



***La medicina predittiva nelle malattie respiratorie: la  
BroncoPneumopatiaCronicaOstruttiva (BPCO)***

Questo documento è stato preparato a cura del Gruppo di Lavoro GARD-Italy “***La medicina predittiva nelle malattie respiratorie: la BPCO***”:

”

### **COMPONENTI DEL GRUPPO**

Laura Carrozzi- Centro Nazionale Ricerche (CNR) Pisa

Mario Ciuffini-alfa 1 antitripsina

Franco Falcone – Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

Giovanna Laurendi- Ministero della Salute, DG Prevenzione

Massimo Pistolesi- Università di Firenze

Francesco Tempesta- Associazione pazienti BPCO

Piergiorgio Zuccaro- Istituto Superiore di Sanità

#### ***Coordinatori:***

Giovanna Laurendi - Ministero della Salute, DG Prevenzione

Franco Falcone- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

#### ***Segreteria Scientifica di GARD- Italy***

Sonia Mele - Ministero della Salute, DG Prevenzione

## **Indice**

1.	Introduzione	pag 3
2.	Epidemiologia	pag 5
3.	Criteri di predittività genotipica	pag 6
4.	Criteri di predittività fenotipica	pag 8
5.	Rapporto tra clinica BPCO e fenotipo	pag 9
6.	Progetto sperimentale CCM	pag 9
7.	Evidenze recenti sull'efficacia del trattamento precoce della BPCO.	pag 11
8.	Conclusioni	pag 11
9.	Bibliografia	pag 13

## **Introduzione**

La dimensione epidemiologica delle patologie ostruttive, la storia naturale che porta progressivamente ad invalidità, con richieste sempre crescenti di risorse sanitarie, sociali ed economiche, sollecitano fortemente interventi preventivi per ridurre il peso epidemiologico e rallentare l'evoluzione verso gli stadi più severi della patologia.

La Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia per definizione cronica e progressiva che limita fortemente, se non diagnosticata ed adeguatamente trattata, le attività ed il benessere quotidiano dei pazienti.

Oltre quaranta anni fa furono descritte le caratteristiche cliniche, funzionali e radiologiche della BPCO differenziandola nei termini tipo A (*pink puffer*) e tipo B (*blue bloater*) per distinguere empiricamente i pazienti con un tipo enfisematoso da quelli con un tipo bronchitico di ostruzione cronica delle vie aeree (1).

Questi termini hanno successivamente perso la loro connotazione nosografica e, senza che vi siano state dimostrazioni efficaci della loro mancata accuratezza nel definire forme diverse di ostruzione cronica delle vie aeree, sono stati definitivamente abbandonati. L'osservazione che spesso i reperti clinici ed anatomo-patologici dell'enfisema e della bronchite cronica si manifestino e coesistano in varia combinazione nello stesso paziente ha contribuito in modo sostanziale all'abbandono di questa terminologia (2). Oggi i pazienti affetti da tali patologie sono inquadrati con l'acronimo BPCO che ha comunque permesso alla comunità scientifica polmonare di parlare un linguaggio comune e di aumentare la consapevolezza nell'opinione pubblica e nelle autorità sanitarie di una delle attuali e future cause più importanti di morbilità e mortalità .

Attualmente i pazienti con BPCO, in accordo con le più recenti linee guida internazionali, sono definiti sulla base di presenza e gravità della limitazione non completamente reversibile del flusso aereo espiratorio senza alcuna distinzione fenotipica.

La dizione "limitazione del flusso aereo" esprime comunque una mancanza di accuratezza nel differenziare dal punto di vista clinico, funzionale e radiologico l'aumento di resistenza delle vie aeree, causata dai processi infiammatori e di rimodellamento delle vie aeree conduttive tipici della bronchite cronica, dall'aumento di compliance polmonare causato dai fenomeni distruttivi del parenchima polmonare tipici dell'enfisema polmonare (3).

Le linee guida relative alla BPCO hanno progressivamente stabilito una evoluzione per stadi di gravità delle patologia prevalentemente stratificate sulla base del peggioramento del FEV1 (Forced Espiratory Volume nel 1 secondo), al quale viene comunque ricollegato un profilo di intervento farmacologico e non farmacologico (4-7)

La letteratura internazionale ha ormai evidenziato che iniziare una terapia tempestivamente può ridurre il declino della funzione polmonare e la frequenza delle riacutizzazioni con ripercussioni positive sia sulla qualità della vita dei pazienti che sulla mortalità.

In relazione alla necessità di sfruttare al meglio le nuove possibilità di intervento che si vengono ad offrire in campo medico, il presente documento intende dare una prima strutturazione al tema della predittività delle patologie nell'ambito delle malattie respiratorie.

Esistono in letteratura diverse definizioni di medicina predittiva, ciascuna delle quali enfatizza uno o più aspetti del campo d'indagine. In questo documento, si fa riferimento preciso alla medicina predittiva come a quell'approccio che – prima e/o dopo la nascita - tende a scoprire e valutare in termini probabilistici i fattori che, per una specifica persona e in un dato contesto, possono favorire l'insorgenza di una malattia.

Per definizione, la medicina predittiva si rivolge agli individui sani, nei quali cerca la fragilità o il difetto che conferiscono loro una certa predisposizione a sviluppare una malattia. Conseguentemente, la medicina predittiva è probabilistica e individuale e come tale consente la massima personalizzazione degli interventi.

La medicina predittiva permette di determinare il profilo di rischio di ciascuna persona, di monitorarne l'evoluzione e di realizzare appropriati interventi preventivi oltre che di selezionare la terapia, la dose e il tempo di trattamento migliori. La medicina predittiva quindi si pone come medicina dell'individualità, ma per essere tale richiede un processo di crescita delle conoscenze e di profonda innovazione nei modelli culturali medici.

In particolare: la malattia dovrebbe essere rilevante; il test di screening dovrebbe essere altamente predittivo e ben valutato; le conseguenze di un risultato sia negativo che positivo dovrebbero essere determinate a priori ed essere applicate nella pratica; l'intervento conseguente al test di medicina predittiva e il follow-up dovrebbero essere accessibili a tutti; all'utenza dovrebbe essere assicurata una scelta informata (anche in termini di comprensione delle potenzialità dell'intervento) e la disponibilità di servizi di counselling.

Per giungere a questo traguardo è necessario programmare il trasferimento delle conoscenze di base (ricerca translazionale ed analisi di fattibilità) in modo tale che dalla scoperta candidata all'applicazione clinica e di sanità pubblica, si possa passare a linee-guida evidence-based e alle valutazioni di impatto sulla popolazione.

La medicina predittiva costituisce, dunque, un'evoluzione principalmente in termini culturali, perché supera il dualismo tra persona ed ambiente, leggendo in una visione più integrata la malattia, non solo come il risultato di un'esposizione ad agenti patogeni o a fattori di rischio, ma anche come

interazione tra fattori esogeni ed endogeni, ossia la predisposizione individuale, sia genetica che dovuta a fattori evolutivi.

Intesa in questo senso, come si vedrà di seguito, al momento la medicina predittiva non è applicabile alle malattie respiratorie, in quanto non ci sono sufficienti informazioni scientifiche che correlino la BPCO con specifiche alterazioni genetiche.

Considerando comunque, che ad oggi rimane il grosso limite di diagnosticare, classificare e misurare la progressione della malattia soltanto con parametri spirometrici quali FEV<sub>1</sub> e FVC (Forced vital capacity), verrà valutata, in questo documento, la possibilità di effettuare una diagnosi precoce che mettendo insieme dati fenotipici ed esami strumentali permetta di identificare i soggetti malati in fase iniziale indirizzandoli così ad un adeguato trattamento terapeutico.

## **Epidemiologia**

Si stima che nel 2005 circa 3 milioni di persone nel mondo siano morte a causa di BPCO, il che corrisponde al 5% di tutte le morti (8).

Ai dati di mortalità si associano i dati di perdita di vita valida, identificati con l'indice DALYs che misura gli anni di vita di buona qualità persi per invalidità; per la BPCO questi anni rappresentano l'1,9% di tutti gli anni di vita persi nel mondo per disabilità, pari a quasi 28 milioni nel 2002 (9).

In Italia si stima una riduzione di mortalità tra il 2002 ed il 2004, con tassi standardizzati di morte di 4,6 per 10000 abitanti nel 2002 e 4,14 per 10.000 abitanti nel 2004, con una modifica di 7,52 verso 6,53 nei maschi e di 2,9 verso 2,57 nelle femmine (10). Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (11) le malattie respiratorie nel 2002 hanno causato 35.736 decessi (6,4% del totale) per il 50% attribuibili alle patologie ostruttive, pur dovendosi considerare la sottostima dovuta alla causa primaria di morte, scelta prevalentemente tra le cardiopatie, senza considerare le cause concorrenti, nella quale la BPCO può arrivare a comparire fino al 62,3% delle morti (12).

Uno studio eseguito in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ha messo in evidenza che in Italia la morbosità per asma e BPCO permane elevata. Lo studio ha valutato il grado di controllo in una popolazione generale italiana di 12.438 pazienti con diagnosi di asma e BPCO, attraverso l'elaborazione di dati forniti da 1937 medici di famiglia (circa il 5% di tutti i medici di medicina generale in Italia), selezionati fra quelli operanti in tutte le aree italiane; la prevalenza dei ricorsi alle cure in pronto soccorso è risultata del 12,4%, quella dei ricoveri ospedalieri del 17,3%, mentre i ricoveri in unità intensiva sono risultati necessari nell'1,2% dei casi (13).

Da una metanalisi del 2006 su 67 lavori sufficientemente dettagliati e rigorosi da 28 paesi, viene riportata una prevalenza complessiva del 7,6% su 37 studi, con il 6,4% per la sola bronchite cronica (38 studi) e dell'1,8% per l'enfisema (8 studi) (14); dai 40 anni in su la prevalenza è il 9-10% (15).

I dati dello studio European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), finalizzato all'asma bronchiale, indicano, in Italia, una prevalenza di diagnosi di bronchite cronica del 2.5%, variabile in Europa da 0.7% a 9.7% (16), e di tosse cronica/espettorato del 12% (17). A conferma del link esistente tra asma e COPD, i dati provenienti da questi studi hanno evidenziato, nel Delta del Po ed a Pisa, rispettivamente, una concomitante diagnosi di bronchite cronica/enfisema nel 14 ed 11% dei soggetti con diagnosi di asma, ed una concomitante diagnosi di asma nel 31 e nel 14% dei soggetti con diagnosi di bronchite cronica/enfisema. La prevalenza della malattia si basa sul suo riconoscimento spirometrico ma le prevalenze variano in base ai criteri diagnostici utilizzati. Nello studio effettuato nel Delta del Po, negli adulti di 25-73 anni, la prevalenza di ostruzione è risultata dell'11%, quando erano utilizzati i criteri suggeriti dall'European Respiratory Society (ERS) (FEV1/VC% considerato normale se  $>88^{\circ}$  percentile nei maschi e  $>89^{\circ}$  percentile nelle femmine), e del 18,3%, quando l'ostruzione veniva valutata con il criterio Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). (FEV1/FVC  $<70\%$ ) (18).

La differenziazione di metodo diagnostico produce differenze di risultati che, nel mondo, variano dall'1 al 15% in base ai sintomi, dall'1 al 5% in base alla diagnosi medica e dall'1 al 7% in base alla diagnosi spirometrica, con rischio relativo di incidenza che sale da 1 a oltre 2 dalla giovane età all'età senile (9).

### **Criteri di predittività genetici**

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti studi relativi all'associazione gene-BPCO ma i risultati sono stati in gran parte inconsistenti. Questi risultati sono da attribuire ad una serie di problematiche di tipo metodologico: bassa numerosità del campione, variabilità nella definizione di gruppi caso-controllo, mancanza di significatività all'analisi multivariata, fallimento nell'aggiustamento per la stratificazione della popolazione ed esposizione al fumo.

Una metanalisi di 20 poliformismi in 12 geni candidati coinvolti nell'equilibrio proteasi-antiproteasi, e in diversi meccanismi antiossidanti ha dimostrato non esserci alcuna associazione di questi geni con la BPCO.

Un altro fattore che potrebbe ostacolare l'identificazione dei geni coinvolti è la mancanza di una precisa caratterizzazione fenotipica di questa malattia così complessa ed eterogenea. La limitazione al flusso aereo, determinata dalla spirometria, è stato l'approccio più comune per identificare,

classificare e monitorare la patologia. Ma la spirometria semplice, comunemente usata, non è in grado di identificare i cambiamenti strutturali precoci del polmone.

Sicuramente il problema maggiore è l'impropria selezione dei geni candidati, che rispecchia la limitata comprensione della patogenesi della BPCO. Tuttavia, l'applicazione degli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS), che forniscono una ricerca imparziale e completa in tutto il genoma per loci di suscettibilità comune, ha cambiato il paesaggio della genetica BPCO. Basato su GWAS, tre loci genetici sono stati inequivocabilmente associati alla suscettibilità BPCO, che si trova sul cromosoma 4 vicino al gene HHIP, sul cromosoma 4 nel gene FAM13A, e sul cromosoma 15 in un blocco di geni che contiene diversi componenti del recettore per l'acetilcolina e nicotina così come il gene IREB2.

Nel 2009, una serie di studi ha confermato la suscettibilità genetica di questi tre loci alla BPCO. Pillai e colleghi hanno trovato una significativa associazione sull'intero genoma della regione CHRNA3/CHRNA5/IREB2 per la BPCO. DeMeo e colleghi hanno condotto studi di espressione genica dei tessuti polmonari normali vs BPCO seguiti da analisi di associazione genetica della BPCO, suggerendo che almeno uno dei fattori determinanti per la genetica della BPCO nella regione del cromosoma 15 fosse GWAS IREB2.

Recentemente, due studi pubblicati su Nature Genetics hanno dato un forte sostegno per l'associazione di HHIP SNP con FEV1/FVC. Alcuni studi hanno trovato prove di associazione di FEV1/FVC con il locus FAM13A, fortemente associato alla BPCO.

Altri studi caso-controllo di altre popolazioni europee hanno replicato questi risultati confermando le associazioni in maniera significativa al cromosoma 15 del locus q25 (CHRNA3/CHRNA5/IREB2), cromosoma 4 locus q31 (HHIP) e cromosoma 4 locus q22 (FAM13A).

Pertanto il problema dei risultati inconsistenti relativi all'associazione genetica nella BPCO sin dall'inizio dello scorso decennio è stato sostituito da ottimismo per quanto riguarda l'importanza che probabilmente dei loci IREB2/CHRNA3/CHRNA5, HHIP e FAM13A hanno nella suscettibilità alla BPCO.

La lacuna fondamentale nell'attuale conoscenza genetica della BPCO è che a fronte di molti determinanti genetici, solo tre regioni genomiche che possono contenere tali loci di suscettibilità sono stati definitivamente identificati. Inoltre le varianti genetiche funzionali all'interno delle tre regioni GWAS per la BPCO devono ancora essere trovate. Per avere risultati adeguati è necessario fare studi che includano:

- campioni di popolazione più numerosi
- gruppi etnici multipli



- presenza di molteplici fattori ambientali

Studi recenti hanno combinato i risultati mettendo insieme popolazioni diverse per aumentare il numero di casi e controlli. In più di 8.300 soggetti in sette popolazioni in studio l'allele minore di SNP in MMP12 è stato associato con un effetto positivo sulla funzione polmonare e un ridotto rischio di BPCO. Tuttavia questi studi rimangono ancora insufficienti (19).

Un discorso a parte merita la carenza congenita (o deficit ereditario) (DAAT) di alfa 1 antitripsina disordine genetico che si trasmette come carattere autosomico co-dominante e che conferisce un aumentato rischio di sviluppare una patologia polmonare e/o una patologia epatica (20). In Italia colpisce 1 individuo su 2.000 -5.000. La manifestazione clinica respiratoria più comune è l'*enfisema* polmonare che si manifesta attorno alla 4° decade di vita, mentre l'epatopatia si può manifestare entro il 1° anno di vita oppure più tardivamente, tra le 5° e la 6° decade, sotto forma di *epatopatia cronica, cirrosi epatica, fino a epatocarcinoma*. Altri fenotipi clinici associati, peraltro raramente, al DAAT sono la *panniculite necrotizzante* e le *vasculiti*.

Il disordine è provocato da mutazioni nel gene *SERPINA1*, localizzato sul cromosoma 14q32.1, che codifica per la glicoproteina alfa1-antitripsina, da ora AAT, di origine principalmente epatica, il cui ruolo primario consiste nell'inibizione dell'*Elastasi Neutrofila* (NE), una proteinasi rilasciata dai neutrofili durante i fenomeni infiammatori. Queste mutazioni provocano l'insorgenza di *varianti* di AAT, alcune delle quali, definite come *deficitarie*, (es. allele Z, il più comunemente associato al DAAT, ed allele S) si associano a ridotti livelli sierici della glicoproteina. Mentre la patogenesi dell'epatopatia risiede nell'*accumulo* di AAT polimerizzata negli epatociti, la patogenesi delle manifestazioni respiratorie deriva dalla *carenza* di AAT che, prodotta in forma mutata (es. omozigoti ZZ), si ritrova nei tessuti respiratori e negli spazi alveolari in quantità insufficiente e comunque inattiva in quanto presente in forme polimerizzate. I ridotti livelli di AAT nel polmone lasciano campo libero all'azione distruttrice della NE, considerata la causa principale dello sviluppo della patologia polmonare (21).

### **Criteri di predittività fenotipica**

Una definizione precisa e la convalida dei fenotipi clinici sono prerequisiti chiave per identificare le basi genetiche di malattie complesse, poiché un obiettivo principale della ricerca genetica è quello di identificare genotipi specifici che portano a fenotipi specifici. Dal punto di vista della genetica, se gli attuali approcci nella definizione di fenotipi sono inadeguati, l'enorme quantità di dati genotipici attualmente disponibile non può essere ben utilizzato. Una definizione recente propone che un "fenotipo clinico della BPCO" sia considerato come "uno o più attributi di malattia che descrivono

le differenze tra gli individui con BPCO a cui corrispondono diverse manifestazioni di patologia (Sintomi, riacutizzazioni, risposta alla terapia, progressione della malattia).

Il grado di limitazione del flusso aereo rimane la definizione che caratterizza la BPCO e quindi la sua più importante espressione fenotipiche.

Esiste comunque la necessità ulteriori espressioni fenotipiche nella caratterizzazione di paziente con BPCO. Questi includono:

- 1) il tipo, grado e la distribuzione di enfisema;
- 2) l'ispessimento della parete delle vie aeree causato dall' infiammazione;
- 3) il grado di iperinflazione espressa dall' IC e IC / TLC;
- 4) la presenza di scambio di gas anormali (Ipossia e ipercapnia),
- 5) la presenza di coinvolgimento sistemico misurata dal BMI,
- 6) la capacità di esercizio misurata in laboratorio (consumo di ossigeno) o sul campo (6 minuti walking test)
- 7) il grado di funzionalità dispnea.

La determinazione di tali caratteristiche fenotipiche non solo è scientificamente interessante, ma anche clinicamente importante perché assume un valore prognostico importante (22).

### **Rapporto tra clinica BPCO e fenotipo**

Nella pratica clinica è possibile, tuttavia, riconoscere nella maggioranza dei pazienti con BPCO caratteristiche anamnestiche, cliniche, funzionali e radiologiche che permettono di attribuire al processo di differenziazione delle varie forme di ostruzione cronica delle vie aeree molto più che un valore puramente storico.

Tra i pazienti con BPCO è, infatti, possibile individuare pazienti emaciati, con torace a botte, che espirano a labbra socchiuse sebbene non siano gravemente dispnoici a riposo; questi soggetti non presentano in genere tosse produttiva di grandi quantità di espettorato purulento e all'emogasanalisi dimostrano ipossiemia non marcata e normocapnia o ipercapnia di grado modesto; il lento e progressivo deterioramento della funzione respiratoria si ripercuote sulla funzione del cuore destro soltanto nelle fasi terminali della malattia e, per tale motivo, raramente questi pazienti si presentano pletorici e con edemi declivi. Altri pazienti presentano, invece, frequenti riacutizzazioni infettive caratterizzate da dispnea intensa anche a riposo, tosse produttiva di catarro purulento, ipossiemia grave, ipercapnia e sviluppo precoce di ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico in assenza di alterazioni marcate dei volumi polmonari statici e della capacità di diffusione.

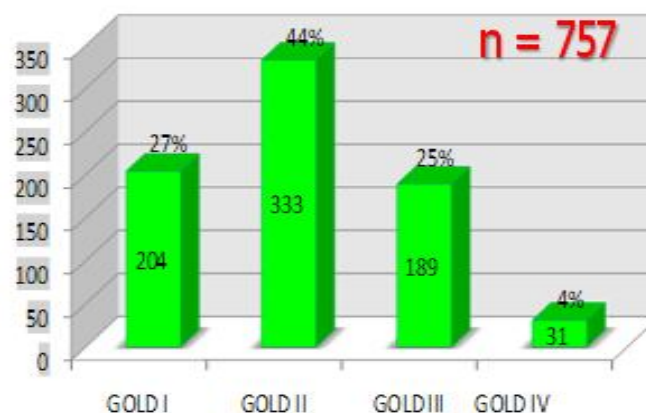
Per la frequente commistione di dati clinici e funzionali risulta però spesso difficile identificare con certezza una delle due presentazioni fenotipiche della BPCO nella loro forma pura. Tuttavia nella

grande maggioranza dei pazienti con BPCO è possibile identificare il tipo di malattia predominante che, sostanzialmente, determina la risposta alla terapia e la storia naturale della malattia (23).

### **Progetto sperimentale Centro Nazionale Per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM)**

Un recente progetto esecutivo finanziato dal CCM del Ministero della Salute, “Ottimizzazione delle strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche nella broncopneumopatia cronica ostruttiva”, portato a termine nel 2010 presso l’Università di Firenze, ha dimostrato che l’effettuazione della spirometria in soggetti arruolati mediante diffusione di informazioni utili per il riconoscimento precoce dei sintomi della malattia con un semplice questionario distribuito dai medici di medicina generale, permette di identificare soggetti affetti da BPCO in uno stadio precoce della malattia. Tra 1189 pazienti arruolati per la spirometria sulla base di quattro semplici domande autosomministrate concernenti età, abitudine al fumo e presenza di sintomi respiratori (tosse, espettorato, dispnea) è stato possibile identificare 757 pazienti affetti da BPCO (64% del totale). Di particolare rilevanza è stata l’osservazione che il 71% dei soggetti affetti da BPCO identificati presentava la malattia negli stadi iniziali (stadio GOLD I e II) (Figura 1).

I pazienti con BPCO giungono di solito all’osservazione dello specialista pneumologo in uno stadio più tardivo (stadio GOLD III e IV) quando l’intervento sanitario non permette di ottenere un risultato apprezzabile sulla progressione della malattia. Appare quindi evidente che nella popolazione generale la valutazione clinica iniziale effettuata dai medici di medicina generale, supportata dall’ausilio di un semplice questionario, sia fondamentale per la diagnosi della malattia nelle sue fasi meno avanzate quando importanti sintomi quali tosse e catarro cronici sono spesso erroneamente attribuiti soltanto all’esposizione tabagica.



**Figura 1.**

Uno studio organizzato dalla Società Belga di Pneumologia, nel quale è stata eseguita la spirometria per diagnosticare precocemente la BPCO, ha dimostrato analogamente allo studio Italiano che il 49% dei pazienti nei quali è stata diagnosticata la malattia presentava uno stadio GOLD II (22)

Aumentare il numero di casi individuati nello stadio iniziale della malattia permette di impostare precocemente gli interventi terapeutici idonei, di monitorare più regolarmente l'andamento della malattia con possibile conseguente riduzione delle riacutizzazioni, della mortalità e della spesa sanitaria per i ricoveri ospedalieri.

### **Evidenze recenti sull'efficacia del trattamento precoce della BPCO.**

La cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta è stata considerata a lungo l'unico intervento terapeutico che potesse essere efficace per rallentare la progressione della malattia nei pazienti con BPCO. Infatti, le osservazioni che dimostravano come la cessazione del fumo riducesse il declino del FEV<sub>1</sub> (24) e la mortalità (25) si associavano al non dimostrato effetto dei farmaci. Negli ultimi dieci anni la terapia farmacologica della BPCO è sostanzialmente progredita, grazie alla possibilità di impiego di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, sia beta-stimolanti che anticolinergici, e di corticosteroidi inalatori, ed ha permesso sostanziali progressi nel trattamento della malattia.

Alcuni studi multicentrici di ampia scala (26,27) hanno messo in dubbio il classico concetto, basato sugli studi meno recenti e basati sul solo impiego dei corticosteroidi inalatori (28-30) che la terapia farmacologica non abbia effetto sulla progressione della malattia nella BPCO. In estrema sintesi, questi studi hanno dimostrato che, in generale, la terapia farmacologica migliora la funzione polmonare, riduce il numero di riacutizzazioni e migliora la qualità della vita (25, 26).

Si può ipotizzare che l'efficacia terapeutica sia maggiore nelle fasi più precoci della malattia nelle quali il declino della funzione respiratoria è maggiore. In tal senso l'efficacia terapeutica è da considerarsi particolarmente utile poiché interviene quando ancora non è stata persa una notevole frazione della funzione respiratoria di base.

L'insieme di questi dati, oltre a permettere di valutare con ottimismo le prospettive di efficacia dell'intervento terapeutico, indica con estrema chiarezza l'importanza dell'identificazione e del trattamento precoce dei pazienti per l'ottenimento dei migliori risultati.

### **Conclusioni**

Appare evidente che diagnosticare, classificare e misurare la progressione della malattia soltanto con parametri spirometrici quali FEV<sub>1</sub> e FVC, come suggerito dalle più recenti linee guida, non permette di avere una visione panoramica della complessità della BPCO e della sua eterogeneità di presentazione clinica (28,29). E' molto probabile che differenti alterazioni anatomo-patologiche possano rispondere in modo differente alla terapia e i che deludenti risultati di importanti trials farmacologici possano essere spiegati dalla somministrazione dello stesso farmaco a pazienti con caratteristiche fenotipiche differenti (30,31). Al contrario, un più recente trial farmacologico nel quale sono stati presi in considerazione soltanto pazienti che presentavano sintomatologia compatibile con bronchite cronica ha dimostrato che un'azione farmacologica antiinfiammatoria permette di migliorare la funzione polmonare e di ridurre il numero di riacutizzazioni (32)

Queste evidenze scientifiche sottolineano la necessità che future linee guida per la classificazione di gravità della BPCO e per la scelta degli interventi farmacologici e di riabilitazione prendano in considerazione, oltre alla limitazione del flusso aereo, anche la sintomatologia clinica (caratteristiche della tosse, dell'espettorazione e della dispnea), la frequenza delle riacutizzazioni (33) e, possibilmente, una più approfondita valutazione degli aspetti funzionali caratterizzanti l'iperinsufflazione (volumi polmonari statici) e la distruzione parenchimale polmonare (capacità di diffusione del monossido di carbonio). Una migliore caratterizzazione dei pazienti con BPCO è sicuramente necessaria allo scopo di mettere in atto interventi terapeutici personalizzati con appropriate caratteristiche di flessibilità. Un recente studio ha dimostrato che la valutazione dei pazienti con BPCO mediante modelli multivariati basati su prove di funzione respiratoria complete e valutazione delle caratteristiche dell'espettorato permette di identificare con sufficiente accuratezza sia il fenotipo che la gravità della BPCO come valutabile da dati quantitativi rilevati alla TAC toracica. (34) Lo stesso sviluppo e studio dell'azione di nuovi farmaci, che sino ad oggi si è basato su trials di alta numerosità con indici di efficacia di bassa sensibilità e specificità quali il declino del FEV<sub>1</sub> e la mortalità dovrà essere condotto con studi su un numero inferiore di pazienti nei quali si siano predeterminati outcome di maggiore accuratezza. Ciò potrà favorire una riduzione degli attuali molto elevati costi dei trials farmacologici e, conseguentemente, potrà favorire un più efficace indirizzo di risorse economiche e scientifiche verso lo sviluppo di nuovi farmaci atti ad arrestare la progressione della malattia.

## Bibliografia

1. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966;87:830–5.
2. Thurlbeck WM. Chronic bronchitis and emphysema. *Med Clin North Am* 1973;57:651–68.
3. Pistolesi M. Beyond airflow limitation: another look at COPD. *Thorax* 2009; 64:2-4.
4. Klaus F. Rabe, Suzanne Hurd, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Sonia A. Buist, Peter Calverley, Yoshinosuke Fukuchi, Christine Jenkins, Roberto Rodriguez-Roisin, Chris van Weel, and Jan Zielinski. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
5. B.R. Celli, W. MacNee and committee members. 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: 932–946.
6. NICE (National Institute for Clinical Excellence) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl I): 1-232.1-5.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
8. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
9. Lopez A, Shibuya K, Rao C, Mathers C, Hansell A, Held L, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Series “The global burden of chronic obstructive pulmonary disease”. Edited by Rabe K and Soriano J. Number 2 in this Series. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
10. ISTAT. Stime preliminari della mortalità per causa nelle regioni italiane - anno 2004. <http://www.istat.it/dati/catalogo> .
11. Istituto Superiore di Sanità. La mortalità per causa in Italia: 1980-2002. <http://www.iss.it/site/mortalita>
12. Faustini A, Marino C, D’Ovidio M, Perucci CA. The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy. *Respir Med* 2007; 101: 1988-1993.
13. Caramori G, Bettoncelli G, Carone M, Tosatto R, Di Blasi P, Pieretto A, Invernizzi G, Novelletto BF, Ciaccia A, Adcock IM, Papi A. Degree of control of physician-diagnosed asthma and COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 15-22.
14. R. J. Halbert, Sharon Isonaka, Dorothy George, Ahmar Iqbal. Interpreting COPD Prevalence Estimates. What Is the True Burden of Disease? *Chest* 2003; 123: 1684-1692
15. R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A.S. Buist, D.M. Mannino. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532
16. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, Burney P, de Marco R. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001; 18: 85-92.
17. Cerveri I, Accordini S, Corsico A, et al; ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003;22:413-17.
18. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.

19. Silverman EK et al. Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: An international COPD genetics conference report. *COPD:Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;8:121-135
20. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818 – 900.
21. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002;346:45-53.
22. Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax* 2010;65:837-841.
23. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini F, Meoni E, Marchesi C, Giuntini C. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* 2008;102:367-76
24. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
25. 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.
26. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
27. Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;36:65-73
28. Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, et al. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest* 1996;109:353–9.
29. Friedlander AL, Linch D, Dyar LA, et al. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2007;4:355–84.
30. Alverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;22:356:775–89.
31. Ashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1548–54.
32. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685-94.
33. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. [N Engl J Med](#). 2010;363:1128-38.
34. Camiciottoli G, Bigazzi F, Paoletti M, Cestelli L, Lavorini F, Pistolesi M. Pulmonary function and sputum characteristics predict CT phenotype and severity of COPD. *Eur Respir J* (August 2013, in press).