



Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

TITOLO

VALUTAZIONE DI GRAVITA' E PROGNOSI DEL PAZIENTE ANZIANO AFFETTO DA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) E COMORBIDITA' CRONICHE COMPLESSE

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si sviluppa in adulti fumatori e raggiunge prevalenze del 20% negli anziani (1); è caratterizzata da sintomi respiratori cronici e ostruzione bronchiale non reversibile, evolutiva, associata ad un'abnorme risposta infiammatoria polmonare all'inalazione di fumo e/o particelle e gas nocivi. Il fumo di sigaretta costituisce il principale fattore di rischio per l'insorgenza della malattia. Essa rappresenta la più frequente malattia polmonare cronica ad evoluzione invalidante nell'adulto.

A livello mondiale, la BPCO è responsabile di 4 morti al minuto e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevede che sarà la terza causa principale di morte entro il 2030. L'OMS stima che 80 milioni di persone siano affette da COPD da moderata a grave. In Italia si stima esistano circa 6 milioni di soggetti affetti da BPCO, la quale costituisce una delle prime cause di ricovero in ospedale, e causa circa 20,000 morti all'anno con costi sociali ed umani enormi (1-6).

Gli effetti sistemici del fumo di sigaretta, oltre a determinare l'insorgenza della BPCO, possono contribuire allo sviluppo di malattie croniche, quali le malattie cardiovascolari, i disordini metabolici ed alcune neoplasie maligne, coadiuvati in questo da altri fattori di rischio come l'iperlipidemia, diabete, obesità e ipertensione (che nell'insieme rappresentano elementi della sindrome metabolica), alterazioni del muscolo scheletrico, le coronaropatie, lo scompenso cardiaco, le infezioni polmonari, il cancro e la patologia vascolare del polmone.

La presenza di queste comorbidità croniche aggrava notevolmente le condizioni dei pazienti affetti da BPCO (2-6). Infatti i pazienti con BPCO riconoscono come causa di morte prevalente le comorbidità più che le complicanze della BPCO stessa; la insufficienza respiratoria progressiva tipica in questi pazienti di gravità avanzata spiega solo circa un terzo della mortalità complessiva legata alla malattia; ciò significa che fattori diversi dalla progressione della malattia polmonare devono avere un ruolo di rilievo sulla prognosi individuale (7). È interessante notare che anche piccole riduzioni della funzionalità polmonare aumentano il rischio di complicazioni/mortalità per cause extrapolmonari quali aritmie maggiori, eventi coronarici e cardiovascolari, infarto cerebrale, ed embolia polmonare, indipendentemente dagli effetti del fumo, suggerendo che le condizioni extrapolmonari associate a limitazione al flusso aereo potrebbero essere anche più rilevante per la gravità dei sintomi, la qualità di vita e la prognosi dei pazienti rispetto alle anomalie polmonari tipiche della BPCO. In effetti, un calo del FEV₁ pari al 10% nei pazienti con BPCO aumenta la frequenza di eventi cardiovascolari associati in maniera circa pari al 30%, pur rimanendo il meccanismo di associazione e causalità fra le due condizioni ancora non totalmente definito.

Se è pur vero che le terapie abitualmente praticate e indicate per i pazienti con BPCO probabilmente incidono (sia positivamente che negativamente), allo stato attuale la definizione del fenotipo clinico che più tipicamente si incontra oggi a riguardo di questa popolazione di pazienti tiene conto solo in minima parte del contributo che le comorbidità associate forniscono alla individuazione delle caratteristiche individuali e alla conseguente valutazione prognostica. Le comorbidità, dunque, devono essere descritte e seguite con attenzione e sistematicità in questa popolazione per il loro impatto sull'individuo.

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

Una ragionevole soluzione ad impatto clinico per tentare di rispondere al problema più sopra delineato potrebbe essere quella di sviluppare un punteggio di gravità (*score*) in pazienti affetti da BPCO di varia gravità che tenga conto delle comorbidità croniche ad essa frequentemente associate, e di valutarne il valore predittivo a 3 anni.

In pratica, sulla base dei dati descrittivi che saranno raccolti e che sono qui sotto riportati nel dettaglio, verrà effettuata un'analisi multi-fattoriale per giungere ad una diagnosi e ad una valutazione di gravità (=punteggio) per gruppi di pazienti con diverse combinazioni di condizioni croniche che si aggiungono alla BPCO.

Per il raggiungimento del principale scopo del progetto ci proponiamo di raccogliere, su base individuale, i seguenti parametri individuati nelle seguenti 4 aree **antropometrica, coinvolgimento polmonare, comorbidità complesse, biomarcatori della infiammazione**.

1. Area antropometrica

- Età e sesso
- Peso corporeo, altezza e indice di massa corporea (body-mass index, BMI)
- Composizione corporea mediante modello generale a due compartimenti, cioè la distinzione tra massa grassa (MG) e massa magra (MM). Il contenuto totale di grasso sarà determinato mediante assorbimetria di raggi X a duplice energia (DXA).

2. Area del coinvolgimento polmonare

- Funzionalità polmonare completa (Spirometria inclusiva della valutazione della diffusione polmonare-DLCO)
- Emogasanalisi arteriosa (mediante valutazione di campione di sangue arterioso prelevato dalla periferia)
- Test di valutazione della capacità di esercizio fisico (prova massimale su cicloergometro con carico incrementale di 10 watt; prova sottomassimale del cammino condotta a carico costante secondo metodo del Test dei 6-minuti)
- RX standard del torace
- TAC ad alta risoluzione (con derivazione di un punteggio visivo 0-72 di enfisema secondo metodo di Sakai)
- Valutazione della dispnea cronica (mediante versione tradotta e validata del Baseline Dyspnoea Index –BDI) e dello stato di salute percepito (valutato mediante apposito questionario St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ validato nella sua versione italiana)

3. Area delle comorbidità complesse

- Questionario di riferimento quantitativo delle comorbidità secondo metodo proposto da Charlson
- Rischio Vascolare
 - Elettrocardiografia ed ecocardiografia
 - Peptide natriuretico di tipo B
 - Esame TAC ad alta risoluzione della circolazione coronarica (per calcolo della calcificazione punteggio secondo il metodo descritto da Agatston)
 - Fattori di rischio per aterosclerosi (questionario alimentare, questionario attività fisica)
 - Dosaggio del D-Dimero e della PCR
 - studio ultrasonografico Duplex con eco-color-Doppler delle arterie carotidi con misurazione specifica dello spessore intima-media
 - Determinazioni delle cellule progenitrici endoteliali
- Rischio metabolico
 - Sindrome metabolica secondo la definizione del National Cholesterol Education Programm (NCEP) (Presenza di 3 o più delle seguenti anomalie biologiche e fisiologiche: 1) elevati livelli di trigliceridi (≥ 150 mg/dl); 2) bassi livelli di colesterolo HDL (< 50 mg/dl); 3) alterata glicemia a digiuno (≥ 110 mg/dl); 4) pressione arteriosa elevata ($\geq 130/85$ mm Hg); 5) aumentata circonferenza vita (uomini > 102 cm; donne > 88 cm) . Per una miglior definizione del rischio metabolico saranno determinate, oltre all'assetto lipidico, i livelli di apolipoproteina A e B e la lipoproteina (a).. Per quanto riguarda il metabolismo glucidico sarò determinata la HbA1c (emoglobina glicata)

- Osteoporosi
 - Assorbimetria di raggi X a duplice energia (per la valutazione della densità minerale ossea a livello di colonna vertebrale e testa femorale)
- Disordini comportamentali e dell'umore
 - Scala di impatto della depressione secondo la Hamilton Depression Rating Scale

4. Area dei biomarcatori della infiammazione

- Esami del sangue di routine (inclusa la conta dei globuli bianchi, globuli rossi, piastrine ed emoglobina i dosaggi di funzione epatica e renale)
- Dosaggio della proteina C reattiva (HS-CRP)
- Test di coagulazione (fattori trombogenici/emostatici)
- Raccolta di un campione di sangue per futura analisi genetica

Fattibilità /criticità delle soluzioni proposte

Al di là della complessità delle valutazioni proposte sul singolo individuo, riteniamo che la possibilità di individuare un punteggio a significato clinico con valenza prognostica possa fornire un utile elemento per la valutazione di prognosi e tipo di intervento (preventivo e/o terapeutico) da intraprendere.

Il reale valore e la possibile proiezione degli obiettivi del progetto potrebbero poi riflettersi sull'utilizzo di questo/i punteggio/i per la valutazione dell'utilizzo di risorse (visite ambulatoriali, dose cumulata di farmaci, numero di ricoveri), oltre che della mortalità, in questi pazienti, almeno all'interno dell'intervallo temporale di osservazione previsto.

Bibliografia essenziale

1. Rabe KL, Hurd S, Anzueto A et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. E, Am J Respir Cr Care Med 2007; 176:532
2. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. Chest 2007;131(5):1557-66.
3. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007;370(9589):797-9.
4. Fabbri LM, Rabe KF. Complex Chronic Comorbidities: proceedings of an ERS Research Seminar held in Rome 11-12 February 2007. Available at the website www.ersnet.org consulted on 2 July 2007.
5. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006;27(3):627-43.
6. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med 2006;100(1):115-22.
7. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):576-82.
8. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(9):985-90.

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE:

Determinare frequenza delle più importanti comorbidità dei pazienti con BPCO e il loro impatto clinico-prognostico.

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

Sviluppare un punteggio di gravità (*score*) in pazienti affetti da BPCO di varia gravità che tenga conto delle comorbidità croniche ad essa frequentemente associate, e di valutarne il valore predittivo a 3 anni.

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

Correlare l'aspetto di cui all'obiettivo specifico 1 con: 1) la gravità della malattia respiratoria (valutata in base alla funzione polmonare), 2) i 2 prevalenti fenotipi clinici della BPCO (enfisema e bronchite) individuati sulla base di esame TAC ad alta risoluzione, 3) le caratteristiche dell'infiammazione broncopolmonare (valutata in base all'esame dell'espettorato) e le caratteristiche dell'infiammazione sistemica (valutata in base ai *biomarker* circolanti).

CAPO PROGETTO:

Prof L.M.Fabbri (UO Malattie dell'Apparato Respiratorio – Università degli Studi di Modena Reggio Emilia)

UNITA' OPERATIVE COINVOLTE

Unità Operativa 1	Referente	Compiti
Università di Modena-Reggio Emilia	Prof L.M.Fabbri	- Coordinamento dello studio - Reclutamento pazienti - Riferimento per la valutazione respiratoria - Centro raccolta/analisi dei dati
Unità Operativa 2	Referente	Compiti
Università di Firenze	Prof G.F.Gensini	- Reclutamento pazienti - Riferimento per la valutazione cardiaca
Unità Operativa 3	Referente	Compiti
Università di Padova	Prof A.Avogaro	- Reclutamento pazienti - Riferimento per la valutazione metabolica
Unità Operativa 4	Referente	Compiti
AOU Careggi - Firenze	Dott C.Nozzoli	- Reclutamento pazienti - Riferimento per la valutazione cardiovascolare

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Determinare frequenza delle più importanti comorbidità dei pazienti con BPCO e il loro impatto clinico-prognostico.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Indice di prevalenza delle comorbidità croniche complesse associate alla BPCO
<i>Standard di risultato</i>	Valutazione di pazienti con BPCO e dell'impatto clinico-prognostico delle comorbidità delle patologie complesse associate

OBIETTIVO SPECIFICO 1	Sviluppare un punteggio di gravità (<i>score</i>) in pazienti affetti da BPCO di varia gravità che tenga conto delle comorbidità croniche ad essa frequentemente associate, e di valutarne il valore predittivo a 3 anni.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Punteggio di gravità individuale e complessiva del BPCO con comorbidità complesse Indicatori clinici (Tasso di sopravvivenza, Tasso di incidenza di riacutizzazione, ospedalizzazione, dose cumulata di farmaci Analisi di predittività sulla sopravvivenza
<i>Standard di risultato</i>	Sviluppo di un punteggio di gravità a livello individuale e a livello complessivo della BPCO con patologie copresenti con lo scopo di valutare il valore predittivo

OBIETTIVO SPECIFICO 2	Correlare l'aspetto di cui all'obiettivo specifico 1 con: 1) la gravità della malattia respiratoria (valutata in base alla funzione polmonare), 2) i 2 prevalenti fenotipi clinici della BPCO (enfisema e bronchite) individuati sulla base di esame TAC ad alta risoluzione, 3) le caratteristiche dell'infiammazione broncopolmonare (valutata in base all'esame dell'espettorato) e le caratteristiche dell'infiammazione sistemica (valutata in base ai <i>biomarker</i> circolanti).
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Punteggio di gravità individuale e complessiva del BPCO con comorbidità complesse sulla base delle sotto-categorie individuate
<i>Standard di risultato</i>	Valutazione di parametri specifici dell'infiammazione broncopolmonare in pazienti con BPCO e comorbidità

CRONOGRAMMA

	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Obiettivo specifico 1	Arruolamento e valutazione																									
	Indicatori clinici																									
	Elaborazioni e valutazioni statistiche finali																									
Obiettivo specifico 2	Elaborazione punteggi di gravità complessiva																									
	Elaborazione punteggi di gravità complessiva																									

Rendicontazione

PIANO FINANZIARIO PER CIASCUNA UNITA' OPERATIVA

Unità Operativa 1 - Università di Modena-Reggio Emilia	
Risorse	Totale in €
<i>Personale</i> A contratto destinato al progetto	60.000
<i>Beni e servizi</i> Materiali di consumo	40.000
<i>Missioni</i>	20.000
<i>Spese generali</i> Data processing e analisi statistiche Coordinamento	10.000 10.000
<i>Attrezzature</i> Attrezzature per la valutazione del paziente con malattie respiratorie	100.000
<i>Altre spese</i>	2.500
<i>Totale</i>	242.500

Unità Operativa 2 - Università di Firenze	
Risorse	Totale in €
<i>Personale</i> A contratto destinato al progetto	40.000
<i>Beni e servizi</i> Materiali di consumo	30.000
<i>Missioni</i>	5.000
<i>Spese generali</i> Data processing e analisi statistiche	10.000
<i>Attrezzature</i> Attrezzature per la valutazione del paziente con malattie cardiache	100.000
<i>Altre spese</i>	2.500
<i>Totale</i>	187.500

Unità Operativa 1 - Università di Padova	
Risorse	Totale in €
<i>Personale</i> A contratto destinato al progetto	40.000
<i>Beni e servizi</i> Materiali di consumo	30.000
<i>Missioni</i>	5.000

Spese generali	
Data processing e analisi statistiche	10.000
Attrezzature	
Attrezzature per la valutazione del paziente con malattie metaboliche	100.000
Altre spese	2.500
Totale	187.500

Unità Operativa 1 – AOU Careggi di Firenze	
Risorse	Totale in €
Personale	
A contratto destinato al progetto	40.000
Altro	20.000
Beni e servizi	-
Missioni	20.000
Spese generali	-
Attrezzature	-
Altre spese	2.500
Totale	82.500

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	
- a contratto destinato al progetto	160.000
- altro	40.000
Attrezzature	300.000
Beni e servizi (materiali di consumo)	100.000
Missioni	50.000
Data processing e analisi statistiche	40.000
Altre spese	10.000
Totale	700.000