

Depistarea precoce, UPLIFT și BPOC în stadiul II

Florin Mihălțan, Ruxandra Ulmeanu¹

¹Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), așa cum apreciază Organizația Mondială a Sănătății, rămâne o continuă provocare pentru sistemele medicale prin lipsa abordării din timp a acestei afecțiuni de către cei care definesc politica sanitară. Aproximativ 210 milioane din locuitorii acestei planete suferă de această afecțiune care induce 3 milioane de decese anual^{1,2}. Cele mai mari cheltuieli sunt provocate în general de internările în spital (50% din totalul bugetului consumat de această boală). De multe ori pentru a economisi ar trebui identificată precoce această boală și, nu în ultimul rând, tratate exacerbările³.

În acest sens, bătălia se dă pe multiple planuri. Unii propun folosirea telemedicinii (telehealth) pentru creșterea pragului de avertizare la nivelul întregii populații dar această metodă este extrem de scumpă și nu întotdeauna își atinge obiectivul propus: de creștere a nivelului educațional al populației⁴. Alții, plecând de la deficiențele majore înregistrate până acum și anume: subdiagnosticarea și prezentarea tardivă la medic, încearcă varianta screeningului în masă și al monitorizării corecte⁵. Rezultatele de la studiile PLATINO (Proyecto Latino Americano de Investigacion en Obstruccion Pulmonal)⁶ și BOLD (Burden of Lung Disease)⁷ au indicat o prevalență a BPOC mai mare decât se anticipa. Astfel, dacă pentru toate vârstele aceasta era de 1%, ea ajunge la 8-10% la cei de 40 ani și peste⁸. Spirometria efectuată postbronhodilatator a reconfirmat că există un grad de subdiagnosticare a acestei afecțiuni, independent de prevalența globală, dar cu un nivel de subdiagnosticare substanțial mai mare decât în cazul screeningurilor de hipertensiune arterială, hipercolesterolemie sau alte boli cronice similare⁹. Estimările sugerează că proporția de fumători peste 40 de ani fără diagnostic de BPOC dar care au boala este de 1 din 5¹⁰, proporția indivizilor cu astm cu vârsta peste 40 de ani care au BPOC este de 1 din 3¹¹.

În toate ghidurile de BPOC diagnosticul trebuie confirmat prin spirometrie dar în realitate doar 30-50% din cazurile noi au această confirmare¹² iar dacă se pleacă de la pacienții cu astm sau BPOC diagnosticați pe criterii clinice, cu ajutorul spirometriei se schimbă diagnosticul în astm bronșic doar la 30% din cei cu BPOC și viceversa¹³.

Profilul pacientului depistat precoce

Se știe că boala în stadiile inițiale poate fi asimptomatică. Există însă și o dificultate de percepție de către individ a afectării capacității de efort sau o simptomatologie fără semne de obstrucție la nivelul căilor aeriene. Mai demult a fost luat

în considerare un stadiu 0 (cu risc de a dezvolta definitiv un BPOC), care a fost inițial între stadiile GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) și ulterior a fost exclus deoarece nu existau suficiente dovezi că toți acești pacienți dezvoltau în timp un BPOC veritabil. O bună parte din acești bolnavi aveau modificări patologice precoce de BPOC care nu puteau fi confirmate prin spirometrie. Simptomele lor includeau tuse persistentă, producție excesivă de spută sau infecții respiratorii recurente. Nici unul din aceste simptome nu era specific pentru BPOC ceea ce crea o problemă suplimentară în încercarea de a realiza un diagnostic corect de BPOC. Pacientul în stadiul II este cel care realizează pentru prima dată existența disfuncției respiratorii și experimentează pe „piele proprie” prezența dispneii. Interferența cu activitățile fizice, afectarea activităților profesionale și a participării la viața zilnică a familiei induce teamă, anxietate, frustrare, izolare și depresie. De aceea se impune o diagnosticare precoce a acestui tip de pacient.

Importanța depistării precoce

Care este avantajul depistării precoce? Numai după o identificare precoce ar putea intra în funcțiune cele trei pârgșii de profilaxie, de fapt trei nivele de control al bolii:

- o *profilaxie primară* prin modificarea sau reducerea cauzei majore: fumatul sau alți factori de risc cunoscuți (poluare „indoor” sau „outdoor”);
- *profilaxie secundară* prin detectarea precoce, în general bazată fie pe spirometrie, fie pe simptome individuale sau pe combinația acestora;
- *profilaxia terțiară* include managementul și identificarea indivizilor cu BPOC pentru creșterea calității vieții, încetinirea progresiei bolii, diminuarea numărului exacerbărilor sau a altor efecte ale bolii.

Spirometria este utilă în toate cele trei variante de profilaxie. După momentul depistării precoce, bătălia se dă între diferitele variante terapeutice pentru a aborda din timp un pacient „condamnat” ulterior la un tratament de lungă durată.

Ce a adus o depistare precoce

Sunt multe citații în literatură dar puține sunt relevante. Una este experiența finlandeză. În 1998 un program național de prevenție și tratament¹⁴ pentru bronșita cronică și BPOC și-a arătat roadele și a adus începând din 2003 o scădere a prevalenței fumatului și a internărilor pentru această boală. Diagnosticul precoce a fost posibil și susținut de testarea spirometrică

și de existența unor clinici de consiliere a fumătorilor. Un element de mare importanță a fost legat de calitatea spirometriei care în 80% din cazuri a respectat criteriile de calitate ale ATS. Programul ar putea fi un model pentru reducerea costurilor BPOC.

Programul polonez¹⁵ a demonstrat un alt element la fel de important legat de depistarea precoce. Aproximativ 40% din cazurile noi diagnosticate de BPOC erau deja simptomatice¹⁵.

O depistare precoce aduce la tratament conform ghidurilor acești pacienți aflați în stadii precoce. Din păcate, aproximativ 30-50% din toți bolnavii cu BPOC depistați sunt cu forme moderate de obstrucție bronșică. Rămase nediate diagnosticate, ele progresează la stadii severe⁵.

Toți acești pacienți beneficiază de consiliere pentru sevrajul fumatului și de tratament bronhodilatator. Până acum doar sevrajul fumatului dovedea o posibilitate de influențare a mersului bolii. Existența ulterioară a unor studii precum TORCH sau UPLIFT au crescut valoarea depistării și tratamentului precoce a BPOC dar și demonstrarea beneficiilor pe termen lung a unei medicații bronhodilatatoare și nu numai.

Avantajele majore ale depistării precoce constau în următoarele:

- pentru pacienții cu forme ușoare de boală (care au o calitate a vieții modificată, mai multe zile de absență la servici), aceștia nu vor rămâne fără tratament^{16,17};
- va duce la creșterea gradului de alertă al doctorilor, implicarea lor pentru prevenirea evoluției comorbidităților, fiind altfel motivată introducerea profilaxiei primare și secundare a bolilor cardiovasculare (studiul Nhanes III)¹⁸.

UPLIFT – analiza recentă pe subloturi

UPLIFT, studiul publicat în 2008, a adus o serie de răspunsuri la întrebări legate de beneficiile tratamentului precoce în BPOC, care au fost detaliate recent în 2009 în revista *Lancet*. Un studiu de o asemenea anvergură (peste 6000 de pacienți cu BPOC urmăriti pe o perioadă de 4 ani) a evidențiat unele efecte pe termen lung ale tiotropium legate de frecvența exacerbărilor, calitatea vieții, declinul VEMS etc. În *Lancet* din 2009 analiza pe subloturi a lui Marc Decramer și colaboratorii aduce dovezi suplimentare²⁰. Ei pleacă de la cei 2739 pacienți aflați în stadiul II GOLD (46% din totalul bolnavilor analizați) definiți printr-un VEMS postbronhodilatator de 50-70% din valoarea prezisă. Este cel mai mare lot de pacienți cu BPOC, formă moderată, care a fost tratat cu anticolinergic de lungă durată. Tiotropium produce o mică dar semnificativă reducere a ratei de declin a VEMS postbronhodilatator^{19,20}. Există astfel o reducere a ratei de declin a VEMS postbronhodilatator pe parcursul celor 4 ani comparativ cu grupul de control (43 ml/an vs. 49 ml/an; $p=0.024$). Ameliorarea VEMS pre- și postbronhodilatator a fost menținută față de grupul de control (101-119 ml și respectiv 52-82 ml; $p<0.0001$).

Exacerbările sunt mai puțin frecvente decât în cazurile cu forme mai severe. Pacienții în stadiul II GOLD care au luat tiotropium au avut cu 18% un risc mai scăzut de exacerbări și cu 20% mai puține exacerbări ($p<0.0001$) comparativ cu grupul de control.

Se ameliorează și calitatea vieții comparativ cu grupul de control ($p\leq 0.006$) și există o mortalitate prin toate cauzele de boală mai redusă decât cei din grupul placebo. Deoarece există o incidență scăzută a deceselor, această diferență nu atinge valori semnificative statistice.

Unde este de fapt noutatea acestei subanalize raportate recent? Până acum, motivarea unor screeninguri precoce se rezumau la beneficiile sevrajului fumatului și existau puține dovezi ale efectelor pozitive ale terapiei precoce la cei din stadiul II (majoritatea loturilor analizate erau legate de faze mai avansate ale bolii, cu VEMS sub 50% din prezis)^{21,22}. Această subanaliză remediază această deficiență sugerând că tiotropium, bronhodilatator de lungă durată, este cel puțin la fel de eficace la formele ușoare ca și în cele severe. Totuși, privind acest articol, se poate remarca creșterea VEMS pre- și postbronhodilatator mai amplă decât cea din stadii mai avansate ale bolii și suficient de mare pentru a fi semnificativă statistic²³. Există și o explicație a reducerii ratei declinului VEMS: declinul funcției pulmonare este mai rapid în stadiul II decât în formele mai severe; în acest fel este mai ușor de detectat efectul tratamentului în această fază inițială. Studiul TORCH a arătat că toate tipurile de terapii pot reduce declinul VEMS comparativ cu placebo și că există ușoare variații ale diferitelor tratamente în privința efectelor²⁴. Modificările de status sugerează că aceste modificări se pot produce și în faza II a bolii. Prezența simptomelor chiar și în cele mai precoce stadii ale bolii se asociază cu un declin mai rapid al bolii²⁵. În cadrul UPLIFT s-a arătat în plus că există încă un număr substanțial de pacienți în stadiul II fără un diagnostic clinic.

Concluzii

Aceste date ne încurajează să dezvoltăm pe viitor planuri de depistare precoce a BPOC și astfel să asigurăm pacienților un mai bun control al simptomatologiei, al condițiilor lor de viață, a calității vieții. Noile dovezi sunt un argument suplimentar pentru a gândi pe viitor o posibilă adresare a cursului clinic al bolii încă din stadiul II prin abordarea precoce la nivelul medicinei primare.

Studiile de lungă durată au atras atenția asupra posibilității conectării eforturilor de screening pentru a identifica boala în fază incipientă cu acoperirea pe perioadă lungă cu o medicație care începe din ce în ce mai mult să își dovedească efectele la distanță.

Bibliografie

1. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on telemedicine for the benefit of patients, healthcare systems and society. Nov 4, 2008. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0689:FIN:EN:PDF> (accessed June 6, 2009).
2. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; **123**: 1684-92.
3. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**: 1298-303.
4. McKinstry B., Pinnock H., Sheikh A. Telemedicine for management of patients with COPD? www.thelancet.com 2009, Vol 374 August 29, 672-673
5. Soriano J.B., Zielinski J., Price D.- Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease- www.thelancet.com 2009, Vol 374 August 29, 721-732
6. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al, for the PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**: 1875-81.
7. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al, on behalf of the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**: 741-50

8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**: 523–32.
9. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. -Prevalence, severity, and under-diagnosis of COPD in primary care setting. *Thorax* 2008; **63**: 73–81.
10. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? - *Prim Care Respir J* 2007; **16**: 41–48.
11. Tinkelman D, Price D, Nordyke R, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. - *J Asthma* 2006; **43**: 1–6.
12. Joo MJ, Lee TA, Weiss KB. Geographic variation of spirometry use in newly diagnosed COPD. *Chest* 2008; **134**: 38–45.
13. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J* 2006; **28**: 945–52.
14. Pietinalho A, Innula VL, Sovijarvi ARA, et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish Action Programme, interim report. *Respir Med* 2007; **101**: 1419–25.
15. Zielinski J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; **119**: 731–36.
16. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenegre A, Neukirch F. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008; **31**: 1227–33.
17. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, et al. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 372–77.
18. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, et al. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 372–77.
19. Davies L, Calverley P.M.A. -UPLIFTing care for chronic obstructive pulmonary disease - Published Online August 28, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)61518-X See [Online/Articles](#) DOI:10.1016/S0140-6736(09)61298-8
20. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* Published Online August 28, 2009 DOI:1016/S0140-6736(09)61298-8.
21. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 317–26.
22. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, for the INSPIRE Investigators. 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
23. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005; **2**: 111–24.
24. 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**: 332–38
25. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage I COPD. *Thorax* 2008; **63**: 768–74.