

POSSONO I TRATTI TRATTABILI ESSERE L'APPROCCIO PER AFFRONTARE LA COMPLESSITÀ E L'ETEROGENEITÀ DELLA BPCO?

a cura della Redazione

Commento a: Cazzola M, Rogliani P, Blasi F. Can Treatable Traits Be the Approach to Addressing the Complexity and Heterogeneity of COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023 Sep 8;18:1959-1964. doi: 10.2147/COPD.S428391. PMID: 37705673.

La BPCO è una sindrome complessa ed eterogenea caratterizzata dalla riduzione cronica del flusso d'aria e danni alle vie aeree (1). La sua eterogeneità implica che non tutti i componenti caratterizzanti la malattia sono presenti in ogni individuo e le interazioni dinamiche tra di essi nel tempo non sono lineari (2). Per affrontare questa complessità, è essenziale identificare gruppi di pazienti con caratteristiche simili (3); tuttavia, la classificazione dei sottotipi è complessa e non riproducibile a causa della sua arbitrarietà (4).

La comprensione dei fenotipi clinici e degli endotipi biologici aggiunge ulteriore complessità; i diversi fenotipi clinici possono corrispondere a diversi endotipi (5), i quali esprimono modelli biologici sottostanti basati su meccanismi infiammatori cellulari e molecolari. Collegare gli endotipi ai fenotipi clinici e ai biomarcatori specifici è un passo cruciale, ma è necessario superare le attuali sfide metodologiche e pratiche.

Gli studi clinici spesso non tengono conto della grande eterogeneità della BPCO, basandosi sui risultati di grandi studi clinici randomizzati che selezionano pazienti principalmente in base al grado di ostruzione, alla storia di tabagismo e ai questionari sui sintomi (6). Questo approccio non consente però una personalizzazione efficace del trattamento. Affrontare la complessità della BPCO richiede una migliore comprensione degli endotipi, una classificazione accurata e lo sviluppo di biomarcatori per un approccio più personalizzato alla gestione della malattia.

Nel 2023 è stata proposta dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) una nuova classificazione tassonomica della BPCO basata su diverse cause o eziotipi (7). Questi includono BPCO geneticamente determinata (deficit di alfa-1 antitripsina), BPCO dovuta a sviluppo polmonare

anomalo, BPCO indotta dal fumo, BPCO dovuta a esposizione a biomasse e inquinamento, BPCO da infezione, BPCO e asma e BPCO da causa sconosciuta. Tuttavia, la loro validazione è ancora in corso e le differenze di trattamento tra i vari eziotipi non sono chiaramente identificate.

È stato quindi proposto un approccio alternativo basato sull'identificazione di caratteristiche trattabili individuali invece di categorizzare i pazienti in sottogruppi (8). Questo approccio cerca di superare le limitazioni degli eziotipi, concentrandosi su componenti trattabili quantificabili, clinicamente rilevanti e liberi da "etichette diagnostiche" tradizionali (9). Questi "tratti trattabili" possono riguardare sia il dominio polmonare che extra-polmonare (ad esempio l'infiammazione delle vie aeree, l'obesità, la depressione e l'infezione batterica cronica), ma anche fattori comportamentali o di rischio (10). Queste caratteristiche sono identificate da marcatori specifici e vengono trattate con una combinazione di farmacoterapia e interventi comportamentali (11).

Nonostante i benefici potenziali, permangono alcune sfide nell'implementazione di tale approccio, tra cui la necessità di valutazioni regolari per adattarsi ai cambiamenti dei tratti trattabili e delle necessità del paziente nel tempo. Si riconosce che questo approccio potrebbe richiedere squadre multidisciplinari di esperti, aumentando la complessità, i costi e il tempo delle consultazioni. Infine, sebbene sia già in parte applicato seguendo le raccomandazioni della strategia GOLD, con il trattamento basato su tratti trattabili chiave come dispnea ed esacerbazioni (7), per una piena attuazione, gli autori evidenziano la necessità di nuovi studi clinici che si concentrino sui tratti trattabili prevalenti (6).

Bibliografia

1. The Lancet. Complexities of care in COPD. *The Lancet.* 2017 Feb;389(10069):574.
2. Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax.* 2014 Sep;69(9):857-64.
3. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *The Lancet.* 2015 May;385(9979):1789-98.
4. Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, Rafaels N, Finigan J, Paoletti M, et al. Do COPD subtypes really exist? COPD heterogeneity and clustering in 10 independent cohorts. *Thorax.* 2017 Nov;72(11):998-1006.



5. Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):541–9.
6. Cazzola M, Rogliani P, Barnes PJ, Blasi F, Celli B, Hanania NA, et al. An Update on Outcomes for COPD Pharmacological Trials: A COPD Investigators Report - Reassessment of the 2008 American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Outcomes for COPD Pharmacological Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):374–94.
7. Agusti A, Anzueto A, Celli BR, Mortimer K, Salvi S, Vogelmeier CF. GOLD 2023 Executive Summary: responses from the GOLD Scientific Committee. *European Respiratory Journal*. 2023 Jun 15;61(6):2300616.
8. McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *European Respiratory Journal*. 2019 May;53(5):1802058.
9. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Journal*. 2016 Feb 31;47(2):410–9.
10. Duszyk K, McLoughlin RF, Gibson PG, McDonald VM. The use of treatable traits to address COPD complexity and heterogeneity and to inform the care. *Breathe*. 2021 Dec 11;17(4):210118.
11. Agusti A, Gibson PG, McDonald VM. Treatable Traits in Airway Disease: From Theory to Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Mar;11(3):713–23.

