^]: nell'ultimo mese. [§]: nell'anno precedente. Ottenuta con i dati contenuti nelle referenze bibliografiche¹⁸⁻²¹.

cronica di fumo di tabacco) compare un'ostruzione cronica del flusso aereo¹. La predisposizione genetica meglio caratterizzata è rappresentata dal grave deficit ereditario di α_1 -antitripsina sierica, presente però in meno dell'1% di tutti i pazienti con BPCO (ove è quasi sempre associata ad un significativo enfisema polmonare) i cui effetti negativi sui polmoni sono significativamente aggravati dall'abitudine tabagica²²⁻²⁴.

Purtroppo l'efficacia clinica della attuale terapia sostitutiva con α_1 -antitripsina o suoi analoghi, nel trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile associata ad un deficit ereditario severo di α_1 -antitripsina sierica rimane dubbia (Tabella III), sono quindi attesi con interesse in quest'area i risultati di ulteriori studi clinici controllati a lungo termine in corso di svolgimento (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983241>). Va quindi incoraggiata la registrazione di questi pazienti presso il Registro Italiano dei Pazienti con deficit di α_1 -antitripsina (<http://alfa1antitripsina.it/>) curato dal Prof. Angelo Corsico dell'Università di Pavia, ed il loro arruolamento in studi clinici controllati.

Trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile in base alle loro caratteristiche cliniche

Va sottolineato che in tutti i pazienti con BPCO in fase stabile è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale annuale in quanto diminuisce il numero di riacutizzazioni di BPCO, di ricoveri ospedalieri e di polmoniti in questi pazienti ed i costi sanitari delle BPCO^{32,33}.

In tutti i pazienti con BPCO in fase stabile è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale annuale.

Rimane invece dubbia l'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica nel prevenire le riacutizzazioni e la mortalità nei pazienti con BPCO^{33,34}, anche se forse i nuovi vaccini 13 valenti potrebbero essere più efficaci³⁵, ma al riguardo sono necessari ulteriori studi clinici controllati di grandi dimensioni.

Nella BPCO in fase stabile le attuali linee guida del Progetto Mondiale BPCO raccomandano un approccio terapeutico farmacologico personalizzato in base ai 4 gradi di gravità (chiamati A, B, C, D) della malattia classificati in base alla presenza ed intensità dei sintomi respiratori, al grado di ostruzione del flusso aereo ed al numero e gravità delle riacutizzazioni di BPCO per anno¹.

I farmaci, per il trattamento a lungo termine della BPCO in fase stabile, ove possibile, vengono preferibilmente somministrati per via inalatoria¹ e va ricordato al riguardo, che per ottenere un adeguato controllo della malattia, è di fondamentale importanza scegliere i diversi tipi di erogatori [aerosol predosati (o MDI, da usare preferibilmente con l'ausilio di un distanziatore), erogatori di polveri, nebulizzatori] in base alle esigenze/caratteristiche cliniche del singolo paziente al cui uso corretto a lungo termine va periodicamente educato e controllato dal personale sanitario³⁶. Particolare attenzione va posta al fatto che numerosi di questi farmaci inalatori sono, o si renderanno a breve, disponibili come generici ma collocati all'interno di erogatori che non hanno sufficienti studi clinici controllati di efficacia pubblicati per supportarne l'uso come alternativa agli attuali erogatori di comprovata efficacia³⁷.

La monoterapia giornaliera per via inalatoria potrebbe aumentare l'adesione a lungo termine del paziente alla terapia e forse migliorare anche il controllo della BPCO. È attesa al riguardo con interesse la pubblicazione dei risultati di uno studio controllato randomizzato di fase III a lungo termine condotto su una grande popolazione generale³⁸.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado A è indicato come prima scelta solo un trattamento al bisogno con un SAMA o un SABA (Tabella IV) in quanto essi sono in grado di diminuire i sintomi (in particolare la dispnea) e di aumentare la tolleranza allo sforzo¹.

Tale trattamento al bisogno rimane indicato anche per tutti i pazienti di grado B-D in aggiunta alla loro terapia regolare.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado B è invece indicato come prima scelta un trattamento regolare con un LAMA/ULAMA in quanto in questi pazienti il tiotropio si è dimostrato in grado di diminuire significativamente il numero annuale di riacutizzazioni

Tabella III. Efficacia clinica della terapia sostitutiva con α 1-antripsina o suoi analoghi, nel trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile con deficit ereditario significativo di α 1-antripsina sierica.

Disegno dello studio	Numero di pazienti arruolati	Terapia sostitutiva e gruppi di controllo	Efficacia clinica nel gruppo in terapia sostitutiva	Valore della p vs controllo	Ref. bibliografica
Studio clinico controllato randomizzato	56 (PIZZ)	AAT 250 mg/kg i.v. ogni 4 settimane vs placebo per 3 anni Tutti ex-fumatori. VEMS 30-80% del teorico	Tendenza alla diminuzione quantitativa alla TC dell'enfisema. Nessuna differenza nel declino del VEMS	0,07 0,25	25
	77 (prevalentemente PIZZ)	Prolastina 60 mg/kg i.v. Ogni settimana vs placebo per 2-2,5 anni. Tutti ex- o non fumatori	Tendenza alla diminuzione quantitativa alla TC dell'enfisema. Ridotta severità delle delle riacutizzazioni (no tasso)	0,049 0,084 0,013	26
Osservazionale	295	AAT 60 mg/kg/settimana i.v. per 1 anno vs no trattamento	Ridotto declino del VEMS	0,02	27
	1048	AAT 60 mg/kg frequenze variabili vs no trattamento	Ridotta mortalità. Ridotto declino del VEMS	0,02 0,40	28
	164 (PIZZ)	AAT settimanalmente	Nella terapia sostitutiva declino del VEMS di +10,6 (\pm 21,4) vs -39,96 (\pm 12,1) ml/anno	0,05	29
Osservazionale (prima-dopo)	96	AAT 60 mg/kg/settimana, minimo 12 mesi, vs prima del trattamento	Declino del VEMS di 49.2 vs 34,2 ml/anno	0,019	30
Serie di casi	127	Prolastina o Tripsone 60 mg/kg, frequenze variabili per 18 mesi, confrontato con 18 mesi di pretrattamento	Ridotte riacutizzazioni	0,04	31

AAT = α 1-antitripsina. PIZZ = deficit ereditario omozigote ZZ dell'inibitore delle proteasi (α 1-antitripsina). Ottenuta con i dati contenuti nelle referenze bibliografiche 23-31.

rispetto ad un LABA³⁹. Nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado C è indicato come prima scelta un trattamento regolare con un LAMA/ULAMA oppure con un'associazione preconstituita a dosi fisse, in un singolo erogatore, tra dosi elevate di un glucocorticoide per via inalatoria ed un LABA/ULABA in quanto questa combinazione è più efficace nel diminuire il numero di riacutizzazioni totali (ma non il numero di ricoveri in ospedale) rispetto alla somministrazione del solo LABA/ULABA, anche se forse al prezzo di un piccolo aumento del rischio di sviluppare polmoniti^{1 40-42}.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado D è indicato come prima scelta l'uso regolare di un LAMA/ULAMA oppure di un'associazione preconstituita a dosi fisse, in un singolo erogatore, tra dosi elevate di un glucocorticoide per via inalatoria ed un LABA/ULABA od anche l'associazione tra queste 3 classi di farmaci, anche se rimane da stabilire con sicurezza la maggiore efficacia clinica di questa triplice terapia inalatoria

rispetto al solo LAMA/ULAMA. In questi pazienti, l'aggiunta alla triplice terapia inalatoria del roflumilast, un inibitore orale delle fosfodiesterasi di tipo 4, diminuisce ulteriormente il numero di riacutizzazioni anche gravi⁴³, ma purtroppo è associata spesso ad effetti collaterali che conducono il paziente a sospendere la terapia a lungo termine⁴⁴.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado B, C o D se nonostante la terapia regolare con solo LAMA/ULAMA persiste una significativa dispnea da sforzo è indicato l'uso di una associazione LAMA/LABA o ULAMA/ULABA (Tabella IV)⁴⁵.

La somministrazione di teofillina nei pazienti con BPCO in fase stabile provoca diminuzione della dispnea ed in alcuni casi un aumento della tolleranza allo sforzo⁴⁶. Attualmente ne viene raccomandata la somministrazione a basse dosi, per sfruttarne l'effetto antinfiammatorio che è sinergico con quello dei glucocorticoidi⁴⁷.

In un singolo studio condotto su pazienti con BPCO da moderata a grave (VEMS <60% del teorico) la sospensione del trattamento con teofillina ha portato nel 75% dei pazienti a un peggioramento significativo delle condizioni cliniche (diminuzione del VEMS, aumento della dispnea), mentre tale peggioramento era evidente solo nel 15% dei pazienti che continuavano il trattamento ⁴⁸. Un altro studio controllato della durata di un anno supporta il ruolo di un uso regolare di teofillina a basse dosi nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO ⁴⁹.

Non sono ancora disponibili studi controllati a lungo termine di confronto tra teofillina a basse dosi e roflumilast nel trattamento delle BPCO in fase stabile in aggiunta alla triplice terapia per via inalatoria di cui sopra.

L'unico intervento terapeutico farmacologico che influenza la storia naturale della BPCO, diminuendo la sua mortalità, è l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine.

L'unico intervento terapeutico farmacologico che influenza la storia naturale della BPCO, diminuendo la sua mortalità, è l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine che è quindi indicata nei pazienti con BPCO in fase stabile di grado C o D e grave insufficienza respiratoria cronica [pressione parziale dell'ossigeno (PaO₂) < 55 mmHg in aria ambiente] refrattaria all'attuale terapia farmacologica massimale. Poiché è una terapia costosa e non si è dimostrata efficace nei pazienti con BPCO ed ipossiemia meno grave o con solo ipossiemia notturna o solo durante lo sforzo, è molto importante un'accurata selezione dei pazienti ^{50 51}. L'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, ove indicata nei pazienti con BPCO in fase stabile, diminuisce anche la loro dispnea da sforzo ed il numero annuale di gravi riacutizzazioni di BPCO ⁵⁰.

In studi clinici controllati, la riabilitazione polmonare si è dimostrata, nei pazienti con BPCO gradi B-D, di-

minuire la dispnea, migliorare la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita e diminuire il numero di gravi riacutizzazioni di BPCO e diminuire i loro costi sanitari ^{52 53}.

La ventiloterapia domiciliare a lungo termine non è invece in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con BPCO e grave ipercapnia cronica, e diminuisce solo in misura minima la dispnea. Al momento attuale non è, quindi, raccomandata routinariamente ^{54 55}.

Rimane molto dubbia anche la reale efficacia clinica e/o la presenza di un favorevole rapporto benefici/effetti collaterali di un trattamento regolare a lungo termine con antibiotici (ad esempio macrolidi, fluorochinoloni, tetracicline), immunostimolanti composti da lisati batterici o mucolitici/antiossidanti come la N-acetilcisteina, l'erdosteina o la carbocisteina nei pazienti con BPCO in fase stabile ¹.

Trattamento personalizzato dei pazienti con BPCO in fase stabile in base al quadro anatomico-patologico *in vivo*

La diagnostica per immagini, in particolare la tomografia computerizzata, del torace ci permette attualmente di studiare *in vivo* il quadro anatomico-patologico ed in particolare di chiarire la presenza, la distribuzione e la severità dell'enfisema polmonare ¹. La chirurgia di riduzione di volume dell'enfisema polmonare si è dimostrata più efficace della sola terapia medica in pazienti altamente selezionati con BPCO in fase stabile ed enfisema polmonare prevalente nei lobi polmonari superiori ed una bassa capacità di tolleranza allo sforzo post-riabilitazione polmonare, tuttavia questo intervento è molto costoso e gravato da una significativa morbidità perioperatoria ⁵⁶. Rimane invece ancora in corso di valutazione clinica il rapporto benefici/effetti collaterali della riduzione di volume dell'enfisema polmonare per via broncoscopica tramite posizionamento di valvole endobronchiali in pazien-

Tabella IV. Broncodilatatori inalatori in commercio (o di imminente commercializzazione) in Italia per il trattamento personalizzato della BPCO in fase stabile.

1) A breve durata d'azione:
β ₂ agonisti (SABA): salbutamolo (albuterolo) e terbutalina (4-6 ore di durata, tutti con rapida insorgenza d'azione)
Antimuscarinici (SAMA): ipratropio (4-6 ore di durata, rapida insorgenza d'azione) e oxitropio (6-8 ore di durata, rapida insorgenza d'azione)
2) A lunga durata d'azione (12 ore di durata dell'effetto):
β ₂ agonisti (LABAs): salmeterolo (lenta insorgenza d'azione), formoterolo (rapida insorgenza d'azione)
Antimuscarinici (LAMAs): aclidinio (rapida insorgenza d'azione)
3) A durata d'azione ultra-lunga (24 ore di durata dell'effetto):
β ₂ agonisti (ULABAs): indacaterolo, vilanterolo e olodaterolo (tutti con rapida insorgenza d'azione)
Antimuscarinici (ULAMAs): tiotropio (lenta insorgenza d'azione), glicopirronio, umeclidinio (entrambi con rapida insorgenza d'azione).
4) Associazioni precostituite a dosi fisse di broncodilatatori inalatori:
SABA/SAMA: salbutamolo/ipratropio (solo uso per nebulizzazione)
LABA/LAMA: aclidinio/formoterolo
ULABA/ULAMA: indacaterolo/glicopirronio, vilanterolo/umeclidinio, olodaterolo/tiotropio

ti altamente selezionati con BPCO in fase stabile ed enfisema polmonare eterogeneo e scissure interlobari intatte senza ventilazione collaterale interlobare⁵⁷⁻⁵⁸. In pazienti altamente selezionati con BPCO in fase stabile e bolle polmonari giganti (di dimensioni superiori ad almeno 1/3 di un emitorace) l'intervento chirurgico di bullectomia può diminuire la dispnea, migliorare la funzionalità respiratoria e la loro qualità di vita⁵⁶.

Conclusioni

In conclusione, gli unici due provvedimenti terapeutici dimostratisi finora sicuramente efficaci nel diminuire la mortalità nei pazienti con BPCO in fase stabile sono: 1) la completa sospensione del fumo di tabacco, e 2) l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine limitatamente ai pazienti con BPCO e grave insufficienza respiratoria cronica refrattaria a un trattamento ottimale con farmaci broncodilatatori e antinfiammatori.

Gli unici due provvedimenti terapeutici dimostratisi finora efficaci nel diminuire la mortalità nei pazienti con BPCO in fase stabile sono: 1) la completa sospensione del fumo di tabacco, e 2) l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine.

Al contrario il trattamento farmacologico personalizzato della BPCO in fase stabile attualmente disponibile rimane in gran parte puramente sintomatico e modifica solo in parte la storia naturale della malattia.

Sono quindi indispensabili ulteriori studi di medicina traslazionale umana per chiarire la patogenesi della malattia ed ulteriori studi clinici controllati a lungo termine con nuove terapie farmacologiche usando come misure di efficacia clinica il decorso clinico e la mortalità della BPCO.

Per accelerare la ricerca in questo settore, sono necessari investimenti significativi, sia a livello pubblico che privato, con lo scopo ambizioso di rendere nell'imminente futuro, la BPCO, una malattia pienamente prevenibile e trattabile.

Bibliografia

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication No 2701:1-100. Last update 2016. <http://goldcopd.org/gold-reports/> (accessibilità verificata ad Aprile 2016). La traduzione italiana è disponibile online nel sito <http://new.progettolibra.it/> (accessibilità verificata ad Aprile 2016).
- Caramori G, Bettoncelli G, Carone M, et al. *Degree of control of physician-diagnosed asthma and COPD in Italy*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;67:15.
- Foo J, Landis SH, Maskell J, et al. *Continuing to confront COPD international patient survey: economic impact of COPD in 12 countries*. *PLoS One* 2016;11:e0152618.
- Di Martino M, Agabiti N, Cascini S, et al; OUTPUT Study Group. *The effect on total mortality of adding inhaled corticosteroids to long-acting bronchodilators for COPD: a real practice analysis in Italy*. *COPD* 2016;13:293-302.
- No authors listed. *Glycopyrronium for COPD*. *Drug Ther Bull* 2013;51:66-8.
- Caramori G, Adcock IM, Papi A. *Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity*. *South Med J* 2009;102:277-82.
- Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. *Minimal clinically important differences in pharmacological trials*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:250-5.
- Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. *Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis*. *Lancet Respir Med* 2014;2:195-203.
- La Vecchia C, Fabbri LM. *Prevention of death in COPD*. *N Engl J Med* 2007;356:2211-2.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. *Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality*. *Thorax* 2012;67:957-63.
- Suissa S. *Will SUMMIT reach the peak in COPD?* *Thorax* 2014;69:405-7.
- Suissa S. *The number needed to treat: 25 years of trials and tribulations in clinical research*. *Rambam Maimonides Med J* 2015;6:1-9.
- Gnatiuc L, Caramori G. *COPD in nonsmokers: the biomass hypothesis - to be or not to be?* *Eur Respir J* 2014;44:8-10.
- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. *Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. *The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial*. *Ann Intern Med* 2005;142:233.
- Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, et al. *Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD*. *Thorax* 2006;61:115-121.
- L'elenco dei Centri Antifumo Italiani è disponibile all'indirizzo web: <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=77&sub=3>.
- Tønnesen P. *Smoking cessation and COPD*. *Eur Respir Rev* 2013;22:37-43.
- Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. *Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial*. *Chest* 2011;139:591-9.
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. *Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial*. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. *Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support*. *Chest* 2006;130:334-42.
- Luisetti M, Ferrarotti I, Corda L, et al. *Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation*. *COPD* 2015;12 Suppl 1:52-7.
- Stoller JK, Aboussouan LS. *A review of alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:246-59.
- Stockley RA, Turner AM. *alpha-1-Antitrypsin deficiency: clinical variability, assessment, and treatment*. *Trends Mol Med* 2014;20:105-15.
- Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. *A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.
- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. *Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency*. *Eur Respir J* 2009;33:1345-53.
- Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. *Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁*

- in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. Eur Respir J 1997;10:2260-3.*
- 28 No authors listed. *Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:49-59.*
- 29 Tonelli AR, Rouhani F, Li N, et al. *Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:443-52.*
- 30 Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, et al; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. *Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. Chest 2001;119:737-44.*
- 31 Baros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, et al; Investigators of the rEXA study group. *Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Ther Adv Respir Dis 2012;6:67-78.*
- 32 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD002733.*
- 33 Moreno D, Barroso J, Garcia A. *Vaccines for patients with COPD. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2015;9:23-30.*
- 34 Walters JA, Smith S, Poole P, et al. *Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD001390.*
- 35 Rodríguez González-Moro JM, Menéndez R, Campins M, et al. *Cost effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccination program in chronic obstructive pulmonary disease patients aged 50+ years in Spain. Clin Drug Investig 2016;36:41-53.*
- 36 Melani AS, Paleari D. *Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. COPD 2016;13:241-50.*
- 37 Lavorini F, Braido F, Baiardini I, et al; SIAAC-SIMER. *Asthma and COPD: interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). Pulm Pharmacol Ther 2015;34:25-30.*
- 38 Bakerly ND, Woodcock A, New JP, et al. *The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2015;16:101.*
- 39 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; POET-COPD Investigators. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093-103.*
- 40 Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. *Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD006829.*
- 41 Kew KM, Seniukovich A. *Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD010115.*
- 42 Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al.; SUMMIT Investigators. *Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2016;38:1817-26.*
- 43 Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015;385:857-66.*
- 44 Yan JH, Gu WJ, Pan L. *Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2014;27:83-9.*
- 45 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.; FLAME Investigators. *Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016, May 15. [Epub ahead of print].*
- 46 Ram FS. *Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. Curr Opin Pulm Med 2006;12:132-9.*
- 47 Barnes PJ. *Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. Proc Am Thorac Soc 2005;2:334-9; discussion 340-1.*
- 48 Kirsten DK, Wegner RE, Jörres RA, et al. *Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993;104:1101-7.*
- 49 Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. *Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. Respirology 2006;11:603-10.*
- 50 O'Reilly P, Bailey W. *Long-term continuous oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: proper use, benefits and unresolved issues. Curr Opin Pulm Med 2007;13:120-4.*
- 51 Jindal SK, Agarwal R. *Long-term oxygen therapy. Expert Rev Respir Med 2012;6:639-49.*
- 52 Kon SS, Canavan JL, Man WD. *Pulmonary rehabilitation and acute exacerbations of COPD. Expert Rev Respir Med 2012;6:523-31.*
- 53 McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD003793.*
- 54 Dretzke J, Blissett D, Dave C, et al. *The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19:1-246.*
- 55 Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al. *Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Respir Med 2014;108:329-37.*
- 56 Martinez FJ, Chang A. *Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:167-91.*
- 57 Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. *Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. Lancet 2015;386:1066-73.*
- 58 Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. *Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. N Engl J Med 2015;373:2325-35.*

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Appendice 1

Misure di efficacia clinica più usate per uso clinico routinario nella terapia personalizzata dei pazienti con BPCO in fase stabile

1) **Ostruzione del flusso aereo misurata mediante i cambiamenti in valore assoluto del VEMS:**

Si correla poco con il grado di severità dei sintomi, la disabilità e la qualità di vita ma è altamente riproducibile. Indica la gravità dell'ostruzione del flusso aereo ed aiuta a misurare la progressione della malattia. Differenza minima clinicamente importante (MCID) suggerita = 100-140 mL.

2) **Test di valutazione della BPCO (CAT) per misurare l'impatto della BPCO sulla vita del paziente:**

[8 elementi, ogni score da 0 a 5 (peggiore)] MCID suggerita = miglioramento ≥ 2 unità.

http://www.catestonline.org/english/index_Italy.htm

3) **Misura multidimensionale della dispnea con l'indice transizionale della dispnea (TDI):**

In una intervista a 24 punti misura l'impatto della dispnea sulla limitazione funzionale e sull'entità dell'attività e dello sforzo. Il punteggio totale può variare nell'intervallo da -9 (peggiore) a +9 (migliore). MCID suggerita = miglioramento di 1 unità o più.

4) **Misura dello stato di salute e della qualità di vita correlati alla malattia mediante il questionario respiratorio dell'Ospedale San George di Londra (SGRQ):**

Misura a 50 punti che indaga sintomi, attività ed impatto sociale o psicologico. Il punteggio totale può variare nell'intervallo da 0 (migliore) a 100 (peggiore). MCID suggerita = riduzione di 4 unità o più.

La versione Italiana validata gratuita del SGRQ è disponibile in formato pdf su richiesta via email all'Autore (mauro.carone@fsm.it).

5) **Riacutizzazioni di BPCO misurate dal tasso di riacutizzazione o dal tempo alla prima riacutizzazione:**

MCID controversa. MCID suggerita = 1 riacutizzazione o meno all'anno per singolo paziente od una riduzione del 20% nel tasso di riacutizzazione complessivo confrontato con un placebo (tasso di riacutizzazione \geq riduzione del 20% in un paziente con 1/anno: $^{\circ}\text{NNTB} \leq 5$). È sicuramente clinicamente più rilevante la diminuzione delle gravi riacutizzazioni di BPCO (intese come quelle che conducono ad un ricovero Ospedaliero) rispetto alla diminuzione delle altre riacutizzazioni che comportano ad esempio solo un ciclo di terapia con antibiotici/glucocorticoidi per via sistemica. Nel valutare gli studi clinici va ricordato che il numero di riacutizzazioni di BPCO è $>$ nei pazienti con BPCO più severa ed in quelli con una storia di riacutizzazioni frequenti. Gli studi clinici controllati devono inoltre durare almeno 12 mesi per consentire di misurare le note variazioni stagionali del tasso di riacutizzazione della BPCO.

6) **Mortalità:**

Il parametro sicuramente più rilevante clinicamente è la mortalità totale. Ma possono essere anche misurate la mortalità legata a malattie respiratorie o non respiratorie in genere o la mortalità legata ad insufficienza respiratoria (acuta o cronica) o al carcinoma polmonare. Rimane controverso quale sia il grado di diminuzione di mortalità totale statisticamente significativo negli studi clinici controllati, infatti mentre entrambi gli studi TORCH e SUMMIT avevano come obiettivo primario una diminuzione della mortalità totale pari rispettivamente al 27% ed al 30% rispetto al placebo, una differente analisi (ritenuta dagli esperti statisticamente più corretta) dello studio TORCH ha accettato come significativa una diminuzione di mortalità totale del 12% rispetto al placebo.

NB: non c'è alcun punto di riferimento assoluto di confronto per stabilire l'importanza clinica per nessuno di questi parametri. Le misure ai punti 2-4 non sono specifiche ed i loro punteggi possono essere influenzati significativamente dalla presenza di comorbidità. $^{\circ}$ Il numero di pazienti necessario per ottenere un beneficio dal trattamento (*number needed to treat to benefit*: NNTB) se calcolato correttamente è una misura semplice e chiara dell'impatto di un trattamento sulla malattia. Il NNH (*number needed to harm*) è invece il numero medio di pazienti che devono essere trattati per ottenere un effetto collaterale.

Ottenuta con i dati contenuti nelle referenze bibliografiche 5-12.