

Global Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease



**STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI,
IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE
DELLA BPCO**

(REPORT 2019)

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI,
IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE
DELLA BPCO

(REPORT 2019)



GOLD BOARD OF DIRECTORS (2018)

Alvar Agusti, MD, *Chair*
Respiratory Institute,
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Bartolome R. Celli, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts, USA

Rongchang Chen, MD
Guangzhou Institute of Respiratory
Disease
Guangzhou, PRC

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Peter Frith, MD
Flinders University,
Adelaide, Australia

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital
Devon, UK

M. Victorina López Varela, MD
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Masaharu Nishimura, MD
(retired May, 2018)
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

Sundeep Salvi, MD
Chest Research Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburg, Germany

Claus Vogelmeier, MD, *Chair*
University of Marburg
Marburg, Germany

Alvar Agusti, MD
Respiratory Institute, Hospital
Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Antonio Anzueto, MD
University of Texas
Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, United Kingdom

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Canada

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Caracas, Venezuela

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital,
Adelaide, Australia

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital,
Devon, United Kingdom

MeiLan Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

GOLD SCIENCE COMMITTEE* (2018)

Fernando J. Martinez, MD, MS
New York-Presbyterian Hospital/
Weill Cornell Medical Center
New York, NY USA

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italy

Ian Pavord, MA DM
University of Oxford
Oxford, UK

Nicolas Roche, MD
University Paris Descartes
Hôpital Cochin APHP
Paris, France

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital,
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, UK

Jørgen Vestbo, MD
University of Manchester
Manchester, England, UK

Jadwiga A. Wedzicha, MD
Imperial College London
London, UK

M. Victorina López Varela, MD
Universidad
de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

GOLD PROGRAM DIRECTOR

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, PhD, *Sydney, Australia*
Michael Hess, RRT RPFT, *Michigan, USA*

*Disclosure forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website, www.goldcopd.org

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF COPD (2019) GOLD ASSEMBLY*

ARGENTINA

Dr Eduardo A. Schiavi
Buenos Aires, Argentina

AUSTRALIA

Peter Frith, MD
Adelaide, South Australia, Australia

AUSTRIA

Dr Otto Chris Burghuber

BANGLADESH

Prof Md Mostafizur Rahman
Dhaka, Bangladesh
Dr Kazi S. Bennoor
Dhaka, Bangladesh

BRAZIL

Aquiles Camelier, MD
Sao Paulo, Brazil
Fernando Lundgren, MD

CANADA

Dr Dennis E. O'Donnell
Kingston, Ontario, Canada

CHILE

Dr Manuel Barros

CHINA

Jiangtao Lin, MD
Beijing, China
Fu-Qiang Wen, MD, PhD
Chengdu, Sichuan, China
Nan-Shan Zhong, MD
Guangzhou, China

COLOMBIA

Alejandro Casas, MD
Vice-Director, COPD Department
Latin American Thoracic Society

CROATIA

Neven Miculinic, MD
Zagreb, Croatia

CZECH REPUBLIC

Stanislav Kos, MD, PhD, FCCP
Czech Civic Association Against Lung
Diseases
Pilsen, Czech Republic

DOMINICAN REPUBLIC

Dr Eduardo Gautreau de Windt
Provincia Santo Domingo,
Dominican Republic

EGYPT

Hisham Tarraf, MD
Cairo, Egypt

EL SALVADOR

Dr Victor Castro Gómez
San Salvador, El Salvador

FRANCE

Gaetan Deslée, MD
Hôpital Maison Blanche
Reims, France

GEORGIA

Maia Gotua, MD, PhD
Tbilisi, Georgia

HONG KONG CHINA

David S.C. Hui, MD
Shatin, N.T. Hong Kong

INDONESIA

Professor Faisal Yunus

IRAN

Dr Masjedi Mohammad Reza
Tehran, Iran
Mohammad Ashkan Moslehi, MD
Shiraz, Iran

IRELAND

Timothy J. McDonnell, MD
Dublin, Ireland

ISRAEL

Zvi G. Fridlender, MD, MSc
Jerusalem, Israel

ITALY

Professor Lorenzo Corbetta
Florence, Italy

JAPAN

Takahide Nagase, MD
Tokyo, Japan
Michiaki Mishima, MD
Kyoto, Japan

JORDAN

Haytham El-Khushman
Amman, Jordan

KAZAKHSTAN

Damilya Nugmanova, MD, PhD, DSci
Almaty, Kazakhstan

KOREA

Yeon-Mok Oh, MD
Seoul, South Korea

KUWAIT

Professor Mousa Khadadah
Kuwait University

KYRGYZSTAN

Talant Sooronbaev, MD
Bishkek, Kyrgyzstan

MALTA

Prof Joseph M Cacciottolo
Pieta, Malta

LEBANON

Mirna Waked, MD
Beirut, Lebanon

MOLDOVA

Alexandru Corlateanu, MD, PhD
ERS National Delegate
Republic of Moldova

MONGOLIA

Dr Oyunchimeg
Chair of International Cooperation

NORWAY

Rune Nielsen, MD
Bergen, Norway

PAKISTAN

Professor Javid Khan
Karachi, Pakistan
Dr Mohammad Osman Yusuf
Islamabad, Pakistan

PHILIPPINES

Teresita S. deGuia, MD
Quezon City, Philippines

POLAND

Ewa Nizankowska-
Mogilnicka, MD, PhD,
Krakow, Poland
Pawel Sliwiński
Warsaw, Poland
Paul Kuca, MD
Warsaw, Poland

ROMANIA

Florin Mihaltan, MD
Bucharest, Romania
Ruxandra Ulmeanu, MD
Bucharest, Romania

RUSSIA

Alexander Chuchalin, MD
Moscow, Russia

SINGAPORE

Kian-Chung Ong, MD
Wan-Cheng Tan, MD,
Chair, Asian Pacific COPD
Roundtable

SLOVAK REPUBLIC

Ruzena Tkacova, MD, PhD
Kosice, Slovakia

SPAIN

Dr Patricia Sobradillo

SYRIA

Youssef Mohammad, MD
Lattakia, Syria

TURKEY

Prof Dr. Hakan Gunen
Malatya, Turkey
Nurdan Kokturk, MD
Ankara, Turkey

URUGUAY

Mará Victorina López, MD
Montevideo, Uruguay

VENEZUELA

Maria Montes de Oca, MD
Caracas, Venezuela

VIETNAM

Sy Duong-Quy, MD, PhD, FCCP
Lam Dong Medical College, Vietnam
Ngo Quy Chau, MD, PhD
Hanoi, Vietnam
Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
Ho Chi Minh City, Vietnam

*Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD, anche per i loro commenti durante la fase di realizzazione della revisione 2019 della Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. Le traduzioni della revisione 2019 di tutti i documenti sono disponibili sul sito www.goldcopd.it per scopi didattici ed accademici. L'uso per scopi commerciali o promozionali richiede una autorizzazione preventiva da parte del Direttivo del GOLD. Versione italiana dei documenti GOLD realizzata da Leonardo Fabbri (Membro della Commissione scientifica internazionale - Modena), Lorenzo Corbetta (GOLD National Leader - Firenze), Enrico Clini (co-chairman gruppo di studio italiano GOLD-BPCO - Modena), Margherita Innocenti (Firenze) con il contributo di Daniela Brazzini (Firenze). Si ringrazia la Momento Medico srl per traduzione e scientific editing finale.

PREFAZIONE

Nel 2011, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ha pubblicato un report di consenso, la *Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva*, in cui veniva raccomandata una maggiore revisione sulla strategia di gestione della BPCO, presentata per la prima volta nel documento originale del 2001. I reports pubblicati nel gennaio degli anni compresi fra il 2013 e il 2018 si sono basati su letteratura scientifica aggiornata, pubblicata a partire dal documento del 2011. L'aggiornamento del 2015 ha aggiunto un'Appendice sulla Sindrome da Overlap Asma-BPCO (ACOS), materiale preparato in collaborazione tra i Comitati Scientifici di GOLD e GINA.

La valutazione della BPCO proposta da GOLD è basata sul livello di sintomi del paziente, sul rischio futuro di riacutizzazioni, sulla gravità della disfunzione spirometrica e sull'individuazione delle comorbidità. Lo strumento di valutazione "ABCD" nell'aggiornamento GOLD 2011 è stato un avanzamento rispetto al semplice sistema di classificazione spirometrico delle versioni precedenti in quanto ha incluso una valutazione multifunzionale e l'impatto generato dai sintomi, oltre ad avere sottolineato l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni nella gestione della BPCO. Esistono, tuttavia, alcune importanti limitazioni in questo schema. Lo strumento di valutazione "ABCD" non è risultato migliore dei gradi spirometrici nella predizione della mortalità o di altri importanti indicatori clinici della salute. Per affrontare questi e altri argomenti (mantenendo allo stesso tempo però consistenza e semplicità per il clinico pratico), è stato quindi proposto nel Report GOLD 2017 un miglioramento dello strumento di valutazione "ABCD" che ha separato i gradi di gravità spirometrica dalle categorie "ABCD". Pertanto, le categorie "ABCD" e le loro associate implicazioni terapeutiche e/o le raccomandazioni per la riabilitazione derivano esclusivamente dai sintomi del paziente e dalla storia di riacutizzazioni. Separare l'ostruzione delle vie aeree dai parametri clinici rende più chiaro ciò che deve essere valutato e classificato per gravità. Questo strumento di valutazione rivisitato riconosce le limitazioni del VEMS nell'influenzare alcune decisioni terapeutiche sul trattamento personalizzato del paziente, e sottolinea l'importanza dei sintomi e del rischio di

riacutizzazioni dei pazienti con BPCO. La spirometria continua peraltro a rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, nella prognosi e nel trattamento con terapie non farmacologiche.

Il report GOLD è stato utilizzato in tutto il mondo come "documento strategico" dagli operatori sanitari che lo usano come strumento per migliorare i programmi di gestione efficace della malattia, basati sui Sistemi Sanitari locali. Lo strumento di valutazione "ABCD" è stato usato da molti per mettere a punto la valutazione sull'impatto dei sintomi della BPCO e per creare piani di trattamento.

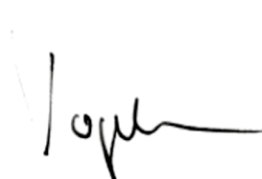
La revisione del 2017 ha introdotto un miglioramento dello strumento di valutazione "ABCD" mediante la separazione della valutazione spirometrica dall'analisi di sintomi/storia di riacutizzazioni; pertanto, le raccomandazioni terapeutiche sono basate principalmente sugli aspetti di maggiore importanza per il paziente (riduzione dei sintomi e/o prevenzione delle riacutizzazioni). In seguito al feedback ricevuto da quanti utilizzano il report GOLD, il Comitato ha identificato alcuni errori di interpretazione riguardo l'uso del sistema "ABCD". Pertanto, nella revisione 2019 il trattamento iniziale (basato sullo strumento di valutazione "ABCD") è separato dal trattamento di follow-up [basato sulle caratteristiche principali del paziente trattabili e sul(i) farmaco(i) in uso]. È stata introdotta, inoltre, la conta degli eosinofili come biomarker per predire l'efficacia degli ICS per la prevenzione di riacutizzazioni.

GOLD ha avuto la fortuna di disporre di un network di professionisti sanitari di levatura internazionale in varie discipline. Molti di questi esperti hanno iniziato ricerche sulle cause e sulla prevalenza della BPCO nei loro Paesi, e hanno sviluppato approcci innovativi per divulgare e implementare la strategia di gestione delle GOLD.

L'iniziativa GOLD continuerà a lavorare con i leader nazionali, con altri professionisti sanitari interessati a portare la BPCO all'attenzione di Governi, Organi della salute pubblica, operatori sanitari e popolazione generale, per aumentare la consapevolezza dell'impatto della BPCO e per sviluppare programmi su diagnosi precoce, prevenzione e strategie di gestione.



Alvar G. Agusti, MD
Chair, GOLD Board of Directors
Hospital Clínic,
Universitat de Barcelona,
Villarroel 170, 08036
Barcelona, Spain



Claus Vogelmeier, MD
Chair, GOLD Science Committee
Department of Medicine,
Pulmonary and Critical Care Medicine
University Medical Center Gießen and Marburg
Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße
35043 Marburg, Germany

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO - AGGIORNAMENTO 2019¹

METODOLOGIA

Quando il programma della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) è cominciato nel 1998, uno degli obiettivi era quello di fornire raccomandazioni per la gestione della BPCO basate sulle migliori informazioni scientifiche disponibili. Il primo report, la *Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della BPCO*, è stato prodotto nel 2001. Nel 2006 e ancora nel 2011 è stata preparata una revisione completa sulla base delle ricerche pubblicate. Questi reports e i loro documenti integrativi sono stati ampiamente distribuiti e tradotti in molte lingue e si possono trovare sul sito web internazionale di GOLD (www.goldcopd.org).

Il Comitato Scientifico GOLD² è stato creato nel 2002 con lo scopo di revisionare le ricerche pubblicate sulla gestione e sulla prevenzione della BPCO, valutare l'impatto di queste ricerche sulle raccomandazioni dei documenti GOLD legati a gestione e prevenzione, e pubblicare aggiornamenti annuali sul sito web di GOLD. I membri sono esperti riconosciuti nella ricerca e nella pratica clinica sulla BPCO con appropriate credenziali scientifiche e sono invitati a fornire il proprio aiuto su base volontaria.

Gli aggiornamenti del report revisionato nel 2011 sono stati pubblicati nei successivi anni 2013, 2014, 2015 e 2016. Il report GOLD 2017, la quarta principale revisione GOLD, comprende invece un aggiornamento sulle recenti informazioni che sono state riviste dal Comitato Scientifico tra il 2015 e il 2016 e un riesame generale e una revisione delle precedenti raccomandazioni per la diagnosi, la valutazione e il trattamento della BPCO.

Procedimento: Per produrre documenti aggiornati una ricerca su PubMed (National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine, Bethesda MD, USA) viene completata utilizzando campi di ricerca stabiliti dal Comitato: 1) *BPCO*,

Tutti i Campi, Adulti: >19 anni, solo articoli con abstracts, studi clinici, meta-analisi, sull'uomo.

La letteratura inclusa in questa edizione 2019 del Report GOLD è stata aggiornata in modo da includere importanti articoli scientifici sulla BPCO pubblicati tra il Gennaio 2017 ed il Luglio 2018. Le pubblicazioni su riviste con revisione paritaria (*peer reviewed*) non registrate su PubMed possono essere considerate dal Moderatore del Comitato Scientifico GOLD, a patto che l'intero articolo, compreso l'abstract, sia pubblicato o tradotto in inglese.

I membri del Comitato ricevono un riassunto delle citazioni e tutti gli abstracts. Ogni abstract viene assegnato a due membri del Comitato, sebbene a tutti i membri venga data l'opportunità di dare un contributo per ognuno degli abstract. I membri valutano solo l'abstract oppure, in base al giudizio individuale, l'intera pubblicazione, rispondendo a quattro specifiche domande scritte di un breve questionario per indicare se i dati scientifici presentati hanno un impatto sulle raccomandazioni del report GOLD. Se così è, viene chiesto al membro di identificare in modo specifico le modifiche che dovrebbero essere fatte.

Il Comitato Scientifico GOLD si incontra due volte l'anno per discutere di ogni pubblicazione che è stata presa in considerazione da almeno un membro del Comitato e che abbia un possibile impatto sulla gestione della BPCO. L'intero Comitato raggiunge quindi un consenso se includerlo nel report come referenza a supporto delle raccomandazioni attuali oppure per modificare il report stesso. In mancanza di consenso, i disaccordi vengono risolti da una votazione aperta dell'intero Comitato.

Le raccomandazioni dei Comitati GOLD per l'utilizzo di ogni farmaco sono basate sulla miglior evidenza disponibile nella letteratura pubblicata e non sulle direttive di etichetta degli enti regolatori di governo. Il Comitato non fornisce raccomandazioni su terapie che non siano state approvate da almeno una delle principali agenzie governative.

¹La Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della BPCO (aggiornamento 2019), la Guida Tascabile (aggiornamento 2019) e la lista completa delle referenze esaminate dal Comitato sono disponibili sul sito web di GOLD www.goldcopd.org

²Membri del Comitato Scientifico GOLD (2018-2019): C. Vogelmeier, *Chair*, A. Agusti, A. Anzueto, P. Barnes, J. Bourbeau, G. Criner, M. Montes de Oca, P. Frith, D. Halpin, M. Han, F. Martinez, A. Papi, I. Pavord, N. Roche, D. Sin, D. Singh, R. Stockley, J. Vestbo, J. Wedzicha, M. Victorina Lopez Varela.

Il report GOLD 2019 è una revisione del report GOLD 2017. In seguito a ricerche sistematiche della letteratura scientifica e a review in doppio cieco effettuate da parte del *GOLD Science Committee*, il report GOLD è stato aggiornato allo scopo di includere fondamentali articoli di ricerca sottoposti a *peer review*, pubblicati dal Gennaio 2017 al Luglio 2018.

Ovunque

Figure e Tabelle sono state aggiornate per migliorarne aspetto e chiarezza. La **Tabella 3.3** e la **Figura 4.1** sono state revisionate. Sono state inserite nuove figure per il *Ciclo di trattamento* (**Figura 4.2**), il *Trattamento farmacologico di follow-up* (**Figura 4.3**) e per la *Broncoscopia interventistica e chirurgia* (**Figura 4.5**).

Capitolo 1

Evidenze sempre crescenti mostrano che l'inquinamento interno da combustibili di biomasse, moderni e tradizionali, utilizzati per cucinare è un fattore di rischio per la BPCO che riguarda in particolare le donne nei Paesi in via di sviluppo (Sana *et al.* 2018).

La povertà è costantemente associata a malattie ostruttive delle vie aeree ed un basso livello socioeconomico è associato ad un aumentato rischio di sviluppare BPCO (Townend *et al.* 2017).

Vi sono evidenze che i pazienti con infezione da HIV presentano un rischio di BPCO aumentato rispetto ai controlli HIV-negativi [11 studi; odds ratio combinata per 1.14 (95% IC 1.05,1.25) (Bigna *et al.* 2018)].

Capitolo 2

Un punteggio del rischio basato su dati di routine della cartella clinica informatizzata della Medicina Generale può facilitare la diagnosi precoce (Haroon *et al.* 2017).

È stato osservato che anche una ricerca attiva sistematica nella Medicina Generale, mediante l'invio per posta elettronica di un questionario di *screening*, rappresenta un mezzo utile per l'identificazione di pazienti con BPCO non diagnosticata (Jordan *et al.* 2016).

Capitolo 3

Al capitolo 3 è stata aggiunta una nuova sezione sulla conta degli eosinofili. Sono state aggiornate anche le sezioni di Riabilitazione respiratoria e Autogestione.

Una revisione sistematica sui vaccini iniettabili nei pazienti con BPCO ha identificato per l'inclusione 12 studi randomizzati e ha osservato che il vaccino anti-pneumococcico polivalente iniettabile fornisce una significativa protezione nei confronti della polmonite acquisita in comunità, sebbene nessuna evidenza indichi che la vaccinazione ha ridotto il rischio di polmonite pneumococcica accertata, che rappresentava un evento relativamente raro.

La vaccinazione ha ridotto il rischio di una riacutizzazione della BPCO e l'evidenza di una qualità moderata suggerisce i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti con BPCO. L'evidenza era insufficiente per il confronto di differenti tipi di vaccino anti-pneumococcico (Walters *et al.* 2017).

La maggior parte degli studi con combinazioni di LABA/LAMA è stata condotta su pazienti con un basso tasso di riacutizzazioni. Uno studio su pazienti con storia di riacutizzazioni ha indicato che una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione risulta più efficace della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione nella prevenzione delle riacutizzazioni (Wedzicha *et al.* 2013).

Un altro ampio studio ha osservato che la combinazione di un LABA con un LAMA determinava una riduzione del tasso di riacutizzazioni inferiore a quella attesa rispetto alla monoterapia con LAMA (Calverley *et al.* 2018). Un altro studio su pazienti con storia di riacutizzazioni ha confermato che una combinazione LABA/LAMA ha ridotto le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto a una combinazione ICS/LABA (Wedzicha *et al.* 2014). Tuttavia, un altro studio in una popolazione con un alto rischio di riacutizzazioni (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nel corso dell'anno precedente) ha riportato che una combinazione ICS/LABA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto a una combinazione LABA/LAMA a una più elevata conta di eosinofili nel sangue (vedi **Capitolo 2**) (Lipson *et al.* 2018).

Tuttavia, nella BPCO di grado moderato fluticasone furoato, da solo o in combinazione con vilanterolo, è risultato associato a un rallentamento del declino del VEMS rispetto al placebo o a vilanterolo da solo in media di 9 ml/anno (Calverley *et al.* 2018).

Capitolo 4

Gli algoritmi per l'inizio e il follow-up del trattamento farmacologico sono stati rivisti. Sono stati sviluppati nuovi diagrammi (**Figure 4.1, 4.2 e 4.3**) per migliorare la chiarezza e incorporare i recenti progressi delle conoscenze. Il testo è stato aggiornato per incorporare le ultime evidenze emerse da RCT.

Nella **Figura 4.1** viene mostrato un modello per l'inizio del trattamento farmacologico della BPCO, secondo la valutazione personalizzata dei sintomi e dei rischi di riacutizzazione in base allo schema di valutazione ABCD. Mancano evidenze di elevata qualità a supporto delle strategie terapeutiche farmacologiche iniziali nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi. La **Figura 4.1** rappresenta un tentativo di fornire una guida clinica utilizzando le migliori evidenze disponibili.

Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi del trattamento e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento (**Figura 4.2**). In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, possono essere necessari aggiustamenti del trattamento farmacologico.

Viene fornito un algoritmo separato per il trattamento di **FOLLOW-UP**, in cui la gestione è ancora basata sui sintomi e sulle riacutizzazioni, ma le raccomandazioni non dipendono dal gruppo GOLD del paziente alla diagnosi (**Figura 4.3**). Queste raccomandazioni di follow-up sono concepite per facilitare la gestione dei pazienti che assumono il trattamento di mantenimento, subito dopo il trattamento iniziale o dopo anni di follow-up. Queste raccomandazioni incorporano le recenti evidenze degli studi clinici e l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue periferico come biomarcatore per guidare l'utilizzo della terapia con ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni (vedere informazioni più dettagliate riguardo la conta degli eosinofili nel sangue come biomarker per predire l'efficacia degli ICS nel **Capitolo 3**).

La **Figura 4.3** suggerisce strategie di *escalation* (aumento) e *de-escalation* (riduzione), basate sui dati di efficacia e sicurezza disponibili. La risposta all'*escalation* del trattamento deve essere sempre rivalutata, e la *de-escalation* dovrebbe essere presa in considerazione in caso di assenza di benefici clinici e/o comparsa di effetti collaterali. La *de-escalation* può anche essere considerata nei pazienti con BPCO in trattamento in cui si osserva una risoluzione di alcuni sintomi, in seguito alla quale possono richiedere una riduzione della terapia. I pazienti, in cui viene presa in considerazione una modificazione del trattamento, in particolare la *de-escalation*, devono essere posti sotto stretto controllo medico. Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in *escalation* non è stato testato in modo sistematico; inoltre, gli studi di *de-escalation* sono limitati e sono stati condotti solo con ICS. Le raccomandazioni specifiche per il trattamento dei gruppi GOLD A, B, C e D sono state riviste. Le raccomandazioni riguardanti il follow-up del trattamento farmacologico sono state anche aggiornate e sottolineano la necessità di revisionare, valutare e adattare il trattamento.

Anche la sezione *Trattamento non farmacologico* è stata rivista e aggiornata.

È stata inoltre aggiornata, insieme con la corrispondente **Figura 4.5**, la sezione *Broncoscopia interventistica e chirurgia*.

Capitolo 5

Le budesonide nebulizzata da sola potrebbe essere un'alternativa per il trattamento delle riacutizzazioni in alcuni pazienti (Maltais *et al.* 2002, Gunen *et al.* 2007, Stallberg *et al.* 2009) e offrire benefici simili a quelli del metilprednisolone endovenoso, sebbene la scelta tra queste due opzioni possa dipendere dai costi locali (Ding *et al.* 2016). Una terapia intensificata di combinazione con ICS/LABA per 10 giorni all'esordio di un'infezione delle vie respiratorie superiori si è dimostrata associata a una riduzione delle riacutizzazioni, in particolare in pazienti con BPCO grave (Stolz *et al.* 2018).

In un recente RCT, l'aggiunta di doxiciclina al trattamento con corticosteroidi orale in ambito ambulatoriale non ha prolungato l'intervallo di tempo precedente la riacutizzazione successiva (van Velzen *et al.* 2017).

Un piccolo RCT pilota ($n=29$) ha riportato che un periodo della durata di sei settimane di ossigenoterapia con cannule nasali ad alto flusso ha ridotto l'ipercapnia e migliorato la qualità della vita riferita allo stato di salute in pazienti con BPCO stabile ipercapnica (Nagata *et al.* 2018).

Una volta che i pazienti sono migliorati e sono in grado di tollerare almeno 4 ore di respirazione non assistita, è possibile interrompere la NIV direttamente, senza prevedere un periodo di svezzamento dal respiratore (Sellares *et al.* 2017).

Un recente RCT ha dimostrato che il telemonitoraggio non modifica i tassi di ospedalizzazione o riacutizzazioni in pazienti con BPCO (Walker *et al.* 2018).

NUOVA BIBLIOGRAFIA GOLD 2019

Lista alfabetica delle nuove referenze aggiunte all'edizione GOLD 2019:

- Abdallah, SJ et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 4, Epub.
Alison, JA et al., *Respirology* 2017, **22**, 4, 800.
Bafadhel, M et al., *Lancet Respir Med* 2018, **6**, 2, 117.
Bai, C et al., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, **12**, 3329.
Beaumont, M et al., *Clin Resp J* 2018, **12**, 7, 2178.
Beaumont, M et al., *Eur Respir J* 2018, **51**, 1, Epub.
Bekkat-Berkani, R et al., *BMC Pulm Med* 2017, **17**, 1, 79.
Bigna, JJ et al., *Lancet Glob Health* 2018, **6**, 2, e193.
Bourne, S et al., *BMJ Open* 2017, **7**, 7, e014580.
Brook, RD et al., *Heart* 2017, **103**, 19, 1536.
Calverley, PMA et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, **197**, 1, 47.
Calverley, PMA et al., *Lancet Respir Med* 2018, **6**, 5, 337.
Calverley, PMA et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **196**, 9, 1219.
Cardim, AB et al., *Respir Care* 2016, **61**, 11, 1552.
Casanova, C et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 5, Epub.
Chapman, KR et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, **198**, 3, 329.
Charususin, N et al., *Thorax* 2018, **73**, 10, 942.
Chuang, HY et al., *J Clin Nurs* 2017, **26**, 23-24, 4830.
Coultas, DB et al., *Ann Am Thorac Soc* 2018, **15**, 4, 470.
Crim, C et al., *Respir Med* 2017, **131**, 27.
Criner, GJ et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, Epub.
Dal Negro, RW et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 4, Epub.
Daubin, C et al., *Intensive Care Med* 2018, **44**, 4, 428.
Ding, Z et al., *Clin Genet* 2018, Epub doi: 10.1111/cge.13373.
Divo, MJ et al., *PLoS One* 2018, **13**, 2, e0193143.
Dransfield, MT et al., *Ann Am Thorac Soc* 2018, **15**, 5, 608.
Guerra, B et al., *BMC Med* 2018, **16**, 1, 33.
Halpin, DMG et al., *ERJ Open Res* 2018, **4**, 2, Epub.
Haroon, S et al., *Eur Respir J* 2017, **49**, 6, Epub.
Herth, FJ et al., *Lancet Respir Med* 2016, **4**, 3, 185.
Hohlfeld, JM et al., *Lancet Respir Med* 2018, **6**, 5, 368.
Holland, AE et al., *Thorax* 2017, **72**, 1, 57.
Horton, EJ et al., *Thorax* 2018, **73**, 1, 29.
Jordan, RE et al., *Lancet Respir Med* 2016, **4**, 9, 720.
Kemp, SV et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **196**, 12, 1535.
Kessler, R et al., *Eur Respir J* 2018, **51**, 1, Epub.
Kopsaftis, Z et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2018, **6**, Cd002733.
Lahham, A et al., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, **11**, 3121.
Landis, SH et al., *Copd* 2017, **14**, 4, 382.
Lenferink, A et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2017, **8**, Cd011682.
Lipson, DA et al., *N Engl J Med* 2018, **378**, 18, 1671.
Liu, L et al., *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018, **22**, 3, 829.
Luckett, T et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 2, Epub.
Martinez, FJ et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, Epub doi: 10.1164/rccm.201712-2493OC.
Martinez, FJ et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **195**, 7, 881.
McElvaney, NG et al., *Lancet Respir Med* 2017, **5**, 1, 51.
Miravittles, M et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 5, Epub.
Nagata, K et al., *Ann Am Thorac Soc* 2018, **15**, 4, 432.
Osadnik, CR et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2017, **7**, Cd004104.
Oshagbemi, OA et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **195**, 10, 1402.
Papi, A et al., *Lancet* 2018, **391**, 10125, 1076.
Rose, L et al., *Eur Respir J* 2018, **51**, 1, Epub.
Sana, A et al., *BMJ Open Respir Res* 2018, **5**, 1, e000246.
Sellares, J et al., *Eur Respir J* 2017, **50**, 1, Epub.
Southworth, T et al., *Eur Respir J* 2018, **52**, 1, Epub.
Stolz, D et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, **197**, 9, 1136.
Stone, IS et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **193**, 7, 717.
Townend, J et al., *Eur Respir J* 2017, **49**, 6, Epub.
Van Velzen, P et al., *Lancet Respir Med* 2017, **5**, 6, 492.
Walker, PP et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2018, Epub doi: 10.1164/rccm.201712-2404OC.
Wang, JB et al., *PLoS One* 2018, **13**, 7, e0198681.
Watz, H et al., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, **13**, 813.
Yun, JH et al., *J Allergy Clin Immunol* 2018, **141**, 6, 2037.
Zhang, HL et al., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, **12**, 2333.
Zhou, Y et al., *N Engl J Med* 2017, **377**, 10, 923.
Zhu, S et al., *Complement Ther Med* 2018, **39**, 36.

SOMMARIO

PREFAZIONE	IV
STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO - AGGIORNAMENTO 2019	V
GOLD 2019 RIASSUNTO DEI PUNTI MODIFICATI	VI
NUOVA BIBLIOGRAFIA GOLD 2019	VIII
STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO	XII
INTRODUZIONE	XII
PREMESSA	XII
LIVELLI DI EVIDENZA	XIII
Referenze	XIII
CAPITOLO 1. DEFINIZIONE E CONCETTI GENERALI	1
PUNTI CHIAVE	1
DEFINIZIONE	1
COSTO DOVUTO ALLA BPCO	1
Prevalenza	2
Morbilità	3
Mortalità	3
Costo economico	3
Costo sociale	3
FATTORI CHE INFLUENZANO LO SVILUPPO E LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA	3
Fattori genetici	4
Età e sesso	4
Crescita e sviluppo polmonare	4
Esposizioni a particelle	4
Stato socioeconomico	5
Asma e iperreattività bronchiale	5
Bronchite cronica	6
Infezioni	6
ANATOMIA PATOLOGICA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA	6
Anatomia patologica	6
Patoogenesi	6
Fisiopatologia	7
Referenze	8
CAPITOLO 2. DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ	10
PUNTI CHIAVE	10
DIAGNOSI	10
SINTOMI	10
ANAMNESI	11
Esame obiettivo	12
Spirometria	12
VALUTAZIONE	13
Classificazione di gravità dell'ostruzione al flusso aereo	13
Valutazione dei sintomi	14
Scelta dei valori soglia	15
Valutazione del rischio di riacutizzazioni	15
Valutazione delle comorbidità	15

Valutazione combinata della BPCO	15
Deficit di alfa-1 antitripsina (AATD)	17
Indagini aggiuntive	17
Referenze	18

CAPITOLO 3. EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO **21**

PUNTI CHIAVE	21
CESSAZIONE DEL FUMO	21
Terapie farmacologiche per smettere di fumare	21
VACCINAZIONI	22
Vaccino anti-influenzale	22
Vaccino anti-pneumococcico	22
TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE	22
Generalità sui farmaci	22
Broncodilatatori	23
Anticolinergici	23
Metilxantine	25
Terapia di combinazione con broncodilatatori	25
Farmaci antiinfiammatori	26
Corticosteroidi inalatori (ICS)	26
Tripla terapia inalatoria	27
Corticosteroidi orali	28
Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)	28
Antibiotici	28
Agenti mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina)	28
Altri farmaci ad azione antiinfiammatoria	28
Aspetti relativi alla terapia inalatoria	29
Altri trattamenti farmacologici	29
RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE	30
Riabilitazione respiratoria	30
Educazione, autogestione e cura integrata	31
TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA DI FINE VITA E HOSPICE	32
Controllo dei sintomi e terapia palliativa	32
Terapia rilevante per tutti i pazienti con BPCO	32
Terapia di fine vita e hospice	32
ALTRI TRATTAMENTI	33
Ossigenoterapia e supporto ventilatorio	33
Supporto ventilatorio	33
TERAPIA CHIRURGICA	34
Interventi chirurgici	34
Interventi broncoscopici per ridurre l'iperinflazione nell'enfisema grave	34
Referenze	35

CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE **41**

PUNTI CHIAVE	41
INTRODUZIONE	41
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO	41
Fumo di tabacco	41
Inquinamento atmosferico interno ed esterno	42
Esposizione lavorativa	42

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	42
Algoritmi per la valutazione, l'inizio e il follow-up del trattamento farmacologico	43
Gestione del trattamento farmacologico iniziale	43
Trattamento farmacologico di follow-up	45
Dispnea	45
Riacutizzazioni	45
TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	46
Educazione e self-management	46
Attività fisica	46
Programmi di riabilitazione polmonare	46
Esercizio fisico	47
Educazione all'autogestione	47
Fine vita e cure palliative	48
Supporto dietetico	48
Vaccinazioni	48
Ossigenoterapia	48
Supporto ventilatorio	48
Broncoscopia interventistica e chirurgia	48
MONITORAGGIO E FOLLOW-UP	50
Monitoraggio della progressione della malattia e delle complicanze e/o comorbidità	50
Farmacoterapia e altri trattamenti medici	50
Comorbidità	50
Chirurgia nei pazienti con BPCO	50
Referenze	51
CAPITOLO 5. GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI	53
<i>PUNTI CHIAVE</i>	53
INTRODUZIONE	53
OPZIONI TERAPEUTICHE	54
Gestione del trattamento	54
Trattamento farmacologico	55
Supporto respiratorio	56
Dimissione e follow-up	57
Prevenzione delle riacutizzazioni	58
Referenze	59
CAPITOLO 6. BPCO E COMORBIDITÀ	61
<i>PUNTI CHIAVE</i>	61
INTRODUZIONE	61
Patologie cardiovascolari (CVD)	61
Insufficienza cardiaca	61
Cardiopatía ischemica (IHD)	62
Aritmie	62
Vasculopatia periferica (PAD)	62
Ipertensione	62
Osteoporosi	62
Ansia e depressione	62
BPCO e tumore polmonare	63
Sindrome metabolica e diabete	63
Il reflusso gastroesofageo (GERD)	63
Le bronchiectasie	63
Apnee ostruttive del sonno	63
BPCO come parte della multimorbidità	63
Referenze	63

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO

INTRODUZIONE

Lo scopo del Report GOLD è quello di fornire una revisione senza *bias* delle evidenze attuali per la gestione, la diagnosi e il trattamento dei pazienti con BPCO che possano aiutare il clinico. Uno dei punti di forza dei documenti GOLD è rappresentato dagli obiettivi del trattamento. Questi hanno resistito alla prova del tempo, e oggi vengono organizzati in due gruppi: obiettivi diretti ad alleviare e ridurre immediatamente l'impatto dei sintomi e obiettivi che riducono il rischio di eventi clinici avversi che si possono verificare in momenti successivi (ne sono un esempio le riacutizzazioni). Questo rivela la necessità del medico di prestare attenzione all'impatto della malattia sul paziente sia nel breve che nel lungo termine.

Un secondo punto di forza della strategia originale è stata la semplice e intuitiva classificazione di gravità della BPCO. Questa era basata sul VEMS ed era divisa per stadi in quanto in quel momento si riteneva che la maggioranza dei pazienti seguisse una evoluzione progressiva di malattia in cui la gravità della BPCO seguiva la gravità della limitazione al flusso aereo. Molto ora è noto circa le caratteristiche dei pazienti nei diversi stadi GOLD – per esempio il rischio di riacutizzazioni, dei ricoveri ospedalieri e di morte. Tuttavia, nel singolo paziente, il VEMS non è un indice affidabile della gravità della dispnea, della ridotta tolleranza allo sforzo e del deterioramento dello stato di salute.

All'atto della compilazione del documento, un obiettivo GOLD del trattamento è stato il miglioramento dei sintomi e dello stato di salute del paziente, anche se la valutazione dei sintomi non ha avuto una relazione diretta con la scelta del trattamento, e la misura dello stato di salute è stato un processo complesso ampiamente legato agli studi clinici. Oggi sono disponibili questionari semplici e affidabili formulati per la pratica clinica quotidiana di base e disponibili in molte lingue. Tali sviluppi hanno consentito di creare un nuovo sistema di valutazione che contemplasse insieme una misura dell'impatto dei sintomi e una stima del rischio successivo di eventi avversi gravi per la salute nel paziente per la costruzione di un nuovo approccio di gestione e un approccio in grado di combinare la valutazione con gli obiettivi terapeutici. Il nuovo approccio di gestione può essere utilizzato in qualsiasi contesto clinico nel mondo e si sposta verso un trattamento medico personalizzato della BPCO, avvicinando la terapia del paziente alle sue individuali necessità.

PREMESSA

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è al momento la quarta causa di morte nel mondo¹, ma le proiezioni la pongono al terzo posto tra le cause di morte entro il 2020. Oltre 3 milioni di persone sono decedute per la BPCO nel 2012, rappresentando complessivamente il 6% di tutti i decessi. La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale; molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa della stessa o delle sue complicanze. Nel complesso, si prevede che il costo della BPCO aumenti nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione².

Nel 1998, in collaborazione con il National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health e Organizzazione Mondiale della Sanità, è stata implementata la Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD*). Gli obiettivi sono stati quelli di aumentare la consapevolezza dell'impatto della BPCO e migliorare la prevenzione e il trattamento della malattia attraverso uno sforzo coordinato dei professionisti coinvolti a livello mondiale in tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria e delle politiche assistenziali. Un altro importante obiettivo è stato quello di aumentare il livello di interesse per la ricerca clinica su questa malattia ampiamente diffusa. Nel 2001, GOLD ha pubblicato il primo documento su *Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della BPCO*. Tale documento non aveva lo scopo di essere un libro di testo completo sulla BPCO ma piuttosto un riassunto dello stato dell'arte. È stato redatto da esperti di ricerca e cura del paziente con BPCO e si è basato sui concetti relativi alla patogenesi della malattia meglio validati in quel momento, insieme con le evidenze disponibili sul trattamento più appropriato e sulle migliori strategie di prevenzione. Il documento ha fornito le informazioni sullo stato dell'arte della BPCO sia a specialisti pneumologi che ad altri medici interessati ed è servito come risorsa per la produzione di varie comunicazioni per altri fruitori, comprendendo una Sintesi, una Guida Tascabile per gli Operatori Sanitari e una Guida per il Paziente.

Subito dopo la pubblicazione del primo documento GOLD nel 2001, il Consiglio Direttivo GOLD ha nominato un Comitato Scientifico, incaricato di mantenere gli aggiornamenti scientifici dei documenti GOLD revisionando i lavori di ricerca pubblica-

► DESCRIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

Categoria di Evidenza	Fonte di Evidenza	Definizione
A	Studi clinici randomizzati (RCT) Ricca raccolta di evidenza di alta qualità senza limitazioni o <i>bias</i> significativi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di RCT ben disegnati che forniscono un quadro consistente di riscontri nella popolazione per la quale vengono redatte le raccomandazioni senza alcuna importante limitazione. Richiede evidenza di alta qualità da 2 o più studi clinici che coinvolgono un numero consistente di soggetti oppure un singolo RCT di alta qualità che comprenda un numero sostanziale di pazienti senza alcun <i>bias</i> .
B	Studi clinici randomizzati (RCT) con significative limitazioni Limitata raccolta di evidenza	L'evidenza deriva da RTC che includono solo un numero limitato di pazienti, da analisi <i>post hoc</i> o analisi di sottogruppo di RCT o meta-analisi di RCT. Quando ci sono pochi RCT oppure siano evidenti importanti limitazioni (difetti metodologici, dimensioni limitate, breve durata, studi condotti su una popolazione diversa da quella obiettivo della raccomandazione o risultati in qualche misura inconsistenti).
C	Studi clinici non randomizzati Studi osservazionali	L'evidenza deriva da studi clinici non controllati o non randomizzati oppure da studi osservazionali.
D	Consenso di un Gruppo di Esperti	I consigli forniti sono considerati di valore sebbene la letteratura clinica sull'argomento sia insufficiente. Il Giudizio di un Gruppo di Esperti si basa sull'esperienza clinica o sulle conoscenze senza rientrare nei criteri sopra-elencati.

TABELLA A.

ti e valutando l'impatto di questi lavori sulle raccomandazioni relative al trattamento nei documenti GOLD, e pubblicando annualmente gli aggiornamenti di questi documenti sul sito web di GOLD.

LIVELLI DI EVIDENZA

I livelli di evidenza quando appropriati sono riportati accanto alle raccomandazioni basate sull'evidenza (**Tabella A**). I livelli di evidenza sono indicati in grassetto tra parentesi dopo dichiarazioni importanti es., (**Evidenza A**). Sono stati considerati con attenzione i problemi metodologici riguardanti l'utilizzo di

evidenze da meta-analisi quando i) l'effetto del trattamento (o grandezza dell'effetto) era coerente da uno studio al successivo ed era necessario identificare l'effetto comune; ii) l'effetto variava da uno studio al successivo ed era necessario identificare il motivo della variazione.

Referenze

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.

CAPITOLO 1. DEFINIZIONE E CONCETTI GENERALI

PUNTI CHIAVE

- *La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuto ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas.*
- *I sintomi respiratori più comuni comprendono la dispnea, la tosse e/o la produzione di espettorato. Questi sintomi possono essere sottostimati dal paziente.*
- *Il principale fattore di rischio per la BPCO è il fumo di sigaretta inalato ma possono contribuire altre esposizioni ambientali come quella al fumo dei biocombustibili e quella dovuta all'inquinamento atmosferico. In aggiunta alle esposizioni, fattori legati all'ospite predispongono gli individui a sviluppare la BPCO, tra cui anomalie genetiche, anomalo sviluppo polmonare e invecchiamento precoce.*
- *La BPCO può essere caratterizzata da periodi acuti con peggioramenti dei sintomi respiratori, noti come riacutizzazioni.*
- *Nella maggior parte dei pazienti, la BPCO si associa a importanti malattie croniche concomitanti, che aumentano morbilità e mortalità.*

DEFINIZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuto ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas.

La cronica limitazione al flusso aereo caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (es., bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro (**Figura 1.1**). L'infiammazione cronica causa dei cambiamenti strutturali, il restringimento delle piccole vie aeree e la distruzione del parenchima polmonare che porta alla perdita degli attacchi alveolari alle piccole vie aeree e alla riduzione della forza di retrazione elastica polmonare. A loro volta, queste alterazioni riducono la capacità delle vie aeree a mantenersi pervie durante la fase espiratoria. Anche una perdita a carico delle piccole vie aeree può contribuire alla limitazione al flusso aereo e la disfunzione mucociliare è caratteristica di questa patologia. Il modo migliore per misurare l'entità della limitazione al flusso aereo è la spirometria, che rappresenta il test di funzionalità polmonare più diffuso e riproducibile.

Definizioni precedenti di BPCO hanno enfatizzato i termini "enfisema" e "bronchite cronica", che oggi non rientrano più nella definizione utilizzata nel presente documento GOLD e in quelli precedenti. Enfisema o distruzione delle superfici di scambio dei gas del polmone (alveoli) è un termine anatomopatologico spesso utilizzato (impropriamente) in ambito clinico, che esprime solo una delle diverse alterazioni morfologiche presenti nei pazienti con BPCO. La bronchite cronica (presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi) rimane utile in ambito clinico ed epidemiologico, ma è presente solo in una minoranza di soggetti quando tale definizione viene applicata. Tuttavia, la prevalenza della bronchite cronica aumenta quando definizioni alternative sono utilizzate

per definire la bronchite cronica oppure quando sono interrogati soggetti più anziani con maggiore consumo di tabacco o di esposizione professionale.^{1,2} È importante riconoscere che i sintomi respiratori cronici possono precedere lo sviluppo della limitazione del flusso aereo e possono essere associati con lo sviluppo di eventi respiratori acuti.³

Sintomi respiratori cronici possono manifestarsi anche in soggetti con spirometria normale^{3,4} e una significativa percentuale di pazienti presenta evidenza strutturale di malattia polmonare che si manifesta con vari gradi di enfisema, ispessimento delle pareti bronchiali e intrappolamento aereo.^{3,4}

COSTO DOVUTO ALLA BPCO

La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente.^{5,6} La prevalenza, la morbilità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. La malattia è il risultato di una complessa interazione di una esposizione cumulativa nel lungo termine a gas e particelle nocive con vari fattori legati all'ospite compresi la genetica, l'iperreattività delle vie aeree e una crescita polmonare incompleta o imperfetta durante l'infanzia.⁷⁻⁹ Spesso la prevalenza della BPCO è direttamente correlata alla prevalenza dell'abitudine tabagica, sebbene in molti Paesi l'inquinamento ambientale, professionale e quello degli ambienti interni (dovuto alla combustione di legna o altri biocombustibili) rappresentino i principali fattori di rischio per la BPCO.^{10,11} Nei prossimi decenni è previsto un aumento della prevalenza e dell'impatto della BPCO dovuto alla persistente esposizione ai fattori di rischio per la BPCO e all'invecchiamento della popolazione mondiale; essendo la longevità in aumento più persone manifesteranno gli effetti a lungo termine dell'esposizione ai fattori di rischio della BPCO.¹²

Informazioni sul costo dovuto alla BPCO si possono trovare su siti web internazionali, per esempio:

► **MECCANISMI EZIOLOGICI, BIO-PATOLOGICI E ANATOMO-PATOLOGICI DELLA BPCO CHE CONDUCONO ALLA LIMITAZIONE AL FLUSSO AEREO E ALLE MANIFESTAZIONI CLINICHE**

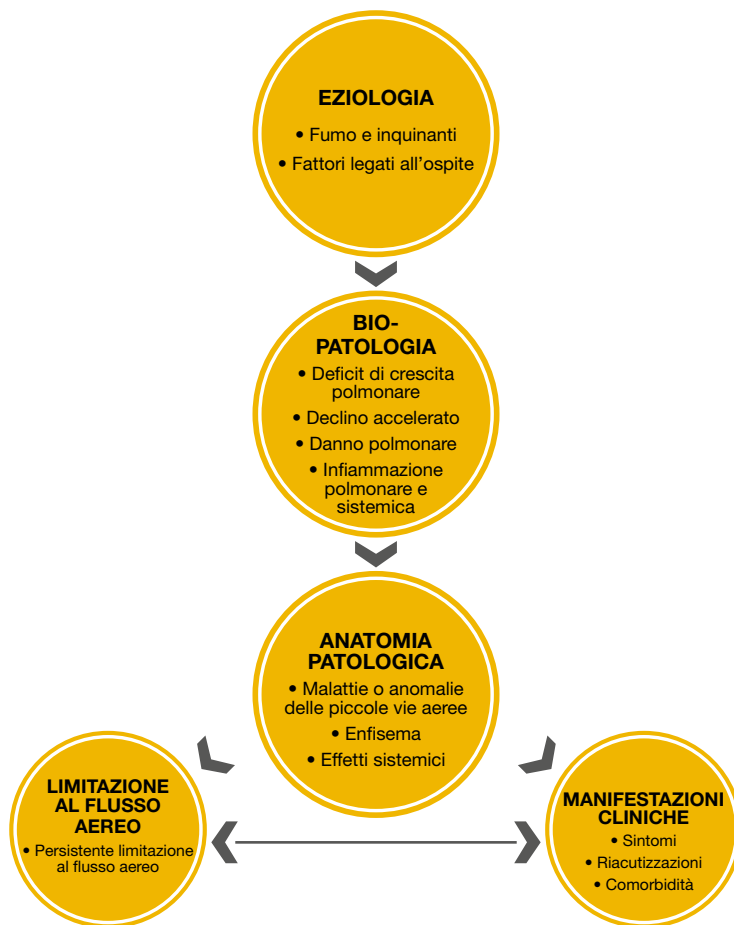


FIGURA 1.1

- World Health Organization (WHO)¹³
- World Bank/WHO Global Burden of Disease Study¹⁴

Prevalenza

I dati disponibili sulla prevalenza attuale della BPCO mostrano una notevole variabilità, imputabile alle differenze nei metodi d'indagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici usati per rilevarli.¹²

Le stime più basse di prevalenza sono di solito quelle basate sui casi auto-riportati di diagnosi di BPCO da parte del singolo medico o di condizione equivalente. Per esempio la maggior parte dei dati nazionali evidenzia che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6% della popolazione adulta,¹⁵ dimostrando probabilmente che la BPCO è diffusamente sotto-stimata e sotto-diagnosticata.¹⁶

Malgrado tali complessità, i dati emergenti permettono di fare stime più accurate sulla prevalenza della BPCO. Una revisione sistematica e una meta-analisi di studi condotti in 28 Paesi tra il 1990 e il 2004¹⁵ hanno fornito evidenze di una prevalenza di BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di 40 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne. Il Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO)¹⁷ ha esaminato la prevalenza della limitazione al flusso aereo post-broncodilatatore

tra soggetti di età superiore ai 40 anni nelle cinque principali città dell'America Latina in Brasile, Cile, Messico, Uruguay e Venezuela. In tutti i Paesi la prevalenza dello BPCO è aumentata rapidamente con l'aumento dell'età con un picco massimo tra i soggetti di età superiore ai 60 anni, tra il 7.8% di Città del Messico (Messico) e il 19.7% di Montevideo (Uruguay). In tutte le cinque città la prevalenza era sensibilmente superiore negli uomini rispetto alle donne,¹⁷ in contrasto con i risultati di città europee come Salisburgo (Austria).¹⁸

Il programma Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) ha anche utilizzato un metodo standardizzato che comprende questionari e la misura della spirometria pre e post-broncodilatatore per valutare la prevalenza e i fattori di rischio per la BPCO in soggetti di almeno 40 anni nel mondo. Le indagini sono state completate in 29 Paesi e studi sono in corso in altri 9.¹⁹ Il BOLD ha riportato una funzione polmonare rispetto a studi precedenti, con una prevalenza dello stadio II o più grave di BPCO del 10.1% complessivamente (Errore Standard 4.8), dell'11.8% (Errore Standard 7.9) per gli uomini e 8.5% (Errore Standard 5.8) per le donne²⁰ e una sostanziale prevalenza di BPCO di 3-11% tra i non fumatori.²⁰ Il BOLD ha anche esaminato la prevalenza di BPCO nel Nord Africa e nella regione sub-sahariana e in Arabia Saudita trovando risultati analoghi.²¹⁻²⁴

In base al BOLD e ad altri studi epidemiologici su larga scala, si era stimato che il numero dei casi di BPCO fosse di 384 milioni nel 2010, con una prevalenza globale dell'11.7% [95%

intervallo di confidenza (IC) 8.4-15.0%].²⁵ Complessivamente ci sono circa 3 milioni di decessi l'anno.²⁶ Con l'aumento di prevalenza del consumo di tabacco nei Paesi in via di sviluppo e degli anziani nei Paesi industrializzati, ci si aspetta che la prevalenza della BPCO aumenti nei prossimi 30 anni e che entro il 2030 ci siano oltre 4.5 milioni di morti all'anno per BPCO e malattie correlate.^{27,28}

Morbilità

Generalmente, le misure di morbilità includono le visite mediche, gli accessi al Pronto Soccorso e i ricoveri ospedalieri. Sebbene i dati relativi a questi indici per la BPCO siano meno facilmente reperibili e di solito meno attendibili di quelli di mortalità, i pochi dati disponibili indicano che la morbilità da BPCO aumenta con l'età¹⁵⁻¹⁷ e in pazienti con BPCO lo sviluppo di comorbilità può essere osservato in più giovane età.²⁹ La morbilità può essere influenzata da altre comorbilità croniche direttamente correlate a fumo, invecchiamento e alla presenza della stessa BPCO (per esempio le malattie cardiovascolari,³⁰ il deficit muscolo-scheletrico, il diabete mellito). Tali condizioni croniche possono avere un'influenza sullo stato di salute del paziente, interferendo anche con il trattamento della BPCO e ne sono la principale causa di ricoveri e aumento di costo per malattia.³¹

Mortalità

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblica statistiche di mortalità per cause selezionate di morte ogni anno per tutte le regioni e nazioni considerate; ulteriori informazioni sono disponibili dall'Evidenza del Dipartimento per la Politica Sanitaria dell'OMS.³² È importante sottolineare tuttavia che i dati vanno interpretati con cautela per un uso improprio della terminologia per la BPCO.

Nella decima revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi di Salute (ICD-10), i decessi per BPCO o per ostruzione cronica delle vie aeree sono compresi nella vasta categoria delle "condizioni di BPCO e affini" (ICD-10 codici J42-46).

Anche la sotto-stima e la sotto-diagnosi di BPCO influenzano l'accuratezza dei dati sulla mortalità.^{33,34} Inoltre, l'accuratezza dei codici di diagnosi della BPCO registrati nei database sanitari amministrativi è ancora incerta.^{35,36} In alcune giurisdizioni, fare affidamento sui dati sanitari amministrativi, in particolare quelli che registrano solamente i ricoveri, possono sottostimare il costo di malattia.³⁷ L'affidabilità di riportare le morti dovute alla BPCO nei dati di mortalità è ancora problematica. Sebbene la BPCO sia spesso una delle cause principali di decesso, è più probabile che la BPCO sia indicata come concausa di morte oppure omessa del tutto nel certificato di morte.³⁸ È comunque chiaro che la BPCO è una delle più importanti cause di morte in molti Paesi. Per esempio, nel 2011 la BPCO era la terza causa di morte negli Stati Uniti.³⁹ Questo aumento di mortalità legata alla BPCO è determinato dall'incremento dell'abitudine tabagica, dalla riduzione di mortalità per altre cause comuni (per esempio la cardiopatia ischemica e le malattie infettive), dall'invecchiamento della popolazione mondiale, in particolare nei Paesi ricchi, e dalla scarsità di terapie efficaci in grado di modificare la malattia.

Costo economico

La BPCO è legata a un significativo costo economico. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38.6 miliardi di Euro) del costo totale delle malattie respiratorie.⁴⁰

Negli Stati Uniti, i costi diretti per BPCO sono di 32 miliardi di dollari e i costi indiretti di 20.4 miliardi di dollari.⁴¹ Le riacutizzazioni rappresentano la maggior spesa sul costo totale della BPCO per il sistema sanitario. Non sorprende che esista una stretta relazione diretta tra il grado di gravità della BPCO e il costo del trattamento, e che la distribuzione dei costi cambi con la progressione di malattia. Per esempio, i costi dei ricoveri ospedalieri e quelli dell'ossigeno-terapia aumentano con l'incremento di gravità della BPCO. Qualsiasi stima delle spese mediche dirette sottovaluta il costo reale delle cure domiciliari per la società civile, in quanto non considera il valore economico dell'assistenza fornita dai familiari ai pazienti con questa malattia. Nei Paesi in via di sviluppo, le spese mediche dirette possono essere meno importanti rispetto al costo della BPCO sulla produttività lavorativa e domestica. Poiché le strutture sanitarie possono non fornire servizi di cura di supporto a lungo termine per i pazienti gravemente invalidi, la BPCO può costringere quantomeno due soggetti ad abbandonare il lavoro, il singolo paziente e un familiare che deve rimanere a casa per accudire il malato invalido.⁴² Poiché il capitale umano è spesso la principale risorsa per i Paesi in via di sviluppo, i costi indiretti della BPCO possono rappresentare una seria minaccia per la loro economia.

Costo sociale

Poiché la mortalità offre una prospettiva limitata sul carico della malattia sull'uomo, è auspicabile identificare altri indicatori coerenti e misurabili nei vari Paesi. Gli Autori del Global Burden of Disease (GBD) hanno disegnato un metodo per stimare la quota di mortalità e di invalidità attribuibili alle principali lesioni e malattie, utilizzando una misura composita del costo di ogni problema sanitario: il *Disability-Adjusted Life Year (DALY)*.⁴³ Il DALY per una specifica condizione rappresenta la somma degli anni persi a causa di morte prematura e anni di vita trascorsi in condizione di invalidità, aggiustata per gravità di disabilità. Lo studio del GBD ha scoperto che la BPCO contribuisce in modo crescente alla disabilità e alla mortalità nel mondo. Nel 2005, la BPCO era l'ottava tra le principali cause di perdita di DALY nel mondo, ma nel 2013 è stata classificata come quinta tra le maggiori cause di perdita di DALY.⁴⁴ Negli Stati Uniti, la BPCO è la seconda principale causa di perdita di DALY, in coda solo alla cardiopatia ischemica.⁴⁵

FATTORI CHE INFLUENZANO LO SVILUPPO E LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

Sebbene il fumo di sigaretta sia il fattore di rischio meglio studiato della BPCO, esso non è l'unico fattore ed esiste consistente evidenza da studi epidemiologici che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree.²⁰ La maggior parte delle evidenze che riguardano i fattori di rischio per la BPCO deriva da studi epidemiologici trasversali, che identificano associazioni piuttosto che rapporti di causa-effetto.

Ciò nonostante, i non fumatori con limitazione cronica al flusso aereo presentano minori sintomi rispetto a fumatori con BPCO, una malattia più lieve e un grado più lieve di infiammazione sistemica.⁴⁶ È interessante notare che chi non ha mai fumato e ha un'ostruzione bronchiale cronica non sembra avere un aumentato rischio di cancro polmonare o comorbidità cardiovascolari rispetto a quelli che non presentano ostruzione al flusso aereo. Tuttavia esiste evidenza che essi hanno un aumentato rischio di polmonite e di mortalità per insufficienza respiratoria.⁴⁶

Nonostante numerosi studi longitudinali sulla BPCO abbiano seguito gruppi e popolazioni per periodi di 20 anni,⁷ finora nessuno di essi ha monitorato la progressione della malattia nel suo intero decorso oppure ha incluso il periodo pre e peri-natale, che possono essere importanti nella determinazione del rischio futuro individuale di malattia. Pertanto, la comprensione attuale dei fattori di rischio della BPCO è per molti aspetti ancora incompleta.

La BPCO deriva da un'interazione complessa tra geni e ambiente. Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio ambientale per la BPCO anche se persino i forti fumatori sviluppano BPCO in meno del 50% nel corso della loro vita.⁴⁷ Sebbene la genetica possa giocare un ruolo nel modificare il rischio di BPCO nei fumatori, possono essere coinvolti anche altri fattori di rischio. Per esempio, il genere può influenzare il fatto che una persona cominci a fumare o sia esposta a determinati inquinanti professionali oppure ambientali; lo stato socioeconomico può correlarsi al peso del bambino alla nascita (questo influisce sulla crescita e sullo sviluppo polmonare e a sua volta sulla suscettibilità a sviluppare la malattia); una più lunga aspettativa di vita permetterà una maggiore esposizione ai fattori di rischio. La comprensione delle relazioni e delle interazioni tra i vari fattori di rischio richiede ulteriori ricerche.

Fattori genetici

Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (AATD),⁴⁸ un importante inibitore circolante delle proteasi sieriche. Sebbene il deficit di AATD sia rilevante solo per una piccola parte della popolazione mondiale, è un esempio di interazione tra i geni e l'esposizione ambientale che predispone un soggetto alla BPCO.

Un rischio familiare significativo di ostruzione al flusso aereo è stato osservato in fumatori fratelli di pazienti affetti da BPCO grave,⁴⁹ suggerendo che i fattori genetici insieme con fattori ambientali potrebbero influenzare questa suscettibilità.

Singoli geni, come il gene che codifica per la metalloproteinasi 12 (*MMP-12*) e la glutatione S-transferasi, presentano una relazione con il declino della funzionalità polmonare⁵⁰ o il rischio di BPCO.⁵¹ Numerosi studi di ampia associazione genomica presentano loci genetici associati con la BPCO (oppure VEMS o VEMS/CVF come fenotipo) compresi marcatori vicini al recettore alfa-nicotinico dell'acetilcolina, alla proteina legante del riccio (HHIP) e molti altri. Nonostante questo, rimane non chiaro se questi geni siano direttamente responsabili per la BPCO oppure siano solamente marcatori di geni (con)causali.⁵²⁻⁵⁶

Età e sesso

L'età è spesso indicata come un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, anche se non è chiaro se un invecchiamento in condizioni di buona salute conduca alla BPCO oppure se l'età rifletta invece la somma di esposizioni cumulative durante la vita.⁵⁷

L'invecchiamento delle vie aeree e del parenchima imita alcuni cambiamenti strutturali associati alla BPCO.⁵⁷ In passato, la maggioranza degli studi ha mostrato che la prevalenza e la mortalità della BPCO erano maggiori negli uomini rispetto alle donne, ma dati più recenti di studi condotti in Paesi sviluppati evidenziano che la prevalenza della BPCO è oggi praticamente uguale nei due sessi, riflettendo probabilmente il cambiamento nell'abitudine tabagica.⁵⁸

A parte alcune controversie, alcuni studi suggeriscono anche che le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti nocivi del fumo⁵⁹⁻⁶¹ portando a un grado più grave di malattia a parità di sigarette fumate. Questo concetto ha trovato validazione in studi su animali e su campioni patologici umani, che hanno dimostrato un più grande effetto sulle piccole vie aeree delle donne rispetto agli uomini con BPCO, nonostante una storia di fumo confrontabile.^{62,63}

Crescita e sviluppo polmonare

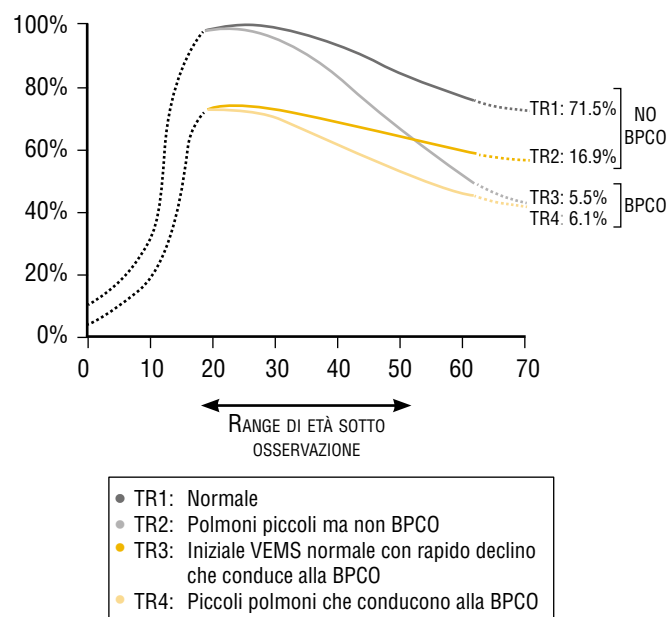
La crescita polmonare è correlata ai processi che accompagnano la gravidanza, la nascita e le esposizioni durante l'infanzia e l'adolescenza.^{64,65} La massima riduzione della funzionalità polmonare raggiunta (come misurata dalla spirometria) può identificare i soggetti che presentano un aumentato rischio di sviluppare BPCO.^{4,8} Qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia ha la capacità di aumentare il rischio individuale di malattia. Per esempio, un ampio studio e una meta-analisi hanno confermato un'associazione positiva tra il peso alla nascita e il VEMS in età adulta,⁶⁶ e numerosi studi hanno trovato un effetto dovuto alle infezioni respiratorie nella prima infanzia. Nei primi anni di vita fattori denominati "fattori di svantaggio infantili" sembrano essere tanto importanti quanto il consumo significativo di fumo nel predire il livello di funzionalità polmonare nell'età adulta.⁶⁶ Uno studio ha valutato tre diverse coorti longitudinali e ha trovato che circa il 50% dei pazienti sviluppava BPCO a causa di un accelerato declino nel tempo del VEMS, mentre l'altro 50% sviluppava BPCO a causa di anomalie nella crescita e nello sviluppo polmonare (con normale declino nel tempo della funzione respiratoria; **Figura 1.2**).⁷ Il *Medical Research Council National Survey of Health and Development* ha recentemente documentato un'azione sinergica fra il fumo e le infezioni respiratorie nei lattanti, così come è stata riscontrata una correlazione fra vivere in giovane età in ambienti sovraffollati e la funzionalità polmonare all'età di 43 anni.⁶⁷

Esposizioni a particelle

In tutto il mondo il fumo di tabacco rappresenta di gran lunga il fattore di rischio per la BPCO che si incontra più frequentemente. I fumatori presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori e di alterazioni della funzionalità respiratoria, un maggior tasso annuale di riduzione del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori.⁶⁸ Altri tipi di tabacco (per esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua)⁶⁹⁻⁷¹ e marijuana⁷² rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO. L'esposizione al fumo passivo, conosciuta anche come Environmental Tobacco Smoke o ETS, può contribuire alla sintomatologia respiratoria e alla BPCO,⁷³ aumentando il carico globale di particelle e gas inalati dal polmone. Fumare durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, influenzando la crescita e lo sviluppo del polmone in utero e forse anche lo

► PROGRESSIONE DEL VEMS NEL TEMPO

VEMS in percentuale
del massimo valore ottenuto predetto



Nota: Questo è un diagramma semplificato della progressione del VEMS nel tempo. In realtà esiste una importante eterogeneità nel tasso di declino del VEMS dovuta a complesse interazioni dei geni con esposizioni ambientali e fattori di rischio nella vita di un individuo [adattato da Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].

FIGURA 1.2

sviluppo del sistema immunitario.⁷⁴ Le esposizioni professionali a polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e fumi, sono fattori di rischio sottostimati per la BPCO.^{10,75}

Uno studio osservazionale trasversale ha dimostrato che la riferita esposizione a polveri e fumi sul posto di lavoro non si associa solo con l'aumento dell'ostruzione bronchiale e dei sintomi respiratori, ma anche con un maggiore enfisema e intrappolamento di gas come valutato dalle scansioni TC sia in uomini che in donne.⁷⁶ Lo studio epidemiologico NHANES III su un'ampia popolazione statunitense di circa 10.000 adulti di età compresa tra 30 e 75 anni ha stimato che la frazione di BPCO attribuibile al lavoro era in totale del 19.2%, mentre era del 31.1% tra coloro che non avevano mai fumato.⁷⁷ Queste stime sono coerenti con un rapporto dell'American Thoracic Society in cui risultava che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20% dei sintomi e del deterioramento funzionale presenti nella BPCO.⁷⁸ Il rischio per l'esposizione professionale in aree meno controllate del mondo è probabilmente più grande di quello riportato in studi europei e nordamericani.

Legno, escrementi animali, avanzi delle coltivazioni e carbone, solitamente bruciati in fuochi all'aria aperta, e stufe malfunzionanti, possono condurre a elevati livelli d'inquinamento degli ambienti interni.⁷⁹ Evidenze sempre crescenti mostrano che l'inquinamento interno da combustibili di biomasse, moderni e tradizionali, utilizzati per cucinare è un fattore di rischio per la BPCO che riguarda in particolare le donne nei Paesi in via di sviluppo.⁸⁰⁻⁸³ Almeno tre miliardi di persone al mondo utilizzano biomasse e carbone come fonte principale d'energia per cucina-

re, riscaldare e per altre necessità domestiche, di conseguenza la popolazione mondiale a rischio è molto ampia.^{84,85}

Gli elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi nei soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria. Il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinare la BPCO non è chiaro, ma negli adulti sembra essere inferiore rispetto a quello legato al fumo di sigaretta.¹⁰ Un recente studio trasversale cinese ha mostrato un'associazione fra i livelli ambientali di sostanze particolose (PM 2.5/10) e la prevalenza di BPCO.⁸⁶ Tuttavia esiste evidenza che l'inquinamento atmosferico ha un significativo impatto sulla maturazione e sullo sviluppo polmonare. Per esempio il Children's Health Study ha scoperto che i bambini appartenenti a comunità con altissimi livelli ambientali di biossido di azoto (NO₂) e di particolato con diametro aerodinamico <2.5 µm (PM 2.5) avevano quasi 5 volte più probabilità di presentare una ridotta funzione polmonare (definita come VEMS <80% del predetto) rispetto a bambini appartenenti a gruppi con livelli molto bassi di NO₂ e PM 2.5.⁸⁷ È importante notare che la riduzione dei livelli ambientali di NO₂ e PM 2.5 riduceva il rischio di eventuale deficit di crescita polmonare.⁸⁸ Tuttavia gli effetti relativi di esposizioni a basso grado a breve termine, o a picchi elevati di esposizione a lungo termine, restano ancora da chiarire.

Stato socioeconomico

La povertà è costantemente associata a malattie ostruttive delle vie aeree⁸⁹ ed un basso livello socioeconomico è associato ad un aumentato rischio di sviluppare BPCO.^{90,91} Non è chiaro, tuttavia, se questo rifletta l'esposizione a inquinanti degli ambienti interni ed esterni, il vivere in ambienti affollati, la carenza di alimentazione, le infezioni o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico.

Asma e iperreattività bronchiale

L'asma può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di limitazione al flusso aereo e di BPCO. Nei risultati dello studio longitudinale Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease, gli adulti asmatici mostravano un rischio di sviluppare la BPCO nel tempo maggiore di 12 volte rispetto ai soggetti non asmatici, dopo correzione per l'abitudine tabagica.⁹² Un altro studio longitudinale su una popolazione con asma ha trovato che il 20% circa dei soggetti sviluppa limitazione irreversibile del flusso aereo e riduzione del coefficiente di diffusione.⁹³ Un terzo studio longitudinale mostra che l'asma riferita dal paziente era associata a un importante declino del VEMS nella popolazione generale.⁹⁴ Uno studio ha esaminato le caratteristiche del declino della crescita polmonare in bambini con asma e ha scoperto che l'11% presentava un deficit di funzione polmonare coerente con la classificazione spirometrica della BPCO nella prima età adulta.⁹⁵ Nella European Community Respiratory Health Survey, l'iperreattività bronchiale era seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio principale per la BPCO, responsabile del 15% per il rischio attribuibile di popolazione (rispetto al fumo che aveva un rischio attribuibile di popolazione del 39%).⁹⁶ La cronica limitazione al flusso aereo negli asmatici non fumatori e nei fumatori non asmatici è decisamente diversa, suggerendo che le due entità di malattia possono rimanere diverse, anche quando si presentano con simile riduzione della funzionalità polmonare.^{92,97,98} Distinguere clinicamente l'asma dalla BPCO può, tuttavia, non essere semplice. L'iperreattività bronchiale può esistere anche in assenza di

una diagnosi clinica di asma e ha dimostrato di essere un fattore predittivo indipendente di BPCO e di mortalità respiratoria in studi di popolazione,^{99,100} così come un indicatore del rischio dell'eccessivo declino della funzionalità polmonare nei pazienti con BPCO lieve.¹⁰¹

Bronchite cronica

Nello studio fondamentale di Fletcher e colleghi, la bronchite cronica non era associata a un declino accelerato della funzionalità polmonare.^{91,102} Tuttavia, studi successivi hanno trovato un'associazione tra iperproduzione di muco e aumentato declino del VEMS¹⁰³ e nei giovani adulti che fumano la presenza di bronchite cronica aumenta significativamente la probabilità di sviluppare BPCO.¹⁰⁴ La bronchite cronica è stata associata anche ad un aumentato rischio nel numero complessivo e nella gravità delle riacutizzazioni.¹⁰⁵

Infezioni

Un'anamnesi positiva per gravi infezioni respiratorie infantili è stata posta in relazione con una riduzione della funzionalità polmonare e con un aumento dei sintomi respiratori nell'adulto.⁹⁶ La suscettibilità alle infezioni gioca un ruolo nelle riacutizzazioni di BPCO ma l'effetto sullo sviluppo della malattia è meno chiaro. Vi sono evidenze che i pazienti con infezione da HIV presentano un rischio di BPCO aumentato rispetto ai controlli HIV-negativi [11 studi; odds ratio combinata per 1.14 (95% IC 1.05, 1.25)].¹⁰⁶ È stato trovato che la tubercolosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO,¹⁰⁷ ne costituisce una potenziale comorbidity ed entra in diagnosi differenziale con essa.^{108,109}

ANATOMIA PATOLOGICA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

L'inalazione del fumo di sigaretta o di altre particelle nocive, come quello dei combustibili di biomassa, causa infiammazione polmonare che rappresenta una risposta normale che sembra essere modificata nei pazienti che sviluppano BPCO. Questa risposta infiammatoria cronica può indurre distruzione del tessuto parenchimale (che determina enfisema) e può deprimere i normali meccanismi di difesa e riparazione (conducendo alla fibrosi delle piccole vie aeree polmonari), portando a intrappolamento aereo e a una progressiva limitazione al flusso aereo.

Viene riportata sotto una breve descrizione delle alterazioni anatomo-patologiche nella BPCO, dei loro meccanismi cellulari e molecolari e di come questi agiscano da substrato per le anomalie fisiopatologiche e i sintomi caratteristici della malattia.

Anatomia patologica

Le alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO si riscontrano nelle vie aeree, nel parenchima e nei vasi polmonari¹¹⁰ e comprendono infiammazione cronica, con aumento del numero di specifiche cellule infiammatorie in varie parti del polmone, e alterazioni strutturali causate da ripetuti danni e tentativi di riparazione. In generale, l'infiammazione e le alterazioni strutturali delle vie aeree aumentano con la gravità della malattia e persistono dopo la cessazione del fumo. L'infiammazione sistemica può essere presente e potrebbe giocare un ruolo nelle multiple comorbidity riscontrate nei pazienti con la BPCO.¹¹¹

Patogenesi

L'infiammazione dell'albero respiratorio nel paziente con BPCO sembra essere una modifica della normale risposta infiammatoria del tratto respiratorio ad agenti irritanti cronici come il fumo di sigaretta. I meccanismi di questa infiammazione amplificata non sono ancora completamente compresi ma possono almeno in parte essere geneticamente determinati. Sebbene alcuni pazienti sviluppino la BPCO senza aver mai fumato, in questi pazienti non è nota la natura della risposta infiammatoria. Lo stress ossidativo e un eccesso di proteinasi nel polmone probabilmente sono in grado di modificare ulteriormente l'infiammazione polmonare. Insieme questi meccanismi portano alle alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO. Dopo la cessazione del fumo l'infiammazione polmonare persiste attraverso meccanismi sconosciuti, anche se possono avere un ruolo la presenza di autoantigeni e alterazioni nel microbioma polmonare.^{112,113} Simili meccanismi possono verificarsi a causa di malattie croniche concomitanti.

Stress ossidativo. Lo stress ossidativo può essere un importante meccanismo di amplificazione nella BPCO.^{111,114} I marcatori biologici dello stress ossidativo (per esempio, perossido d'idrogeno, 8-isoprostano) sono aumentati nel condensato sull'espriato, nell'escreato e nella circolazione sistemica dei pazienti con BPCO. Lo stress ossidativo aumenta ulteriormente nelle riacutizzazioni. Gli ossidanti vengono prodotti in seguito all'inalazione del fumo di sigaretta e di altri particolati e rilasciati dalle cellule infiammatorie attivate come i macrofagi e i neutrofili. Nei pazienti affetti da BPCO può coesistere anche una riduzione degli antiossidanti endogeni, come risultato di una riduzione di un fattore di trascrizione chiamato *Nrf2* che regola molti geni antiossidanti.^{108,115}

Squilibrio proteasi-antiproteasi. Esistono prove consistenti di uno squilibrio, nel polmone dei pazienti con BPCO, tra le proteasi che distruggono le componenti del tessuto connettivo e le antiproteasi che lo proteggono da questo.¹¹⁶ Numerose proteasi, derivate dalle cellule infiammatorie e da quelle epiteliali, aumentano nei pazienti con BPCO e verosimilmente interagiscono l'una con l'altra. La distruzione dell'elastina mediata dalle proteasi, uno dei componenti principali del connettivo nel parenchima polmonare, è una caratteristica importante dell'enfisema ma può essere più difficile stabilirlo per le alterazioni delle vie aeree.¹¹⁷

Cellule infiammatorie. La BPCO è caratterizzata da un aumentato numero di macrofagi nelle vie aeree periferiche, nel parenchima polmonare e nei vasi polmonari, insieme con l'aumento dei neutrofili attivati e l'aumento di linfociti che include cellule Tc1, Th1, Th17 e ILC3. In alcuni pazienti possono essere anche aumentati gli eosinofili, i Th2 o le cellule ILC2, specialmente dove c'era una sovrapposizione clinica con l'asma. Tutte queste cellule infiammatorie, insieme alle cellule epiteliali e altre cellule strutturali rilasciano molteplici mediatori infiammatori.¹¹¹ Un recente studio suggerisce che l'immunodeficienza localizzata di IgA è associata a traslocazione batterica, infiammazione delle piccole vie aeree e rimodellamento delle vie aeree.¹¹⁸

Mediatori infiammatori. I numerosi mediatori infiammatori, che sono aumentati nei pazienti affetti da BPCO, attraggono cellule infiammatorie presenti in circolo (fattori chemiotattici), amplificano il processo infiammatorio (citochine pro-infiammatorie) e inducono cambiamenti strutturali (fattori di crescita).¹¹⁹

Fibrosi peribronchiolare e interstiziale. La fibrosi peribronchiolare e opacità interstiziali sono state riscontrate in pazienti con BPCO o nei fumatori asintomatici.^{112,120-122} Un'eccessiva produzione di fattori di crescita si trova in fumatori o in quelli con BPCO con precedente infiammazione delle vie aeree.¹²³ L'infiammazione può precedere lo sviluppo di fibrosi oppure il ripetuto danno della parete delle vie aeree di per sé può portare a eccessiva produzione di tessuto muscolare e fibroso.¹²⁴ Questo può essere un fattore che contribuisce allo sviluppo di ostruzione delle piccole vie aeree e quindi all'obliterazione che può precedere lo sviluppo di enfisema.¹²⁵

Differenze nell'infiammazione tra BPCO e asma. Sebbene entrambe le malattie si associno a infiammazione cronica del tratto respiratorio, esistono differenze riguardo alle cellule e ai mediatori infiammatori coinvolti.¹²⁶ Alcuni pazienti con BPCO mostrano le caratteristiche dell'asma ed hanno un modello infiammatorio misto con aumento degli eosinofili.¹²⁷

Fisiopatologia

Oggi si comprende meglio il meccanismo sottostante che conduce alle alterazioni fisiopatologiche e ai sintomi caratteristici della BPCO. Per esempio, l'infiammazione e il restringimento delle vie aeree periferiche porta a riduzione del VEMS.¹²⁸ La distruzione del parenchima caratteristica dell'enfisema contribuisce anche alla limitazione del flusso aereo e porta alla diminuzione degli scambi gassosi. Esiste evidenza crescente che suggerisce che esiste una perdita delle piccole vie aeree in aggiunta al restringimento delle vie aeree in grado di contribuire alla limitazione del flusso aereo.¹²⁹

Limitazione al flusso aereo e intrappolamento aereo. L'estensione del processo infiammatorio, della fibrosi e dell'essudato endoluminale nelle piccole vie aeree correla con la riduzione del VEMS e del rapporto VEMS/CFV e probabilmente con il declino accelerato del VEMS caratteristico della BPCO.¹²⁸ Questa ostruzione delle vie aeree periferiche intrappola progressivamente l'aria durante l'espirazione e determina iperinsufflazione. L'iperinsufflazione riduce la capacità inspiratoria tanto che la capacità funzionale residua aumenta, particolarmente durante l'esercizio fisico, causando iperinsufflazione dinamica e risultando in un aumento della dispnea e della limitazione della capacità da sforzo. Questi fattori contribuiscono al deterioramento della contrattilità muscolare intrinseca a livello respiratorio. Si ritiene che l'iperinsufflazione si sviluppi precocemente nel corso della malattia e sia il meccanismo principale nella insorgenza della dispnea da sforzo.^{130,131}

I broncodilatatori, agendo sulle vie aeree periferiche, riducono l'intrappolamento aereo, diminuendo i volumi polmonari e migliorando i sintomi e la tolleranza allo sforzo.¹³²

Anomalie degli scambi gassosi. Alterazioni degli scambi gassosi che determinano l'insorgenza di ipossiemia ed ipercapnia, presentano numerosi effetti nella BPCO. In generale, la diffusione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica peggiora con la progressione della malattia. Un ridotto *drive* ventilatorio può anche determinare riduzione della ventilazione e aumentare la ventilazione nello spazio morto.¹³¹ Questo può portare a ritenzione di anidride carbonica quando coesiste ipoventilazione dovuta all'aumentato lavoro respiratorio causato dalla grave ostruzione e dall'iperinsufflazione in combinazione con il deterioramento dei muscoli respiratori. Le anomalie della ventilazione alveolare

e la riduzione del letto vascolare polmonare aggravano le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione (V_A/Q).¹³³

Ipersecrezione di muco. L'ipersecrezione di muco, che determina la comparsa di tosse cronica produttiva, è un aspetto tipico della bronchite cronica, ma non è necessariamente associata alla limitazione del flusso aereo. Per contro, non tutti i pazienti con BPCO mostrano un'ipersecrezione di muco sintomatica. Se presente, l'ipersecrezione è dovuta ad aumentato numero di cellule calciformi ed incremento delle dimensioni delle ghiandole sottomucose in risposta all'irritazione cronica delle vie aeree da parte del fumo di sigaretta o di altri agenti nocivi. Numerosi mediatori e proteasi stimolano l'ipersecrezione di muco e molti di questi esercitano i loro effetti attraverso l'attivazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).¹³⁴

Iperensione polmonare. L'ipertensione polmonare può svilupparsi tardivamente nel corso della BPCO ed è dovuta principalmente alla vasocostrizione ipossica delle piccole arterie polmonari, che a un certo punto può determinare cambiamenti strutturali tra cui ipertrofia intimale e successivamente ipertrofia/ipertrofia della muscolatura liscia.¹³⁵ Anche nella BPCO lieve, o nei fumatori predisposti all'enfisema,^{136,137} ci sono significative anomalie nel flusso sanguigno polmonare dei piccoli vasi, che peggiora con la progressione della patologia.¹³⁸

Nei vasi esiste una risposta infiammatoria simile a quella riscontrabile nelle vie respiratorie insieme con evidenza di disfunzione delle cellule endoteliali. Nell'enfisema la perdita del letto capillare polmonare può contribuire anche all'aumento della pressione nel circolo polmonare. L'ipertensione polmonare progressiva può condurre a ipertrofia ventricolare destra ed eventualmente a insufficienza cardiaca. È interessante notare che il diametro delle arterie polmonari come misurato dalle scansioni TC si è dimostrato in relazione al rischio di riacutizzazione, indipendentemente dalla storia precedente di riacutizzazioni.¹³⁹ Questo suggerisce che le alterazioni presenti dei vasi polmonari sono importanti, anche se sottostimati, fattori di innesco per sintomi e riacutizzazioni nella BPCO.

Riacutizzazioni. Le riacutizzazioni dei sintomi respiratori si verificano spesso nei pazienti con BPCO e sono innescate da infezioni batteriche o virali (anche sovrapposte), inquinanti ambientali o fattori sconosciuti; nel corso di infezioni di tipo batterico o virale è presente una caratteristica risposta con aumentata infiammazione. Durante una riacutizzazione respiratoria l'aumento dell'iperinsufflazione e dell'intrappolamento aereo, con riduzione del flusso espiratorio, spiega l'aggravamento della dispnea.¹⁴⁰ Esiste inoltre un peggioramento del rapporto V_A/Q che può determinare ipossiemia.¹⁴¹ Altre condizioni (polmoniti, tromboembolia e scompenso cardiaco acuto) possono mimare o aggravare una riacutizzazione di BPCO.

Effetti sistemici. Molti pazienti con BPCO presentano comorbidità associate agli stessi fattori di rischio (fumo, invecchiamento e inattività fisica) che possono influenzare significativamente stato di salute e sopravvivenza.¹⁴² La limitazione del flusso aereo e in particolare l'iperinsufflazione influenzano la funzionalità cardiaca e gli scambi gassosi.¹⁴⁰ I mediatori infiammatori presenti in circolo possono provocare perdita a livello dei muscoli scheletrici e cachessia, e possono causare o peggiorare eventuali comorbidità, tra cui la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, l'osteoporosi, l'anemia normocitica, il diabete, la sindrome metabolica e la depressione.

Referenze

- American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. 2013. <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (accessed 14 October 2018).
- Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(3): 332-9.
- Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1811-21.
- Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539-49.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2163-96.
- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
- World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website. 2016. <http://www.who.int> (accessed 14 October 2018).
- World Health Organization. Global Burden of Disease Website. 2016. http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease (accessed 14 October 2018).
- 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(3): 523-32.
- Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.
- Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131(1): 29-36.
- BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. <http://www.boldstudy.org/> (accessed 14 October 2018).
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
- Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(10): 1252-7.
- Denguezli M, Daidoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS one* 2016; 11(3): e0151981.
- El Rhazi K, Nejjarri C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(1): 136-41.
- Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *Copd* 2016; 13(1): 42-9.
- Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015; 5(2): 020415.
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed 14 October 2018).
- Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS one* 2018; 13(2): e0193143.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): 631-9.
- Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; 148(1): 138-50.
- World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence> (accessed 14 October 2018).
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
- Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(8): 599-609.
- Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; 5(1): 11.
- Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 37.
- Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; 141(1): 87-93.
- Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 781-5.
- Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 61(6): 1-65.
- American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php> (accessed 14 October 2018).
- Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2013; 5: 235-45.
- Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 704-7.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386(10009): 2145-91.
- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310(6): 591-608.
- Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 543-50.
- Renard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518): 1216-9.
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
- McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1419-24.
- Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599-608.
- Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clinical genetics* 2018.
- Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; 42(3): 200-2.
- Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5(3): e1000421.
- Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(7): 786-95.
- Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; 42(1): 36-44.
- Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(3): 214-25.
- Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
- Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
- Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-20.
- Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1034-41.
- Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2152-8.
- Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 243-52.
- Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(8): 825-34.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303(6804): 671-5.
- Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152(1): 55-8.
- Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-8.
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(8): 1021-30.
- Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 3-10.
- Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
- She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; 146(4): 924-31.
- Gunes H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberc Toraks* 2016; 64(1): 94-6.
- Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7.
- Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-83.

75. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
76. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(7): 756-62.
77. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156(8): 738-46.
78. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787-97.
79. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 542-6.
80. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 721-7.
81. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366(9480): 104-6.
82. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; 11(3): e1001621.
83. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open respiratory research* 2018; 5(1): e000246.
84. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-21.
85. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11(3): 375-87.
86. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72(9): 788-95.
87. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1057-67.
88. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 905-13.
89. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49(6).
90. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(2): 159-70.
91. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-6.
92. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
93. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4): 322-7.
94. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1194-200.
95. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1842-52.
96. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.
97. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3): 418-24.
98. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
99. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-8.
100. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313-7.
101. Tashkin DP, Altose MD, Connert JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1802-11.
102. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1(6077): 1645-8.
103. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
104. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894-900.
105. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
106. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health* 2018; 6(2): e193-e202.
107. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015; 32: 138-46.
108. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1180-5.
109. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; 15(4): 623-8.
110. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual review of pathology* 2009; 4: 435-59.
111. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 16-27.
112. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 438-45.
113. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature medicine* 2007; 13(5): 567-9.
114. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1207-24.
115. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nr12-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1196-207.
116. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S49-52.
117. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.
118. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(8): 1010-21.
119. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 71-86.
120. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Human pathology* 2008; 39(9): 1275-94.
121. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 897-906.
122. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *Jama* 2016; 315(7): 672-81.
123. Chung A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1327-34.
124. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(4): 368-75.
125. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 668-72.
126. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Immunology* 2008; 8(3): 183-92.
127. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2015 (accessed 14 October 2018).
128. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26): 2645-53.
129. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-75.
130. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(6): 622-9.
131. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12): 1384-94.
132. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11(9): 1351-61.
133. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; 106(6): 1902-8.
134. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 1068-81.
135. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 350-5.
136. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 652-61.
137. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(16): 7485-90.
138. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134(4): 808-14.
139. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
140. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 420-8.
141. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1285-91.
142. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.

CAPITOLO 2. DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

PUNTI CHIAVE

- La BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia.
- Per la diagnosi è richiesta la spirometria; la presenza di un rapporto VEMS/CFV <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una persistente limitazione al flusso aereo.
- Gli obiettivi della valutazione della BPCO sono determinare la gravità della malattia, compresa la gravità della limitazione del flusso aereo, l'influenza della malattia sullo stato di salute del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per consigliare la terapia.
- Le comorbidità si riscontrano con frequenza nei pazienti con BPCO e comprendono principalmente le malattie cardiovascolari, le disfunzioni del muscolo scheletrico, la sindrome metabolica, l'osteoporosi, la depressione, l'ansia e il cancro polmonare. Poiché le comorbidità influenzano la mortalità e i ricoveri in modo indipendente, vanno ricercate attivamente e, se presenti, trattate in modo appropriato.

► COME ARRIVARE ALLA DIAGNOSI DI BPCO

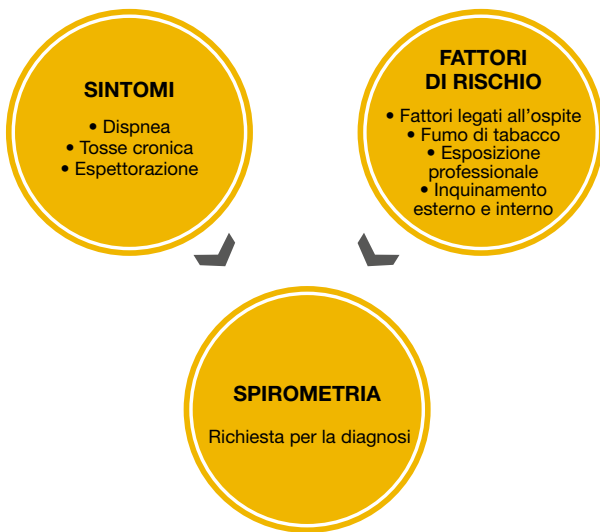


FIGURA 2.1

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia (**Figura 2.1** e **Tabella 2.1**). In questo contesto clinico per la diagnosi è richiesta la spirometria; la presenza di un rapporto VEMS/CFV <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una limitazione al flusso aereo persistente e quindi di BPCO in pazienti con sintomi adeguati e significativa esposizione a stimoli nocivi.

► INDICATORI CHIAVE PER LA DIAGNOSI DI BPCO

Considerare la diagnosi di BPCO ed eseguire la spirometria se uno dei seguenti indicatori è presente in un individuo di età superiore a 40 anni. Questi indicatori non sono diagnostici di per sé, ma la presenza di più indicatori chiave aumenta la probabilità di una diagnosi di BPCO. La spirometria è necessaria per confermare la diagnosi di BPCO.

Dispnea:	Progressiva nel tempo Peggiora solitamente con lo sforzo Persistente
Tosse cronica:	Può essere intermittente e può essere non produttiva Respiro sibilante ricorrente
Produzione cronica di espettorato:	Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO
Infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori	
Storia di esposizione ai fattori di rischio:	Fattori legati all'ospite (come i fattori genetici, anomalie congenite/anomalie dello sviluppo, ecc.) Fumo di tabacco (incluse le preparazioni locali generiche) Fumo proveniente da biocombustibili per cucinare e riscaldare Polveri, vapori, fumi, gas e altri agenti chimici professionali
Familiarità per BPCO e/o fattori legati all'infanzia	Ad esempio basso peso alla nascita, infezioni respiratorie nell'infanzia

TABELLA 2.1

SINTOMI

Il sintomo più caratteristico della BPCO è la dispnea cronica e progressiva. La tosse con espettorazione cronica è presente fino nel 30% dei pazienti. Questi sintomi possono variare di giorno in giorno² e possono precedere di molti anni lo sviluppo della limitazione al flusso aereo. Nei soggetti con tali sintomi, in particolare nelle persone esposte a fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO, andrebbero ricercate le cause di fondo. I sintomi di questi pazienti dovrebbero essere di aiuto per decidere appropriati interventi. Si può sviluppare una significativa limita-

zione al flusso aereo in assenza di dispnea cronica e/o tosse ed espettorazione e viceversa.³ Sebbene la BPCO sia definita sulla base della limitazione del flusso aereo, in pratica la decisione di chiedere aiuto al medico è di solito determinata dall'impatto dei sintomi sullo stato funzionale del paziente. Una persona può ricorrere al medico a causa dei sintomi cronici oppure per una acuta transitoria riacutizzazione dei sintomi respiratori.

Dispnea. La dispnea, il sintomo cardine della BPCO, è la causa principale di invalidità ed ansia legate alla malattia.⁴ Il tipico paziente affetto da BPCO descrive la dispnea come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di pesantezza, di "fame d'aria" o di respiro ansimante,⁵ anche se i termini usati per descrivere la dispnea variano da un soggetto all'altro e per diversa cultura.⁵

Tosse. La tosse cronica di solito è il primo sintomo che insorge in corso di BPCO ed è spesso data per scontata dal paziente, come conseguenza dell'esposizione al fumo e/o ai fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso per tutto il giorno. La tosse cronica nella BPCO può essere produttiva o non produttiva.⁶ In alcuni casi una limitazione significativa al flusso aereo può comparire in assenza di tosse.

La **Tabella 2.2** elenca le altre cause di tosse cronica.

▶ ALTRE CAUSE DI TOSSE CRONICA

Intratoraciche

- Asma bronchiale
- Cancro polmonare
- Tubercolosi
- Bronchiectasie
- Scopenso cardiaco sinistro
- Interstiziopatie
- Fibrosi cistica
- Tosse idiopatica

Extratoraciche

- Rinite allergica cronica
- Sindrome della rinorrea posteriore (Post nasal drip syndrome – PNDS)
- Sindrome della tosse delle vie aeree superiori (UACS)
- Reflusso gastroesofageo
- Farmaci (per esempio ACE inibitori)

TABELLA 2.2

Produzione di espettorato. I pazienti con BPCO presentano comunemente piccole quantità di escreato estremamente denso dopo gli accessi di tosse. La regolare produzione di escreato per 3 o più mesi per 2 anni consecutivi (in assenza di altre cause che la possano spiegare) rappresenta la definizione classica di bronchite cronica,⁷ sebbene sia una definizione arbitraria che non riflette le variazioni dell'escreato nei pazienti con BPCO.

È spesso difficile quantificare la produzione di escreato, perché i pazienti possono deglutirlo piuttosto che espettorarlo, abitudine soggetta a significative differenze culturali e legata al sesso. Inoltre la produzione di espettorato può essere intermittente con periodi di riacutizzazione intervallati da periodi di remissione.⁸ I pazienti che producono grandi quantità d'escreato possono essere portatori di bronchiectasie. La presenza d'espettorato purulento riflette l'aumento di mediatori della flogosi^{9,10} e la sua comparsa può identificare l'inizio di una riacutizzazione batterica, sebbene l'associazione sia debole.^{10,11}

Respiro sibilante e costrizione toracica. Il respiro sibilante e la costrizione toracica sono sintomi non specifici che possono variare in base ai giorni oppure nel corso della stessa giornata. Il respiro sibilante udibile può provenire dalla laringe e non necessariamente essere accompagnato da anomalie nell'auscultazione del torace, o viceversa possono essere presenti sibili inspiratori ed espiratori diffusi. La costrizione toracica spesso compare dopo lo sforzo, non si identifica in un punto preciso, presenta connotazione muscolare e può derivare dalla contrazione isometrica dei muscoli intercostali. L'assenza di respiro sibilante e di costrizione toracica non esclude la diagnosi di BPCO né la presenza di questi sintomi conferma la diagnosi di asma.

Altre caratteristiche della malattia grave. Astenia, calo ponderale e anoressia sono problemi comuni nei pazienti con BPCO grave e molto grave.^{12,13} Sono importanti dal punto di vista prognostico,^{14,15} possono anche essere segno di altre malattie (per esempio, tubercolosi, cancro polmonare) e la loro presenza dovrebbe sempre essere approfondita.

La sincope che consegue alla tosse è dovuta all'aumento rapido della pressione intratoracica durante gli accessi tussigeni. Gli attacchi di tosse possono anche causare fratture costali, talvolta asintomatiche. Gli edemi malleolari possono rappresentare l'unico indicatore sintomatico dell'insorgenza di cuore polmonare cronico. I sintomi di depressione e/o di ansia meritano di essere indagati in modo specifico nella storia clinica in quanto comuni nei pazienti con BPCO¹⁶ e associati ad aumentato rischio di riacutizzazioni e peggiore stato di salute.

ANAMNESI

L'anamnesi dettagliata di un nuovo paziente in cui è nota o sospetta la diagnosi di BPCO dovrebbe valutare:

- *L'esposizione del paziente a fattori di rischio*, in particolare il fumo di sigaretta e le esposizioni ambientali o professionali.
- *L'anamnesi patologica remota*, che deve approfondire la presenza di asma, allergie, sinusite o polipi nasali, infezioni respiratorie nell'infanzia, altre patologie respiratorie e non respiratorie.
- *Una storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche.*
- *Il tipo di sintomi sviluppati*: la BPCO si sviluppa tipicamente durante la vita adulta e la maggior parte dei soggetti è consapevole dell'aggravamento della dispnea, dell'aumentata frequenza di "raffreddori invernali" e di alcune limitazioni sociali persistenti per anni prima di richiedere l'intervento medico.
- *Una storia di riacutizzazioni e di precedenti ricoveri per disturbi respiratori*: i pazienti possono essere consapevoli del periodico peggioramento dei sintomi, anche se questi episodi non sono stati identificati come riacutizzazioni di BPCO.
- *Presenza di comorbidità* come le patologie cardiache, l'osteoporosi, le malattie muscolo-scheletriche e le neoplasie, che possono anche contribuire alla limitazione dell'attività.
- *L'impatto della malattia sulla vita del paziente*, che comporta limitazione delle attività, perdita delle giornate di lavoro e costo economico, effetti sulla quotidianità familiare, sentimenti di depressione e ansia, benessere e attività sessuale.
- *La disponibilità di sostegno sociale e familiare per il paziente.*
- *Le possibilità di ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, in particolare la sospensione del fumo.*

Esame obiettivo

Sebbene sia una parte importante nell'assistenza del paziente, l'esame obiettivo è raramente diagnostico nella BPCO. Segni obiettivi di limitazione al flusso aereo sono di solito assenti, fino a quando la funzione polmonare non sia significativamente alterata,^{17,18} e il loro riscontro nell'esame obiettivo presenti una sensibilità e una specificità relativamente basse. Alcuni segni obiettivi possono essere presenti nella BPCO, ma la loro assenza non esclude la diagnosi.

Spirometria

La spirometria è la misura più riproducibile e obiettiva della limitazione del flusso aereo. È un test facilmente disponibile e non invasivo. La misura del picco di flusso espiratorio da sola non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico, nonostante la sua sensibilità, a causa della sua bassa specificità.¹⁹ Una misurazione spirometrica di buona qualità è possibile in qualsiasi ambito sanitario e tutti gli operatori sanitari che curano pazienti con BPCO dovrebbero avere accesso alla spirometria. La **Tabella 2.3** riassume alcune considerazioni necessarie per ottenere risultati per un test accurato.^{20,21}

► CONSIDERAZIONI UTILI PER L'ESECUZIONE DELLA SPIROMETRIA

Preparazione

- Lo spirometro deve essere regolarmente calibrato.
- Lo spirometro deve produrre una copia cartacea o permettere una visualizzazione digitale della curva espiratoria per verificare eventuali errori tecnici o avere un'indicazione automatica degli esami insoddisfacenti e del motivo.
- Il supervisore del test ha bisogno di un adeguato addestramento per eseguire esami tecnicamente e qualitativamente accurati.
- L'esecuzione del test richiede il massimo impegno da parte del paziente per evitare sottostima dei valori ed errori di diagnosi e gestione.

Broncodilatazione

- I dosaggi possibili da protocollo sono 400 mcg per β_2 -agonisti a breve durata d'azione, 160 mcg per gli anticolinergici a breve durata d'azione, o i due farmaci in combinazione.^a Il VEMS dovrebbe essere misurato dopo 10-15 minuti dalla somministrazione di un β_2 -agonista a breve durata d'azione; o 30-45 minuti dopo un anticolinergico a breve durata d'azione o dopo la combinazione di entrambi i farmaci.

Esecuzione

- La spirometria deve essere eseguita usando tecniche con criteri generali standardizzati.^b
- I tracciati espiratori volume/tempo devono essere uniformi e privi di irregolarità. La pausa tra inspirazione ed espirazione dovrebbe essere inferiore a 1 secondo.
- La registrazione dovrebbe proseguire abbastanza a lungo da raggiungere un plateau del volume, e può richiedere anche più di 15 secondi nella malattia grave.
- CVF e VEMS dovrebbero essere ottenuti come valore più alto di una delle 3 curve flusso/volume correttamente eseguite e i valori di CVF e VEMS in queste tre curve non dovrebbero variare più del 5% o di 150 ml, qualunque sia il valore più alto.
- Il rapporto VEMS/CVF dovrebbe essere quello ottenuto dalla curva migliore che ha la somma maggiore di CVF e VEMS.

Valutazione

- Le misurazioni spirometriche sono valutate per confronto dei risultati con appropriati valori di riferimento che tengono conto dell'età, della statura, del sesso e della razza.
- La presenza di un rapporto post-broncodilatatore VEMS/CVF <0.70 conferma la presenza di limitazione al flusso aereo.

^aPellegrino et al. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68; ^bMiller et al *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-38

TABELLA 2.3

La spirometria dovrebbe misurare il volume di aria espirata forzatamente a partire da un'inspirazione massimale (capacità vitale forzata, CVF) e il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio massimo nel primo secondo, VEMS), quindi dovrebbe essere calcolato il rapporto tra queste due misure (VEMS/CVF). A volte, invece del rapporto VEMS/CVF, viene misurato il rapporto tra VEMS e capacità vitale prodotta con espirazione lenta (VC), VEMS/VC, che spesso porterà a valori più bassi del rapporto, soprattutto in presenza di marcata limitazione del flusso aereo. Le misurazioni spirometriche vengono valutate per confronto con valori di riferimento²¹ in rapporto a età, altezza, sesso e razza.

La **Figura 2.2A** mostra un normale tracciato spirometrico. La **Figura 2.2B** mostra un tracciato spirometrico di un paziente affetto da patologia ostruttiva. I pazienti affetti da BPCO mostrano tipicamente una consensuale riduzione di VEMS e CVF.

Il criterio spirometrico che dimostra la limitazione del flusso aereo rimane il rapporto fisso VEMS/CVF <0.70 post-broncodilatatore. Questo criterio semplice e indipendente da valori di riferimento è stato utilizzato in numerosi studi clinici che formano l'evidenza da cui sono tratte le nostre principali indicazioni di trattamento. Va notato che l'uso del rapporto fisso VEMS/CVF per definire la limitazione al flusso aereo può risultare in più frequenti diagnosi di BPCO tra gli anziani,^{22,23} e meno tra i soggetti adulti con età inferiore a 45 anni,²³ soprattutto nella malattia lieve, se confrontato con l'utilizzo di un *cut-off* basato sul limite inferiore dei valori normali (LLN) per il rapporto VEMS/CVF.

I valori LLN si basano sulla distribuzione normale e classificano come anormale il valore al di sotto del LLN presente nel 5% della popolazione sana. Da un punto di vista scientifico o da una prospettiva clinica, è difficile stabilire quale di questi criteri sarà corretto per diagnosticare la BPCO.

Tuttavia, i valori LLN sono fortemente dipendenti dalla scelta di equazioni di riferimento valide che utilizzino il valore di VEMS post-broncodilatatore, e non sono disponibili né studi longitudinali che convalidino l'uso della LLN né studi che utilizzino le equazioni di riferimento nelle popolazioni in cui il fumo non è la causa principale di BPCO.

Una normale spirometria può essere definita dal Global Lung Initiative (GLI).^{24,25} Usando le equazioni GLI, gli score z erano calcolati per VEMS, CVF e VEMS/CVF. L'algoritmo diagnostico si basava all'inizio su un singolo valore soglia chiamato z score -1.64 (che definisce il valore LLN al 5° percentile della distribuzione normale). I risultati sono stati confrontati con i dati del rapporto fisso e suggeriscono che tra gli adulti con spirometria normale come definita da GLI, l'uso del rapporto fisso può classificare in modo errato soggetti con deficit respiratorio. È importante che questi risultati vengano riprodotti in altre coorti.

Il rischio di diagnosi errata e di sovra-trattamento in singoli pazienti usando il rapporto fisso come criterio diagnostico è limitato, poiché la spirometria rappresenta il solo parametro per la diagnosi clinica di BPCO, essendo gli altri parametri rappresentati solamente da sintomi e altri fattori di rischio. La semplicità e la coerenza diagnostica sono cruciali per il medico impegnato nella definizione della malattia, pertanto GOLD preferisce l'utilizzo del rapporto fisso invece del riferimento al valore LLN.

La dimostrazione della presenza o dell'assenza di ostruzione del flusso aereo basata sulla singola misurazione o sul dato VEMS/CVF post-broncodilatatore, dovrebbe essere riconfermata dalla ripetizione di una spirometria in un secondo momento, se il valore è tra 0.6 e 0.8, dal momento che in alcuni casi il dato

► SPIROMETRIA – TRACCIATO NORMALE

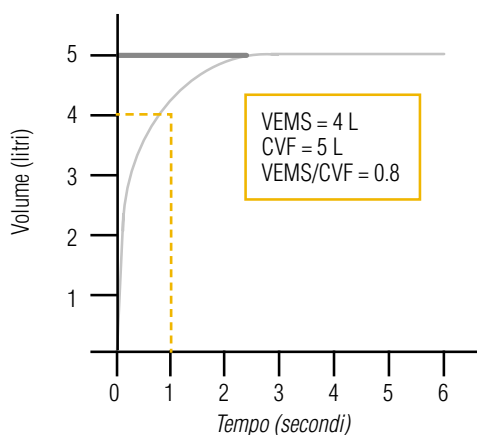


FIGURA 2.2A

► SPIROMETRIA – QUADRO OSTRUITO

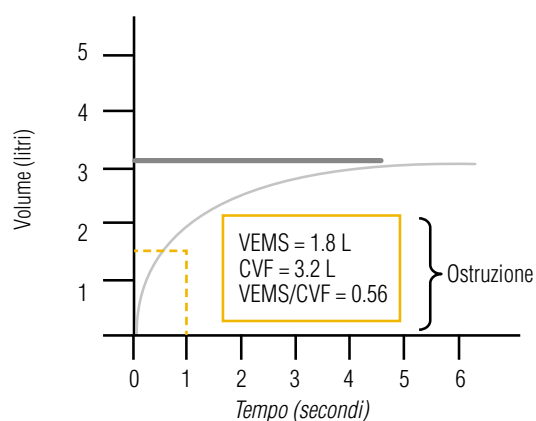


FIGURA 2.2B

può variare come risultato di una variazione biologica quando misurato dopo un lungo intervallo.^{26,27} Se il VEMS/CVF iniziale post-broncodilatatore è inferiore a 0.6 è molto improbabile che superi spontaneamente lo 0.7.²⁶

Mentre il test spirometrico post-broncodilatatore è necessario per la diagnosi e la valutazione della BPCO, non è più raccomandato di valutare il grado di reversibilità della limitazione al flusso aereo (per esempio misurando il VEMS prima e dopo broncodilatatore o corticosteroidi) per avere più informazioni riguardo le decisioni terapeutiche.²⁸ Il grado di reversibilità bronchiale non porta informazioni aggiuntive per la diagnosi di malattia, per la diagnosi differenziale con l'asma o per la previsione di risposta al trattamento a lungo termine con broncodilatatori o corticosteroidi.²⁹

Resta controverso il ruolo della spirometria come metodo di screening nella popolazione generale.^{30,31} In soggetti asintomatici, senza significativa esposizione al fumo o ad altri stimoli nocivi, la spirometria di screening è probabilmente non indicata; mentre in soggetti con sintomi o fattori di rischio (per esempio >20 pacchetti/anno di consumo di fumo o ricorrenti infezioni respiratorie) la resa diagnostica per la BPCO è relativamente alta e la spirometria dovrebbe essere considerata come metodo di scelta per la diagnosi precoce.^{32,33} Sia il VEMS che la CVF predicono la mortalità per tutte le cause indipendenti dal fumo di tabacco, e l'alterazione della funzionalità respiratoria identifica un sottogruppo di fumatori con aumentato rischio di cancro polmonare. Questo ha rappresentato la base di un dibattito sull'utilizzo della spirometria di screening come strumento sanitario universale di valutazione.^{34,35} Un punteggio del rischio basato su dati di routine della cartella clinica informatizzata della Medicina Generale può facilitare la diagnosi precoce.³⁶ Non esistono, tuttavia, dati che indichino lo screening spirometrico come efficace nel guidare le decisioni relative al trattamento o nel migliorare i risultati clinici della BPCO nei pazienti identificati prima dello sviluppo dei sintomi significativi.³⁷

Questo riflette lo schema e l'applicazione degli attuali strumenti diagnostici secondo cui essi non sono stati utilizzati per identificare pazienti senza una diagnosi di BPCO che abbiano la maggior probabilità di trarre beneficio dalle terapie esistenti.^{38,39}

Pertanto, GOLD sostiene l'individuazione dei casi attivi^{32,40,41} ma non raccomanda lo screening spirometrico.

È stato osservato che anche una ricerca attiva sistematica nella Medicina Generale, mediante l'invio per posta elettronica di

un questionario di screening, rappresenta un mezzo utile per l'identificazione di pazienti con BPCO non diagnosticata.⁴²

L'interpretazione della gravità del deficit funzionale respiratorio dipende dal fatto di avere adeguati valori di riferimento. Lo Studio Epidemiologico Prospettico Urbano e Rurale (PURE) ha analizzato i dati della spirometria pre-broncodilatatore su 153996 soggetti sani con storia di fumo <5 pacchetti/anno in 17 Paesi e ha osservato un'ampia variazione delle funzione polmonare.⁴³ Per esempio, rispetto ai soggetti del Nord America o dell'Europa le persone che vivono nel Sud-est Asiatico avevano valori di VEMS che erano in media più bassi del 31%, aggiustati per età, altezza e sesso. In modo simile, individui che vivono nell'Africa sub-sahariana, nell'Asia Orientale, in Medio Oriente e nell'America del Sud avevano valori di VEMS che erano in media più bassi del 21%, del 13%, dell'11% e del 6% rispettivamente a paragone di soggetti che vivono in Nord America o in Europa, indipendentemente da età, altezza, sesso e consumo tabagico.⁴³ A meno che non vengano usati valori predetti pertinenti, la gravità dell'ostruzione bronchiale sarà sovrastimata.

VALUTAZIONE

Gli obiettivi della valutazione della BPCO sono determinare la gravità della malattia, la sua influenza sullo stato di salute del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per stabilire la terapia più adeguata.

Per raggiungere questi obiettivi la valutazione di gravità della BPCO deve considerare singolarmente i seguenti aspetti della malattia:

- Gravità dell'alterazione spirometrica
- Livello attuale dei sintomi del paziente
- Storia delle riacutizzazioni moderate e gravi e rischio futuro
- Presenza di comorbidità.

Classificazione di gravità dell'ostruzione al flusso aereo

La **Tabella 2.4** mostra la classificazione di gravità della limitazione al flusso aereo nella BPCO. Per semplificare vengono utilizzati specifici intervalli spirometrici. La spirometria andrebbe eseguita dopo la somministrazione di una dose adeguata di almeno un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria per ridurre al minimo la variabilità.

► **CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ DELLA LIMITAZIONE AL FLUSSO AEREO NELLA BPCO (BASATA SUL VEMS POST-BRONCODILATATORE)**

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:

GOLD 1:	Lieve	VEMS ≥80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% ≤VEMS <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% ≤VEMS <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	VEMS <30% del predetto

TABELLA 2.4

Va fatto notare che esiste solamente una debole correlazione tra VEMS, sintomi e riduzione della qualità della vita del paziente legata alla salute.^{44,45}

Per questo motivo è necessario anche valutare i sintomi.

Valutazione dei sintomi

Vengono presentate due misurazioni dei sintomi ampiamente utilizzate.

In passato la BPCO veniva vista come una malattia caratterizzata soprattutto dalla dispnea. Una misura semplice della dispnea come quella mediante il questionario Modificato del British Medical Research Council (mMRC)⁴⁶ (Tabella 2.5) era considerata adeguata per la valutazione dei sintomi, poiché il questionario mMRC correla bene con altre misure dello stato di salute⁴⁷ e predice il rischio futuro di mortalità.^{48,49}

Tuttavia oggi è noto che la BPCO influenza i pazienti non solo per la dispnea.⁵⁰ Per questa ragione viene raccomandata una valutazione più ampia dei sintomi piuttosto che la misura della sola dispnea. I questionari più completi sullo stato di salute spe-

► **QUESTIONARIO MODIFICATO MRC PER LA DISPNEA^a**

Per favore barrare la casella che Vi riguarda (una sola casella) (gradi 0-4)

mMRC Grado 0.	Ho dispnea solo per sforzi intensi.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grado 1.	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corsa) in piano o in lieve salita.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grado 2.	Su percorsi piani cammino più lentamente dei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grado 3.	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grado 4.	Mi manca il fiato a riposo per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi.	<input type="checkbox"/>

^aFletcher CM. BMS 1960;2:1662.

TABELLA 2.5

cifici per la malattia come il Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)⁵¹ e il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)⁵² sono troppo complessi per la pratica clinica di routine, mentre sono state messe a punto misurazioni complete ma più brevi, come per esempio il COPD Assessment Test (CAT[™]) e il COPD Control Questionnaire (CCQ[®]) che sono più adeguate.

COPD Assessment test (CAT[™]).* Il COPD Assessment Test è una misura unidimensionale composta da 8 parti sul deterioramento dello stato di salute nella BPCO (Figura 2.3).⁵³ È stato sviluppato per essere utilizzato in modo universale ed esistono traduzioni validate in diverse lingue. La scala di punteggio va da 0 a 40; correla molto strettamente con il SGRQ ed è stato ampiamente documentato in numerose pubblicazioni.⁵⁴

► **VALUTAZIONE CAT**

Per ogni voce riportata sotto, barrare (X) la casella corrispondente che meglio descrive al momento le vostre attuali condizioni. Assicurarsi di selezionare solo una risposta per ogni domanda.

ESEMPIO: Sono molto contento	① ② ③ ④ ⑤	Sono molto triste	PUNTEGGIO
Non ho mai tosse	① ② ③ ④ ⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	① ② ③ ④ ⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	① ② ③ ④ ⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	① ② ③ ④ ⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	① ② ③ ④ ⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	① ② ③ ④ ⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	① ② ③ ④ ⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho alcuna energia	

Bibliografia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 648-54.

PUNTEGGIO TOTALE:



FIGURA 2.3

*Il COPD Assessment Test è stato sviluppato da un gruppo multidisciplinare di esperti internazionali sulla BPCO con il supporto di GSK. Il logo COPD Assessment Test e CAT è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline © 2009 GlaxoSmithKline. Tutti i diritti riservati. Le attività GSK con riferimento al COPD Assessment Test sono supervisionate da un comitato di controllo che comprende esperti esterni indipendenti, uno dei quali modera il comitato.

Scelta dei valori soglia

Il CAT™ e il CCQ® forniscono misurazioni dell'impatto dei sintomi nella BPCO ma non suddividono i pazienti in gruppi di gravità sotto l'aspetto sintomatologico al fine del trattamento. Il SGRQ è la misura più completa e ampiamente documentata; punteggi <25 sono rari in pazienti con diagnosi di BPCO⁵⁵ e quelli ≥25 sono molto rari nelle persone sane.^{56,57} Pertanto si raccomanda di utilizzare come valore soglia un punteggio di sintomi equivalente a un punteggio del SGRQ ≥25 per considerare la scelta di un trattamento regolare per sintomi come la dispnea, in quanto questo in modo particolare corrisponde a un intervallo di gravità osservata in pazienti arruolati negli studi clinici che hanno fornito l'evidenza base per le raccomandazioni terapeutiche. Il valore soglia equivalente per il CAT™ è 10.⁵⁸

Un punteggio equivalente dell'mMRC non può essere calcolato in quanto un semplice valore soglia per la dispnea non può equivalere a un punteggio soglia complesso in termini di sintomi. La maggior parte dei pazienti con un SGRQ ≥25 avrà un punteggio mMRC ≥1; tuttavia pazienti con mMRC <1 possono anche avere altri sintomi tipici della BPCO.⁵⁹ Per questo motivo viene raccomandato l'uso di uno strumento di valutazione completo dei sintomi, ma poiché l'utilizzo dell'mMRC è ampiamente diffuso, un punteggio mMRC ≥2 viene ancora incluso come valore soglia per suddividere i pazienti con "minore dispnea" da quelli con "maggiore dispnea". Ciò nonostante è necessario fare attenzione e valutare altri sintomi presenti nel paziente.⁵⁹

Le altre scale disponibili come il COPD Control Questionnaire (CCQ) e il Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) non verranno discusse in dettaglio.

Valutazione del rischio di riacutizzazioni

Una riacutizzazione di BPCO viene definita come un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che richiede una terapia aggiuntiva.⁶⁰⁻⁶³ Questi eventi sono classificati come lievi (trattati solamente con broncodilatatori a breve durata d'azione), moderati (trattati con broncodilatatori a breve durata d'azione più antibiotici e/o corticosteroidi orali) oppure gravi (il paziente richiede un ricovero oppure una visita urgente). Le riacutizzazioni gravi si possono associare anche a insufficienza respiratoria acuta. Numerosi studi sono stati condotti su pazienti classificati mediante il sistema di gravità spirometrica GOLD.^{64,66} Essi hanno dimostrato che la frequenza delle riacutizzazioni varia notevolmente tra i pazienti⁶⁶ e durante il follow-up.⁶⁷ Il miglior predittore di frequenti riacutizzazioni (2 o più per anno) è una storia di riacutizzazioni precedenti trattate.⁶⁶

Inoltre, il peggioramento della limitazione al flusso aereo si associa ad aumento di prevalenza di riacutizzazioni, ricoveri⁶⁸ e rischio di morte.^{55,69} Il ricovero per riacutizzazione di BPCO si associa a peggiore prognosi e aumento di mortalità.⁷⁰ Esiste anche una relazione significativa tra gravità spirometrica e rischio di riacutizzazioni e morte. A livello di popolazione, circa un 20% dei pazienti in stadio GOLD 2 (limitazione al flusso aereo moderata) presentano frequenti riacutizzazioni che richiedono antibiotici e/o corticosteroidi sistemici.⁶⁶ Il rischio di riacutizzazioni aumenta significativamente negli stadi GOLD 3 (grave) e GOLD 4 (molto grave). Tuttavia il VEMS di per sé fornisce scarsa precisione (a causa dell'ampia variabilità) per poter essere usato clinicamente come predittore di riacutizzazione o mortalità in pazienti con BPCO.⁶⁹

L'associazione tra conta degli eosinofili nel sangue e rischio di riacutizzazioni è trattata nel **Capitolo 3**.

Valutazione delle comorbidità

I pazienti con BPCO quasi sempre presentano malattie croniche concomitanti e la BPCO stessa rappresenta una importante componente dello sviluppo di multimorbilità soprattutto negli anziani in risposta a comuni fattori di rischio (es. invecchiamento, fumo, alcool, alimentazione e inattività fisica).⁷⁰⁻⁷³ La BPCO di per sé possiede effetti extrapolmonari significativi (sistemici) tra cui la perdita di peso, le alterazioni nutrizionali e la disfunzione del muscolo scheletrico. Quest'ultima è caratterizzata sia da sarcopenia (perdita di cellule muscolari) che da anomala funzione delle cellule rimanenti⁷⁴ presenta cause multifattoriali (es. inattività fisica, dieta povera, infiammazione, ipossia) e contribuisce alla ridotta tolleranza all'esercizio fisico e allo scadente stato di salute nei pazienti. È importante sottolineare che la disfunzione del muscolo scheletrico è una causa curabile di ridotta tolleranza all'esercizio fisico.⁷⁵

Le comorbidità che si riscontrano con frequenza comprendono le malattie cardiovascolari,⁷⁶ la disfunzione del muscolo scheletrico, la sindrome metabolica, l'osteoporosi, la depressione, l'ansia e il cancro polmonare. La presenza di BPCO può effettivamente aumentare il rischio di altre malattie e questo è particolarmente suggestivo per la BPCO e il cancro del polmone.^{77,78} Non è ancora chiaro se quest'ultima associazione sia dovuta a fattori di rischio comuni (per esempio il fumo), a coinvolgimento di geni suscettibili, oppure a ridotta *clearance* dei cancerogeni.

Le comorbidità si sviluppano in pazienti con limitazione al flusso aereo di grado lieve, moderato o grave,⁵⁵ influenzano la mortalità e i ricoveri in modo indipendente,⁷⁹ e richiedono un trattamento specifico. Le comorbidità pertanto vanno indagate di routine e trattate in modo appropriato in ogni paziente con BPCO. Le raccomandazioni per la diagnosi, la valutazione di gravità e il trattamento delle singole comorbidità nei pazienti con BPCO sono le stesse per tutti gli altri pazienti. Una descrizione più dettagliata del trattamento di BPCO e comorbidità viene fornita nel **Capitolo 6**.

Valutazione combinata della BPCO

Comprendere l'impatto della BPCO nel singolo paziente significa valutare insieme i sintomi con la classificazione spirometrica e/o il rischio di riacutizzazione. Lo strumento di valutazione "ABCD" dell'aggiornamento GOLD 2011 ha rappresentato un avanzamento rispetto al semplice sistema di classificazione spirometrico delle versioni precedenti del documento GOLD in quanto ha incluso indicatori clinici riportati dal paziente e sottolineato l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni nella gestione della BPCO. Tuttavia rimanevano alcune importanti limitazioni. Per prima cosa, lo strumento di valutazione "ABCD" non era più soddisfacente nel predire la mortalità o altri importanti indicatori clinici di salute nella BPCO rispetto ai gradi spirometrici.^{69,80,81} Inoltre gli indicatori clinici del gruppo "D" venivano modificati da due parametri, la funzione respiratoria e/o la storia di riacutizzazioni, e questo ha generato confusione.⁴⁵ Per affrontare questi e altri argomenti (mantenendo allo stesso tempo però coerenza e semplicità per il clinico pratico), è stato proposto un miglioramento dello strumento di valutazione "ABCD" che separa i gradi spirometrici dai gruppi "ABCD". Per alcune delle raccomandazioni terapeutiche i gruppi "ABCD" deriveranno esclusivamente dai sintomi del paziente e dalla sua storia di riacutizzazioni. La spirometria, insieme con i sintomi del paziente e la storia di riacutizzazioni moderate e gravi, con-

► LO STRUMENTO DI VALUTAZIONE ABCD MODIFICATO

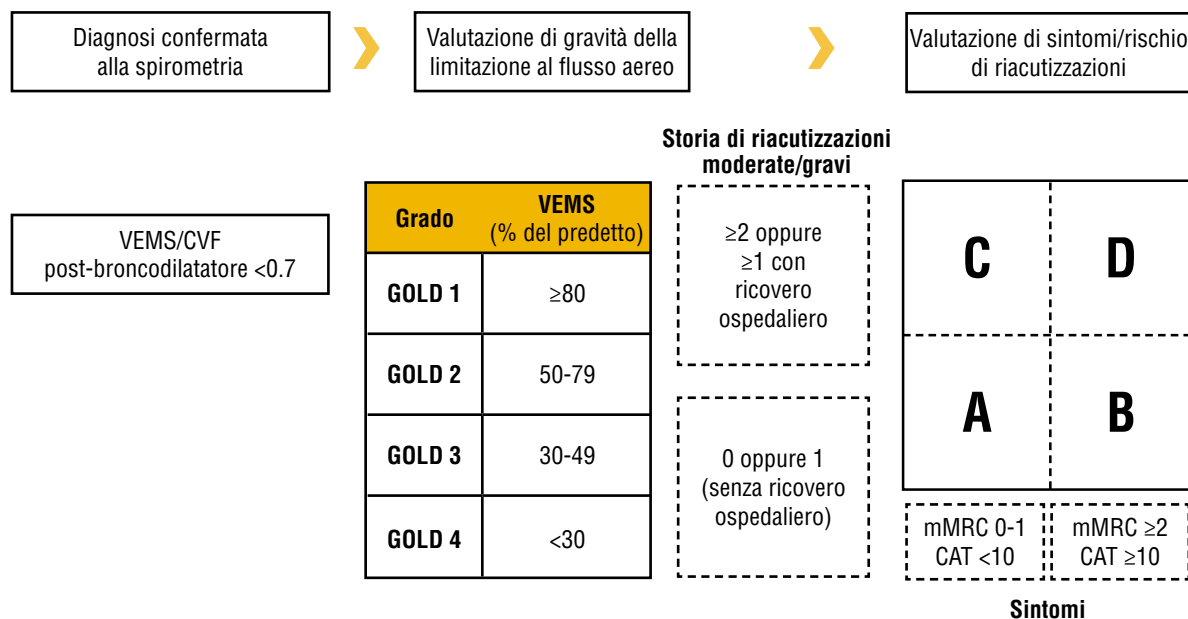


FIGURA 2.4

tinua a rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, nella prognosi e nella scelta di altri importanti trattamenti. Il nuovo approccio di valutazione è illustrato nella **Figura 2.4**.

Nello strumento di valutazione revisionato i pazienti devono sottoporsi alla spirometria per determinare la gravità dell'ostruzione bronchiale (grado spirometrico), quindi devono sottoporsi alla valutazione del grado di dispnea utilizzando l'mMRC oppure dei sintomi mediante il CAT™. A completamento deve essere registrata la loro storia di riacutizzazioni moderate e gravi (compresi precedenti ricoveri).

Il numero (1-4) ottenuto fornisce informazioni sulla gravità della limitazione al flusso aereo (basato sul grado spirometrico) mentre la lettera (A-D) ottenuta fornisce informazioni in merito all'entità dei sintomi e al rischio di riacutizzazioni e può essere usato come guida per la terapia. Il VEMS è un parametro molto importante a livello di popolazione nel predire indicatori clinici essenziali come la mortalità e i ricoveri oppure per prendere in considerazione terapie non farmacologiche come la riduzione chirurgica dei volumi polmonari o il trapianto d'organo. Tuttavia è importante far notare che a livello di paziente individuale il VEMS perde di precisione e quindi questo parametro non può essere usato da solo per decidere tutte le opzioni terapeutiche. Inoltre, in alcuni casi, per esempio durante un ricovero oppure nel corso di una visita urgente, la capacità di classificare i pazienti basandosi sui sintomi e sulla storia di riacutizzazioni, indipendentemente dal valore spirometrico, consente ai clinici di iniziare un trattamento fondato solamente sullo schema di valutazione modificato ABCD. Questo sistema di valutazione rivisto riconosce le limitazioni del VEMS nell'influenzare alcune decisioni terapeutiche sul trattamento personalizzato del paziente e sottolinea l'importanza dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni nel guidare la terapia della BPCO.

Separare l'ostruzione delle vie aeree dai parametri clinici rende più chiaro ciò che deve essere valutato e classificato per gravità. Questo faciliterà e renderà più precise le raccomandazioni di

trattamento basate su parametri guidati dai sintomi del paziente in un dato momento.

Esempio: Consideriamo due pazienti, entrambi con VEMS <30% del predetto, punteggio CAT™ di 18, uno con nessuna riacutizzazione nell'anno precedente, l'altro con tre riacutizzazioni moderate nell'anno precedente. Entrambi sarebbero etichettati come GOLD D nello schema di classificazione precedente. Tuttavia, secondo il nuovo schema proposto, il soggetto con 3 riacutizzazioni moderate nell'anno precedente sarebbe inquadrato come GOLD 4, Gruppo D. Decisioni individuali sui trattamenti farmacologici dovrebbero seguire le raccomandazioni nel **Capitolo 4**, basate sul sistema di valutazione ABCD per trattare il problema principale del paziente in quel momento cioè la persistenza delle riacutizzazioni. L'altro paziente che non aveva avuto alcuna riacutizzazione sarebbe classificato come GOLD 4, Gruppo B. In questi pazienti possono essere prese in considerazione per la terapia la riabilitazione respiratoria, la riduzione chirurgica dei volumi polmonari, il trapianto polmonare oppure la bullectomia, dato l'impatto dei suoi sintomi e il livello di ostruzione alla spirometria.

Nota: Quando esiste forte discrepanza tra il livello spirometrico e la percezione dei sintomi deve essere fatta una valutazione più dettagliata per meglio comprendere i meccanismi polmonari (esempio: test funzionali respiratori completi), la struttura polmonare (esempio: la TC) e/o le comorbidità (esempio: la cardiopatia ischemica) che possono influenzare i sintomi del paziente. In alcuni casi i pazienti possono dichiarare minimi sintomi nonostante una grave ostruzione bronchiale. Per adattamento alle limitazioni indotte dalla BPCO, questi pazienti possono ridurre il loro livello di attività fisica in modo che ne deriva una sottostima dell'entità dei sintomi. In questi casi i test da sforzo come il test del cammino 6 minuti possono evidenziare che i pazienti sono gravemente compromessi e necessitano di un trattamento più intensivo rispetto a quanto aveva suggerito la valutazione iniziale. Il ruolo della spirometria per la diagnosi, la valutazione e il monitoraggio della BPCO è riassunto in **Tabella 2.6**.

► RUOLO DELLA SPIROMETRIA

- **Diagnosi**
- **Valutazione di gravità dell'ostruzione al flusso aereo (per la prognosi)**
- **Valutazione di monitoraggio**
 - » Decisioni terapeutiche
 - Terapie farmacologiche in alcuni casi (esempio discrepanza tra spirometria e livello di sintomi)
 - Considerare diagnosi alternative quando i sintomi sono sproporzionati al grado di ostruzione bronchiale
 - Terapie non farmacologiche (esempio procedure interventistiche)
 - » Identificazione del declino rapido

TABELLA 2.6

Deficit di alfa-1 antitripsina (AATD)

Screening per il deficit di alfa-1 antitripsina. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutti i pazienti con BPCO vadano sottoposti a screening almeno una volta soprattutto quelli provenienti da zone ad alta prevalenza del deficit di alfa-1 antitripsina.^{82,83} Sebbene il paziente tipico sia giovane (<45 anni) e con enfisema panlobulare dei lobi inferiori, è ormai noto che una diagnosi fatta in ritardo porta all'identificazione di alcuni pazienti con AATD quando questi sono più vecchi e presentano una distribuzione più caratteristica dell'enfisema (centrolobulare in sede apicale).⁸⁴ Una bassa concentrazione (<20% dei valori normali) è altamente suggestiva per un deficit omozigote. I membri familiari dovrebbero essere sottoposti a screening e insieme con il paziente far riferimento a centri specialistici per consigli e inquadramento (vedi **Capitolo 3**).

Indagini aggiuntive

Possono essere considerate le seguenti indagini aggiuntive per la diagnosi e la valutazione della BPCO.

Radiologia. La radiografia del torace non è utile per fare diagnosi di BPCO, ma serve per escludere diagnosi alternative e per stabilire la presenza di comorbidità significative come le patologie respiratorie concomitanti (fibrosi polmonare, bronchiectasie, malattie della pleura), quelle scheletriche (esempio: cifoscoliosi) oppure le malattie cardiache (esempio: cardiomegalia). Le alterazioni radiologiche associate alla BPCO comprendono segni di iperdistensione polmonare (appiattimento del diaframma e aumento di volume dello spazio retrosternale), l'ipertrasparenza polmonare e un rapido assottigliamento della trama vasale. La Tomografia Computerizzata (TC) del torace non è consigliata come indagine di base, eccetto per pazienti con BPCO con criteri di rischio per cancro polmonare. Tuttavia, le scansioni TC possono aiutare nella diagnosi differenziale quando sono presenti malattie concomitanti. Inoltre, se viene considerata una procedura chirurgica, come la riduzione dei volumi polmonari⁸⁵ oppure, sempre più spesso, la riduzione dei volumi polmonari non basata su intervento chirurgico⁸⁶ una TC del torace è necessaria in quanto la distribuzione dell'enfisema è una delle variabili più importanti per l'indicazione chirurgica.

Volumi polmonari e capacità di diffusione. I pazienti affetti da BPCO presentano un intrappolamento aereo (aumento del volume residuo) fin dalle fasi iniziali della malattia e, appena la limitazione al flusso aereo peggiora, si sviluppa l'iperinsufflazione statica (aumento della capacità polmonare totale). Questi cambiamenti possono essere documentati per mezzo della ple-tismografia corporea oppure, in modo meno accurato, attraverso la misurazione dei volumi polmonari mediante metodica di

diluizione dell'elio. Queste misurazioni aiutano a caratterizzare la gravità della BPCO, ma non sono essenziali per la gestione del paziente. La misurazione della capacità di diffusione (DL_{CO}) fornisce informazioni sull'impatto funzionale dell'enfisema nella BPCO ed è spesso utile in pazienti con senso di affanno sproporzionato rispetto al grado di limitazione del flusso aereo.

Saturimetria ed emogasanalisi arteriosa. La pulsossimetria può essere utilizzata per valutare la saturazione di ossigeno del paziente e l'eventuale necessità di ossigenoterapia. La pulsossimetria andrebbe usata per valutare tutti i pazienti con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro. Se la saturimetria periferica è inferiore al 92% va eseguita un'emogasanalisi arteriosa o capillare.^{87,88}

Test da sforzo e valutazione dell'attività fisica. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico misurata oggettivamente, valutata attraverso la riduzione della distanza del cammino percorsa a passo autogestito^{89,90} o durante un test da sforzo incrementale in laboratorio,⁹¹ è un potente indicatore di compromissione dello stato di salute e predittore della prognosi; la capacità all'esercizio fisico può diminuire nell'anno precedente il decesso.⁹² I test del cammino sono utili per valutare il grado di invalidità e il rischio di mortalità,⁹³ e sono usati per verificare l'efficacia della riabilitazione respiratoria. Possono essere utilizzati sia il test del cammino shuttle⁹⁴ che il test del cammino dei 6 minuti.^{95,96} Poiché la lunghezza della procedura incide in modo sostanziale sulla distanza percorsa, le equazioni di riferimento definite per un test di 30 metri non possono essere applicate per predire la distanza raggiunta con test più rapidi.⁹⁷ I test ergometrici di laboratorio eseguiti con bicicletta o treadmill sono in grado di identificare condizioni coesistenti oppure condizioni alternative, per esempio le patologie cardiache.

Monitorare l'attività fisica attraverso l'utilizzo di accelerometri o strumenti multisensore può essere più rilevante in termini prognostici rispetto alla valutazione della capacità all'esercizio fisico.⁹⁸

Indici misti. Numerose variabili, che comprendono il VEMS, la tolleranza all'esercizio fisico misurata mediante la distanza percorsa oppure il massimo consumo di ossigeno, la perdita di peso e la riduzione della pressione di ossigeno arteriosa, identificano i pazienti a maggior rischio di mortalità. È perciò stato proposto un approccio relativamente semplice per stratificare la gravità della malattia attraverso un indice che combina la maggior parte delle variabili sopra-riportate. L'indice BODE fornisce un punteggio che deriva da variabili miste (B=indice di massa corporea, O=livello di ostruzione, D=dispnea, E=tolleranza all'esercizio fisico) ed è un miglior predittore di sopravvivenza futura rispetto alle variabili prese singolarmente.^{99,100} Sono state suggerite anche alternative più semplici senza includere un test per l'esercizio fisico, ma tutti questi approcci necessitano di validazione per differenti livelli di gravità di malattia e in diversi contesti clinici per confermare il loro impiego nella pratica clinica corrente.^{101,102}

Diagnosi differenziali. In alcuni pazienti con asma cronico non è possibile una chiara distinzione dalla BPCO utilizzando le tecniche radiologiche e i test fisiologici attuali, e si assume che in questi pazienti l'asma e la BPCO coesistano. Il termine diagnostico Sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO (Asthma-COPD Overlap Syndrome – ACOS) o Sovrapposizione Asma-BPCO (Asthma-COPD Overlap – ACO) è stato coniato per riconoscere che esiste una sovrapposizione di disturbi comuni che causano ostruzione cronica al flusso aereo, piuttosto che una malattia

distinta. La maggior parte delle altre possibili diagnosi differenziali sono più facilmente distinguibili dalla BPCO (**Tabella 2.7**).

Altre considerazioni. È chiaro che alcuni pazienti *senza evidenza di ostruzione bronchiale* possono presentare alterazioni strutturali patologiche polmonari alle indagini radiologiche (enfisema, intrappolamento aereo, ispessimento delle pareti bronchiali) coerenti con quelle che si riscontrano nei pazienti con

BPCO. Tali pazienti possono riportare riacutizzazioni dei sintomi respiratori o anche richiedere un trattamento cronico con farmaci respiratori. Non è chiaro, al momento, se questi pazienti abbiano una bronchite acuta o cronica, una persistente forma di asma oppure presentano una manifestazione precoce di qualcosa che diventerà BPCO, come viene definita attualmente, e quindi saranno necessarie ulteriori indagini.

► DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA BPCO

Diagnosi	Caratteristiche distintive
BPCO	Esordio in età media Sintomi lentamente progressivi Storia di fumo di tabacco oppure esposizione ad altri tipi di fumo
Asma bronchiale	Esordio precoce (spesso nell'infanzia) Sintomatologia variabile a seconda dei giorni Frequenti sintomi notturni o nelle prime ore del mattino Spesso presenti allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma Coesistenza di obesità
Scopenso cardiaco congestizio	La radiografia del torace mostra ingrandimento dell'ombra cardiaca, edema polmonare Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una sindrome restrittiva e non ostruttiva
Bronchiectasie	Espettorato abbondante e purulento Comunemente associate ad infezioni batteriche La radiografia/TC del torace mostra dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali
Tubercolosi	Esordio in qualunque età La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare Esami microbiologici di conferma Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite obliterante	Esordio in età giovanile, in soggetti non fumatori Può essere presente una storia di artrite reumatoide o esposizione acuta a fumi Osservata dopo trapianto polmonare o di midollo osseo La TC del torace in <i>espirium</i> mostra aree ipodense
Panbronchiolite diffusa	Predominante negli Asiatici Molti pazienti sono maschi e non fumatori Quasi tutti i pazienti presentano sinusite cronica La radiografia del torace e la HRTC mostrano piccole opacità nodulari centrolobulari diffuse e iperinsufflazione

Questi fattori tendono a essere caratteristici delle varie patologie, ma non sono presenti in ogni caso. Per esempio, una persona che non ha mai fumato può sviluppare BPCO (specialmente nei Paesi in via di sviluppo, dove altri fattori di rischio sono più importanti dell'abitudine tabagica); l'asma può svilupparsi in pazienti adulti ed anche nei pazienti anziani.

TABELLA 2.7

Referenze

- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 264-72.
- Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(1): 29-35.
- Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122.
- Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32.
- Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40.
- Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9.
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
- Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1344-53.
- Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103(4): 601-6.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
- von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2010; 1(1): 1-5.
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5): 1151-6.
- Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Annals of nutrition & metabolism* 2013; 63(3): 239-47.
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9.
- Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 604-11.
- Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama* 1995; 273(4): 313-9.
- Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1): 254-8.
- Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68.
- van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Annals of family medicine* 2015; 13(1): 41-8.
- Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13.
- Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(7): 817-25.

25. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7): 727-35.
26. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(3): 306-14.
27. Schermer TR, Roberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 16059.
28. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(8): 701-8.
29. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC \geq 12% of control and \geq 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? *No. Chest* 2014; 146(3): 538-41.
30. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2016; 315(13): 1372-7.
31. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 633-8.
32. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182(7): 673-8.
33. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016; 21(7): 1227-34.
34. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2011; 4(4): 552-61.
35. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(3): 285-91.
36. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017; 49(6).
37. U.S. Preventive Services Task Force, Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315(13): 1372-7.
38. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; 70(9): 822-9.
39. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2015; 2(2): 103-21.
40. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 338-43.
41. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the << frequent exacerbator >> phenotype in COPD: a hypothesis-free approach. *Chest* 2017.
42. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): 720-30.
43. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(8): 599-609.
44. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
45. Han MK, Mullerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDgene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(1): 43-50.
46. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
47. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6.
48. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
49. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40.
50. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
51. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42(10): 773-8.
52. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321-7.
53. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
54. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; 149(2): 413-25.
55. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
56. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; 14: 61.
57. Miravittles M, Soriano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-8.
58. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42.
59. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 647-54.
60. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62(3): 198-9.
61. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
62. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
63. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
64. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696): 1171-8.
65. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
66. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
67. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5(8): 619-26.
68. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147(4): 999-1007.
69. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 443-50.
70. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11): 925-31.
71. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.
72. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents> (accessed 14 October 2018).
73. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728-35.
74. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 492-501.
75. Maitais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): e15-62.
76. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): 631-9.
77. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(7): 573-85.
78. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC cancer* 2012; 12: 498.
79. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.
80. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163.
81. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-27.
82. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
83. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
84. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11): 1172-8.
85. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
86. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
87. Amalakkanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care* 2016; 61(4): 423-7.
88. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; 95(5): 336-40.
89. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(3): 349-56.
90. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1): 28-33.
91. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 544-9.
92. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 382-6.

93. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(12): 1483-93.
94. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(3): 213-22.
95. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 535-40.
96. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 429-60.
97. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *Journal of physiotherapy* 2013; 59(3): 169-76.
98. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2): 331-42.
99. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; 16(1): 33.
100. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-12.
101. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1189-95.
102. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374(9691): 704-11.

CAPITOLO 3. EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

PUNTI CHIAVE

- *La cessazione del fumo è il punto fondamentale. La terapia farmacologica e la terapia sostitutiva a base di nicotina aumentano i tassi di astinenza a lungo termine. I divieti imposti dalla legge e la consulenza di professionisti sanitari migliorano il tasso di cessazione.*
- *L'efficacia e la sicurezza delle sigarette elettroniche come aiuto nella disassuefazione dal fumo, al momento, non sono certe.*
- *La terapia farmacologica può ridurre i sintomi della BPCO, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.*
- *Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato dalla gravità dei sintomi, dal rischio di riacutizzazioni, dagli effetti collaterali, dalle comorbidità, dalla disponibilità e dal costo del farmaco, dalla risposta del paziente, dalla preferenza e dalla capacità di usare i diversi dispositivi per il rilascio dei farmaci.*
- *La tecnica inalatoria va ricontrollata periodicamente.*
- *La vaccinazione anti-influenzale riduce l'incidenza di infezione delle basse vie respiratorie.*
- *La vaccinazione anti-pneumococcica riduce le infezioni delle basse vie respiratorie.*
- *La riabilitazione respiratoria migliora i sintomi, la qualità della vita e la partecipazione fisica ed emotiva alle attività quotidiane.*
- *In pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo, l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine migliora la sopravvivenza.*
- *L'ossigeno supplementare non migliora gli indicatori clinici in pazienti con BPCO stabile e con moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o sotto sforzo. Tuttavia, fattori individuali dei pazienti devono essere presi in considerazione quando si valuta la necessità di una eventuale supplementazione di ossigeno.*
- *La ventilazione meccanica non invasiva a lungo termine può ridurre la mortalità e prevenire le ri-ospedalizzazioni in pazienti con grave ipercapnia cronica e storia di ricoveri per insufficienza respiratoria acuta.*
- *In pazienti selezionati con enfisema di grado avanzato refrattario a una cura medica ottimale, gli interventi terapeutici chirurgici o broncoscopici possono essere di beneficio.*
- *Gli approcci terapeutici palliativi sono efficaci nel controllare i sintomi della BPCO avanzata.*

Questo capitolo riassume le evidenze sulla efficacia e sicurezza delle terapie di mantenimento e prevenzione della BPCO. Il modo in cui le evidenze sono state tradotte nella pratica clinica è riportato nel **Capitolo 4**.

CESSAZIONE DEL FUMO

La cessazione del fumo è l'intervento con la maggiore capacità di influenzare la storia naturale della BPCO. Se tempo e risorse efficaci vengono dedicati alla cessazione del fumo, si possono ottenere tassi di astinenza a lungo termine del 25%.¹ Nonostante gli approcci individuali alla cessazione del fumo, i divieti imposti dalla legge sono stati utili nell'incrementare il tasso di cessazione e nel ridurre i danni causati dall'esposizione secondaria al fumo.²

Terapie farmacologiche per smettere di fumare

Prodotti sostitutivi della nicotina. La terapia sostitutiva nicotinic (gomme da masticare, inalatori, spray nasali, cerotti transdermici, compresse sublinguali e pastiglie) aumenta in modo significativo i tassi di astinenza da fumo a lungo termine³⁻⁵ ed è più efficace del placebo. Le controindicazioni cliniche alla terapia sostitutiva nicotinic comprendono la coronaropatia instabile, un recente infarto del miocardio o un recente ictus cerebrale.^{6,7} Le controindicazioni alla terapia sostitutiva nicotinic dopo sindrome coronarica acuta restano non chiare e le evidenze suggeriscono che questo trattamento dovrebbe essere iniziato dopo più di 2 settimane successivamente ad un evento

cardiovascolare.⁸ La continua masticazione delle gomme alla nicotina produce saliva che viene deglutita, piuttosto che assorbita attraverso la mucosa buccale, con conseguente ridotto assorbimento con possibilità di avere nausea. Le bevande acide, in particolare caffè, succo di frutta e bevande leggere, possono interferire con l'assorbimento di nicotina.

Le sigarette elettroniche presentano un aumento di utilizzo come terapia sostitutiva nicotinic, sebbene la loro efficacia rimanga controversa in questo contesto.⁹⁻¹³ Il loro profilo completo di sicurezza non è stato ben definito, alcune Organizzazioni hanno suggerito cautela ed è necessaria un'ulteriore raccolta dati per sostenerla diffusamente.¹⁴ Recenti dati suggeriscono che l'inalazione da sigarette elettroniche alteri la risposta polmonare agli agenti infettivi nei fumatori.¹⁵

Farmaci. Vareniclina,¹⁶ bupropione,¹⁷ e nortriptilina¹⁸ hanno mostrato di aumentare i tassi di astinenza a lungo termine,¹⁸ ma andrebbero inseriti sempre come elementi di un programma di intervento di supporto per la disassuefazione dal fumo piuttosto che somministrati da soli. L'efficacia del farmaco anti-ipertensivo clonidina è limitata dagli effetti collaterali.¹⁸ Le raccomandazioni per trattare il consumo di tabacco e la dipendenza da fumo sono riassunte nel **Capitolo 4**.

Un programma di intervento a cinque passaggi (**Tabella 3.1**)^{3,5,19} offre una strategia utile per gli operatori sanitari interessati ad aiutare i propri pazienti a smettere di fumare.^{3,5,20} Poiché la dipendenza da fumo è una malattia cronica,^{3,5} i medici dovrebbero considerare che la ricaduta è normale e riflette la natura cronica della dipendenza e dell'assuefazione, e non è un fallimento da parte del medico o del paziente.

► BREVI STRATEGIE PER AIUTARE IL PAZIENTE INTENZIONATO A SMETTERE DI FUMARE

- **CHIEDERE** Identificare sistematicamente ogni fumatore a ogni visita. *Realizzare un sistema, per qualsiasi ambulatorio, che a OGNI paziente a OGNI visita sia indagata e documentata la condizione tabagica.*
- **CONSIGLIARE** Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere. *Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.*
- **VALUTARE** Determinare la volontà e le motivazioni di un paziente che desidera fare un tentativo di cessazione. *Chiedere a ogni fumatore se vuole fare un tentativo di cessazione in quel momento (per esempio entro i prossimi 30 giorni).*
- **ASSISTERE** Aiutare il paziente a smettere. *Aiutare il paziente con un intervento di cessazione; offrire consigli pratici; fornire supporto sociale intra-trattamento; aiutare il paziente ad ottenere supporto sociale extra-trattamento; raccomandare l'utilizzo di terapia farmacologica approvata, tranne particolari circostanze; fornire materiale di supporto.*
- **ORGANIZZARE** Programmare un contatto di follow-up. *Programmare un contatto di follow-up, sia personale che per telefono.*

TABELLA 3.1

La consulenza effettuata dai medici e da altri professionisti sanitari aumenta in modo significativo il tasso di cessazione rispetto alle strategie iniziate in modo individuale.²¹ Anche un breve momento di consulenza (3 minuti) per stimolare un fumatore a smettere migliora i tassi di cessazione del fumo.²¹ Esiste un significativo rapporto tra l'intensità della consulenza e il successo della cessazione.²² Modi per intensificare il trattamento comprendono l'aumento di durata della seduta di trattamento, il numero delle sedute e il numero di settimane in cui il trattamento viene effettuato. Tassi costanti di cessazione del 10.9% a 6 mesi si ottengono quando seminari medici e verifiche vengono abbinate a sedute di consulenza.²³ Modelli con incentivi finanziari per smettere di fumare si sono dimostrati efficaci per facilitare la cessazione del fumo. In generale, programmi con incentivi sono stati più efficaci rispetto al trattamento standard nell'aumentare i tassi di astinenza da fumo a 6 mesi.²⁴ La combinazione di terapia farmacologica e di supporto comportamentale aumenta i tassi di astinenza dal fumo.²⁵

VACCINAZIONI

Vaccino anti-influenzale

La vaccinazione anti-influenzale può ridurre il rischio di malattie gravi (come le infezioni delle vie respiratorie inferiori che richiedono ricovero ospedaliero)²⁶ e di morte in pazienti con BPCO.²⁷⁻³⁰ Solo pochi studi hanno valutato le riacutizzazioni e hanno mostrato riduzione significativa del numero complessivo di riacutizzazioni per soggetto vaccinato rispetto a soggetti che hanno ricevuto placebo.²⁷ Sono raccomandati vaccini che

contengono virus vivi o morti o inattivati,³¹ in quanto sono più efficaci nei pazienti anziani con BPCO.³²

Risultati da uno studio di popolazione suggeriscono che pazienti con BPCO, soprattutto anziani, hanno presentato un minor rischio di cardiopatia ischemica quando venivano sottoposti a vaccinazione anti-influenzale negli anni.³³ L'insorgenza di reazioni avverse è in genere minima e transitoria.

Vaccino anti-pneumococcico

I vaccini anti-pneumococcici, PCV13 e PPSV23, sono raccomandati in tutti i pazienti di almeno 65 anni (**Tabella 3.2**). Il PPSV23 viene anche raccomandato per pazienti con BPCO più giovani, con significative comorbidità tra cui le malattie croniche cardiache o polmonari.³⁴ Dati specifici sugli effetti di PPSV e PCV nei pazienti con BPCO sono limitati e contrastanti.³⁵ Una revisione sistematica sui vaccini iniettabili nei pazienti con BPCO ha identificato per l'inclusione 12 studi randomizzati e ha osservato che il vaccino anti-pneumococcico polivalente iniettabile fornisce una significativa protezione nei confronti della polmonite acquisita in comunità, sebbene nessuna evidenza indichi che la vaccinazione abbia ridotto il rischio di polmonite pneumococcica accertata, che rappresentava un evento relativamente raro. La vaccinazione ha ridotto il rischio di una riacutizzazione della BPCO e un'evidenza di moderata qualità suggerisce i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti con BPCO. L'evidenza era insufficiente per il confronto di differenti tipi di vaccino anti-pneumococcico.³⁶ Il PPSV23 ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in pazienti con BPCO con meno di 65 anni, con VEMS <40% del predetto, oppure comorbidità (soprattutto cardiache).³⁷ Il PCV13 ha mostrato almeno la stessa o maggiore immunogenicità del PPSV23 fino a due anni dopo la vaccinazione in pazienti con BPCO.³⁸ In un ampio studio clinico randomizzato, PCV13 ha dimostrato una efficacia significativa nel prevenire la polmonite acquisita in comunità per tipo di vaccino (45.6%) e la polmonite pneumococcica invasiva per tipo di vaccino (75%) in adulti sopra i 65 anni, con efficacia che si manteneva per almeno 4 anni.³⁹

► VACCINAZIONI NELLA BPCO STABILE

- La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di malattie gravi e la morte nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
- Il vaccino polisaccaridico 23-valente anti-pneumococcico (PPSV23) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in pazienti con BPCO con meno di 65 anni con VEMS <40% del predetto, e in quelli con comorbidità (**Evidenza B**).
- Nella popolazione generale adulta con almeno 65 anni, il vaccino coniugato 13-valente anti-pneumococcico (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre la batteriemia e la malattia pneumococcica invasiva grave (**Evidenza B**).

TABELLA 3.2

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE

Generalità sui farmaci

La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. Al momento non esiste alcuna evidenza conclusiva dagli studi clinici che qualunque dei farmaci disponibili per la BPCO sia in grado di modifica-

re il declino a lungo termine della funzionalità polmonare.⁴⁰⁻⁴⁴ La evidenza in studi *post-hoc* di tale effetto con i broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o i corticosteroidi inalatori^{45,46} richiede ulteriore conferma in studi clinici disegnati in modo specifico.

Le classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento della BPCO sono mostrate in **Tabella 3.3**. La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla disponibilità del farmaco, dal suo costo e dalla risposta clinica favorevole, equilibrata dagli effetti collaterali. Ogni regime terapeutico deve essere personalizzato, poiché la relazione tra la gravità dei sintomi, la gravità della limitazione al flusso aereo e la gravità delle riacutizzazioni può variare da un paziente all'altro.

Broncodilatatori

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il VEMS o modificano altri parametri spirometrici e agiscono variando il tono della muscolatura liscia bronchiale, ottenendo un miglioramento del flusso espiratorio riconducibile alla dilatazione delle vie aeree, piuttosto che a modificazioni del ritorno elastico polmonare. I broncodilatatori tendono a ridurre l'iperinsufflazione dinamica a riposo e durante lo sforzo,^{47,48} e migliorano la prestazione fisica. L'entità di questi cambiamenti, soprattutto nei pazienti con BPCO grave e molto grave, non è facilmente correlabile al miglioramento del VEMS misurato a riposo.^{49,50}

Le curve dose-risposta del broncodilatatore (variazione del VEMS) sono relativamente piatte per tutte le classi di broncodilatatori.⁵¹⁻⁵⁷ Aumentare la dose di un ordine di grandezza di un β_2 -agonista o di un anticolinergico, soprattutto quando somministrati per nebulizzazione, sembra fornire un beneficio soggettivo negli episodi acuti,⁵⁸ ma non sempre è utile nella malattia stabile.⁵⁹ Spesso, i farmaci broncodilatatori nella BPCO si somministrano regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi. La tossicità è dose-dipendente (**Tabella 3.3**). L'uso regolare di broncodilatatori a breve durata d'azione non è in genere raccomandato.

β_2 -agonisti. L'azione principale dei β_2 -agonisti è il rilasciamento della muscolatura liscia delle vie aeree mediante la stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici, che aumenta l'AMP ciclico e determina un antagonismo funzionale alla broncostrizione. Esistono β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA) e a lunga durata d'azione (LABA). L'effetto dei SABA solitamente si esaurisce in 4-6 ore.^{53,54} L'utilizzo regolare e al bisogno dei SABA migliora il VEMS ed i sintomi.⁶⁰ Per dose singola, come uso al bisogno nella BPCO, non sembra esserci vantaggio del levalbuterolo rispetto ai broncodilatatori convenzionali.⁶¹ I LABA possiedono una durata d'azione di 12 ore o più, e non precludono vantaggio ulteriore dalla terapia con i SABA al bisogno.⁶²

Il formoterolo e il salmeterolo sono LABA somministrati due volte al giorno che migliorano significativamente il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, lo stato di salute, il tasso di riacutizzazioni e il numero di ricoveri ospedalieri,⁶³ ma non hanno alcun effetto sulla mortalità e sul declino della funzione polmonare. L'indacaterolo è un LABA che si somministra una volta al giorno che migliora la dispnea,^{64,65} lo stato di salute⁶⁵ e il tasso di riacutizzazioni.⁶⁵ Alcuni pazienti possono presentare tosse dopo l'inalazione di indacaterolo. Olodaterolo e vilanterolo sono altri LABA somministrati una volta al giorno che migliorano la funzione polmonare ed i sintomi.^{66,67}

Effetti collaterali. La stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici può dare tachicardia sinusale a riposo e può indurre, in pazienti suscettibili, alterazioni del ritmo cardiaco. Un tremore corporeo

eccessivo risulta fastidioso in alcuni pazienti più anziani trattati con alte dosi di β_2 -agonisti, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. Sebbene possa insorgere ipopotassiemia, soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici,⁶⁸ e possa aumentare il consumo di ossigeno in condizioni di riposo in pazienti con scompenso cardiaco cronico,⁶⁹ questi effetti metabolici si riducono nel tempo (mostrando quindi tachifilassi). Lievi riduzioni della PaO_2 possono comparire dopo somministrazione sia di SABA che di LABA,⁷⁰ ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio. Nonostante precedenti timori legati all'uso dei β_2 -agonisti nel trattamento dell'asma, non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso dei β_2 -agonisti e il declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO.^{63,71,72}

Anticolinergici

I farmaci anticolinergici bloccano l'effetto broncostrittore dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi sul muscolo liscio delle vie aeree.⁷³ Gli anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA), chiamati ipratropio e oxitropio, bloccano anche i recettori neuronali inibitori M2, che possono causare broncostrizione indotta dal nervo vago.⁷⁴ Gli anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA), come il tiotropio, l'acilidinio, il glicopirronio bromuro e l'umeclidinio, hanno un legame prolungato con i recettori M3, con più rapida dissociazione dai recettori colinergici M2, con più lunga durata dell'effetto di broncodilatazione.⁷³

Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati ha concluso che l'ipratropio, un anticolinergico a breve durata d'azione, da solo porta minimi benefici rispetto a un β_2 -agonista a breve durata d'azione in termini di funzione polmonare, stato di salute e necessità di corticosteroidi orali.⁷⁵ Tra i LAMA, alcuni vengono somministrati una volta al giorno (tiotropio e umeclidinio), altri due volte al giorno (acilidinio), ed altri sono stati approvati all'utilizzo in monosomministrazione giornaliera in alcuni Paesi e in doppia somministrazione giornaliera in altri Paesi (glicopirronio).^{73,76}

Il trattamento con i LAMA (tiotropio) migliora i sintomi e lo stato di salute,^{73,77} aumenta l'efficacia della riabilitazione respiratoria,^{78,79} riduce le riacutizzazioni e i relativi ricoveri ospedalieri.⁷⁷ Studi clinici hanno dimostrato un maggiore effetto sul tasso di riacutizzazioni con il trattamento con i LAMA (tiotropio) rispetto al trattamento con i LABA.^{80,81} In uno studio clinico a lungo termine su 5993 pazienti con BPCO, il tiotropio aggiunto ad altre terapie standard non aveva alcun effetto sul grado di declino della funzione polmonare.⁴⁴ Tuttavia, uno studio condotto in pazienti con BPCO in stadio iniziale definito da scarsa sintomatologia e ostruzione al flusso aereo da lieve a moderata trattati con tiotropio ha dimostrato un incremento del VEMS, una riduzione delle riacutizzazioni moderate ma non di quelle severe e una attenuazione del declino del VEMS post-broncodilatatore, ma non di quello pre-broncodilatatore.⁸²

Effetti collaterali. I farmaci anticolinergici vengono poco assorbiti, il che limita gli effetti sistemici problematici osservati con l'atropina.^{73,83} L'impiego diffuso di questa classe di farmaci inalatori, a dosaggi diversi e in contesti clinici differenti, ha dimostrato che sono molto sicuri. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci.^{74,84} Nonostante siano stati riportati

► FARMACI COMUNEMENTE UTILIZZATI PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DI BPCO*

Nome del Farmaco Generico	TIPO DI SOMMINISTRAZIONE					Durata d'Azione (ore)
	Tipo di Inalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione		
β₂-AGONISTI						
A BREVE DURATA D'AZIONE (SABA)						
Fenoterolo	MDI	✓	compressa, sciroppo			4-6
Levalbuterolo	MDI	✓				6-8
Salbutamolo (albuterolo)	MDI & DPI	✓	compressa, capsula a rilascio prolungato, sciroppo	✓		4-6, 12 (rilascio prolungato)
Terbutalina	DPI		compressa	✓		4-6
A LUNGA DURATA D'AZIONE (LABA)						
Arformoterolo		✓				12
Formoterolo	DPI	✓				12
Indacaterolo	DPI					24
Olodaterolo	SMI					24
Salmeterolo	MDI & DPI					12
ANTICOLINERGICI						
A BREVE DURATA D'AZIONE (SAMA)						
Ipratropio bromuro	MDI	✓				6-8
Oxitropio bromuro	MDI					7-9
A LUNGA DURATA D'AZIONE (LAMA)						
Acclidinio bromuro	DPI, MDI					12
Glicopirronio bromuro	DPI		soluzione	✓		12-24
Tiotropio	DPI, SMI					24
Umeclidinio	DPI					24
COMBINAZIONE DI β₂-AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (SABA/SAMA)						
Fenoterolo/Ipratropio	SMI	✓				6-8
Salbutamolo/Ipratropio	SMI, MDI	✓				6-8
COMBINAZIONE DI β₂-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (LABA/LAMA)						
Formoterolo/Aclidinio	DPI					12
Formoterolo/Glicopirronio	MDI					12
Indacaterolo/Glicopirronio	DPI					12-24
Vilanterolo/Umeclidinio	DPI					24
Olodaterolo/Tiotropio	SMI					24
METILXANTINE						
Aminofillina			soluzione	✓		Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			compressa	✓		Variabile, fino a 24 ore
COMBINAZIONE DI β₂-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E CORTICOSTEROIDI IN UN UNICO INALATORE (LABA/ICS)						
Formoterolo/Beclometasone	MDI					
Formoterolo/Budesonide	MDI, DPI					
Formoterolo/Mometasone	MDI					
Salmeterolo/Fluticasone	MDI, DPI					
Vilanterolo/Fluticasone furoato	DPI					
TRIPLICE COMBINAZIONE IN UN UNICO INALATORE (ICS/LAMA/LABA)						
Fluticasone/Umeclidinio/Vilanterolo	DPI					
Beclometasone/Glicopirronio/Formoterolo	MDI					
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-4						
Roflumilast			compressa			
MUCOLITICI						
Erdosteina			compressa			

*Non tutte le formulazioni sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi potrebbero essere presenti altre formulazioni e dosaggi.

MDI= inalatore predosato;

DPI=inalatore a polvere secca;

SMI= inalatore "soft mist".

TABELLA 3.3

occasionalmente disturbi prostatici, non esistono dati a prova di un reale rapporto causale.⁸⁵ Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. In pazienti con BPCO trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un inaspettato, lieve incremento di eventi cardiovascolari.^{86,87} In un studio clinico ampio a lungo termine su pazienti con BPCO, il tiotropio aggiunto ad altre terapie standard non ha avuto effetto sul rischio cardiovascolare.⁴⁴ Sebbene ci fossero alcuni dubbi iniziali sulla sicurezza del tiotropio rilasciato con il dispositivo Respimat[®],⁸⁸ i risultati di un ampio studio clinico non hanno evidenziato alcuna differenza sulla mortalità o sul tasso di riacutizzazioni quando veniva effettuato un confronto tra il tiotropio rilasciato come polvere secca e il dispositivo Respimat[®].⁸⁹ Esistono meno dati disponibili sulla sicurezza degli altri LAMA, ma gli effetti collaterali degli anticolinergici di questa classe sembrano essere minimi e generalmente simili. Le soluzioni nebulizzate veicolate con mascherina oro-nasale hanno accelerato il glaucoma acuto, probabilmente per un effetto diretto della soluzione sull'occhio.⁹⁰⁻⁹²

Metilxantine

Gli effetti precisi dei derivati xantini sono ancora controversi. Possono agire come inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, ma possiedono anche una serie di effetti non broncodilatatori, il cui significato è ancora oggetto di discussione.⁹³⁻⁹⁵ Nella BPCO sono carenti i dati sulla durata d'azione delle xantine nelle preparazioni convenzionali e in quelle a lento rilascio.

La teofillina, la metilxantina più frequentemente usata, è metabolizzata dalle ossidasi a funzione mista del citocromo P450. L'eliminazione del farmaco diminuisce con l'età. Molte altre variabili fisiologiche e molti farmaci modificano il metabolismo della teofillina. In pazienti trattati con metilxantina sono stati osservati aumenti di funzionalità dei muscoli inspiratori,⁹³ ma non è chiaro se questi riflettano una riduzione dell'intrappolamento aereo o siano un effetto primitivo sulla muscolatura scheletrica. Tutti gli studi che hanno mostrato l'efficacia della teofillina nella BPCO sono stati eseguiti con preparazioni a lento rilascio.

Esiste evidenza di un modesto effetto broncodilatatore rispetto al placebo nella BPCO stabile.⁹⁶ L'aggiunta della teofillina al salmeterolo determina miglioramento del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo.^{97,98} Esiste evidenza limitata e contrastante sull'effetto di bassi dosaggi di teofillina sul tasso di riacutizzazioni.^{99,100}

Effetti collaterali. La tossicità è dose-dipendente, e questo costituisce un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche.^{94,96}

Le metilxantine sono inibitori non specifici di tutte le sottoclassi di enzimi fosfodiesterasici, e questo spiega l'ampia varietà degli effetti tossici. I problemi includono lo sviluppo di cardiopalmo indotto da aritmie atriali e ventricolari (potenzialmente fatali) ed attacchi epilettici tipo grande male (che possono comparire a prescindere da una precedente storia di epilessia). Altri effetti collaterali comprendono cefalea, insonnia, nausea ed epigastralgia, che possono insorgere entro l'intervallo terapeutico della teofillina sierica. Questi farmaci hanno anche significative interazioni con farmaci comunemente utilizzati, come ad esem-

pio la digitale e la warfarina (Coumadin[®]) tra gli altri. A differenza delle altre classi di broncodilatatori, i derivati delle xantine possono predisporre i soggetti a rischio di sovradosaggio (intenzionale o accidentale).

Terapia di combinazione con broncodilatatori

Combinare broncodilatatori con diversi meccanismi e durata d'azione può aumentare l'effetto di broncodilatazione, con riduzione degli effetti collaterali rispetto all'aumento del dosaggio di un singolo broncodilatatore.¹⁰¹ Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori, rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente, nel migliorare VEMS e sintomi.¹⁰² Il trattamento con formoterolo e tiotropio contenuti in *dispositivi inalatori separati* ha un impatto maggiore sul VEMS rispetto al farmaco singolo.¹⁰³ Esistono numerose combinazioni di un LABA e un LAMA disponibili in *unico dispositivo inalatorio* (**Tabella 3.3**). Queste combinazioni migliorano la funzionalità respiratoria rispetto al placebo,¹⁰¹ e questo miglioramento è significativamente maggiore rispetto agli effetti della monoterapia con broncodilatatore a lunga durata d'azione, sebbene l'entità del miglioramento sia minore rispetto all'effetto additivo completo predetto dalle risposte del singolo componente.¹⁰⁴ In studi in cui gli effetti clinici riportati dal paziente (PRO) erano l'endpoint primario, oppure in analisi di gruppo, i broncodilatatori in combinazione hanno presentato un maggiore effetto sui tali indicatori clinici rispetto alle monoterapie.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ In uno studio clinico, la combinazione terapeutica LABA/LAMA ha il più grande incremento nella qualità di vita comparata al placebo o ai singoli componenti dei broncodilatatori in pazienti con maggior numero di sintomi iniziale.¹⁰⁹ Questi studi clinici trattano dati come media di gruppo, ma le risposte sui sintomi con le combinazioni LABA/LAMA sono meglio valutate nel singolo paziente. Un regime di trattamento con una combinazione LABA/LAMA a dosaggio minore due volte al giorno ha mostrato di migliorare i sintomi e lo stato di salute nei pazienti con BPCO¹¹⁰ (**Tabella 3.4**).

Questi risultati sono stati ottenuti in pazienti di differenti gruppi etnici (asiatici ed europei).¹¹¹

La maggior parte degli studi con le combinazioni LABA/LAMA è stata condotta in pazienti con un basso tasso di riacutizzazioni. Uno studio in pazienti con storia di riacutizzazioni ha indicato che una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per prevenire le riacutizzazioni.¹¹² Un altro ampio studio ha osservato che la combinazione di un LABA con un LAMA determinava una riduzione del tasso di riacutizzazioni inferiore a quella attesa rispetto alla monoterapia con LAMA.¹¹³ Un altro studio in pazienti con storia di riacutizzazioni ha confermato che una combinazione LABA/LAMA riduce le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto a una combinazione ICS/LABA.¹¹⁴

Tuttavia, un altro studio in una popolazione con un alto rischio di riacutizzazioni (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nel corso dell'anno precedente) ha riportato che una combinazione ICS/LABA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto a una combinazione LABA/LAMA in presenza di una conta di eosinofili nel sangue più elevata (vedi **Capitolo 2**).¹¹⁵

► I BRONCODILATATORI NELLA BPCO STABILE

- I broncodilatatori inalatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO e sono prescritti come trattamento regolare per prevenire e ridurre i sintomi (**Evidenza A**).
- L'uso regolare e al bisogno di SABA o SAMA migliora VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori rispetto ai singoli farmaci nel migliorare VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- I LABA e i LAMA migliorano significativamente la funzione respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e riducono il tasso di riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- I LAMA presentano un maggiore effetto nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ai LABA (**Evidenza A**) e riducono i ricoveri ospedalieri (**Evidenza B**).
- Il trattamento di combinazione con un LABA e un LAMA aumenta il VEMS e riduce i sintomi rispetto alla monoterapia (**Evidenza A**).
- Il trattamento di combinazione con un LABA/LAMA riduce le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia (**Evidenza B**).
- Il tiotropio migliora l'efficacia della riabilitazione respiratoria aumentando la performance fisica (**Evidenza B**).
- La teofillina esercita un modesto effetto broncodilatatore nella BPCO stabile (**Evidenza A**) che si associa ad un modesto beneficio sintomatologico (**Evidenza B**).

TABELLA 3.4

Farmaci antiinfiammatori

Le riacutizzazioni (in termini di tasso di riacutizzazioni, pazienti con almeno una riacutizzazione, intervallo di tempo alla prima riacutizzazione) rappresentano al momento l'endpoint primario più rilevante dal punto di vista clinico utilizzato per verificare l'efficacia dei farmaci con effetti antiinfiammatori (**Tabella 3.5**).

Corticosteroidi inalatori (ICS)

Considerazioni generali preliminari. L'evidenza *in vitro* suggerisce che l'infiammazione associata alla BPCO presenta limitata risposta ai corticosteroidi. Inoltre, alcuni farmaci, compresi i β_2 -agonisti, la teofillina o i macrolidi, possono parzialmente facilitare la risposta ai corticosteroidi nella BPCO.^{116,117} La rilevanza clinica di questo effetto non è però stata ancora completamente chiarita.

I dati *in vivo* suggeriscono che le relazioni dose-risposta e la sicurezza a lungo termine (>3 anni) dei corticosteroidi inalatori (ICS) nei pazienti con BPCO non sono chiare e richiedono ulteriori indagini.¹⁰⁹ Poiché gli effetti degli ICS nella BPCO possono essere modulati dal concomitante uso dei broncodilatatori a lunga durata d'azione, queste due opzioni terapeutiche vengono discusse separatamente.

Efficacia degli ICS da soli. Molti studi hanno dimostrato che il regolare trattamento con ICS da soli non modifica il declino a lungo termine del VEMS, né la mortalità in pazienti con BPCO.¹¹⁸

Studi e meta-analisi che hanno valutato l'effetto del trattamento regolare con ICS da soli sulla mortalità in pazienti con BPCO non hanno fornito evidenze conclusive sul beneficio.¹¹⁸ Nello studio TORCH è stata osservata una tendenza a maggiore mortalità in pazienti trattati con fluticasone propionato da solo rispetto a chi riceveva placebo oppure la combinazione salmeterolo/fluticasone propionato.¹¹⁹ Tuttavia non è stato osservato incremento di mortalità in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato nello studio "Survival in COPD with Heightened Cardiovascular Risk" (SUMMIT).¹²⁰ Tuttavia, nella BPCO di grado moderato fluticasone furoato, da solo o in combinazione con vilanterolo, è risultato associato a un rallentamento del declino

► TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA NELLA BPCO STABILE

Corticosteroidi inalatori

- La combinazione di un ICS con un LABA è più efficace dei singoli componenti nel migliorare la funzione respiratoria e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con storia di riacutizzazioni e con BPCO di grado da moderato a molto grave (**Evidenza A**).
- Il trattamento regolare con ICS aumenta il rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti con malattia grave (**Evidenza A**).
- La triplice terapia inalatoria con ICS/LABA/LAMA migliora la funzione respiratoria, i sintomi e lo stato di salute e riduce le riacutizzazioni rispetto alle combinazioni ICS/LABA, LABA/LAMA o alla monoterapia con LAMA (**Evidenza A**).

Corticosteroidi orali

- L'uso a lungo termine di corticosteroidi orali presenta numerosi effetti collaterali (**Evidenza A**) senza evidenza di beneficio (**Evidenza C**).

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

- In pazienti con bronchite cronica, BPCO con grado da grave a molto grave e storia di riacutizzazioni:
 - Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni moderate e gravi (**Evidenza A**).
 - Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni in pazienti che assumono una combinazione ICS/LABA a dosaggio fisso (**Evidenza A**).

Antibiotici

- La terapia con azitromicina ed eritromicina a lungo termine riduce le riacutizzazioni in un anno (**Evidenza A**).
- Il trattamento con azitromicina è associato ad un aumento dell'incidenza di resistenza batterica (**Evidenza A**) e a deficit uditivi (**Evidenza B**).

Mucoregolatori e antiossidanti

- Il trattamento regolare con mucolitici quali erdoiteina, carbocisteina e NAC (N-acetilcisteina) riduce il rischio di riacutizzazioni in popolazioni selezionate di pazienti (**Evidenza B**).

Altri farmaci antiinfiammatori

- La simvastatina non previene le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO ad aumentato rischio di riacutizzazione e senza indicazione alla terapia con statine (**Evidenza A**). Tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che le statine possono avere effetti positivi su alcuni indicatori clinici in pazienti con BPCO che assumono tali farmaci per indicazione da malattia cardiovascolare e metabolica (**Evidenza C**).
- Gli anti-leucotrienici non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO.

TABELLA 3.5

del VEMS rispetto al placebo o a vilanterolo da solo con una media di 9 ml/anno.¹²¹

Terapia combinata con corticosteroidi inalatori/broncodilatatori. La combinazione di un ICS con un LABA è più efficace rispetto ai singoli componenti nel migliorare la funzione polmonare e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave e storia di riacutizzazioni.^{122,123} Studi clinici potenziati sulla mortalità da tutte le cause come obiettivo primario non sono riusciti a dimostrare un effetto statisticamente significativo della terapia di combinazione sulla sopravvivenza.^{119,120} Molti studi che hanno osservato un effetto favorevole della combinazione a dose fissa ICS/LABA rispetto al LABA da solo sul tasso di riacutizzazioni hanno reclutato pazienti con una storia di almeno una riacutizzazione nell'anno precedente.¹²² Uno studio clinico randomizzato pratico, condotto nell'ambito della Medicina di base nel Regno Unito, ha confrontato una combinazione ICS/LABA con la terapia standard. I risultati hanno dimostrato una riduzione dell'8.4% nelle riacutizzazioni mode-

rate-gravi (obiettivo primario) ed un miglioramento significativo del CAT[™], senza alcuna differenza nella frequenza delle visite dal medico e nel tasso di polmoniti. Tuttavia, basare le raccomandazioni su questi risultati è difficile, a causa dell'eterogeneità dei trattamenti riportati nel gruppo con la terapia standard, della più alta frequenza di variazioni terapeutiche nel gruppo che riceveva la combinazione ICS/LABA di interesse, e delle peculiari caratteristiche di pratica clinica dell'area del Regno Unito dove lo studio è stato condotto.¹²⁴

Conta degli eosinofili nel sangue. Numerosi recenti studi hanno dimostrato che la conta degli eosinofili nel sangue può essere impiegata per predire l'entità dell'effetto degli ICS (in aggiunta alla terapia di mantenimento regolare con broncodilatatori) nella prevenzione delle future riacutizzazioni.^{115,125-129} Esiste una relazione continua tra la conta degli eosinofili nel sangue e gli effetti degli ICS; nei pazienti con una bassa conta di eosinofili ematici si osservano effetti modesti o nessun effetto, con un aumento incrementale degli effetti all'aumentare della conta degli eosinofili. La modellizzazione dei dati indica che i regimi contenenti ICS hanno scarsi effetti o nessun effetto in presenza di una conta degli eosinofili nel sangue <100 cellule/μl;¹²⁵ questa soglia può essere pertanto utilizzata per identificare i pazienti con una bassa probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS. La soglia di una conta di eosinofili nel sangue >300 cellule/μl identifica il limite superiore della relazione continua tra eosinofili e ICS, e può essere utilizzata per identificare i pazienti con la maggiore probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS. Pertanto, la conta degli eosinofili nel sangue può aiutare i medici a stimare le probabilità di una risposta preventiva positiva all'aggiunta degli ICS al trattamento regolare con broncodilatatori e può quindi essere utilizzata come un biomarcatore in combinazione con la valutazione clinica quando si prendono decisioni riguardo l'uso degli ICS.

Le fonti delle evidenze includono: 1) Analisi *post-hoc* che hanno confrontato ICS/LABA con LABA,^{125,126,128} 2) Analisi prespecificate che hanno confrontato la triplice terapia inalatoria con LAMA/LABA o con LAMA,^{115,127,129} e 3) Altre analisi che hanno confrontato ICS/LABA con LABA/LAMA¹³⁰ oppure hanno studiato l'interruzione del trattamento con ICS.¹³¹⁻¹³³

L'effetto del trattamento con regimi contenenti ICS (ICS/LAMA/LABA e ICS/LABA verso LABA/LAMA) è maggiore nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione (≥2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nell'ultimo anno).^{114,115,127} Pertanto, l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue per predire gli effetti di ICS deve sempre essere combinato con la valutazione clinica del rischio di riacutizzazione (come indicato dalla storia pregressa di riacutizzazioni). Altri fattori (stato di fumatore, etnia, area geografica) potrebbero influenzare la relazione tra l'effetto degli ICS e la conta degli eosinofili nel sangue, ma devono essere ulteriormente approfonditi. Il meccanismo di questo aumento degli effetti degli ICS nei pazienti affetti da BPCO con aumentata conta di eosinofili ematici non è stato ancora chiarito.

La ripetibilità della conta degli eosinofili nel sangue in una grande popolazione afferente ai servizi di cure primarie appare ragionevole,¹³⁴ sebbene si osservi una maggiore variabilità alle soglie più elevate.¹³⁵ Una migliore riproducibilità si osserva alle soglie più basse (es. 100 cellule/μl).¹³⁶

Gli studi di coorte hanno prodotto risultati diversi riguardo alla capacità degli eosinofili nel sangue di predire le future riacutizzazioni, in quanto hanno riportato l'assenza di relazione¹³⁷ o la

presenza di una relazione positiva.^{138,139} Le differenze tra gli studi sono probabilmente da correlare a diverse pregresse storie di riacutizzazioni e all'uso di ICS. Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'impiego degli eosinofili nel sangue per predire il rischio di future riacutizzazioni su base individuale nei pazienti con BPCO.

Effetti collaterali. Esiste una solida evidenza da studi clinici randomizzati che l'impiego di ICS è associato a maggiore incidenza di candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite.¹¹⁸ Questo eccessivo rischio è stato confermato in studi su ICS che utilizzavano fluticasone fuoroato anche se a bassi dosaggi.¹⁴⁰ I pazienti a più alto rischio di polmonite comprendevano i fumatori correnti, quelli di età ≥55 anni, quelli che avevano una storia di precedenti riacutizzazioni o polmoniti, quelli con indice di massa corporea (BMI) <25 kg/m², uno scarso grado MRC della dispnea e/o grave limitazione al flusso aereo.^{141,142} Indipendentemente dall'uso di ICS, c'è evidenza che la conta degli eosinofili aumenti meno del 2% il rischio di sviluppare polmoniti.¹⁴³ In studi su pazienti con BPCO moderata, gli ICS da soli o in combinazione con un LABA non aumentavano il rischio di polmonite.^{120,142}

Riscontri da studi clinici randomizzati hanno raccolto diversi risultati sul rischio di riduzione della densità ossea e di fratture con il trattamento con ICS, il che può essere dovuto a differenze nel disegno degli studi e/o a differenze tra i composti ICS.^{42,140,144-146}

Risultati di studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con ICS potrebbe essere anche associato ad aumentato rischio di diabete/scarso controllo del diabete,¹⁴⁷ cataratta,¹⁴⁸ e infezione da micobatteri,¹⁴⁹ compreso quello tubercolare.^{150,151} In assenza di dati da studi clinici randomizzati su questi aspetti, non è possibile tracciare solide conclusioni.¹⁵² Un aumentato rischio di tubercolosi è stato riscontrato sia in studi osservazionali che in meta-analisi su studi clinici randomizzati.^{124, 125}

Deprivazione di ICS. Risultati da studi di rimozione degli ICS dalla terapia forniscono risultati ambigui sulle conseguenze dovute alla deprivazione in termini di funzione polmonare, sintomi e riacutizzazioni.¹⁵³⁻¹⁵⁷ Alcuni studi, ma non tutti, hanno mostrato un aumento delle riacutizzazioni e/o dei sintomi che fa seguito alla sospensione degli ICS. È stata trovata evidenza di un modesto decremento del VEMS (circa 40 ml) con la loro sospensione,¹⁵⁷ che potrebbe essere associato a un livello degli eosinofili circolanti aumentato in condizioni di base.¹³¹ Un recente studio che ha esaminato la sospensione degli ICS nel contesto di una duplice terapia con broncodilatatori ha dimostrato che sia la riduzione del VEMS sia l'aumento della frequenza di riacutizzazioni, associati alla sospensione della terapia con ICS, erano maggiori nei pazienti con una conta di eosinofili nel sangue ≥300 cellule/μl al basale.¹³³ Differenze tra gli studi possono essere legate a differenze nella metodologia, tra cui l'impiego di fondo di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione che possono minimizzare qualsiasi effetto della sospensione degli ICS.

Tripla terapia inalatoria

L'aumento del trattamento inalatorio verso una triplice terapia con un LABA più un LAMA più un ICS si può verificare con modalità differenti.¹⁵⁸ Questo approccio può portare a miglioramento della funzione respiratoria e degli indicatori clinici riportati dai pazienti e prevenire le riacutizzazioni.¹⁵⁹⁻¹⁶² Aggiungere un LAMA a una terapia con LABA/ICS in atto migliora la funzione polmonare e gli indicatori clinici riportati dai pazienti, in

particolare il rischio di riacutizzazioni.^{160,163-166} Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli, riporta che il trattamento con triplice terapia inalatoria in un singolo inalatore ha maggiori benefici clinici se paragonata alla terapia con tiotropio in pazienti con BPCO sintomatica, VEMS<50% e una storia di riacutizzazioni,¹²⁹ ma un altro studio clinico randomizzato in doppio cieco ha riportato benefici con l'impiego della triplice terapia in un singolo inalatore rispetto alla terapia di combinazione LABA/LAMA.¹¹⁵⁻¹²⁷

Corticosteroidi orali

I corticosteroidi orali hanno numerosi effetti collaterali, compresa la miopatia da steroidi,¹⁶⁷ che contribuisce alla debolezza muscolare, alla riduzione della funzionalità e all'insufficienza respiratoria nei soggetti con BPCO molto grave. I corticosteroidi sistemici nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti ricoverati, o durante le visite d'urgenza, hanno dimostrato di ridurre l'insuccesso terapeutico, il tasso di recidive e di migliorare la funzione respiratoria e la dispnea.¹⁶⁸

Diversamente, studi prospettici sugli effetti a lungo termine dei corticosteroidi orali nella BPCO stabile sono limitati.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰ Pertanto, mentre i corticosteroidi orali svolgono un ruolo nel trattamento acuto delle riacutizzazioni, non possiedono un ruolo nel trattamento cronico quotidiano della BPCO a causa della mancanza di beneficio a fronte di un alto tasso di complicazioni sistemiche.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

Efficacia. L'attività principale degli inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4) è quella di ridurre l'infiammazione attraverso l'inibizione intracellulare della degradazione dell'AMP ciclico.¹⁷¹ Il roflumilast è un farmaco somministrato per via orale una volta al giorno, senza attività diretta di broncodilatazione, che riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave e molto grave e storia di riacutizzazioni.¹⁷² Gli effetti sulla funzionalità polmonare si apprezzano anche quando il roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione,¹⁷³ e in pazienti non controllati dalla combinazione LABA/ICS a dosaggio fisso.¹⁷⁴ L'effetto benefico del roflumilast è stato riportato essere maggiore in pazienti con precedente storia di ospedalizzazione per una riacutizzazione.^{175,176} Non sono disponibili studi di confronto su roflumilast associato a un corticosteroide inalatorio.

Effetti collaterali. Gli inibitori della PDE4 hanno più effetti collaterali rispetto agli altri farmaci utilizzati per via inalatoria nella BPCO.¹⁷⁷ I più frequenti effetti collaterali sono diarrea, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, dolori addominali, disturbi del sonno e cefalea.

Gli effetti collaterali hanno provocato un maggior ritiro dei pazienti inseriti negli studi clinici e sembrano verificarsi precocemente durante il trattamento, ma sono reversibili e si riducono nel tempo, proseguendo il trattamento. In studi controllati è stato osservato un inaspettato calo del peso pari a una media di 2 kg, per cui, se da una parte viene consigliato un controllo del peso durante il trattamento, dall'altra dovrebbe essere evitata la terapia con roflumilast nei pazienti sottopeso. Il roflumilast andrebbe anche utilizzato con cautela nei pazienti con malattia depressiva.

Antibiotici

In studi precedenti di prevenzione, l'uso *continuo* di antibiotici non aveva mostrato alcun effetto sulla frequenza delle riacutiz-

zazioni nella BPCO,^{178,179} e uno studio che ha esaminato l'efficacia della chemioprolifassi somministrata nei mesi invernali per un periodo di 5 anni ha concluso che non esiste alcun beneficio.¹⁸⁰ Studi più recenti hanno invece mostrato che l'uso regolare di alcuni antibiotici può ridurre il tasso di riacutizzazioni.^{181,182}

L'azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) oppure l'eritromicina (500 mg due volte al giorno), somministrate per un anno in pazienti inclini alle riacutizzazioni, hanno ridotto il rischio di riacutizzazione rispetto alla terapia standard.¹⁸³⁻¹⁸⁵

L'impiego di azitromicina è risultato associato a maggior incidenza di resistenza batterica, prolungamento dell'intervallo QTc e deficit uditivi.¹⁸⁵ Un'analisi *post-hoc* suggerisce benefici minori nei fumatori.¹⁷⁶ Non esistono dati che dimostrino l'efficacia e la sicurezza della terapia in cronico con azitromicina per oltre un anno per prevenire le riacutizzazioni di BPCO.

La *terapia alternata* con moxifloxacina (400 mg/die per 5 giorni ogni 8 settimane) in pazienti con bronchite cronica e frequenti riacutizzazioni, nel complesso, non ha mostrato alcun beneficio sul tasso di riacutizzazioni.¹⁸⁶

Agenti mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina)

In pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia regolare con mucolitici come l'erdosteina, la carbocisteina e la N-acetilcisteina può ridurre le riacutizzazioni e migliorare lievemente lo stato di salute.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

A causa della eterogeneità delle popolazioni studiate, del dosaggio di trattamento e delle terapie concomitanti, i dati disponibili al momento non permettono di identificare precisamente la popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con agenti antiossidanti nella BPCO.¹⁸⁸

Altri farmaci ad azione antiinfiammatoria

Due studi clinici randomizzati condotti prima del 2005, che hanno indagato l'utilizzo di immunoregolatori in pazienti con BPCO, hanno riportato una riduzione della gravità e della frequenza delle riacutizzazioni.^{190,191} Studi ulteriori sono necessari per valutare gli effetti a lungo termine di questo trattamento in pazienti trattati al momento con la terapia di mantenimento raccomandata per la BPCO.

Il nedocromile e gli antileucotrieni non sono stati sufficientemente testati nei pazienti con BPCO e le evidenze disponibili non supportano il loro impiego.^{192,193}

Non esiste evidenza di beneficio, anzi qualche evidenza di danno, comprese le neoplasie maligne e le polmoniti, dopo trattamento con un anticorpo anti-TNF-alfa (infliximab) nella BPCO di livello da moderata a grave.¹⁹⁴

La simvastatina non si è mostrata in grado di prevenire le riacutizzazioni in pazienti con BPCO che non avevano indicazioni per il trattamento con statine per malattie cardiovascolari e metaboliche.¹⁹⁵ Un'associazione tra l'uso di statine e il miglioramento di indicatori clinici (compresa la riduzione di riacutizzazioni e mortalità) è stata riscontrata in studi osservazionali su pazienti con BPCO che assumevano tali farmaci per indicazione legata a concomitante malattia cardiovascolare e metabolica.¹⁹⁶

Non esiste evidenza che il supplemento di vitamina D abbia una influenza positiva sulle riacutizzazioni in casistiche di pazienti non selezionati.¹⁹⁷

Aspetti relativi alla terapia inalatoria

Quando viene prescritto un trattamento per via inalatoria, è essenziale porre attenzione nell'educazione e nell'addestramento del paziente alla corretta tecnica inalatoria con dispositivo. I dispositivi inalatori comprendono i nebulizzatori, gli spray pre-dosati (MDI) usati senza distanziatori, gli inalatori con erogazione di soluzione Soft-Mist e i dispositivi inalatori attivati dal respiro, in particolare MDI attivati dalla respirazione (BAI), e gli inalatori a singola dose o multi-dose a polvere secca (DPI).¹⁹⁸ Nel DPI multi-dose la polvere è contenuta in un reservoir oppure in singoli blister.¹⁹⁸ Non tutte le classi di farmaci inalatori sono disponibili per ogni tipo di dispositivo. Le particelle >5 µm si depositano più facilmente nell'oro-faringe. Per il rilascio di farmaci nel tratto respiratorio inferiore e nei polmoni, la dimensione delle particelle (diametro aerodinamico della massa mediana) può essere piccola (2-5 µm) oppure extra-piccola (<2 µm), il che influenza la frazione totale respirabile (particelle <5 µm) e la quantità e il sito della deposizione del farmaco (maggiore deposizione periferica con le particelle extra-piccole).¹⁹⁸ Studi randomizzati controllati non hanno individuato la superiorità di un dispositivo/formulazione rispetto ad altri dispositivi.¹⁹⁸ Tuttavia, i pazienti che sono inclusi in questi studi sono solitamente quelli che conoscono la tecnica inalatoria, ricevono una adeguata preparazione e sono monitorati successivamente sotto questo aspetto, pertanto non riflettono la normale pratica clinica. In media più di due terzi dei pazienti fa un errore nell'uso del dispositivo inalatorio.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Un solido studio osservazionale prospettico di pazienti con BPCO dimessi dall'ospedale ha confermato un adeguato utilizzo di un DPI solo nel 23% dei pazienti.²⁰²

Studi osservazionali hanno riscontrato una relazione significativa tra l'errato uso dell'inalatore e il controllo dei sintomi in pazienti con BPCO.²⁰⁰ Gli aspetti determinanti di una tecnica inalatoria inefficace nei pazienti con asma e BPCO comprendono: l'età avanzata, l'utilizzo di vari dispositivi e la mancanza di una precedente educazione sulla tecnica inalatoria.²⁰³ In questi gruppi di soggetti, l'educazione migliora la tecnica inalatoria in alcuni pazienti, anche se non in tutti,²⁰³ soprattutto quando viene implementato l'approccio "verifica dell'insegnamento" (cioè al paziente viene chiesto di mostrare come va usato un dispositivo).²⁰⁴ È importante controllare che il paziente continui a utilizzare il proprio dispositivo correttamente. La mancanza di dispositivi contenenti placebo presso Reparti clinici rappresenta spesso un limite ed una barriera per fornire ai pazienti istruzioni sulla corretta tecnica inalatoria. Incoraggiare i pazienti a portare con sé i propri dispositivi in ambulatorio è una valida alternativa. Coloro i quali non acquisiscono competenza richiedono un cambio nel dispositivo inalatorio.

I principali errori nell'impiego dei dispositivi inalatori sono legati a problemi di frequenza di inalazione, durata della inalazione, coordinazione, preparazione del dosaggio, manovra espiratoria prima dell'inalazione e trattenimento del respiro dopo l'inalazione (**Tabella 3.6**).²⁰² Sono disponibili specifiche istruzioni per ogni dispositivo.¹⁹⁸ Studi osservazionali in pazienti con BPCO mostrano che, sebbene tipo e frequenza degli errori di inalazione possano variare tra i diversi dispositivi in base alle loro caratteristiche, ogni dispositivo richiede necessariamente spiegazione, dimostrazione e controllo regolare della tecnica inalatoria.²⁰⁵⁻²¹¹ Sono state proposte strategie per scegliere l'inalatore in base alle caratteristiche del paziente da parte di gruppi di esperti con raggiungimento di un consenso unanime (**Tabella 3.6**) ma nessuna è stata ancora testata in modo prospettico.^{198,211,212}

Non esiste evidenza che la terapia con nebulizzatore sia superiore ai dispositivi manuali in pazienti in grado di utilizzare tali dispositivi correttamente.

► LA SOMMINISTRAZIONE INALATORIA

- Quando si prescrive un trattamento per via inalatoria, è essenziale porre attenzione nell'educazione e nell'addestramento del paziente alla corretta tecnica inalatoria.
- La scelta del dispositivo inalatorio deve essere personalizzata e dipende dalla sua disponibilità, dal suo costo, dal medico prescrittore e soprattutto, dall'abilità e dalla preferenza del paziente.
- È essenziale fornire istruzioni, mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un inalatore, assicurarsi che la tecnica inalatoria sia adeguata e ri-controllare ad ogni visita che il paziente continui a utilizzare il proprio dispositivo correttamente.
- La tecnica inalatoria (e l'aderenza alla terapia) dovrebbero essere verificate prima di concludere che la terapia in atto è inadeguata.

TABELLA 3.6

Altri trattamenti farmacologici

Gli altri trattamenti farmacologici della BPCO sono riassunti in **Tabella 3.7**.

► ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina

La terapia di integrazione endovenosa può rallentare la progressione dell'enfisema (**Evidenza B**).

Sedativi della tosse

Non sono disponibili dati sul ruolo benefico dei sedativi della tosse nei pazienti con BPCO (**Evidenza C**).

Vasodilatatori

I vasodilatatori non migliorano i risultati clinici e possono peggiorare l'ossigenazione (**Evidenza B**).

TABELLA 3.7

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina. Il logico approccio per ridurre lo sviluppo e la progressione della malattia polmonare in pazienti con deficit enzimatico ereditario di alfa1-antitripsina (AATD) è aumentare i livelli di alfa1-antitripsina. Dagli anni '80 questa terapia si è resa disponibile in molti Paesi, anche se non in tutti. Poiché AATD è una condizione rara, non sono mai stati condotti studi clinici formali per valutare l'efficacia mediante l'indicatore spirometrico convenzionale. Tuttavia, un gran numero di studi osservazionali mostra una riduzione nella progressione di gravità spirometrica in pazienti trattati rispetto ai non trattati,²¹³ e questo rallentamento è più rilevante in pazienti con un VEMS compreso fra 35 e 49% del valore predetto.²¹⁴ I non fumatori o gli ex-fumatori con un VEMS nel range 35-60% del predetto sembra siano quelli più appropriati per la terapia di integrazione con alfa1-antitripsina (**Evidenza B**).

Studi più recenti, che hanno utilizzato parametri sensibili di progressione dell'enfisema mediante scansioni TC, hanno fornito evidenza sull'effetto di preservare il tessuto polmonare rispetto al placebo.²¹⁵⁻²¹⁷ In base alle indicazioni degli studi più recenti, la terapia è stata estesa anche a "quei pazienti con evidenza di malattia polmonare progressiva nonostante una terapia ottimale". Tuttavia, non tutti i pazienti con AATD sviluppano o persistono con una rapida progressione spirometrica, soprattutto dopo la

cessazione del fumo.²¹⁸ Poiché l'intento della terapia di integrazione è quello di preservare la funzione e la struttura polmonare, sembra logico riservare un trattamento così costoso a quei pazienti con evidenza di rapida e continua progressione di malattia anche dopo la disassuefazione dal fumo.²¹⁸

L'indicazione per la terapia di integrazione con AAT è rappresentata dall'enfisema, sebbene manchino criteri stabiliti per la diagnosi o la conferma diagnostica.

L'evidenza di efficacia della terapia di integrazione varia in base all'indicatore clinico studiato.²¹⁹ La terapia di integrazione endovenosa è stata raccomandata in soggetti con deficit di alfa1-antitripsina (AATD) ed un VEMS $\leq 65\%$ del predetto in base a precedenti studi osservazionali. Tuttavia, il recente studio potenziato sulle scansioni TC come outcome ha indicato che tra tutti i pazienti con evidenza di malattia polmonare progressiva andrebbero considerati quelli con malattia polmonare dovuta ad AATD ed un VEMS $>65\%$. Si consiglia comunque di discutere il caso individuale considerando il costo della terapia e la scarsa evidenza di grande beneficio.²²⁰ Le principali limitazioni di questa terapia sono infatti l'alto costo e la mancanza di disponibilità in molti Paesi.

Sedativi della tosse. Non sono disponibili dati sul ruolo dei sedativi della tosse nei pazienti con BPCO.²²¹

Vasodilatatori. I vasodilatatori non sono stati adeguatamente valutati nei pazienti con BPCO con grave/sproporzionata ipertensione polmonare. L'ossido nitrico inalatorio può peggiorare lo scambio dei gas per alterata regolazione ipossica dell'equilibrio ventilazione-perfusione, ed è controindicato nella BPCO stabile.²²² Studi hanno mostrato che il sildenafil non migliora i risultati della riabilitazione respiratoria in pazienti con BPCO e determina un aumento modesto della pressione arteriosa polmonare.²²³ Il tadalafil non sembra migliorare la capacità allo sforzo o lo stato di salute in pazienti con BPCO e lieve ipertensione polmonare.²²⁴

RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE

Riabilitazione respiratoria

La riabilitazione respiratoria comprende "un insieme di interventi che si basano sulla valutazione del paziente con impostazione di terapie personalizzate sul singolo paziente, che includono (ma non solo) allenamento fisico, educazione, interventi di autogestione per ottenere modifiche utili nel comportamento, ideati per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone affette da malattie respiratorie croniche e per promuovere l'aderenza a lungo termine a programmi per il benessere del paziente".²²⁵

La riabilitazione andrebbe considerata parte integrante del trattamento del paziente; di solito prevede l'opera professionale di vari operatori sanitari, per assicurare la copertura ottimale dei tanti aspetti considerati.²²⁶ I pazienti dovrebbero essere sottoposti a una attenta valutazione prima dell'arruolamento, che comprenda l'identificazione degli obiettivi del paziente, le specifiche necessità legate alla salute, la valutazione dell'abitudine al fumo, lo stato nutrizionale, la capacità di autogestione, la capacità di comprendere i problemi di salute, la misura dello stato psico-

gico, la valutazione del contesto sociale, delle comorbidità così come pure delle abilità e le limitazioni fisiche.^{227,228}

Benefici ottimali si ottengono con periodi di riabilitazione di durata tra 6 e 8 settimane. Le evidenze disponibili indicano che estenderli a 12 settimane non comporti vantaggi aggiuntivi.²²⁸ È raccomandato un allenamento muscolare con supervisione almeno 2 volte a settimana che comprenda qualsiasi schema di allenamento di resistenza, intervallato, di forza/resistenza. Andrebbero inseriti esercizi per gli arti superiori e inferiori e cammino libero; andrebbero anche incorporati esercizi di flessibilità, allenamento dei muscoli inspiratori e stimolazione elettrica neuromuscolare. In tutti i casi, l'intervento riabilitativo (contenuto, obiettivo, frequenza e intensità) andrebbe personalizzato per ottenere il massimo della propria capacità funzionale residua.²²⁸ Dovrebbe essere sottolineata al paziente l'importanza delle modifiche a lungo termine nel comportamento, utili per migliorare la condizione fisica e l'impatto psicologico della BPCO.

I benefici della riabilitazione respiratoria nei pazienti con BPCO sono notevoli (Tabella 3.8), e la riabilitazione ha dimostrato di essere la più efficace strategia terapeutica per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.²²⁹ È appropriata per la maggior parte dei pazienti con BPCO; per tutti i gradi di gravità della malattia sono stati osservati miglioramenti nella capacità funzionale da sforzo e nella qualità di vita legata alla salute, sebbene le evidenze siano solide soprattutto per i pazienti con malattia da moderata a grave. I benefici sono presenti anche in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica.²³⁰ Ci sono invece dati limitati sull'efficacia della riabilitazione respiratoria dopo una riacutizzazione di BPCO, ma revisioni sistematiche recenti hanno mostrato che nei pazienti con riacutizzazione recente (≤ 2 settimane dal precedente ricovero) la riabilitazione respiratoria è in grado di ridurre successive riospedalizzazioni e la mortalità.²³¹ Iniziare tuttavia la riabilitazione respiratoria prima della dimissione del paziente può compromettere la sopravvivenza attraverso meccanismi sconosciuti.²³² La riabilitazione respiratoria si classifica come una delle strategie terapeutiche con più alto rapporto di costo-efficacia, con un costo pari a 2,000-8,000 Sterline-UK di QALY (anno di vita aggiustato per la qualità).²²⁶

Esistono molte difficoltà legate alla riabilitazione respiratoria. L'utilizzo e il completamento della riabilitazione respiratoria sono spesso limitati, in parte per la mancanza di conoscenza del

► RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

- La riabilitazione respiratoria migliora la dispnea, la salute e la tolleranza allo sforzo nei pazienti stabili (**Evidenza A**).
- La riabilitazione respiratoria riduce i ricoveri ospedalieri tra i pazienti con precedente recente riacutizzazione (≤ 4 settimane prima del ricovero) (**Evidenza B**).

Educazione e autogestione

- L'educazione da sola non si è dimostrata efficace (**Evidenza C**).
- Gli interventi di autogestione attraverso la comunicazione con una figura sanitaria migliorano lo stato di salute e riducono i ricoveri e le visite in urgenza (**Evidenza B**).

Programmi di cura integrata

- La cura integrata e la tele-medicina non hanno dimostrato al momento alcun beneficio (**Evidenza B**).

TABELLA 3.8

curante e in parte per la mancata conoscenza del paziente sulla disponibilità e sui benefici della riabilitazione stessa. Un altro problema è incoraggiare il mantenimento a lungo termine dell'attività fisica. Sebbene sia necessario un approccio personalizzato, interventi volti a modificare lo stile di vita in modo da aumentare l'attività fisica hanno ottenuto risultati promettenti ovvero si sono dimostrati potenzialmente in grado di ridurre la sedentarietà e aumentare l'attività fisica in pazienti con BPCO da moderata a grave.²³³ Una barriera principale alla piena partecipazione è l'accessibilità, che è particolarmente limitata da aree geografiche, cultura, costi, trasporti e altri aspetti logistici.^{225,234,235} La riabilitazione respiratoria può essere effettuata in ambiti diversi.²²⁵ Programmi di riabilitazione respiratoria attuati in comunità o a casa con supporti online possono essere efficaci come quelli seguiti in ospedale,^{236,237} se con frequenza ed intensità equivalenti.²³⁸ Esiste inoltre evidenza che programmi standardizzati di riabilitazione respiratoria a casa migliorano la dispnea in pazienti con BPCO.²³⁹ La riabilitazione a casa può essere una soluzione per molti pazienti che vivono lontano dalle strutture riabilitative. Un altro problema è che i benefici della riabilitazione tendono a vanificarsi col passare del tempo. Negli 11 RCT disponibili esistono evidenze insufficienti, con risultati discordanti, per poter raccomandare la continuazione di programmi di esercizio fisico di minore intensità o frequenza allo scopo di mantenere i benefici a lungo termine. Tuttavia, quando tali programmi sono disponibili dovrebbero avere come obiettivo di salute un comportamento che tenga in considerazione le preferenze del paziente, i bisogni e gli obiettivi personali.^{228,240}

Educazione, autogestione e cura integrata

Educazione. L'educazione del paziente spesso consiste in informazioni e consigli da parte dei medici curanti, e presuppone che la conoscenza porterà a cambiamenti comportamentali in quel paziente. Sebbene aumentare la conoscenza del paziente sia una parte importante verso un comportamento diverso, sessioni di gruppo didattiche non sono sufficienti per ottenere capacità di autogestione. Argomenti come la disassuefazione dal fumo, il corretto uso dei dispositivi inalatori, il precoce riconoscimento di una riacutizzazione, decidere quando agire e chiedere aiuto, l'opportunità o meno di interventi chirurgici, discutere in merito a direttive anticipate, saranno meglio affrontati attraverso interventi di autogestione. Educazione e addestramento personalizzati, che prendono in considerazione specifici problemi del singolo paziente e che hanno l'obiettivo di migliorare la funzionalità a lungo termine e di stabilire comportamenti appropriati per la salute, sono probabilmente più utili ai pazienti. Questi argomenti sono affrontati nell'autogestione.

Autogestione. Un recente incontro ha portato a una definizione concettuale degli interventi di autogestione nella BPCO: *“Un intervento di autogestione nella BPCO è strutturato, ma anche personalizzato, ed è spesso costituito da molti componenti, con l'obiettivo di motivare, coinvolgere e supportare i pazienti, al fine di attivare positivi cambiamenti comportamentali riguardo alla salute e sviluppare capacità per gestire meglio la propria malattia”*.²⁴¹ Il processo richiede interazioni continue tra pazienti e figure sanitarie competenti nell'effettuare questi interventi di autogestione. Tecniche di variazioni comportamentali vengono usate per ottenere la motivazione, la fiducia e la competenza del paziente. Per aumentare la comprensione linguistica vengono utilizzati approcci specifici di linguaggio.²⁴¹ Revisioni sistematiche hanno fornito l'evidenza sul miglioramento dei risultati

clinici con i programmi di autogestione nella BPCO. Revisioni Cochrane sull'autogestione nella BPCO hanno riscontrato che i programmi che comprendevano piani di azione decisi e riportati per iscritto sul peggioramento dei sintomi portavano a minore probabilità di ricoveri per problemi respiratori e per tutte le altre cause. Una recente Cochrane review in merito agli interventi di autogestione della BPCO che include piani d'azione per le riacutizzazioni ha dimostrato una minore probabilità di ricoveri ospedalieri legati a problemi respiratori e miglioramenti nella qualità della vita legata allo stato di salute.²⁴² Sono emersi dubbi che i benefici sulla salute dei programmi di auto-gestione nella BPCO potessero essere controbilanciati da un aumento della mortalità,^{243,244} ma una recente Cochrane review e un'altra meta-analisi non hanno riscontrato alcun effetto degli interventi di autogestione sulla mortalità complessiva.^{242,245}

La Cochrane review ha evidenziato un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento del tasso di mortalità correlato alla patologia respiratoria nei gruppi di interventi di autogestione rispetto ai pazienti che seguivano la gestione usuale. Tuttavia, gli autori concludono anche che i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela in quanto sono comuni errori di classificazione della causa di morte, l'effetto complessivo era dominato da due studi e non è stato osservato alcun effetto sulla mortalità da tutte le cause nell'analisi complessiva. Inoltre, due recenti studi indipendenti, ben disegnati, il COMET²⁴⁶ e il PIC-COPD,²⁴⁷ hanno dimostrato la possibilità di ridurre la mortalità mediante la gestione integrata con interventi di autogestione. Il programma in questi due studi potrebbe avere promosso un trattamento appropriato più precoce delle riacutizzazioni, che potrebbe aver prevenuto complicanze fatali.

Rimane il problema dell'eterogeneità degli interventi, la coerenza nella loro applicazione, le specifiche dell'intervento, le popolazioni di pazienti, il numero delle visite di follow-up e le misure di risultato clinico, che rendono difficile la generalizzazione degli interventi nella pratica clinica quotidiana. È anche difficile formulare chiare raccomandazioni sulla modalità più efficace e sui contenuti di un intervento di autogestione nella BPCO, data l'ampia eterogeneità degli studi e la mancanza di una precisa definizione dei singoli componenti di autogestione (esempio abilità acquisite) e delle misure di accuratezza. La recente definizione concettuale dovrebbe aiutare a colmare queste carenze.

Programma di cura integrata. La BPCO è una malattia complessa che richiede l'azione di molte figure sanitarie, che devono collaborare strettamente. In linea di principio, l'utilizzo di un programma formale strutturato che definisca come va erogato ogni singolo componente dovrebbe rendere la cura più efficace ed efficiente, tuttavia le evidenze divergono. Una meta-analisi su piccoli studi clinici ha concluso che un programma di cura integrata migliorava vari indicatori clinici, ma non la mortalità.²⁴⁸ Al contrario, ciò non è stato confermato da un ampio studio clinico multicentrico tra i medici di medicina generale all'interno di un sistema di cura ben organizzato già esistente.²⁴⁹

Inoltre, interventi integrati dalla tele-medicina non hanno dimostrato alcun effetto significativo.^{250,251} La conclusione pratica è che la cura ben organizzata è importante, ma non ci sono vantaggi nel tentare di strutturarla saldamente in un programma formalizzato. Inoltre, la cura integrata necessita di essere personalizzata sullo stadio di gravità della malattia e sulla comprensione dei problemi di salute di quel paziente.

TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA DI FINE VITA E HOSPICE

Controllo dei sintomi e terapia palliativa

Terapia palliativa è un termine ampio, che comprende vari approcci per il controllo dei sintomi e per la gestione dei pazienti prossimi alla morte. L'obiettivo della terapia palliativa è quello di prevenire la sofferenza e dare sollievo, supportando al meglio la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, indipendentemente dallo stadio di gravità della malattia o dalla necessità di altre terapie.²⁵² La BPCO è una patologia molto sintomatica e presenta vari aspetti, come la fatica, la dispnea, la depressione, l'ansia, l'insonnia, che richiedono trattamento palliativo basati sui sintomi.

Esiste evidenza che pazienti con BPCO ricevono con minore probabilità un approccio di cura di questo tipo, rispetto ai pazienti con cancro polmonare.^{253,254} La terapia palliativa amplia il trattamento medico tradizionale per modello di malattia, ponendo maggiore attenzione su obiettivi quali aumentare la qualità di vita, migliorare la funzione, aiutare ad assumere decisioni per le cure di fine vita, fornire un supporto emotivo e spirituale ai pazienti e alle loro famiglie.²⁵² Gli approcci alla terapia palliativa sono essenziali nel contesto delle cure di fine vita, così come la cura in hospice (un modello per la terapia di fine vita per pazienti terminali, con attesa di vita inferiore ai 6 mesi). Sono in aumento e disponibili per consulenza gruppi di medici per la terapia palliativa per pazienti ospedalizzati.²⁵⁵ È meno comune avere la disponibilità per la consulenza riguardo la terapia palliativa di pazienti ambulatoriali ma, quando presente, ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita, una riduzione dei sintomi e anche un allungamento della sopravvivenza in pazienti con cancro polmonare avanzato.²⁵⁴

Terapia rilevante per tutti i pazienti con BPCO

Anche quando ricevono una terapia medica ottimale, molti pazienti con BPCO continuano a riferire dispnea angosciante, ridotta tolleranza allo sforzo, fatica, crisi di panico, ansia e depressione.²³⁵ Alcuni di questi sintomi possono migliorare mediante un più ampio uso di terapie palliative rispetto al passato quando queste erano riservate più spesso a situazioni di fine vita.

Trattamento palliativo della dispnea. Gli oppiacei,²⁵⁶⁻²⁵⁸ la stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES),^{258,259} la vibrazione della parte toracica (CWV)²⁵⁸ e i ventilatori che insufflano aria^{258,260,261} possono determinare sollievo alla dispnea. La morfina a rilascio immediato prolunga il tempo di resistenza all'esercizio in più della metà dei pazienti con BPCO avanzata, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per determinare quali caratteristiche del paziente siano fattori predittivi della risposta.²⁶² L'ossigeno può offrire qualche beneficio anche se il paziente non è ipossiemico (Saturazione O₂ >92%)²⁶³.

La riabilitazione respiratoria è efficace, mentre la ventilazione meccanica non invasiva può ridurre la dispnea diurna nei casi più gravi. La dispnea refrattaria può essere gestita meglio con un sistema di cura multidisciplinare integrata palliativa e respiratoria.²⁶⁴ Non esiste evidenza di un effetto vantaggioso delle benzodiazepine²⁶⁵ e non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di stimoli acustici di distrazione come la musica, il

rilassamento, il counseling e il supporto, esercizi di rilassamento associati o meno alla respirazione, oppure la psicoterapia.²⁶⁶

Supporto nutrizionale. Un basso indice di massa corporea e in particolare una ridotta massa magra, si associa a risultati clinici peggiori in pazienti con BPCO.²⁶⁷ In pazienti malnutriti affetti da BPCO, il supplemento nutrizionale aumenta il peso corporeo e porta ad un miglioramento della forza dei muscoli respiratori e, complessivamente, della qualità di vita legata alla salute.²⁶⁸

Panico, ansia e depressione. Le cause dei sintomi di depressione e ansia nei pazienti con BPCO sono multifattoriali e comprendono fattori comportamentali, sociali e biologici.²⁶⁹ La riabilitazione respiratoria può aiutare a ridurre i sintomi di ansia. L'efficacia degli antidepressivi nei pazienti con BPCO è dubbia, probabilmente a causa degli aspetti metodologici degli studi pubblicati. La terapia comportamentale cognitiva e gli interventi mente-corpo (ad es., la terapia basata sulla consapevolezza, lo yoga e il rilassamento) possono ridurre ansia e depressione; in particolare, gli interventi mente-corpo possono anche migliorare indicatori fisici come la funzione respiratoria, la dispnea, la capacità fisica e la fatica in pazienti affetti da BPCO e con problemi psicologici.²⁷⁰

Fatica. La fatica nei pazienti con BPCO può giovare dell'educazione per autogestione, della riabilitazione respiratoria, del supporto nutrizionale e degli interventi su mente-corpo.²⁷¹

Terapia di fine vita e hospice

In molti pazienti con BPCO, il decorso della malattia è caratterizzato da un graduale declino dello stato di salute e dall'incremento dei sintomi, contraddistinto da riacutizzazioni associate ad aumento del rischio di morte.²⁷² Sebbene le percentuali di mortalità dopo un ricovero per riacutizzazione di BPCO siano in calo,²⁷³ esse variano ancora dal 23%²⁷⁴ all'80%.²⁷⁵ L'insufficienza respiratoria progressiva, le malattie cardiovascolari, le neoplasie ed altre malattie rappresentano la principale causa di morte in pazienti con BPCO ricoverati per riacutizzazione.²⁷⁵ In studi qualitativi che descrivono l'importante impatto dei sintomi, i pazienti con BPCO e le loro famiglie denotano la necessità di comprendere meglio la loro condizione clinica e l'impatto psicologico di vivere e morire con la BPCO.²⁷⁶ La terapia palliativa è un termine ampio, che comprende vari approcci per il controllo dei sintomi e per la gestione dei pazienti terminali prossimi alla morte. La terapia palliativa, le cure di fine vita e la cura in hospice sono importanti componenti della terapia dei pazienti con BPCO avanzata.

Le cure di fine vita dovrebbero comprendere anche discussioni con i pazienti e le loro famiglie sulle proprie opinioni riguardo a rianimazione, direttive avanzate e preferenze sul luogo dove morire.²⁷⁷ A livello individuale, una previsione di sopravvivenza di 6 mesi in pazienti con BPCO non è affidabile, pertanto affrontare questi argomenti prima è importante insieme con l'introduzione di una terapia di supporto a fasi.²⁷⁸

Un ricovero può innescare la discussione su come pianificare la cura avanzata. I pazienti e le loro famiglie vivono con incertezza il momento della morte, e hanno paura che sopraggiunga per peggioramento della dispnea e soffocamento.²⁷⁹ Programmare in modo adeguato le cure avanzate può ridurre l'ansia dei pazienti e delle loro famiglie, parlando della morte e del morire, e offrendo un supporto emotivo, garantendo anche che le terapie siano in linea con i loro desideri ed evitando approcci invasivi costosi, non necessari o non voluti.^{280,281}

Per pazienti con malattia molto avanzata o terminale, i servizi di hospice possono fornire un ulteriore vantaggio; spesso sono volti a pazienti con grave disabilità o con gravi sintomi e possono essere erogati al domicilio del paziente oppure in letti di ospedale dedicati o in altre strutture, come ospedali o case con assistenza ospedaliera o infermieristica.

Organizzazioni come il National Hospice and Palliative Care Organization²⁸² offrono raccomandazioni per selezionare i pazienti affetti da patologie non neoplastiche come la BPCO per accedere ai servizi di hospice (ad es., dispnea invalidante a riposo poco responsiva ai broncodilatatori e progressione di malattia avanzata evidenziata dall'aumento dei ricoveri ospedalieri o delle visite urgenti).^{253,254} Le presenti linee guida discutono delle difficoltà nel predire con accuratezza la prognosi dei pazienti con BPCO avanzata, ma riconoscono l'appropriatezza di fornire servizi di hospice per alcuni di loro.²⁵²

I punti chiave per la terapia palliativa, di fine vita e di hospice nella BPCO sono riassunti in **Tabella 3.9**.

► TERAPIA PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE NELLA BPCO

- Gli oppiacei, la stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES), l'ossigeno e i ventilatori possono dare sollievo alla dispnea (**Evidenza C**).
- In pazienti malnutriti, il supplemento nutrizionale porta ad un miglioramento della forza dei muscoli respiratori e, complessivamente, della qualità di vita legata alla salute (**Evidenza B**).
- La fatica può giovare di interventi educazionali di autogestione, della riabilitazione respiratoria, del supporto nutrizionale e degli interventi mente-corpo (**Evidenza B**).

TABELLA 3.9

ALTRI TRATTAMENTI

Ossigenoterapia e supporto ventilatorio

Ossigenoterapia. La somministrazione dell'ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha mostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo.²⁸³ L'ossigenoterapia a lungo termine non allunga il tempo che intercorre prima della morte né prima di un ricovero né fornisce un consistente beneficio per qualsiasi degli indicatori clinici misurati in pazienti con BPCO stabile e desaturazione ossiemoglobinica moderata a riposo o sotto sforzo.²⁸⁴ La mancanza di respiro può essere alleviata in pazienti con BPCO che siano o lievemente ipossiemici, o non ipossiemici, ma ai quali non può essere prescritta ossigenoterapia domiciliare, quando tale terapia viene data durante l'esercizio fisico. Comunque gli studi non hanno mostrato un miglioramento nella mancanza di respiro nella vita di tutti i giorni e non hanno mostrato benefici sulla qualità della vita riferita allo stato di salute (**Tabella 3.10**).^{284,285}

Sebbene il viaggio in aereo sia sicuro per la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica in ossigenoterapia a lungo termine,²⁸⁶ i pazienti dovrebbero idealmente mantenere una PaO₂ in volo di almeno 6.7 KPa (50 mmHg). Studi indicano che questo può essere ottenuto in pazienti con ipossiemia da moderata a grave a livello del mare, con supplemento di ossigeno di 3 l/minuto mediante cannule nasali oppure maschere

► OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO NELLA BPCO STABILE

Ossigenoterapia

- La somministrazione dell'ossigeno a lungo termine aumenta la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo (**Evidenza A**).
- In pazienti con BPCO stabile e desaturazione ossiemoglobinica moderata a riposo o sotto sforzo, la prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine non allunga la sopravvivenza né il tempo al primo ricovero, né fornisce un consistente beneficio sullo stato di salute, sulla funzione respiratoria e sulla distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti (**Evidenza A**).
- L'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude la comparsa di grave ipossiemia mentre si viaggia in aereo (**Evidenza C**).

Supporto ventilatorio

- La NPPV può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati dopo una recente ospedalizzazione, in particolare in quelli con marcata e persistente ipercapnia diurna (PaCO₂ ≥52 mmHg) (**Evidenza B**).

TABELLA 3.10

facciali tipo Venturi con concentrazione di ossigeno al 31%.²⁸⁷ I pazienti con saturazione ossiemoglobinica >95% a riposo e una saturazione ossiemoglobinica >84% al test del cammino di 6 minuti possono viaggiare senza necessità di altre indagini,²⁸⁸ sebbene vada sottolineato che l'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude la comparsa di grave ipossiemia mentre si viaggia ad alta quota.²⁸⁶

Un'attenta considerazione deve essere fatta anche per qualsiasi comorbilità che può interferire con il rilascio di ossigeno ai tessuti (ad es., insufficienza cardiaca, anemia). Inoltre, camminare lungo il corridoio può aggravare significativamente l'ipossiemia.²⁸⁹

Supporto ventilatorio

In corso di riabilitazione di BPCO. La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) nella modalità di ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) rappresenta lo standard di cura per ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti ospedalizzati per riabilitazione di BPCO e insufficienza respiratoria acuta²⁹⁰⁻²⁹² (vedi anche **Capitolo 5**).

Paziente in fase di stabilità. In pazienti stabili con BPCO e apnee ostruttive del sonno ci sono chiari benefici associati con l'uso di ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) per aumentare sia la sopravvivenza e diminuire il rischio di ricoveri ospedalieri.²⁹³

L'uso in cronico a casa di NPPV per la terapia dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta cronica conseguente all'ospedalizzazione rimane controverso e gli esiti potrebbero essere influenzati da ipercapnia persistente.²⁹⁴

Un recente studio multicentrico (13 siti) prospettico randomizzato di pazienti con BPCO ($n=116$) con persistente ipercapnia (PaCO₂ >53 mmHg) dopo 2-4 settimane dalla dimissione per un episodio di riabilitazione, ha comparato gli effetti della NIV più ossigeno all'ossigenoterapia domiciliare da sola sul tempo di ri-ammissione in ospedale o morte.²⁹⁴ Pazienti con indice di massa corporea >35 Kg/m², sindrome di apnea ostruttiva del sonno, o altre cause di insufficienza respiratoria sono stati esclusi.

Di 2021 pazienti in screening, solo 124 (6%) erano candidabili. I risultati hanno mostrato che l'aggiunta di NIV domiciliare all'ossigenoterapia prolungava significativamente il tempo di riammissione in ospedale o morte nei 12 mesi.²⁹⁴ Due studi retrospettivi precedenti^{295,296} e 2 di 3 studi clinici randomizzati^{294,397-300} riportavano la riduzione di riospedalizzazioni e aumentavano la sopravvivenza usando NPPV dopo l'ospedalizzazione. Due studi hanno riportato un decremento della mortalità e del tasso di ospedalizzazione mentre un altro non ha mostrato alcun beneficio nell'uso della NPPV sulla sopravvivenza.

Molti fattori possono spiegare queste discrepanze: differenze nella selezione dei pazienti sotto potenziati, situazioni con uso della NPPV incapace di garantire una adeguata ventilazione, e scarsa aderenza alla terapia con NPPV.³⁰¹ Quando indicata, la NPPV dovrebbe essere applicata e monitorata sotto il controllo da parte di personale familiare con la procedura e l'utilizzo dei dispositivi.^{302,303} In pazienti affetti sia da BPCO che da sindrome di apnee ostruttive esistono chiari benefici con l'utilizzo della ventilazione continua delle vie aeree a pressione positiva (CPAP), sia in termini di sopravvivenza che di rischio di ricovero ospedaliero successivo.²⁹³

TERAPIA CHIRURGICA

Interventi chirurgici

Chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS). La LVRS è una procedura chirurgica in cui parti del polmone vengono resecate per ridurre l'iperinsufflazione,³⁰⁴ rendere i muscoli respiratori generatori di pressione più efficaci migliorando la loro efficienza meccanica.^{305,306} La LVRS aumenta la pressione di ritorno elastico del polmone e quindi migliora il tasso di flusso espiratorio e riduce le riacutizzazioni.^{307,308} In uno studio clinico randomizzato condotto in pazienti con grave enfisema, con enfisema del lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione, la LVRS forniva un miglioramento della sopravvivenza rispetto al trattamento medico.³⁰⁹ In pazienti simili, ma con grande capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione, non veniva invece osservata alcuna differenza in termini di sopravvivenza dopo la LVRS, sebbene migliorassero la qualità di vita legata alla salute e la capacità all'esercizio fisico. La LVRS ha mostrato una più elevata mortalità rispetto al trattamento medico nei pazienti con grave enfisema con VEMS $\leq 20\%$ del predetto, e con enfisema omogeneo alla TC torace ad alta risoluzione oppure $DL_{CO} \leq 20\%$ del predetto.³¹⁰ Un'analisi economica prospettica ha indicato che la LVRS è costosa rispetto ad altri programmi di cura sanitaria che non includono la chirurgia.³¹¹

Bullectomia. La bullectomia è una vecchia procedura chirurgica utilizzata per l'enfisema bollosa. La rimozione di una bolla ampia, che non contribuisce allo scambio dei gas ed è, o è stata, responsabile di complicazioni, decompri il parenchima polmonare adiacente. In pazienti selezionati con polmone sostanzialmente abbastanza conservato, la bullectomia si associa a riduzione della dispnea, miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo.³¹² L'ipertensione polmonare, l'ipercapnia e il grave enfisema non rappresentano controindicazioni assolute alla bullectomia.

Trapianto polmonare. In pazienti opportunamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare la salute e la capacità funzionale, ma non prolunga la sopravvivenza.³¹²⁻³¹⁴ Oltre il 70% dei trapianti polmonari effettuati in pazienti con BPCO sono trapianti bi-polmonari, il resto è dato da trapianti mono-polmone.³¹⁵ I trapianti bi-polmonari hanno mostrato di prolungare la sopravvivenza rispetto ai trapianti mono-polmone nei pazienti con BPCO, soprattutto in quelli con età < 60 anni.³¹⁶

La mediana di sopravvivenza dopo trapianto polmonare in tutti i pazienti con BPCO è aumentata a 5,5 anni; è di 7 anni in quelli che ricevono un trapianto bi-polmonare e di 5 anni in quelli che ricevono il trapianto di un solo polmone.³¹⁵

Il trapianto polmonare è limitato dalla scarsità di donatori di organi e dal suo costo.

Le complicanze più comunemente osservate nei pazienti con BPCO dopo un trapianto polmonare sono il rigetto acuto, la bronchiolite obliterante, le infezioni da germi opportunisti e le malattie linfoproliferative.³¹⁷

Interventi broncoscopici per ridurre l'iperinsufflazione nell'enfisema grave

A causa della morbilità e mortalità associata alla LVRS, sono stati valutati approcci meno invasivi di tipo broncoscopico per la riduzione dei volumi polmonari.³¹⁸ Questi comprendono varie procedure broncoscopiche³¹⁸ e, sebbene queste tecniche siano molto diverse l'una dall'altra, sono simili nell'obiettivo quali ridurre il volume toracico per migliorare la meccanica respiratoria, della parete toracica e dei muscoli respiratori.

Studi prospettici hanno evidenziato che l'utilizzo degli stent bronchiali non è vantaggioso.³¹⁹ Uno studio multicentrico sugli effetti di una "colla polmonare" per ottenere la riduzione di volume del polmone è stato interrotto prematuramente; anche se lo studio mostrava significativi benefici su alcuni parametri fisiologici, l'intervento si associava però a marcata morbilità e mortalità.³²⁰

Un ampio studio clinico randomizzato multicentrico prospettico sul posizionamento di valvole endobronchiali ha mostrato un miglioramento significativo dal punto di vista statistico del VEMS e della distanza al test del cammino dei 6 minuti rispetto alla terapia di controllo a 6 mesi dopo l'intervento.³²¹ Tuttavia, l'entità dei miglioramenti osservati non era clinicamente significativa. Successivamente è stata studiata l'efficacia della stessa valvola endobronchiale in pazienti con enfisema eterogeneo³²² oppure eterogeneo e omogeneo³²³ con indicatori clinici misti. In un unico studio, aumenti non significativi della mediana del VEMS a 3 mesi dall'impianto valvolare sono stati attribuiti al posizionamento della valvola in alcuni pazienti con ventilazione interlobare collaterale.³²² Un altro studio ha mostrato aumenti significativi del VEMS e della distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti in soggetti selezionati per assenza di ventilazione interlobare collaterale rispetto al gruppo di controllo a 6 mesi.³²³

Gli eventi avversi nel gruppo di trattamento con la valvola endobronchiale in entrambi gli studi sono stati pneumotorace, rimozione o riposizionamento della valvola.³²³ Il maggiore beneficio è stato osservato in pazienti con enfisema eterogeneo rispetto a quelli con enfisema omogeneo.³²³ Uno studio clinico randomizzato con posizionamento della valvola endobronchiale rispetto alla terapia

standard, condotto solo in pazienti con enfisema omogeneo senza ventilazione interlobare collaterale, ha mostrato miglioramento del VEMS, della distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti e dello stato di salute a 6 mesi, con una riduzione mirata del lobo nel 97% dei soggetti come misurato alla TC volumetrica (riduzione media 1.195 ml).³²⁴ Un recente ampio studio randomizzato controllato, prospettico, multicentrico, sul trattamento con valvole endobronchiali in pazienti con enfisema a distribuzione eterogenea e ventilazione collaterale minima o assente, ha dimostrato vantaggi clinicamente significativi rispetto all'attuale trattamento standard nella funzionalità polmonare, dispnea, capacità di esercizio e qualità di vita per almeno 12 mesi dopo la procedura.³²⁵ In accordo con studi precedenti,^{324,326} lo pneumotorace è stato osservato nel 26.6% dei soggetti trattati con le valvole endobronchiali generalmente entro le prime 72 ore della procedura (76%).³²⁵

Lo sviluppo di pneumotorace sottolinea la necessità per i medici che eseguono questa procedura di essere esperti nella gestione delle complicanze della procedura. Dopo il periodo post-procedurale di 45 giorni, tuttavia, i pazienti trattati con il posizionamento delle valvole endobronchiali tendevano a presentare un minor numero di riacutizzazioni e di episodi di insufficienza respiratoria rispetto al numero registrato con il trattamento standard. Un confronto dei benefici del trattamento e delle complicanze associate al posizionamento di valvole endobronchiali rispetto alla chirurgia per la riduzione di volume polmonare ha dimostrato benefici paragonabili, ma minore incidenza di complicanze con l'impiego delle valvole endobronchiali.

La procedura di posizionamento di valvole endobronchiali a scopo terapeutico è disponibile e approvata in molti Paesi.^{325,327,328} In uno studio clinico randomizzato prospettico, l'ablazione mirata con vapore caldo di più segmenti malati è risultata in miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi della funzione polmonare e della salute a 6 mesi. La riacutizzazione di BPCO è stata il più comune evento avverso serio. La durata di questi cambiamenti si è mantenuta successivamente a 12 mesi di follow up.^{329,330} Questa terapia al momento ha una limitata disponibilità.

Due studi clinici multicentrici hanno esaminato l'impianto di molle di nichel-titanio nel polmone rispetto alla terapia standard sulle variazioni di distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti, della funzione polmonare e della salute in pazienti con enfisema omogeneo ed eterogeneo di grado avanzato. Entrambi gli studi hanno riportato un incremento nella distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti con il trattamento della molla rispetto al gruppo controllo, e minimi incrementi del VEMS e della qualità di vita misurata con il St. George's Respiratory Questionnaire.^{331,332} Le principali complicanze erano rappresentate da polmonite, pneumotorace, emottisi e riacutizzazione di malattia, che avvenivano con più frequenza nel gruppo trattato con la molla.³³²

Questa terapia al momento ha una limitata disponibilità.

Dati ulteriori sono necessari per definire la popolazione ottimale di pazienti da sottoporre alle tecniche broncoscopiche per la riduzione di volume polmonare e per confrontare la durata a lungo termine dei miglioramenti funzionali e fisiologici della chirurgia volumetrica riduttiva rispetto agli effetti collaterali.³³²

I key points per la terapia chirurgica nella BPCO stabile sono riassunti in **Tabella 3.11**.

► TERAPIA CHIRURGICA NELLA BPCO STABILE

Chirurgia di riduzione del volume polmonare

- La chirurgia di riduzione del volume polmonare migliora la sopravvivenza in pazienti con grave enfisema, con enfisema dei lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione (**Evidenza A**).

Bullectomia

- In pazienti selezionati, la bullectomia si associa a riduzione della dispnea, miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo (**Evidenza C**).

Trapianto

- In pazienti opportunamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare la qualità di vita e la capacità funzionale (**Evidenza C**).

Interventi broncoscopici

- In pazienti selezionati con enfisema avanzato, gli interventi broncoscopici riducono il volume polmonare di fine espirazione e migliorano la tolleranza allo sforzo, la salute e la funzione respiratoria a 6-12 mesi dopo il trattamento. Valvole endobronchiali (**Evidenza B**); Coils (**Evidenza B**); Ablazione termica con vapore (**Evidenza B**).

TABELLA 3.11

Referenze

1. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
2. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: Cd005992.
3. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
4. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002999.
5. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; 35(2): 158-76.
6. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *American family physician* 2006; 74(2): 262-71.
7. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
8. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; 91(4): 1565-94.
9. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC. E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England.: Public Health England; 2015.
10. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12(12): CD010216.
11. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation - Authors' reply. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(6): e26-7.
12. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2016; 18(10): 1926-36.
13. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. *Bmj* 2016; 354: i4645.
14. Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, et al. Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(6): 611-8.
15. Reidel B, Radicioni G, Clapp P, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2017.
16. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139(3): 591-9.
17. 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(9268): 1571-5.
18. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD009329.
19. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
20. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor.; 1990.
21. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD000165.
22. Kotke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259(19): 2883-9.

23. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8): 594-603.
24. Halpern SD, French B, Small DS, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; 372(22): 2108-17.
25. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008286.
26. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrui W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125(6): 2011-20.
27. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
28. Wongsurakiat P, Lertakyananee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(6): 497-508.
29. Nichol KL, Margolis KL, Wuorema J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(12): 778-84.
30. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8): 1-52.
31. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169(1): 68-76.
32. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(2): 120-5.
33. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111(2): 507-11.
34. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(37): 822-5.
35. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD001390.
36. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: Cd001390.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-95.
38. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; 55(5): e35-44.
39. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(12): 1114-25.
40. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
41. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA* 1994; 272(19): 1497-505.
42. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53.
43. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
44. 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(15): 1543-54.
45. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696): 1171-8.
46. 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(4): 332-8.
47. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
48. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-56.
49. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3): 624-9.
50. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5(6): 659-64.
51. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297(6662): 1506-10.
52. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5): 1188-91.
53. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.
54. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.
55. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; 106(7): 970-9.
56. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(11): 1214-20.
57. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol—the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2247-9.
58. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86(4): 317-25.
59. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91(6): 804-7.
60. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
61. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levosalbutamol in stable COPD. *Chest* 2003; 124(3): 844-9.
62. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
63. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
64. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 26.
65. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010139.
66. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
67. Kempstorf R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64.
68. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98(4): 811-5.
69. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14(6): 744-50.
70. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1028-30.
71. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12(5): 484-93.
72. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6): 473-9.
73. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
74. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
75. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): Cd006101.
76. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 830-6.
77. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.
78. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 127-36.
79. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
80. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
81. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-33.
82. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 923-35.
83. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.
84. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistic considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
85. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130(6): 1695-703.
86. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-9.
87. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9.
88. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15.
89. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
90. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; 2(8404): 691.
91. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; 68(796): 132-3.
92. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 23(4): 884-7.
93. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.
94. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48(3): 227-32.
95. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 325-36.
96. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.

97. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
98. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-60.
99. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; 150(1): 123-30.
100. 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(5): 603-10.
101. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
102. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998; 65(5): 354-62.
103. Tashkin DP, Pearl J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6(1): 17-25.
104. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(10): CD008989.
105. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
106. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
107. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
108. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
109. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
110. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068-79.
111. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39.
112. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 199-209.
113. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(5): 337-44.
114. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
115. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
116. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Drug discovery* 2013; 12(7): 543-59.
117. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 129-43.
118. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
119. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
120. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
121. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
122. 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(9): CD006829.
123. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
124. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-60.
125. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
126. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
127. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
128. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 435-42.
129. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
130. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1189-97.
131. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(5): 390-8.
132. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
133. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
134. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Copd* 2017; 14(4): 382-8.
135. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1402-4.
136. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52(1).
137. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
138. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-74.
139. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-47.e10.
140. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 210-23.
141. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(1): 27-34.
142. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34.
143. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): 731-41.
144. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-63.
145. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456-65.
146. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708.
147. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
148. Wang JJ, Rongchana E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-7.
149. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3): 256-62.
150. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97.
151. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1105-13.
152. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100.
153. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107.
154. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63.
155. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(6): 480-7.
156. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.
157. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285-94.
158. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17.
159. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
160. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
161. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
162. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
163. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
164. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13(1): 1-10.
165. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILogy): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.

166. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFILL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
167. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975-94.
168. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
169. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1156-62.
170. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 174-8.
171. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
172. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
173. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 695-703.
174. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. 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(9971): 857-66.
175. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
176. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
177. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
178. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-85.
179. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
180. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4(678): 265-9.
181. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
182. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS one* 2015; 10(3): e0121257.
183. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1139-47.
184. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(5): 361-8.
185. Albert RK, Connert J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
186. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
187. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
188. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
189. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4).
190. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6): 1719-24.
191. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(6): 828-34.
192. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(4): 477-86.
193. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(3): 829-34.
194. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(9): 926-34.
195. Criner GJ, Connert JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201-10.
196. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70(1): 33-40.
197. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 105-14.
198. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1308-31.
199. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; 35(9): 824-31.
200. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105(6): 930-8.
201. Sanchis J. Has patient technique improved over time? *Chest* 2016; 150: 394.
202. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1333-43.
203. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(5): 323-8.
204. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of "teach-back" technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; 73: 41-50.
205. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; 35(2): 147-52.
206. van der Palen J, van der Valk P, Goossens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert opinion on drug delivery* 2013; 10(9): 1171-8.
207. van der Palen J, Eijssvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; 20(1): 38-44.
208. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(11): 1183-7.
209. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert opinion on drug delivery* 2013; 10(8): 1023-31.
210. Pascual S, Feimer J, De Soyza A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15018.
211. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 495-502.
212. Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013; 107(12): 1817-21.
213. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *Copd* 2009; 6(3): 177-84.
214. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 49-59.
215. 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(5 Pt 1): 1468-72.
216. 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(6): 1345-53.
217. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5(1): 51-60.
218. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1 antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1745-56.
219. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(3): 246-59.
220. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *J COPD* 2016; 3(3): 668-82.
221. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease—a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25(3): 209-18.
222. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347(8999): 436-40.
223. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 982-92.
224. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(4): 293-300.
225. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
226. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Cline EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
227. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation J Cardiopulm Rehabil Prev 2016; 36(2): 75-83.
228. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22(4): 800-19.
229. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
230. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(5): 593-8.
231. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005305.
232. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 349: g4315.
233. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes*. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15(4): 470-8.
234. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1373-86.
235. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(6): 473-526.

236. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; 72(1): 57-65.
237. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(12): 869-78.
238. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(7): e014580.
239. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; 73(1): 29-36.
240. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(5): 622-9.
241. Effing TW, Vercoelen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
242. Lenerink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: Cd011682.
243. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 673-83.
244. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhon MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; 69(9): 865-6.
245. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3(3): CD002990.
246. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
247. Rose L, Istanboulian L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD+): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
248. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD009437.
249. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; 349: g5392.
250. Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 809-22.
251. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 346: f653.
252. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *Journal of palliative medicine* 2004; 7(5): 611-27.
253. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166(3): 326-31.
254. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(10): 1284-309.
255. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *Journal of palliative medicine* 2005; 8(6): 1127-34.
256. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(7): 1079-92.
257. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; 1(1): E27-36.
258. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; 18(2): 69-78.
259. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108(4): 609-20.
260. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(5): 831-8.
261. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; 193(5): 725-31.
262. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; 50(4).
263. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; 70(5): 492-4.
264. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(12): 979-87.
265. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007354.
266. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005623.
267. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(28): e4225.
268. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
269. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 345-9.
270. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; 84(1): 37-50.
271. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008427.
272. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1007-11.
273. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; 4(4): 208-14.
274. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2): 459-67.
275. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 571-6.
276. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48(6): 1182-99.
277. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; 43: 327-53.
278. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; 17(1): 72-8.
279. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; 342: d142.
280. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; 13: 47.
281. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. "The unpredictable death"-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; 13(5): 1213-22.
282. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. <http://www.nhpco.org> (accessed 14 October 2018).
283. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
284. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *NEJM* 2016; 375(17): 1617.
285. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: Cd006429.
286. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1: i1-30.
287. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101(3): 638-41.
288. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjongsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; 67(11): 964-9.
289. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjongsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15(4): 635-9.
290. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 121-3.
291. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
292. Lindenaer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1982-93.
293. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
294. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 317(21): 2177-86.
295. Galli JA, Kranhke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108(5): 722-8.
296. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; 11(6): 663-70.
297. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 529-38.
298. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(9): 698-705.
299. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34.
300. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90.
301. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD. *Chest* 2015; 147(6): 1704-5.
302. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7382): 185.
303. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2): 293-306.
304. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 106-16; discussion 16-9.
305. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1578-85.

306. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-90.
307. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1): 715-22.
308. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-9.
309. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
310. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-83.
311. Ramsey SD, Berry K, Elzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2092-102.
312. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(4): 592-608.
313. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(10): 1073-86.
314. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1): 75-84.
315. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed 14 October 2018).
316. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371(9614): 744-51.
317. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322(11): 772-4.
318. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 881-93.
319. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
320. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-62.
321. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1233-44.
322. 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 trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-90.
323. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
324. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(9): 1073-82.
325. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
326. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(12): 1535-43.
327. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-43.
328. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 197-206; discussion -7.
329. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): e44-e5.
330. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(3): 185-93.
331. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-84.
332. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2178-89.

CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

PUNTI CHIAVE

- *Il trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere basato soprattutto sulla valutazione individualizzata dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazione.*
- *Tutti i soggetti che fumano dovrebbero essere incoraggiati a smettere.*
- *I principali obiettivi sono la riduzione dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazioni.*
- *Le strategie terapeutiche non sono limitate alla terapia farmacologica e dovrebbero essere integrate da appropriati interventi non farmacologici.*

INTRODUZIONE

Una volta effettuata la diagnosi di BPCO, un trattamento efficace dovrebbe basarsi su una valutazione personalizzata della malattia, per ridurre sia i sintomi correnti che i rischi di riacutizzazione in futuro (Tabella 4.1).

La valutazione personalizzata è riassunta nel **Capitolo 2**.

► OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

- Riduzione dei sintomi
 - Miglioramento della tolleranza allo sforzo
 - Miglioramento dello stato di salute
- e
- Prevenzione della progressione della malattia
 - Prevenzione delle riacutizzazioni
 - Riduzione della mortalità
- RIDURRE I SINTOMI**
- RIDURRE IL RISCHIO**

TABELLA 4.1

Noi proponiamo che vi sia una personalizzazione sia nell'inizio che nell'incremento/riduzione delle terapie, basata sul livello dei sintomi e sul rischio individuale di riacutizzazioni. Le basi per queste raccomandazioni, che propongono un approccio organizzato al trattamento, derivano in parte dalle evidenze generate dagli studi clinici randomizzati. Queste raccomandazioni intendono supportare il processo decisionale dei clinici e, pertanto, racchiudono anche il parere di esperti basato sull'esperienza clinica. È fondamentale che i pazienti con BPCO capiscano la natura della malattia, i fattori di rischio per la progressione, e quello che loro stessi e i sanitari devono fare per ottimizzare il trattamento della patologia e, conseguentemente, i risultati. In aggiunta, i pazienti dovrebbero ricevere consigli generali sullo stile di vita, ad es. consigli sulla dieta, e dovrebbero sapere che l'esercizio fisico è sicuro ed è consigliato nei soggetti con BPCO. Le valutazioni periodiche dovrebbero includere una valutazione ripetuta di eventuali esposizioni a fattori di rischio, e monitorizzare la progressione della malattia, l'efficacia dei trattamenti, gli effetti collaterali, le riacutizzazioni e le comorbidità.

IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio è importante nel trattamento e nella prevenzione della BPCO. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più comune e più facile da identificare; l'abolizione del fumo dovrebbe essere incoraggiata continuamente in tutti i fumatori. Anche la riduzione dell'esposizione personale totale alle polveri occupazionali, ai fumi, ai gas, agli inquinanti atmosferici interni ed esterni dovrebbe essere valutata.

Fumo di tabacco

La cessazione del fumo è un intervento fondamentale in tutti i pazienti con BPCO fumatori attivi. Gli operatori sanitari sono fondamentali nel fornire messaggi ed interventi per smettere di fumare e dovrebbero incoraggiare i pazienti a smettere in ogni occasione.

I fumatori dovrebbero ricevere consigli ed indicazioni quando cercano di smettere. Quando possibile, i pazienti dovrebbero fare riferimento ad un programma completo per l'abolizione del fumo, che includa tecniche di comportamento che stimolano la motivazione e la sicurezza del paziente, tecniche di educazione, interventi farmacologici e non farmacologici. Le raccomandazioni per il trattamento dell'uso e della dipendenza da tabacco sono riassunte nella **Tabella 4.2**.¹

► TRATTAMENTO DELL'USO E DELLA DIPENDENZA DA TABACCO: UNA LINEA GUIDA PRATICA – RISULTATI PRINCIPALI E RACCOMANDAZIONI

- La dipendenza da tabacco è una condizione cronica che richiede un trattamento ripetuto, fino al raggiungimento dell'astinenza a lungo termine o permanente.
- Esistono trattamenti efficaci contro la dipendenza da tabacco, che dovrebbero essere offerti a tutti i soggetti che ne fanno uso.
- Medici ed operatori sanitari dovrebbero identificare, documentare e trattare ogni soggetto che fa uso di tabacco, ad ogni visita.
- Una breve consulenza per smettere di fumare può essere efficace ed ogni soggetto che fa uso di tabacco dovrebbe ricevere consigli in proposito ad ogni contatto con gli operatori sanitari.

TABELLA 4.2

(continua)

(continuazione)

- Vi è una forte correlazione dose-risposta tra l'intensità della consuezza sulla dipendenza da tabacco e la sua efficacia.
- Tre tipi di consuezza si sono dimostrati particolarmente efficaci: consigli pratici, supporto sociale della famiglia e degli amici come parte del trattamento, supporto sociale organizzato esternamente al trattamento.
- I farmaci di prima linea nel trattamento della dipendenza da tabacco – vareniclina, bupropione a rilascio prolungato, gomme alla nicotina, spray nasale alla nicotina, cerotti alla nicotina – sono efficaci e almeno uno di questi farmaci andrebbe prescritto, in assenza di controindicazioni.
- Gli incentivi finanziari all'abolizione del fumo possono aiutare i fumatori a smettere.
- Le strategie contro la dipendenza da tabacco sono strategie efficaci se valutate dal punto di vista dei costi.

TABELLA 4.2

Inquinamento atmosferico interno ed esterno

La riduzione del rischio di inquinamento atmosferico interno ed esterno richiede un insieme di interventi di politica pubblica, impiego di risorse locali e nazionali, variazioni culturali e misure di protezione adottate dai singoli individui. La riduzione dell'esposizione al fumo da combustibili di biomassa rappresenta un obiettivo cruciale per ridurre la prevalenza della BPCO nel mondo. Sistemi di ventilazione efficienti, stufe per cucinare non inquinanti, utilizzo di canne fumarie e simili interventi sono fattibili e, pertanto, dovrebbero essere raccomandati.^{2,3}

Esposizione lavorativa

Al momento non vi sono studi che dimostrano che gli interventi di riduzione dell'esposizione professionale riducano anche l'impatto della BPCO; tuttavia, sembra logico consigliare ai pazienti di evitare esposizioni continue a potenziali fattori irritanti, quando possibile. Le misure per ridurre l'esposizione ai fattori di rischio sono riportate nella **Tabella 4.3**.

► IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

- Gli interventi per l'abolizione del fumo dovrebbero essere perseguiti in ogni paziente con BPCO (**Evidenza A**).
- La corretta aerazione dei locali, l'utilizzo di stufe non inquinanti e interventi simili dovrebbero essere raccomandati (**Evidenza B**).
- I medici dovrebbero consigliare ai pazienti di evitare le esposizioni professionali ad agenti irritanti, quando possibile (**Evidenza D**).

TABELLA 4.3

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La terapia farmacologica può ridurre sintomi, rischio e gravità delle riacutizzazioni, così come può migliorare lo stato di salute e la tolleranza all'esercizio dei pazienti con BPCO.

Le classi di farmaci comunemente usate per trattare la BPCO sono descritte nella **Tabella 3.3**; una descrizione dettagliata degli effetti di tali farmaci è stata presentata nel **Capitolo 3**. La scelta all'interno di ciascuna classe dipende dalla disponibilità del farmaco, dalla risposta del paziente e dalle preferenze individuali.

La maggior parte dei farmaci va assunta per via inalatoria, pertanto avere una corretta tecnica inalatoria è di grande rilevanza.

I punti chiave per l'inalazione dei farmaci sono presentati nella **Tabella 4.4**. I punti chiave per l'utilizzo dei broncodilatatori sono presentati nella **Tabella 4.5**. I punti chiave per l'uso dei farmaci antinfiammatori sono riassunti nella **Tabella 4.6**. I punti chiave per l'uso dei trattamenti farmacologici sono riassunti nella **Tabella 4.7**.

► PUNTI CHIAVE PER L'INALAZIONE DEI FARMACI

- La scelta del device inalatorio deve essere valutata individualmente e dipenderà dall'accessibilità, dai costi, dal prescrittore e, soprattutto, dalle capacità e dalle preferenze del paziente.
- È fondamentale fornire istruzioni e mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un device, per verificare che la tecnica inalatoria del paziente sia corretta; ad ogni visita è opportuno rivalutarla per assicurarsi che il paziente continui a usare il proprio device correttamente.
- La tecnica inalatoria (e l'aderenza alla terapia) dovrebbero essere valutate, prima di concludere che la terapia in atto necessita delle modifiche.

TABELLA 4.4

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI BRONCODILATATORI

- Antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) sono da preferirsi ai farmaci a breve durata d'azione, ad eccezione dei casi in cui il paziente abbia solo occasionali episodi di dispnea (**Evidenza A**) e per il sollievo immediato dai sintomi nei pazienti già in terapia di mantenimento con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
- I pazienti possono iniziare con una monoterapia a base di broncodilatatori a lunga durata d'azione, oppure con una duplice terapia a base di broncodilatatori a lunga durata d'azione. Nei pazienti con dispnea persistente, la terapia singola con broncodilatatore dovrebbe essere intensificata a duplice terapia (**Evidenza A**).
- I broncodilatatori per via inalatoria sono raccomandati rispetto ai broncodilatatori per via orale (**Evidenza A**).
- La teofillina non è raccomandata, a meno che gli altri broncodilatatori a lunga durata siano indisponibili o non sostenibili (**Evidenza B**).

TABELLA 4.5

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI

- La terapia a lungo termine con corticosteroidi inalatori (ICS) non è raccomandata (**Evidenza A**).
- La terapia a lungo termine con ICS può essere considerata in associazione a LABA, nei pazienti con una storia di riacutizzazioni nonostante terapia appropriata con broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**).
- La terapia a lungo termine con corticosteroidi orali non è raccomandata (**Evidenza A**).
- Nei pazienti con riacutizzazioni, nonostante terapia con LABA/ICS oppure LAMA/LABA/ICS, bronchiti croniche e ostruzione bronchiale grave o molto grave, l'aggiunta di un farmaco inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) può essere considerata (**Evidenza B**).
- In ex-fumatori con riacutizzazioni malgrado la terapia appropriata possono essere presi in considerazione i macrolidi (**Evidenza B**).
- La terapia con statine non è raccomandata per prevenire le riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- I farmaci mucolitici antiossidanti sono raccomandati solo in pazienti selezionati (**Evidenza A**).

TABELLA 4.6

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DI ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE

- I pazienti con deficit ereditario grave di alfa 1-antitripsina e con enfisema polmonare documentato possono essere candidati alla terapia sostitutiva con alfa 1-antitripsina (**Evidenza B**).
- I farmaci anti-tussigeni non possono essere raccomandati (**Evidenza C**).
- I farmaci approvati nell'ipertensione polmonare primitiva non sono raccomandati nell'ipertensione polmonare secondaria a BPCO (**Evidenza B**).
- Gli oppiacei orali o parenterali a bassa dose e lunga durata d'azione possono essere considerati per il trattamento della dispnea nei pazienti affetti da BPCO grave (**Evidenza B**).

TABELLA 4.7

Algoritmi per la valutazione, l'inizio e il follow-up del trattamento farmacologico

Nella **Figura 4.1** viene mostrato un modello per l'inizio del trattamento farmacologico della BPCO, secondo la valutazione personalizzata dei sintomi e dei rischi di riacutizzazione in base allo schema di valutazione ABCD.

Mancano evidenze di elevata qualità a supporto delle strategie terapeutiche farmacologiche iniziali nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi. La **Figura 4.1** rappresenta un tentativo di fornire una guida clinica utilizzando le migliori evidenze disponibili.

► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE

≥2 riacutizzazioni moderate oppure ≥1 con necessità di ricovero ospedaliero	GRUPPO C LAMA	GRUPPO D LAMA o LAMA + LABA* o ICS + LABA** <small>*Considerare se il paziente è fortemente sintomatico (ad es. CAT>20) **Considerare se eos ≥300</small>
0-1 riacutizzazioni moderate (senza necessità di ricovero ospedaliero)	GRUPPO A Un broncodilatatore	GRUPPO B Un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA o LAMA)
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

FIGURA 4.1

Definizione delle abbreviazioni: eos: conta degli eosinofili ematici (cellule per microlitro); mMRC: questionario sulla dispnea del Medical Research Council modificato; CAT™: COPD Assessment Test™

► CICLO DI TRATTAMENTO

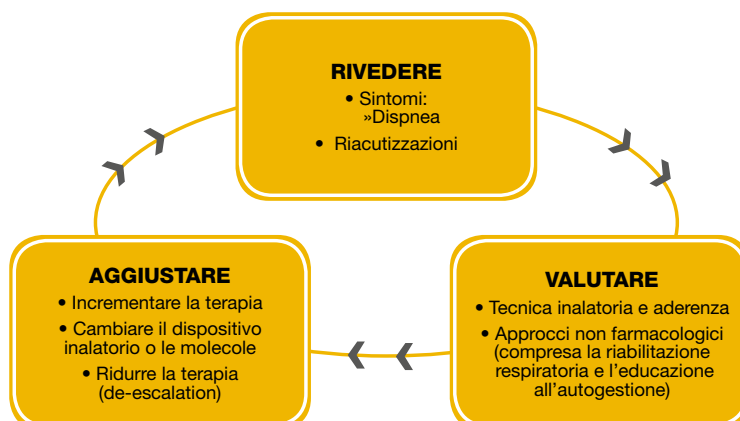


FIGURA 4.2

Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi del trattamento e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento (**Figura 4.2**). In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, possono essere necessari adeguamenti del trattamento farmacologico.

Viene fornito un algoritmo separato per il trattamento durante il **FOLLOW-UP**, in cui la gestione è ancora basata sui sintomi e sulle riacutizzazioni, ma le raccomandazioni non dipendono dal gruppo GOLD del paziente alla diagnosi (**Figura 4.3**). Queste raccomandazioni di follow-up sono concepite per facilitare la gestione dei pazienti che assumono la terapia di mantenimento, subito dopo il trattamento iniziale o dopo anni di follow-up. Queste raccomandazioni incorporano le recenti evidenze degli studi clinici e l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue periferico come biomarcatore per guidare l'utilizzo della terapia con ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni (vedere informazioni più dettagliate in merito alla conta degli eosinofili nel sangue come biomarcatore per predire l'efficacia degli ICS nel **Capitolo 3**).

La **Figura 4.3** suggerisce strategie di *escalation* (aumento) e *de-escalation* (riduzione), basate sui dati di efficacia e sicurezza disponibili. La risposta all'*escalation* del trattamento dovrebbe essere sempre rivalutata, e la *de-escalation* dovrebbe essere presa in considerazione in caso di assenza di benefici clinici e/o comparsa di effetti collaterali. La *de-escalation* può anche essere considerata nei pazienti con BPCO in trattamento in cui si osserva la risoluzione di alcuni sintomi, che successivamente potrebbero richiedere una riduzione della terapia. I pazienti, in cui viene presa in considerazione una modifica del trattamento, in particolare la *de-escalation*, devono essere posti sotto stretto controllo medico. Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in *escalation* non è stato testato in modo sistematico; inoltre, gli studi di *de-escalation* sono limitati e sono stati condotti solo con ICS.

Gestione del trattamento farmacologico iniziale

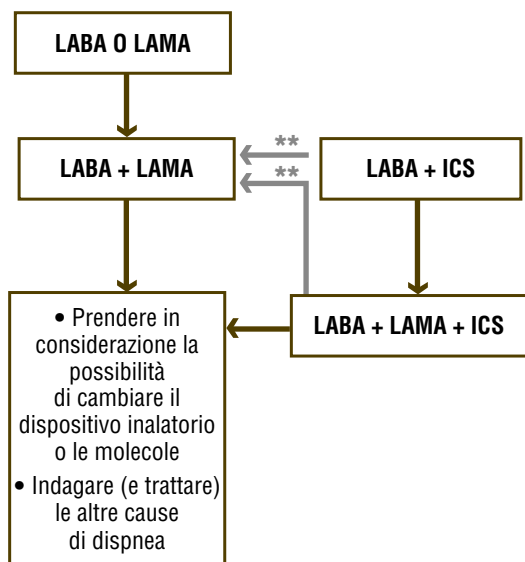
A tutti i pazienti dovrebbe essere prescritta una terapia di salvataggio con broncodilatatori a breve durata d'azione per un immediato sollievo dai sintomi.

► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI FOLLOW-UP

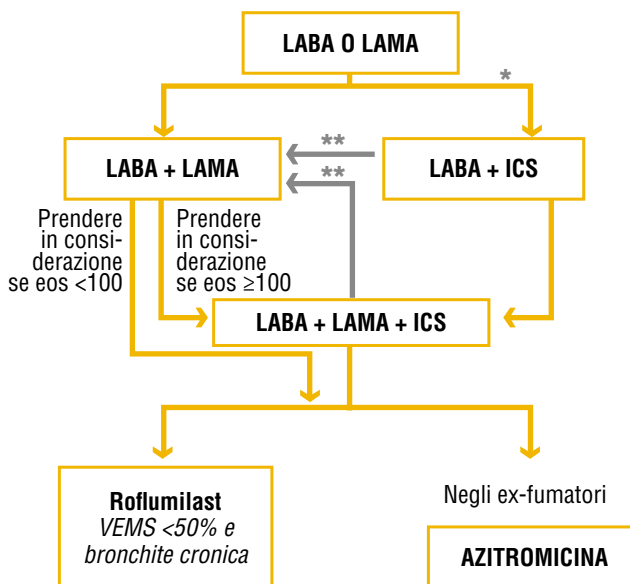
1. Se la risposta al trattamento iniziale è appropriata, mantenere il trattamento

2. Se non è appropriata: ✓ Considerare come obiettivo il tratto trattabile (dispnea o riacutizzazioni) predominante;
 - Utilizzare il percorso delle riacutizzazioni se la dispnea e le riacutizzazioni devono essere considerate entrambe come obiettivi;
 ✓ Posizionare il paziente nella casella corrispondente al trattamento in atto e seguire le indicazioni;
 ✓ Valutare la risposta, aggiustare e rivedere il trattamento;
 ✓ Queste raccomandazioni non dipendono dalla valutazione ABCD al momento della diagnosi

• DISPNEA •



• RIACUTIZZAZIONI •



eos: conta degli eosinofili nel sangue (cellule/ μ l)

*Prendere in considerazione se eos ≥ 300 o eos ≥ 100 E ≥ 2 riacutizzazioni moderate/1 ospedalizzazione

**Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, indicazione iniziale inappropriata o assenza di risposta agli ICS

FIGURA 4.3

Gruppo A

- A tutti i pazienti del Gruppo A dovrebbe essere offerta una terapia con broncodilatatori, basata sull'efficacia della terapia rispetto alla dispnea. Il broncodilatatore può essere sia a breve che a lunga durata d'azione.
- La terapia dovrebbe essere continuata se vi è documentata efficacia.

Gruppo B

- La terapia iniziale dovrebbe includere un farmaco broncodilatatore a lunga durata. I broncodilatatori inalatori a lunga durata sono superiori ai broncodilatatori a breve durata d'azione (presi al bisogno) e sono pertanto raccomandati.^{4,5}
- Non ci sono evidenze per raccomandare una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto ad un'altra nel controllo iniziale dei sintomi in questo gruppo di pazienti. Nel singolo paziente, la scelta dovrebbe dipendere dalla percezione del paziente stesso rispetto al miglioramento dei sintomi con la terapia.
- Nei pazienti con dispnea grave, può essere considerata una terapia iniziale con due farmaci broncodilatatori.⁶
- I pazienti del Gruppo B hanno frequentemente altre comorbidità che possono peggiorare la loro sintomatologia e la loro prognosi e che devono, pertanto, essere indagate.^{7,8}

Gruppo C

- Il trattamento iniziale dovrebbe consistere di un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione. In due confronti

testa-a-testa,^{9,10} il farmaco antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) testato si era dimostrato superiore al β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA) nella prevenzione delle riacutizzazioni (vedi **Capitolo 3** per i dettagli); pertanto, raccomandiamo di iniziare la terapia con un antimuscarinico a lunga durata d'azione in questo gruppo.

Gruppo D

- In generale, la terapia può essere iniziata con un LAMA per la sua efficacia sia sulla dispnea, sia sulle riacutizzazioni (vedi **Capitolo 3**).
- Nei pazienti con sintomi più gravi (CAT ≥ 20), soprattutto a causa di una maggiore dispnea e/o limitazione dell'attività fisica, si può scegliere una combinazione LAMA/LABA come trattamento iniziale sulla base di studi che avevano come *endpoint* primario gli esiti riferiti dai pazienti in cui le combinazioni LABA/LAMA hanno mostrato risultati superiori rispetto ai singoli principi attivi (vedi **Capitolo 3**). Il vantaggio dell'associazione LABA/LAMA rispetto a LAMA nella prevenzione delle riacutizzazioni non è stato costantemente dimostrato; pertanto, la decisione di utilizzare LABA/LAMA come trattamento iniziale dovrebbe essere guidata dal livello dei sintomi.
- In alcuni pazienti, la terapia iniziale con LABA/ICS può essere la prima scelta; questo trattamento ha una maggiore probabilità di ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ l. La combinazione LABA/ICS può essere la prima scelta anche nei pazienti affetti da BPCO con una storia di asma.

► Gli ICS possono causare effetti collaterali quali polmoniti;^{9,11} pertanto, dovrebbero essere utilizzati come terapia iniziale solo dopo aver valutato i possibili benefici clinici rispetto ai rischi.

Tattamento farmacologico di follow-up

► L'algoritmo del trattamento farmacologico di follow-up (**Figura 4.3**) può essere applicato a qualsiasi paziente già in terapia di mantenimento, indipendentemente dal gruppo GOLD assegnato all'inizio del trattamento. In particolare, si dovrebbe valutare la necessità di trattare la dispnea/limitazione dell'attività fisica o di prevenire ulteriori riacutizzazioni. Se si ritiene necessario un cambiamento del trattamento, selezionare l'algoritmo corrispondente per la dispnea (colonna sinistra della **Figura 4.3**) o le riacutizzazioni (colonna destra della **Figura 4.3**); l'algoritmo per le riacutizzazioni dovrebbe essere utilizzato anche nei pazienti che richiedono modifiche della terapia sia per la dispnea che per le riacutizzazioni. Identificare quale casella corrisponde al trattamento attuale del paziente.

► Il trattamento farmacologico di follow-up dovrebbe essere guidato dai seguenti principi: prima *rivedere* e *valutare*, poi *aggiustare* se necessario:

► Rivedere

- Analizzare i sintomi (dispnea) e il rischio di riacutizzazione.

► Valutare

- Valutare la tecnica inalatoria e l'aderenza, e il ruolo degli approcci non farmacologici (trattato più avanti in questo capitolo).

► Aggiustare

- Adeguare il trattamento farmacologico, compresa l'escalation o la *de-escalation*. Cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole con altre della stessa classe (ad es. utilizzare un diverso broncodilatatore a lunga durata d'azione) può essere considerato appropriato. Qualsiasi modifica del trattamento richiede una successiva **revisione** della risposta clinica, compresi gli effetti collaterali.

Dispnea

► Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione**,¹² si raccomanda l'uso di due broncodilatatori.

- Se l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione non migliora i sintomi, noi suggeriamo che il trattamento possa essere nuovamente ridotto alla monoterapia. Si può anche prendere in considerazione la possibilità di cambiare il dispositivo inalatorio o il principio attivo.

► Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in trattamento con **LABA/ICS**, si può aggiungere un LAMA passando alla triplice terapia.

- In alternativa, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di passare da LABA/ICS a LABA/LAMA se l'indicazione iniziale per la terapia con ICS è inappropriata (ad es., è stato utilizzato un ICS per trattare i sintomi in assenza di una storia di riacutizzazioni), o se la risposta al trattamento con ICS è insufficiente, oppure se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.

► In tutti gli stadi, la dispnea dovuta ad altre cause (non alla BPCO) deve essere indagata e trattata in modo appropriato.

Dovrebbero essere prese in considerazione la tecnica inalatoria e l'aderenza come cause di inadeguata risposta al trattamento.

Riacutizzazioni

► Nei pazienti con persistenti riacutizzazioni in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione**, si raccomanda l'escalation a LABA/LAMA o LABA/ICS. La combinazione LABA/ICS può essere preferita nei pazienti con una storia o reperi suggestivi di asma. La conta degli eosinofili nel sangue può identificare i pazienti con maggiore probabilità di risposta positiva agli ICS. Nei pazienti con una riacutizzazione all'anno, un livello di eosinofili nel sangue periferico $\geq 300/\mu\text{l}$ identifica i soggetti con maggiori probabilità di rispondere al trattamento con LABA/ICS.^{13,14} Nei pazienti con ≥ 2 riacutizzazioni moderate all'anno o con almeno una riacutizzazione grave che ha richiesto l'ospedalizzazione nell'ultimo anno, il trattamento con LABA/ICS può essere preso in considerazione in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μl , in quanto gli effetti degli ICS sono più pronunciati nei pazienti con maggiore frequenza e/o gravità delle riacutizzazioni.¹⁵

► Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante il trattamento con **LABA/LAMA**, noi suggeriamo due percorsi alternativi. Una conta di eosinofili nel sangue < 100 cellule/ μl può essere utilizzata per predire una bassa probabilità di risposta agli ICS:

- **Escalation** a LABA/LAMA/ICS. Una risposta positiva dopo aggiunta di ICS può essere osservata nel caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μl , con risposte di maggiore entità più probabili in presenza di conte di eosinofili più elevate.
- Aggiungere roflumilast o azitromicina (vedi dopo) se gli eosinofili ematici sono < 100 cellule/ μl .

► Nei pazienti che presentano ulteriori riacutizzazioni durante il trattamento con **LABA/ICS**, noi raccomandiamo l'escalation alla triplice terapia con l'aggiunta di un LAMA.^{15,16} In alternativa, il trattamento può essere modificato passando alla terapia con LABA/LAMA se la risposta al trattamento con ICS è stata insufficiente, o se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.

► Se i pazienti trattati con **LABA/LAMA/ICS** presentano ancora riacutizzazioni, è possibile prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- **Aggiungere roflumilast.** Questa opzione può essere considerata nei pazienti con VEMS $< 50\%$ del predetto e bronchite cronica,¹⁷ in particolare se hanno avuto almeno una ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO nell'ultimo anno.^{18,19}
- **Aggiungere un macrolide.** Le migliori evidenze disponibili riguardano l'uso dell'azitromicina, soprattutto nei fumatori.^{20,21} La decisione clinica dovrebbe considerare anche lo sviluppo di microrganismi resistenti.
- **Interrompere la terapia con ICS.** Questa opzione può essere considerata se vi sono effetti avversi (come la polmonite) o viene riferita mancanza di efficacia. Peraltro, una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μl identifica i pazienti con maggiori probabilità di andare incontro a riacutizzazione dopo interruzione della terapia con ICS e che dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di ulteriori riacutizzazioni.^{22,23}

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Educazione e self-management

Il self-management (ovvero l'autogestione da parte del paziente) e il tutoraggio da parte degli operatori sanitari dovrebbero essere componenti fondamentali del "Modello di Cura della Cronicità", nel contesto del sistema di gestione del servizio sanitario.

Lo scopo del self-management è di motivare, coinvolgere e guidare i pazienti verso un adattamento positivo dei loro comportamenti sanitari e verso lo sviluppo delle capacità necessarie per gestire al meglio la loro malattia giorno per giorno.²⁴

I medici e gli operatori sanitari devono spingersi oltre l'approccio puramente educativo o limitato a dare consigli (didattico), a favore di un approccio che aiuti i pazienti ad imparare e adottare strategie e abilità sostenibili di autogestione.

Oltre a correggere i fattori di rischio comportamentali (es. fumo, dieta, esercizio), il self-management dovrebbe coinvolgere i pazienti nell'identificare e trattare i segni e i sintomi della malattia, mantenere una buona aderenza terapeutica (inclusa la terapia farmacologica e comportamentale), mantenere contatti regolari con gli operatori sanitari e affrontare le conseguenze psicosociali della malattia.

L'educazione del singolo paziente e la valutazione del rischio di riacutizzazioni, la valutazione delle necessità del paziente, delle sue preferenze e dei suoi obiettivi, dovrebbe formare un disegno personalizzato di educazione all'autogestione.

Secondo la distinzione in gruppi GOLD, il disegno personalizzato potrebbe includere:

- **Gruppi A, B, C e D:** correggere i fattori di rischio comportamentali, inclusa l'abolizione del fumo, lo svolgimento di regolare attività fisica, il corretto riposo notturno e la dieta bilanciata.
- **Gruppi B e D:** imparare a gestire da soli la dispnea, imparare tecniche di conservazione dell'energia e di controllo dello stress.
- **Gruppi C e D:** evitare fattori scatenanti, riconoscere e gestire il peggioramento dei sintomi, stabilire un percorso scritto e mantenere una comunicazione continua con gli operatori sanitari.
- **Gruppo D:** discutere con gli operatori sanitari possibili strategie palliative e percorsi di cura avanzati.

Alcune importanti misure non farmacologiche per i pazienti dal gruppo A al gruppo D sono riportate nella **Tabella 4.8**.

Attività fisica

La riabilitazione respiratoria, effettuata in strutture dedicate o a casa, è un approccio con chiari benefici. Tuttavia, il problema è promuovere l'attività fisica e il suo mantenimento. Vi sono evidenze che l'attività fisica nei pazienti con BPCO sia ridotta.²⁵ Questo determina una spirale negativa di inattività, che predispone i pazienti ad un aumentato rischio di ridotta qualità di vita e maggior tasso di ricoveri ospedalieri e mortalità.²⁶⁻²⁸ Di conseguenza, c'è stato un importante interesse verso gli interventi di miglioramento dei comportamenti individuali allo scopo di migliorare l'attività fisica,²⁹ e tali interventi andrebbero incoraggiati.²⁶ Tuttavia, la maggior parte degli studi pubblicati finora offre poche indicazioni, stante l'inconsistenza delle tecniche utilizzate e la scarsità dei dettagli forniti (ad esempio, tipo, quantità, tempo, metodo di distribuzione, strumenti utilizzati, controllo di qualità), per replicare quello che è stato fatto negli studi oppure per adattarlo alla pratica clinica.

Programmi di riabilitazione polmonare

I pazienti molto sintomatici e con un elevato rischio di riacutizzazioni (Gruppi B, C, D) dovrebbero essere incoraggiati a prendere parte ad un programma regolare di riabilitazione polmonare, che includa la definizione di obiettivi per il paziente, che sia organizzato e condotto in maniera strutturata, e che tenga in considerazione le caratteristiche e le comorbidità individuali del paziente con BPCO.³⁰⁻³²

I momenti chiave in cui è opportuno valutare l'invio del paziente a un programma di riabilitazione sono: a) alla diagnosi; b) alla dimissione dopo un ricovero per riacutizzazione; c) quando i sintomi peggiorano progressivamente. Questi momenti possono manifestarsi in momenti diversi nel corso della malattia nei singoli pazienti.

Dal momento che i benefici diminuiscono nel tempo, se le attività riabilitative e gli altri comportamenti positivi non sono continuativi, ai pazienti dovrebbe essere offerto un programma di mantenimento, oppure il supporto dovrebbe essere tale da aumentare e mantenere un buon livello di attività fisica quotidiano.

Se 1 o più anni dopo il miglioramento ottenuto con il programma iniziale di riabilitazione si nota un deterioramento delle condizioni fisiche o funzionali, il paziente può seguire un ulteriore programma di riabilitazione.

Le componenti di un programma riabilitativo possono variare, ma la miglior pratica clinica secondo le evidenze scientifiche include: esercizio fisico strutturato e supervisionato, abolizione del fumo, consigli dietistici ed educazione all'autogestione e al self-management. Ulteriori dettagli e raccomandazione sui componenti della riabilitazione polmonare, sull'organizzazione

► TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELLA BPCO

Gruppo di pazienti	Essenziale	Raccomandato	In base alle linee guida locali
A	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione anti-influenzale Vaccinazione anti-pneumococcica
B-D	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione anti-influenzale
	Riabilitazione polmonare		Vaccinazione anti-pneumococcica

TABELLA 4.8

del programma (durata e struttura) e sulla valutazione sono presentati nel **Capitolo 3**.³⁰

Esercizio fisico

Una meta-analisi di studi randomizzati controllati ha osservato che l'esercizio fisico da solo o con l'aggiunta di consigli sull'attività, migliora significativamente i livelli di attività fisica nei pazienti con BPCO.³³ La combinazione di esercizi di resistenza a carico costante e di allenamento della forza ad intervalli è risultata migliore dei due metodi considerati da soli.³⁴

Quando possibile, si preferisce un allenamento fisico cardiovascolare di resistenza, generalmente in modalità aerobica, al 60-80% del massimo sforzo fisico tollerato o della frequenza cardiaca,³⁵ oppure fino al grado 4-6 di dispnea secondo la Scala Borg o lo score di fatica (moderato e grave).³⁶

L'allenamento fisico cardiovascolare di resistenza può essere svolto sia tramite programmi di esercizi continuativi, che con programmi di esercizi a intervallo. Questi ultimi fanno compiere al paziente lo stesso carico di lavoro totale, ma suddiviso in esercizi più brevi e a maggiore intensità, una strategia utile quando la performance è limitata da altre comorbidità.^{37,38}

L'esercizio fisico può essere implementato con l'ottimizzazione della terapia con broncodilatatori,³⁹ dato che sia gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) che i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) hanno dimostrato di ridurre l'iperinflazione statica e dinamica. Queste modifiche migliorano l'effetto dell'esercizio fisico.^{40,41}

L'aggiunta di esercizi di forza agli esercizi aerobici è efficace per incrementare la forza, ma non migliora lo stato di salute, né la tolleranza all'esercizio.⁴²

Gli esercizi di allenamento degli arti superiori migliorano la forza delle braccia e la resistenza; questo risulta in un miglioramento della capacità funzionale per le attività degli arti superiori.⁴³

La capacità di esercizio può anche essere migliorata dall'allenamento vibratorio.⁴⁴

Gli esercizi respiratori aumentano la forza dei muscoli inspiratori,⁴⁵ ma questo non si traduce in una miglior performance, in una riduzione della dispnea o in un miglioramento della qualità della vita, a meno che non siano inclusi in un programma completo di riabilitazione polmonare.^{46,47,48}

Valutazione e follow-up. La valutazione iniziale e le rivalutazioni di ciascun partecipante ad un programma di riabilitazione polmonare dovrebbero considerare nello specifico i comportamenti adattativi (incluse le motivazioni), gli impedimenti fisici e mentali all'esercizio, gli obiettivi, le barriere e le capacità individuali, dovrebbero quantificare i risultati e definire le aree passibili di miglioramento.

Le valutazioni dovrebbero includere:

1. Anamnesi dettagliata ed esame obiettivo.
2. Spirometria con test di bronco-reversibilità.
3. Valutazione della capacità di esercizio.
4. Misurazione dello stato di salute e della dispnea.
5. Valutazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori e della forza degli arti inferiori nei pazienti che soffrono di ipotrofia muscolare.
6. Discussione degli obiettivi e delle aspettative di ogni singolo paziente.

Le prime due valutazioni sono importanti per definire l'idoneità e l'opportunità di entrare nei programmi di riabilitazione e per definire lo stato basale, ma non devono essere utilizzate nella definizione degli obiettivi.

La tolleranza all'esercizio può essere valutata tramite esercizio al cicloergometro oppure al *tapis roulant*, misurando una serie di variabili fisiologiche come il consumo massimo di ossigeno, la massima frequenza cardiaca, il massimo carico di lavoro. Gli esercizi standardizzati di cammino spontaneo, come il test del cammino dei 6 minuti (6MWT), sono utili nella pratica poiché richiedono poche attrezzature, e sono funzionali e rilevanti nella routine clinica. Il test del cammino incentivato (*shuttle walking test*) offre informazioni più complete rispetto ad un test del cammino spontaneo, ed è più facile da eseguire rispetto ad un test ergometrico.⁴⁹ I test del cammino richiedono almeno una sessione di prova prima che i dati possano essere interpretati.

È importante che la valutazione non sia limitata esclusivamente alla misura di questi parametri, ma che raccolga informazioni sugli obiettivi finali di ogni paziente (obiettivi rilevanti o ritenuti importanti), come ad esempio quali siano i target desiderati alla fine del programma in ambito lavorativo, domestico e di svago.

Esistono diversi questionari dettagliati per valutare lo stato di salute, alcuni dei quali rivolti in modo specifico ai pazienti con patologie respiratorie. Lo stato di salute può essere valutato anche tramite strumenti generici, anche se questi ultimi sono meno sensibili ai cambiamenti rispetto ai questionari specifici (ad es. CAT[™], CRQ, SGRQ). I questionari HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)⁵⁰ e PRIME-MD (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders*)⁵¹ sono stati utilizzati per migliorare l'identificazione e il trattamento dell'ansia e della depressione in questi pazienti.

Educazione all'autogestione

La base per permettere ai pazienti di diventare dei partner attivi nella gestione continua della loro malattia è creare conoscenza ed abilità. Gli argomenti considerati appropriati in un programma educativo includono: l'abolizione del fumo; le informazioni di base sulla BPCO; le informazioni generali sull'approccio terapeutico e su specifici aspetti della terapia farmacologica (farmaci e inalatori); le strategie per aiutare a ridurre la dispnea; i consigli sul quando cercare e chiedere aiuto; il prendere decisioni consapevoli durante le riacutizzazioni; la valutazione di cure palliative e percorsi di fine vita. L'intensità e il contenuto di questi messaggi educazionali dovranno variare a seconda della gravità della patologia del paziente, anche se ancora non è chiaro quale sia il contributo specifico dei programmi di educazione ai miglioramenti visti dopo la riabilitazione polmonare.⁵² In questa descrizione è implicita la necessità di fornire "un supporto/ un insegnamento all'autogestione", il che si riferisce a strategie, tecniche ed abilità utilizzate dagli operatori sanitari per trasmettere ai pazienti la conoscenza, la confidenza e le abilità necessarie ad autogestire in maniera efficace la propria patologia.

È importante riconoscere che l'educazione del paziente, da sola, non porta a modifiche dei comportamenti né ne aumenta la motivazione, non ha impatto nel migliorare la capacità funzionale dei pazienti o la tolleranza all'esercizio,^{53,54} ma può giocare un ruolo nel migliorare le tecniche e le abilità di gestione della malattia e lo stato di salute.³⁰ I pazienti possono avere sessioni educative singole o di gruppo. Durante le sessioni di gruppo, i

pazienti dovrebbero essere coinvolti in attività interattive educative. Le attività interattive uno-a-uno rappresentano uno stile comunicativo stimolante, poiché questo approccio stimola i pazienti ad una maggiore responsabilità verso la propria salute e il proprio benessere, mentre i medici e gli altri operatori sanitari servono solamente come guida in questo processo.

Fine vita e cure palliative

Lo scopo delle cure palliative è ridurre la sofferenza dei pazienti e delle loro famiglie, tramite la valutazione globale e il trattamento dei sintomi fisici, psichici e spirituali vissuti dal paziente.

I pazienti con una patologia cronica e limitante come la BPCO dovrebbero essere informati che, qualora la situazione diventasse critica, loro stessi o i loro familiari potrebbero trovarsi nella condizione di dover decidere se un percorso di cure invasive e intensive sia in grado di raggiungere gli obiettivi di cura personali, e se hanno la volontà di sottoporsi a tali trattamenti.

I medici dovrebbero sviluppare e migliorare metodi per aiutare i pazienti e le loro famiglie a prendere decisioni consapevoli che siano in linea con i valori dei pazienti stessi. Un approccio semplice e strutturato che faciliti queste comunicazioni può aiutare a migliorare la frequenza e la qualità della comunicazione, implementando il punto di vista del paziente.⁵⁵

Supporto dietetico

I pazienti denutriti affetti da BPCO dovrebbero ricevere un supplemento dietetico. Questa raccomandazione è basata su risultati derivati da revisioni sistematiche, che indicano un effetto positivo del peso corporeo, massa grassa e massa magra, quando ai pazienti con BPCO viene offerto supplemento dietetico da solo (soprattutto se i pazienti sono malnutriti), oppure aggiunto all'esercizio fisico. La durata e la quantità ottimale del supporto dietetico non sono chiare.⁵⁶ I pazienti che hanno ricevuto un supplemento dietetico hanno avuto un miglioramento nel test del cammino dei sei minuti rispetto al basale, un miglioramento della forza muscolare ed un miglioramento dello stato di salute (solo nei pazienti malnutriti).⁵⁶

Vaccinazioni

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata in tutti i pazienti con BPCO.⁵⁵

La vaccinazione antipneumococcica, PCV13 e PPSV23, è raccomandata in tutti i pazienti >65 anni. La vaccinazione PPSV23 è raccomandata anche nei pazienti più giovani con co-patologie significative, incluse cardiopatie o pneumopatie.⁵⁸

Ossigenoterapia

L'ossigenoterapia a lungo termine è indicata nei pazienti che hanno:

- $\text{PaO}_2 \leq 7.3 \text{ kPa}$ (55 mmHg) o $\text{SaO}_2 \leq 88\%$, con o senza ipercapnia confermata due volte in tre settimane; oppure
- PaO_2 tra 7.3 kPa (55 mmHg) e 8.0 kPa (60 mmHg), o SaO_2 88%, se vi è evidenza di ipertensione polmonare, edema periferico che suggerisce insufficienza cardiaca, oppure policitemia (ematocrito >55%).

Una volta iniziata l'ossigenoterapia a lungo termine (OTLT), il paziente dovrebbe essere rivalutato a 60-90 giorni con emogasanalisi (EGA) o saturazione di ossigeno, sia in ossigenoterapia corrente che in aria ambiente, per determinare, rispettivamente, se l'ossigenoterapia è terapeutica e se è ancora indicata.

► PRESCRIZIONE DELL'OSSIGENOTERAPIA NEI PAZIENTI CON BPCO

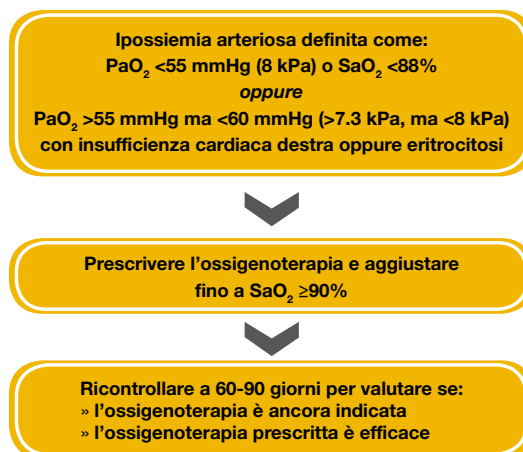


FIGURA 4.4

La **Figura 4.4** mostra un algoritmo per la gestione dell'ossigenoterapia nei pazienti con BPCO.

Supporto ventilatorio

La NIV è usata occasionalmente nei pazienti stabili con BPCO molto grave. La NIV può essere considerata per l'utilizzo in un gruppo selezionato di pazienti, in particolare quelli che presentano una ipercapnia diurna accentuata e un recente ricovero ospedaliero, anche se le revisioni sistematiche in proposito non sono in grado di confermare o smentire tali indicazioni.⁵⁹ Nonostante ciò, nei pazienti con BPCO e sindrome delle apnee notturne vi sono chiare indicazioni alla ventilazione non invasiva a pressione positiva continua (CPAP).⁶⁰

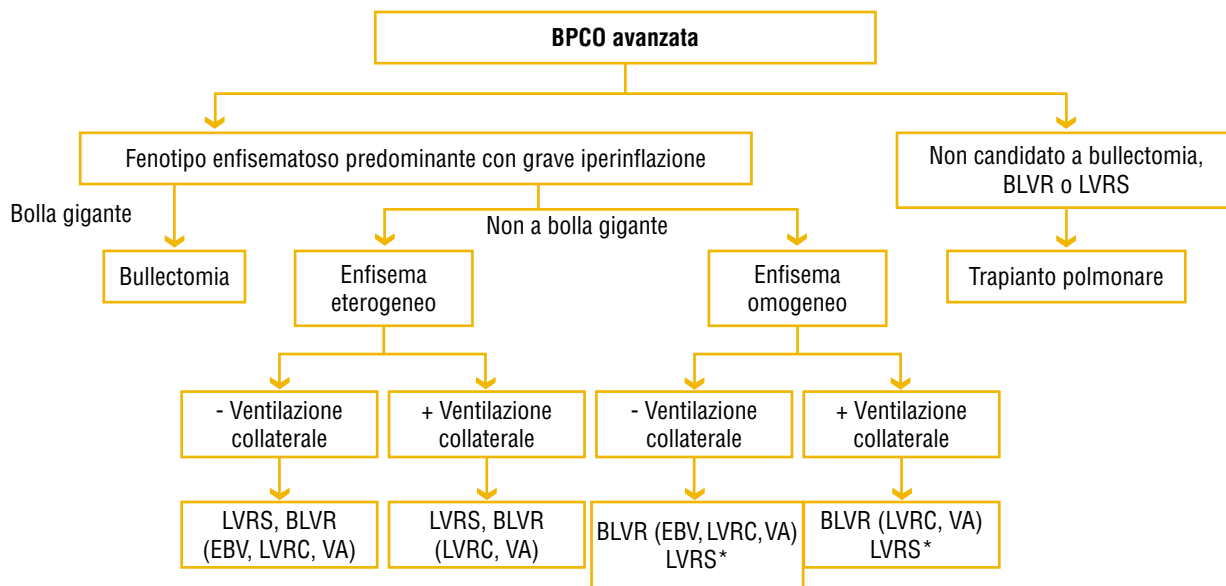
Broncoscopia interventistica e chirurgia

- In pazienti selezionati con enfisema eterogeneo oppure omogeneo e iperinflazione significativa refrattari alla terapia medica ottimizzata, metodi broncoscopici o chirurgici di riduzione del volume residuo possono essere considerati (per es. valvole unidirezionali, coils o ablazione con vapore).⁶¹ Alcune di queste terapie (ablazione con vapore e coils) non sono ancora ampiamente disponibili per l'uso in molti Paesi.
- In pazienti enfisematosi selezionati con bolle di grandi dimensioni, la bullectomia chirurgica può essere considerata.
- In pazienti selezionati con BPCO molto grave e senza controindicazioni rilevanti, può essere considerato il trapianto polmonare.

La scelta della riduzione polmonare tramite broncoscopia (valvole endobronchiali, posizionamento di coils o ablazione con vapore), oppure la riduzione chirurgica (*lung volume reduction surgery*, LVRS) per la cura della iperinflazione nei pazienti con enfisema dipende da vari fattori. Tra questi vanno inclusi: l'estensione e il pattern dell'enfisema identificato tramite TC ad alta risoluzione (HRCT); la presenza di ventilazione collaterale interlobare misurata tramite metodiche HRCT o valutazioni fisiologiche (occlusione endoscopica con pallone e valutazione del flusso); disponibilità locale delle varie terapie per l'utilizzo clinico, esperienza locale nell'esecuzione della procedura; preferenze del paziente e del curante. L'ablazione termica mediante vapore è l'unica terapia di

► TRATTAMENTI BRONCOSCOPICI E CHIRURGICI PER LA BPCO CON ENFISEMA

Algoritmo dei vari trattamenti utilizzati nei pazienti con BPCO ed enfisema. Questi trattamenti non sono ancora stati approvati (da FDA, ndr) per uso clinico in tutti i Paesi. Non sono ancora noti gli effetti sulla sopravvivenza ed altri outcomes a lungo termine ed il confronto con il trattamento chirurgico (LVRS).



Abbreviazioni: BLVR, Bronchoscopic lung volume reduction; EBV, Endobronchial valve; LVRS, Lung volume reduction surgery; LVRC, Lung volume reduction coil; VA, Vapor ablation. *In alcuni, ma non tutti i centri.

FIGURA 4.5

riduzione volumetrica polmonare di cui è stato riportato il successo con l'effettuazione a livello segmentario piuttosto che lobare.⁶² Nei pazienti con integrità delle scissure interlobari e assenza di ventilazione collaterale interlobare alla valutazione fisiologica con occlusione endoscopica con pallone, le valvole endobronchiali, le spirali polmonari, l'ablazione termica mediante vapore o la chirurgia riduttiva (LVRS) possono essere tutte utili. Nei pazienti senza integrità delle scissure o ventilazione collaterale interlobare, le spirali polmonari (*coils*) o la LVRS possono essere praticate, ma le valvole endobronchiali non sono indicate. I pazienti con enfisema eterogeneo prevalente ai campi superiori possono essere candidati a LVRS o a riduzione polmonare endobronchiale. La presenza di ventilazione collaterale interlobare escluderebbe la terapia con valvole endobronchiali, ma la terapia con spirale polmonare o l'ablazione con vapore (VA) può essere considerata, così come la terapia chirurgica di riduzione dei volumi. I pazienti con enfisema omogeneo non sono considerati generalmente candidati per la chirurgia nella maggior parte dei Centri, ma la terapia broncoscopica di riduzione dei volumi polmonari potrebbe essere efficace, sia tramite valvole endobronchiali che ablazione con vapore o spirali polmonari. Anche in questo caso, la valutazione della ventilazione collaterale interlobare è importante nel selezionare le valvole endobronchiali oppure le spirali polmonari come trattamento di scelta. Un algoritmo ci illustra i vari tipi di intervento (Figura 4.5).

Tra i criteri per la valutazione del trapianto polmonare vi sono: BPCO progressiva, non candidata a resezione polmonare endobronchiale o chirurgica, indice BODE 5-6, $PCO_2 > 50$ mmHg o 6.6 kPa e/o $PaO_2 < 60$ mmHg o 8 kPa e $FEV_1 < 25\%$ del predetto.⁶³ Tra i criteri raccomandati per l'inserimento in lista è opportuno che vi sia uno tra i seguenti: BODE >7, VEMS <15-20% predetto, tre o più riacutizzazioni gravi durante l'anno precedente, una

riacutizzazione grave con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica, oppure ipertensione polmonare moderata o grave.^{63,64}

I punti chiave nell'uso delle terapie non farmacologiche sono riportati nella **Tabella 4.9**.

► PUNTI CHIAVE NELL'USO DELLE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Educazione, autogestione e riabilitazione polmonare

- L'educazione è necessaria per migliorare le conoscenze del paziente, ma non vi sono evidenze che l'educazione da sola porti ad un cambiamento delle abitudini del paziente.
- L'educazione e l'autogestione, con il supporto di un operatore, con o senza l'aiuto di un piano scritto, sono raccomandate per la prevenzione delle complicanze delle riacutizzazioni, come l'ospedalizzazione (**Evidenza B**).
- La riabilitazione è indicata in tutti i pazienti con sintomi rilevanti e/o un elevato rischio di riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- L'attività fisica è un forte predittore di mortalità (**Evidenza A**). I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad aumentare il livello di attività fisica, anche se ancora non è chiaro quali siano gli strumenti con maggior probabilità di successo.

Vaccinazioni

- Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i pazienti con BPCO (**Evidenza A**).
- I vaccini antipneumococco PCV13 e PPSV23 sono raccomandati in tutti i pazienti >65 anni, e nei pazienti più giovani con comorbidità significative, incluse cardiopatie e pneumopatie croniche (**Evidenza B**).

Nutrizione

- Considerare nutrizione integrativa nei pazienti malnutriti con BPCO (**Evidenza B**).

TABELLA 4.9

(continua)

(continuazione)

Fine vita e cure palliative

- Tutti i clinici che hanno a che fare con pazienti con BPCO dovrebbero conoscere l'efficacia degli approcci palliativi nel controllare i sintomi e dovrebbero usarli nella loro pratica clinica (**Evidenza D**).
- Le cure di fine vita dovrebbero prevedere momenti di dialogo con il paziente e con i suoi familiari sulle manovre rianimatorie, sulle direttive di fine vita e sul luogo in cui potrebbe avvenire il decesso (**Evidenza D**).

Trattamento dell'ipossiemia

- In pazienti con severa ipossiemia a riposo è indicata l'ossigenoterapia a lungo termine (**Evidenza A**).
- In pazienti con BPCO stabile e desaturazione moderata a riposo oppure da sforzo, l'ossigenoterapia a lungo termine non dovrebbe essere prescritta regolarmente. Comunque dovrebbero essere presi in considerazione fattori individuali di ogni singolo paziente nel valutare il bisogno di ossigeno supplementare (**Evidenza A**).
- L'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude lo sviluppo di ipossiemia severa nei viaggi aerei (**Evidenza C**).

Trattamento dell'ipercapnia

- In pazienti con ipercapnia cronica grave e storia di ospedalizzazione per insufficienza respiratoria acuta, può essere presa in considerazione la ventilazione non invasiva a lungo termine (**Evidenza B**).

Broncoscopia interventistica e chirurgia

- La riduzione chirurgica dei volumi polmonari dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati con enfisema del lobo superiore (**Evidenza A**).
- Gli interventi di riduzione broncoscopica del volume polmonare possono essere considerati in pazienti selezionati con enfisema avanzato (**Evidenza B**).
- In pazienti selezionati con una bolla gigante, può essere considerata la bullectomia chirurgica (**Evidenza C**).
- In pazienti con BPCO molto grave (progressiva, score BODE 7-10, non candidabili a riduzione polmonare) il trapianto polmonare può essere considerato in presenza di almeno uno dei seguenti elementi: 1) storia di ospedalizzazioni per riacutizzazione associata con ipercapnia acuta (PCO₂ >50 mmHg); 2) ipertensione polmonare e/o cuore polmonare, nonostante ossigenoterapia; o 3) VEMS <20% associato a DLCO <20% oppure ad una distribuzione omogenea dell'enfisema (**Evidenza C**).

TABELLA 4.9

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP

Nei pazienti con BPCO, è fondamentale un follow-up periodico. La funzionalità polmonare può peggiorare nel tempo, anche in corso di terapia ottimizzata. I sintomi, le riacutizzazioni e le misure oggettive di ostruzione bronchiale dovrebbero essere monitorate periodicamente per determinare quando il trattamento va modificato, e per identificare eventuali complicanze e/o comorbidità. Secondo la letteratura corrente, l'autogestione completa o i controlli routinari non hanno mostrato benefici nel lungo periodo, in merito allo stato di salute, rispetto allo standard di cura solito per i pazienti con BPCO nella medicina generale.⁶⁵

Monitoraggio della progressione della malattia e delle complicanze e/o comorbidità

Misurazioni. Il declino del VEMS viene documentato mediante la spirometria, eseguita idealmente almeno una volta all'anno nei pazienti che hanno un declino rapido; anche altri parametri di funzione polmonare, che suggeriscano iperinflazione o valutino gli scambi gassosi, possono essere informativi.

La capacità funzionale misurata con un test del cammino dei 6 minuti (6MWT, oppure test del cammino incentivato) aggiunge altre informazioni prognostiche.^{66,67} La misura dell'ossigeno a

riposo mediante emogasanalisi permette inoltre di identificare i pazienti che potrebbero giovare di un supplemento di ossigeno, per migliorare sia i sintomi che la sopravvivenza in caso di severa ipossiemia a riposo.

Sintomi. Durante ogni visita, è importante raccogliere informazioni sui sintomi, includendo espettorato, tosse, dispnea, fatica, limitazione nelle attività e disturbi del sonno, confrontandoli con la visita precedente. I questionari, come il CATTM,⁶⁸ possono essere strumenti utili. Le modificazioni e le fluttuazioni sono più importanti delle singole misure.

Riacutizzazioni. La frequenza, la gravità, il tipo e le probabili cause delle riacutizzazioni⁶⁹ dovrebbero essere monitorati. Il volume dell'espettorazione, la presenza o l'assenza di espettorazione purulenta dovrebbero essere ugualmente annotati. È importante eseguire indagini specifiche rispetto alla risposta al trattamento precedente, alla necessità di visite non programmate, di chiamate telefoniche di assistenza, all'utilizzo di risorse sanitarie in urgenza o in emergenza. Le ospedalizzazioni dovrebbero essere documentate, includendo il servizio, la durata del soggiorno, e l'utilizzo di strutture di emergenza o ventilazione meccanica.

Indagini strumentali. Se vi è un chiaro peggioramento dei sintomi, può essere indicato eseguire indagini strumentali. Quando le riacutizzazioni sono frequentemente caratterizzate da espettorazioni purulente, bisognerebbe ricercare l'eventuale presenza di bronchiectasie.

Fumo. Ad ogni visita bisognerebbe determinare se il paziente è fumatore attivo e qual è l'esposizione al fumo.

Farmacoterapia e altri trattamenti medici

Per effettuare i corretti aggiustamenti terapeutici in caso di progressione di malattia, ogni visita di follow-up dovrebbe includere una discussione sul regime terapeutico corrente. Il monitoraggio dovrebbe concentrarsi su:

- Dosaggio dei farmaci prescritti
- Aderenza terapeutica
- Tecnica inalatoria
- Efficacia delle terapie
- Effetti collaterali.

Eventuali modifiche terapeutiche dovrebbero essere raccomandate, se necessarie (**Figura 4.1**)

Comorbidità

Questi sintomi possono indicare lo sviluppo o il peggioramento di altre condizioni patologiche, come le apnee del sonno, l'insufficienza cardiaca, la cardiopatia ischemica, ecc., e dovrebbero essere registrati, insieme ad un approccio, per la loro definizione e trattamento. Questi monitoraggi sono raccomandati per alcune condizioni, tra cui l'insufficienza cardiaca, la cardiopatia ischemica, le aritmie, l'osteoporosi, la depressione e l'ansia e il cancro del polmone (v. anche **Capitolo 6**).

Chirurgia nei pazienti con BPCO

Generale. Le complicanze polmonari post-operatorie hanno la stessa importanza e frequenza delle complicanze cardiache post-operatorie e, conseguentemente, sono una componente chiave dell'aumentato rischio che la chirurgia pone ai pazienti con BPCO.⁷⁰

I fattori chiave che contribuiscono all'aumento del rischio includono il fumo, uno scadente stato di salute, l'età avanzata, l'obesità e la gravità della BPCO. Una definizione comprensiva delle complicanze polmonari post-operatorie dovrebbe includere solamente le complicanze respiratorie maggiori, ovvero le infezioni polmonari, l'atelettasia e/o l'aumento dell'ostruzione bronchiale, che possono tutti potenzialmente portare ad un'insufficienza respiratoria acuta e un peggioramento della BPCO.⁷¹⁻⁷³

L'aumento del rischio di complicanze polmonari nei pazienti con BPCO può variare a seconda della gravità della BPCO, anche se il sito di intervento chirurgico è il principale predittore; il rischio aumenta quando l'incisione si avvicina al diaframma.⁷³

La maggior parte dei report conclude che l'anestesia spinale o epidurale ha un rischio inferiore rispetto all'anestesia generale, nonostante i dati non siano totalmente uniformi. Alcuni studi condotti in pazienti durante procedure broncoscopiche hanno riportato tassi di riacutizzazione fino all'8.4%.⁷⁴ Questi dati suggeriscono che l'intubazione e/o la semplice manipolazione delle vie aeree possono aumentare il rischio di riacutizzazione in pazienti selezionati con BPCO.

Per prevenire complicanze post-operatorie polmonari, i pazienti con BPCO stabile e sintomatica e/o con ridotta capacità di esercizio dovrebbero essere trattati con terapia medica intensiva prima della chirurgia, con tutte le misure già stabilite nei pazienti stabili che non devono subire trattamenti chirurgici. La presenza di comorbidità, in particolare cardiache, dovrebbe essere ricercata sistematicamente e queste patologie dovrebbero essere trattate prima di un intervento chirurgico maggiore.

Resezione polmonare. Per la resezione polmonare, i fattori di rischio individuali di ciascun paziente dovrebbero essere identificati attraverso un'attenta valutazione, che includa anamnesi, esame obiettivo, radiografia del torace e prove di funzionalità respiratoria. Nonostante il valore delle prove di funzionalità rimanga controverso, vi è un generale consenso rispetto al fatto che i pazienti con BPCO candidati a resezione polmonare dovrebbero sottoporsi ad una serie completa di esami, includendo spirometria e test di reversibilità, volumi statici, capacità di diffusione ed emogasanalisi a riposo.^{75,76}

I pazienti con BPCO ad alto rischio di complicanze chirurgiche dovute alla scarsa capacità polmonare dovrebbero eseguire esami aggiuntivi come, ad esempio, test di perfusione regionale e capacità di esercizio.^{75,76}

Il rischio di complicanze post-operatorie dovute alla resezione polmonare sembra aumentare in pazienti con funzione polmonare post-operatoria ridotta rispetto al predetto (VEMS o DLCO <30-40% del predetto) o capacità di esercizio fisico ridotta (VO₂ di picco <10 ml/kg/min o 35% del predetto). La decisione finale di seguire una strategia chirurgica dovrebbe essere presa dopo una discussione con il chirurgo, lo pneumologo, il medico di riferimento ed il paziente. La chirurgia dovrebbe essere posticipata in caso di riacutizzazione.

Referenze

1. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
2. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilman A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(7): 649-56.
3. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007; 62(10): 889-97.
4. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3(3): CD001104.

5. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002876.
6. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
7. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 975-81.
8. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 636-46.
9. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
10. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-33.
11. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(1): 27-34.
12. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD008989.
13. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
14. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
16. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
17. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. 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(9971): 857-66.
18. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559-67.
19. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
20. Albert RK, Connell J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
21. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
22. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
23. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
24. Effing TW, Vercoelen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
25. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-7.
26. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1521-37.
27. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9): 772-8.
28. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; 31(2): 137-40.
29. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 69-81.
30. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
31. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Cline EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
32. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36(2): 75-83.
33. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3121-36.
34. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 669-74.
35. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(7): 1334-59.
36. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1169-75.
37. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(11): 816-25.
38. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20(1): 12-9.
39. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
40. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112(2): 336-40.

41. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
42. Bernard S, Whitton F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3): 896-901.
43. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 187-92.
44. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; 61(11): 1552-9.
45. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyhler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12(7): 2178-88.
46. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018.
47. Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; 26(23-24): 4830-8.
48. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
49. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47(12): 1019-24.
50. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; 114(1141): 447-9.
51. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; 38(3): 385-96.
52. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; 19(2): 193-202.
53. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46(2): 23-7.
54. Janelli LM, Scherer YK, Schmieler LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16(4): 199-202.
55. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012; 141(3): 726-35.
56. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
57. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 79.
58. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(37): 822-5.
59. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): Cd002878.
60. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
61. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): Cd001001.
62. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(3): 185-93.
63. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(1): 1-15.
64. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishlregistries.org/registries/slides.asp> (accessed 14 October 2018).
65. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoelen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e7642.
66. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; 90(3): 206-10.
67. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1373-86.
68. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
69. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130(1): 133-42.
70. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4(1): 97-113.
71. Celli BR, MacNee W, 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(6): 932-46.
72. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; 23(1): 159-72.
73. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340(12): 937-44.
74. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
75. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34(1): 17-41.
76. Colice GL, Shafiqzand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 161S-77S.

CAPITOLO 5. GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

- Una riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiuntiva.
- Le riacutizzazioni di BPCO possono essere scatenate da vari fattori. I più comuni sono le infezioni delle vie respiratorie.
- Lo scopo del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO è minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione in corso e prevenire eventi successivi.
- I β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, sono raccomandati come prima terapia per trattare una riacutizzazione.
- La terapia di mantenimento con broncodilatatori a lunga durata d'azione dovrebbe essere iniziata il prima possibile, prima della dimissione dall'ospedale.
- I corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di ricovero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5-7 giorni.
- Gli antibiotici, quando indicati, possono ridurre il tempo di recupero, il rischio di ricadute precoci, l'inefficacia del trattamento e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia dovrebbe essere di 5-7 giorni.
- Le metilxatine non sono raccomandate, a causa del profilo farmacologico con elevati effetti collaterali.
- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione utilizzata nei pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria acuta, che non hanno controindicazioni assolute, poiché migliora gli scambi respiratori, riduce il lavoro dei muscoli respiratori, la necessità di intubazione, riduce la durata dell'ospedalizzazione e migliora la sopravvivenza.
- Dopo una riacutizzazione, dovrebbero essere iniziate misure appropriate per la prevenzione di nuove riacutizzazioni (v. **Capitoli 3 e 4**).

INTRODUZIONE

Le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono eventi importanti nella gestione della BPCO perché hanno un impatto negativo sulla qualità di vita, sul tasso di riospedalizzazione e di ricoveri, e sulla progressione della malattia.^{1,2} Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi complessi, generalmente associati con un aumento dell'infiammazione delle vie aeree, un aumento della produzione di muco ed iperinflazione. Questi cambi contribuiscono all'aumento della dispnea, che è il sintomo chiave di una riacutizzazione. Inoltre, tra i sintomi vi è un aumento dell'espettorazione purulenta e del volume, insieme all'aumento di tosse e sibili respiratori.³ Dato che le comorbidità sono comuni nei pazienti con BPCO, le riacutizzazioni dovrebbero essere distinte dal punto di vista clinico dagli altri eventi come le sindromi coronariche acute, il peggioramento dell'insufficienza cardiaca, l'embolia polmonare e la polmonite.

Le riacutizzazioni di BPCO sono definite come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiuntiva.^{1,2}

Sono classificate come:

- Lievi (trattate solamente con broncodilatatori a breve durata).
- Moderate (trattate con broncodilatatori a breve durata associati ad antibiotici e/o corticosteroidi orali).

- Gravi (i pazienti richiedono ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso). Le riacutizzazioni gravi possono essere associate ad insufficienza respiratoria acuta.

È ormai riconosciuto che numerosi episodi di riacutizzazione non sono comunicati ai sanitari per un adeguamento terapeutico; nonostante questo, tali eventi, anche se di breve durata, hanno un significativo impatto sullo stato di salute.^{4,5} Pertanto, i pazienti con BPCO dovrebbero ricevere una educazione adeguata su quanto sia importante capire cosa siano le riacutizzazioni e quando rivolgersi al personale sanitario.

Le riacutizzazioni sono prevalentemente scatenate da infezioni virali delle vie respiratorie, anche se infezioni batteriche e fattori ambientali come inquinamento e temperature ambientali possono fare altrettanto, ovvero iniziare e/o amplificare questi eventi.⁶ La breve esposizione a piccole particelle (PM2.5) è associata ad un incremento di ospedalizzazioni per riacutizzazioni e a incremento di mortalità per BPCO.^{7,8} I virus più comunemente isolati sono i rhinovirus (la causa del comune raffreddore), e possono essere individuati fino ad una settimana dopo l'episodio di riacutizzazione.^{6,9} Quando associate a infezioni virali, le riacutizzazioni sono generalmente più severe, durano di più e richiedono l'ospedalizzazione, come spesso accade d'inverno.

Le riacutizzazioni possono essere associate con un aumento dell'espettorazione e, se purulenta, vi sono studi che dimostrano un aumento di batteri nell'espettorato.^{3,9,10} Vi è un numero

ragionevole di dati per sostenere che gli eosinofili aumentino nelle vie aeree, nel polmone e nel sangue, in una porzione significativa di pazienti con BPCO. Inoltre, il numero di eosinofili aumenta insieme ai neutrofili ed altre cellule infiammatorie durante le riacutizzazioni in una porzione di soggetti con riacutizzazioni di BPCO.¹¹⁻¹³ La presenza di eosinofilia nell'espettorato è stata associata alla suscettibilità ad infezioni virali.¹⁰ È stato inoltre suggerito che le riacutizzazioni associate ad un aumento degli eosinofili ematici o nell'espettorato potrebbero essere più responsive alla terapia steroidea sistemica,¹⁴ anche se servono più trial prospettici per testare questa ipotesi.¹⁴

Durante una riacutizzazione, i sintomi durano generalmente 7-10 giorni, ma alcuni eventi possono durare di più. A otto settimane, il 20% dei pazienti non ha ancora recuperato lo stato pre-riacutizzazione.¹⁵ È ormai stabilito che le riacutizzazioni di BPCO contribuiscano alla progressione della malattia.¹⁶ La progressione della malattia è ancora più probabile quando il recupero dalla riacutizzazione è lento.¹⁷ Le riacutizzazioni possono anche sommarsi in alcuni periodi, e quando un paziente con BPCO subisce una riacutizzazione, diviene più esposto ad altri eventi^{18,19} (vedi **Capitolo 2**).

Alcuni pazienti con BPCO sono particolarmente suscettibili alle riacutizzazioni frequenti (definite come due o più riacutizzazioni all'anno), e questi pazienti hanno un peggior stato di salute ed una maggior morbilità rispetto ai pazienti con riacutizzazioni meno frequenti.² I pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni frequenti possono essere presenti in tutti gli stadi di gravità della patologia. L'esatta ragione per un aumento di suscettibilità individuale ai sintomi di riacutizzazione rimane largamente sconosciuta. Tuttavia, la percezione della mancanza di respiro è più grande nei frequenti riacutizzatori che negli infrequenti,²⁰ suggerendo che una percezione di difficoltà nel respiro può contribuire a precipitare i sintomi respiratori di una riacutizzazione piuttosto che soltanto fattori fisiologici, o fattori causali. Il più forte predittore della frequenza di una futura riacutizzazione per un paziente rimane il numero di riacutizzazioni che ha avuto nell'anno precedente.¹⁸ È noto che questi pazienti rappresentano dei fenotipi moderatamente stabili, anche se alcuni studi hanno dimostrato che un numero significativo di pazienti può variare la propria frequenza di riacutizzazioni, soprattutto quando peggiora il VEMS.²¹

Vi sono altri fattori che sono stati associati con un aumentato rischio di riacutizzazioni e/o con la severità delle riacutizzazioni, tra cui un aumento del rapporto tra diametro dell'arteria polmonare e dell'aorta (ovvero rapporto >1)²², una maggior percentuale di enfisema, lo spessore delle vie aeree misurato alla TC del torace,²³ oppure la presenza di bronchiti.^{24,25}

OPZIONI TERAPEUTICHE

Gestione del trattamento

Gli scopi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione corrente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi.²⁶ A seconda della severità dell'episodio di riacutizzazione e/o della severità della patologia sottostante, la riacutizzazione può essere gestita sia in ambiente ambulatoriale che ospedaliero. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale, con terapie che includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici.^{15,23,24}

► POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

- Sintomi severi, come il peggioramento acuto della dispnea a riposo, elevata frequenza respiratoria, diminuzione della saturazione di ossigeno, confusione mentale, sopore.
- Insufficienza respiratoria acuta.
- Comparsa di segni fisici di nuovo riscontro (es. cianosi, edema periferico).
- Assenza di risposta al trattamento medico iniziale.
- Presenza di comorbidità severa (es. insufficienza cardiaca, aritmie di nuova insorgenza).
- Carente supporto domiciliare.

*Devono essere considerate le risorse locali.

TABELLA 5.1

► GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI SEVERE, MA NON A RISCHIO DI VITA*

- Valutare la severità dei sintomi, l'emogasanalisi, la radiografia del torace.
- Somministrare ossigenoterapia supplementare, eseguire emogasanalisi seriate e misurazioni al pulsossimetro.
- Broncodilatatori:
 - Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione dei farmaci a breve durata d'azione.
 - Combinare i farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione con gli anticolinergici.
 - Considerare l'uso di broncodilatatori a lunga durata d'azione quando il paziente diviene stabile.
 - Utilizzare nebulizzatori o distanziatori quando appropriato.
- Considerare corticosteroidi orali.
- Considerare antibiotici (orali) quando vi sono segni di infezione batterica.
- Considerare ventilazione meccanica non invasiva (NIV).
- In ogni caso:
 - Monitorare il bilancio idrico.
 - Considerare eparina sottocute o eparina a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici.
 - Identificare e trattare comorbidità associate (es. insufficienza cardiaca, aritmie, embolia polmonare).

*Devono essere considerate le risorse locali.

TABELLA 5.2

Le indicazioni per stabilire il bisogno di ospedalizzazione durante una riacutizzazione di BPCO sono mostrate nella **Tabella 5.1**.

Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in Pronto Soccorso, dovrebbe ricevere somministrazione di ossigeno ed essere valutato per definire se la riacutizzazione è a rischio di vita, e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o gli scambi respiratori necessitano di una ventilazione non invasiva. In questo caso, sarebbe opportuno considerare il ricovero in ambiente pneumologico oppure in terapia intensiva.

In associazione alla terapia farmacologica, il trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni prevede il supporto respiratorio (con ossigenoterapia o ventilazione). Il trattamento delle riacutizzazioni gravi, ma non a rischio di vita, è descritto nella **Tabella 5.2**.

La presentazione clinica delle riacutizzazioni di BPCO è eterogenea, pertanto raccomandiamo che, **nei pazienti ospedalizzati**, la severità della riacutizzazione sia definita in base ai sintomi, e raccomandiamo la seguente classificazione:²⁷

Non presenza di insufficienza respiratoria significativa: frequenza respiratoria 20-30 atti al minuto; non utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al 28-35% (FiO₂); non rialzo della PaCO₂.

Presenza di insufficienza respiratoria – non a rischio di vita: frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo di muscoli accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al FI_{O_2} 25-30%; ipercapnia (ad esempio $PaCO_2$ aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).

Presenza di insufficienza respiratoria – a rischio di vita: frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; cambio dello stato mentale acuto; ipossiemia non responsiva alla somministrazione di ossigeno attraverso la maschera di Venturi, o richiedente flussi FI_{O_2} >40%; ipercapnia, ovvero $PaCO_2$ aumentata rispetto al basale o >60 mmHg, oppure presenza di acidosi ($pH \leq 7.25$).

La prognosi a lungo termine dopo una ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO è scadente, con un tasso di mortalità a 5 anni di circa il 50%.²⁸ I fattori indipendentemente associati con un outcome peggiore sono l'età avanzata, il basso indice di massa corporea, le comorbidità (cardiovascolari e neoplastiche polmonari), le riospedalizzazioni precedenti per riacutizzazioni di BPCO, la severità clinica dell'esacerbazione attuale, e la necessità di ossigenoterapia a domicilio alla dimissione.²⁹⁻³¹ Allo stesso modo, i pazienti caratterizzati da elevata prevalenza e gravità dei sintomi respiratori, peggior qualità di vita, peggior funzionalità polmonare, peggior tolleranza all'esercizio, densità polmonare bassa e ispessimento bronchiale alla TC-torace, presentano un aumento del rischio di mortalità dopo una riacutizzazione di BPCO.³²

Una recente review della Cochrane ha concluso che l'uso di un piano d'azione con un singolo e breve componente educativa nelle riacutizzazioni di BPCO in associazione al supporto dall'esterno, riduce il ricorso all'ospedalizzazione per il mantenimento della salute.

È stato scoperto che tali interventi educazionali incrementano il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO con corticosteroidi e antibiotici.³³

I punti chiave per il trattamento delle riacutizzazioni sono riportati nella **Tabella 5.3**.

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

- I farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, sono raccomandati come farmaci broncodilatatori di prima linea per trattare una riacutizzazione acuta (**Evidenza C**).
- I corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di recupero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5-7 giorni (**Evidenza A**).
- Gli antibiotici, quando indicato, possono ridurre il tempo di recupero, ridurre il rischio di ricadute, di fallimento terapeutico e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia dovrebbe essere di 5-7 giorni (**Evidenza B**).
- Le metilxantine non sono raccomandate, a causa del profilo farmacologico con elevati effetti collaterali (**Evidenza B**).
- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione utilizzata nei pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria acuta che non abbiano controindicazioni assolute, perché migliora gli scambi respiratori, riduce il lavoro dei muscoli respiratori e la necessità di intubazione, riduce la durata dell'ospedalizzazione e migliora la sopravvivenza (**Evidenza A**).

TABELLA 5.3

Trattamento farmacologico

Le tre classi di farmaci utilizzati più comunemente durante le riacutizzazioni di BPCO sono i broncodilatatori, i corticosteroidi e gli antibiotici.

Broncodilatatori. Nonostante l'assenza di studi clinici controllati randomizzati di alta qualità, viene raccomandato di utilizzare i β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata, come terapia broncodilatativa iniziale per le riacutizzazioni di BPCO.^{34,35} Una revisione sistematica sulla via di somministrazione dei broncodilatatori a breve durata non ha mostrato differenze sul VEMS tra l'utilizzo di inalatori dosati (MDI, *Metered Dose Inhaler*), con o senza distanziatore, oppure nebulizzatori che rilasciano il principio attivo,^{36,37} anche se questi ultimi potrebbero essere il metodo più facile di somministrazione nei pazienti più malati. È raccomandato che i pazienti non ricevano inalazioni continue, ma utilizzino gli inalatori MDI con un puff all'ora per due o tre dosi, e poi ogni 2-4 ore a seconda della risposta del paziente. Nonostante non vi siano studi clinici che abbiano valutato l'utilizzo di broncodilatatori inalatori a lunga durata (sia β_2 -agonisti che anticolinergici che combinazioni), con o senza corticosteroidi inalatori, noi raccomandiamo di continuare questi trattamenti durante la riacutizzazione, o di cominciarli il prima possibile, prima della dimissione ospedaliera. Le metilxantine endovenose (teofillina o aminofillina) non sono raccomandate in questi pazienti, per la presenza di significativi effetti collaterali.^{38,39}

Glucocorticoidi. I dati derivati dagli studi indicano che i glucocorticoidi sistemici riducono il tempo di recupero e migliorano la funzionalità polmonare (VEMS) nelle riacutizzazioni di BPCO. Inoltre, migliorano l'ossigenazione,⁴⁰⁻⁴³ riducono il rischio di ricadute, di fallimento terapeutico,⁴⁴ e la durata dell'ospedalizzazione.^{40,42,45} Una dose di 40 mg di prednisolone al giorno, per 5 giorni, è raccomandata.⁴⁶ La terapia con prednisolone orale è ugualmente efficace rispetto alla terapia endovena.⁴⁷ La budesonide nebulizzata da sola potrebbe essere un'alternativa valida per il trattamento delle riacutizzazioni in alcuni pazienti,^{41,48,49} e offrire benefici simili a quelli del metilprednisolone endovenoso, sebbene la scelta tra queste due opzioni possa dipendere dai costi locali.⁵⁰ Una terapia intensificata di combinazione con ICS/LABA per 10 giorni all'esordio di un'infezione delle vie respiratorie superiori si è dimostrata associata a una riduzione delle riacutizzazioni, in particolare in pazienti con BPCO grave.⁵¹ Studi recenti suggeriscono che i glucocorticoidi potrebbero essere meno efficaci nel trattare le riacutizzazioni nei pazienti con bassi livelli di eosinofili ematici.^{11,14,18}

Antibiotici. Nonostante gli agenti infettivi delle riacutizzazioni di BPCO possano essere sia virali che batterici,^{6,52} l'uso di antibiotici nelle riacutizzazioni rimane controverso.⁵³⁻⁵⁵ Le incertezze originano da studi che non hanno differenziato tra episodi di bronchite (acuta o cronica) e riacutizzazioni di BPCO, studi senza il braccio di controllo con placebo e/o studi senza radiografia del torace, che non hanno escluso i pazienti con una possibile sottostante polmonite. Ci sono evidenze che supportano l'uso di antibiotici nelle riacutizzazioni quando il paziente ha segni clinici di infezione batterica, come ad es. l'aumento della purulenza dell'espettorato.^{54,55}

Una revisione sistematica degli studi con placebo ha dimostrato che gli antibiotici riducono il rischio di mortalità a breve termine del 77%, riducono il fallimento terapeutico del 53% e la puru-

lenza dell'espettorato del 44%.⁵⁶ La revisione supporta il trattamento con antibiotici dei pazienti con BPCO moderatamente o gravemente malati e con aumentata purulenza dello sputo e aumento della tosse.^{56,57} Questi dati sono supportati da trial randomizzati controllati in pazienti con diagnosi di BPCO moderata.⁵⁸ In un recente RCT, l'aggiunta di doxiciclina al trattamento con corticosteroide orale in ambito ambulatoriale non ha prolungato l'intervallo di tempo precedente la riacutizzazione successiva.⁵⁹ Nei pazienti ambulatoriali, la coltura dello sputo non è fattibile, in quanto richiede almeno due giorni, e frequentemente non dà risultati affidabili per motivi tecnici. Vari marcatori di infezione delle vie aeree, che hanno un miglior profilo diagnostico, sono in corso di studio nelle riacutizzazioni di BPCO. Gli studi sulla proteina C-reattiva (PCR) hanno avuto risultati contraddittori; la PCR è elevata sia in infezioni virali che batteriche, perciò l'utilizzo in questo setting non è raccomandato.^{60,61} Un altro marcatore che è stato studiato è la procalcitonina, un marker più specifico per infezione batterica, che può essere utile nella decisione di usare gli antibiotici,⁶² ma questo test è costoso e non sempre disponibile. Vari studi hanno suggerito che la terapia antibiotica guidata dalla procalcitonina riduce l'esposizione agli antibiotici e gli effetti collaterali, a parità di efficacia clinica.^{63,65} Una recente metanalisi degli studi clinici disponibili suggerisce che i protocolli basati sulla procalcitonina per iniziare la terapia antibiotica sono associati a una significativa diminuzione della prescrizione di antibiotici e dell'esposizione totale agli antibiotici, senza influenzare gli outcome clinici (per esempio, il tasso di fallimenti terapeutici, la durata dell'ospedalizzazione, la mortalità). Tuttavia, la qualità di queste evidenze va da bassa a moderata a causa delle limitazioni metodologiche e delle più piccole popolazioni complessive di studio. I protocolli basati sulla procalcitonina possono essere clinicamente efficaci; tuttavia sono richiesti studi con metodologia rigorosa.⁶⁶ In pazienti con BPCO riacutizzata trattati in unità di terapia intensiva, i pazienti il cui trattamento antibiotico veniva iniziato o interrotto seguendo un algoritmo basato sulla procalcitonina hanno mostrato un tasso più elevato di mortalità rispetto a quelli che ricevevano una terapia antibiotica basata su regimi standard.⁶⁷

In conclusione, gli antibiotici dovrebbero essere dati ai pazienti con riacutizzazioni di BPCO che hanno tre sintomi cardinali: aumento della dispnea, del volume dell'espettorato ed espettorato purulento; che abbiano due dei sintomi cardinali, se l'aumento della purulenza dell'espettorato è uno dei due sintomi; oppure se necessitano di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva).^{3,6} La durata raccomandata della terapia antibiotica è di 5-7 giorni.⁶⁸

La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere basata sui pattern di resistenza locale batterica. In genere la terapia iniziale è empirica, aminopenicillina con o senza acido clavulanico, macrolide, oppure tetraciclina. Nei pazienti con riacutizzazioni frequenti, limitazione grave del flusso aereo^{69,70} e/o riacutizzazioni con necessità di ventilazione meccanica,⁷¹ dovrebbero essere eseguiti esami colturali dell'espettorato o altri materiali polmonari, dato che potrebbero essere presenti batteri gram negativi (es. *Pseudomonas species*) o batteri eventualmente resistenti agli antibiotici nominati sopra. La via di somministrazione (orale, endovena) dipende dall'abilità del paziente nell'assumere terapia orale e dalle proprietà farmacocinetiche dell'antibiotico, anche se è preferibile generalmente che gli antibiotici siano dati per via orale. Il miglioramento della dispnea e della purulenza dell'espettorato suggerisce un miglioramento clinico.

Terapie aggiuntive. A seconda delle condizioni del paziente dovrebbero essere considerati aspetti aggiuntivi, tra cui un buon bilancio idrico, l'utilizzo dei diuretici quando clinicamente indicato, gli anticoagulanti, il trattamento delle comorbidità e gli aspetti nutrizionali. In tutti i casi, gli operatori sanitari dovrebbero raccomandare con insistenza l'abolizione e l'astensione dal fumo di sigaretta. Dato che i pazienti con riacutizzazioni di BPCO ospedalizzati sono a rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare,^{72,73} le misure profilattiche dovrebbero essere iniziate.^{74,75}

Supporto respiratorio

Ossigenoterapia. L'ossigenoterapia è un componente chiave del trattamento ospedaliero di una riacutizzazione. Il supplemento di ossigeno dovrebbe essere adeguato al miglioramento dell'ipossiemia del paziente, con un target pari ad una saturazione dell'88-92%.⁷⁶

Una volta che è iniziata l'ossigenoterapia, l'emogasanalisi dovrebbe essere controllata frequentemente per assicurare una corretta ossigenazione senza aumento dell'anidride carbonica e/o peggioramento dell'acidosi. Uno studio recente ha dimostrato che l'emogasanalisi venosa per valutare i livelli di bicarbonato e di pH è accurata quanto l'emogasanalisi arteriosa.⁷⁷ Dati addizionali sono necessari per chiarire l'utilità dell'emogasanalisi venosa negli scenari clinici di insufficienza respiratoria acuta: la maggior parte dei pazienti inclusi aveva un pH >7.30 all'arrivo, i livelli di PCO₂ erano diversi quando misurati tramite esami venosi rispetto ai prelievi arteriosi, e la severità dell'ostruzione bronchiale non era riportata.⁷⁷ Le maschere Venturi (device ad alto flusso) offrono misure più accurate e un miglior controllo rispetto alle cannule nasali.³⁵

Ossigenoterapia ad alto flusso con occhialini nasali. In pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, l'ossigenoterapia ad alto flusso con occhialini nasali (HFNC) può essere un'alternativa all'ossigenoterapia standard o alla NIV. Alcuni studi hanno mostrato che la HFNC può ridurre il bisogno di intubazione o la mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (ARF).⁷⁸ Ad oggi sono stati eseguiti studi in pazienti con BPCO con pregresse malattie gravi che richiedevano ossigeno supplementare; uno studio randomizzato incrociato ha dimostrato che l'HFNC aumenta l'ossigenazione e la ventilazione e diminuisce l'ipercapnia.⁷⁹ Una review sistematica di uno studio randomizzato in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica suggerisce che l'HFNC tende a ridurre il tasso di intubazione ma non incontra un risultato statistico significativo se paragonato all'ossigenoterapia convenzionale o alla NIV, e non ha effetti sulla mortalità.⁸⁰ Tuttavia, la metanalisi non includeva studi di pazienti con insufficienza respiratoria acuta dovuta a una riacutizzazione di BPCO. Un piccolo RCT pilota (n=29) ha riportato che un periodo della durata di sei settimane di ossigenoterapia ad alti flussi con cannule nasali ha ridotto l'ipercapnia e migliorato la qualità della vita correlata allo stato di salute in pazienti con BPCO stabile ipercapnica.⁸¹ Sono necessari studi progettati meglio, randomizzati, multicentrici per valutare l'effetto dell'HFNC in pazienti con BPCO con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica/ipercapnica.

Supporto ventilatorio. Alcuni pazienti necessitano di un immediato ricovero ospedaliero in terapia intensiva (**Tabella 5.4**). Il ricovero dei pazienti con riacutizzazione grave in Reparti specialistici o in Reparti intensivi potrebbe essere appropriato se

vi è personale specializzato e addestrato ad identificare e trattare l'insufficienza respiratoria acuta. Il supporto ventilatorio in una riacutizzazione può essere garantito sia tramite ventilazione non-invasiva (maschere nasali o facciali) che invasiva (tubo oro-tracheale o tracheotomia). Gli stimolatori non sono raccomandati nell'insufficienza respiratoria acuta.³⁴

► INDICAZIONI PER IL RICOVERO IN PNEUMOLOGIA O IN TERAPIA INTENSIVA MEDICA*

- Dispnea severa che risponde inadeguatamente alla terapia d'emergenza iniziale.
- Alterazioni dello stato mentale (confusione, letargia, coma).
- Ipossiemia persistente o in peggioramento ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$ o 40 mmHg) e/o acidosi grave o in peggioramento ($\text{pH} < 7.25$) nonostante supplementazione con ossigeno e ventilazione non invasiva.
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva.
- Instabilità emodinamica o necessità di vasopressori.

*Devono essere considerate le risorse locali.

TABELLA 5.4

Ventilazione meccanica non invasiva. L'uso di ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è preferito rispetto alla ventilazione invasiva (intubazione e ventilazione a pressione positiva) come modo iniziale di ventilazione per trattare l'insufficienza respiratoria acuta nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO. La NIV è stata studiata in trial randomizzati controllati, che hanno mostrato un tasso di successo dell'80-85%.⁸²⁻⁸⁶ La NIV migliora l'ossigenazione e l'acidosi respiratoria acuta, ovvero la NIV migliora il pH e riduce la PaCO_2 . La NIV riduce la frequenza respiratoria, il lavoro dei muscoli respiratori e la severità della dispnea, ma allo stesso tempo riduce le complicanze, come la polmonite associata a ventilazione e la lunghezza della degenza. Inoltre, la mortalità e il tasso di necessità di intubazione sono ridotte da questo intervento.^{83,87-89} Una volta che i pazienti sono migliorati e sono in grado di tollerare almeno 4 ore senza supporto ventilatorio, la NIV può essere interrotta direttamente senza necessità di un periodo di "svezzamento".⁹⁰ Le indicazioni per la NIV⁸⁶ sono riassunte in **Tabella 5.5**.

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (NIV)

Almeno una delle seguenti:

- Acidosi respiratoria ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0 \text{ kPa}$ o 45 mmHg e pH arterioso ≤ 7.35).
- Dispnea grave con sintomi clinici indicativi di affaticamento dei muscoli respiratori, difficoltà respiratoria o entrambi, come l'utilizzo di muscoli respiratori accessori, il movimento paradossale dell'addome o la retrazione degli spazi intercostali.
- Ipossiemia persistente nonostante l'ossigenoterapia supplementare.

TABELLA 5.5

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

- Incapacità a tollerare la NIV o fallimento della NIV.
- Stato post-arresto cardiaco o respiratorio.
- Riduzione dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria non controllata correttamente dalla sedazione.
- Aspirazione massiva o vomito persistente.
- Persistente incapacità di rimuovere le secrezioni respiratorie.
- Instabilità emodinamica grave senza risposta al riempimento volemico.
- Aritmie ventricolari o sopraventricolari gravi.
- Ipossiemia a rischio di vita in pazienti incapaci di tollerare la NIV.

TABELLA 5.6

Ventilazione meccanica invasiva. Le indicazioni per iniziare la terapia ventilatoria meccanica invasiva durante un episodio di riacutizzazione sono riportate nella **Tabella 5.6**, e includono il fallimento di un iniziale trattamento con la NIV.⁹¹ Visto che l'esperienza clinica con l'utilizzo della NIV nei pazienti con BPCO è in aumento, un certo numero di indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva è attualmente trattato efficacemente con la NIV, eliminando così la ventilazione meccanica invasiva come terapia di prima linea nell'insufficienza respiratoria acuta da riacutizzazione di BPCO.⁹¹ In pazienti che non rispondono ad una prima terapia con ventilazione non invasiva e ricevono ventilazione invasiva come terapia di salvataggio, la morbilità, la durata dell'ospedalizzazione e la mortalità sono maggiori.⁸⁴ L'utilizzo della ventilazione invasiva nei pazienti con BPCO molto grave è influenzato dalla reversibilità dell'evento precipitante, dal desiderio del paziente, e dalla disponibilità di strutture ad alta intensità di cura.⁸⁴ Quando possibile, una definizione chiara dei desideri di cura del paziente, in particolare le direttive di fine vita o il cosiddetto testamento biologico, rende un po' più facile prendere queste difficili decisioni. I rischi maggiori includono il rischio di polmonite da ventilazione (soprattutto quando vi sono microrganismi resistenti), il barotrauma, e il rischio di tracheotomia e conseguentemente prolungata ventilazione.

La mortalità acuta tra i pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria è inferiore alla mortalità dei pazienti ventilati per cause non legate alla BPCO.⁹² Nonostante ciò, vi è evidenza che i pazienti che potrebbero sopravvivere non sempre sono ricoverati in ambiente internistico per un pessimismo prognostico non giustificato.⁹³ Un ampio studio in pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria acuta ha riportato tassi di mortalità ospedaliera del 17-49%.⁹⁴ Un ulteriore numero di decessi è stato riportato nei 12 mesi successivi, in particolare tra i pazienti che avevano una bassa funzionalità polmonare prima dell'intubazione invasiva (VEMS $< 30\%$ del predetto), che avevano comorbidità non-respiratorie, oppure che erano costretti a rimanere in casa. I pazienti che non avevano storia di comorbidità, che avevano un'insufficienza respiratoria dovuta a una causa potenzialmente reversibile, come le infezioni, oppure che erano relativamente mobili e non usavano ossigenoterapia a lungo termine, presentavano una buona prognosi dopo la ventilazione.

Dimissione e follow-up

La causa, la gravità, l'impatto, il trattamento e il momento della riacutizzazione variano da paziente a paziente, così come le risorse nella comunità e nel Sistema sanitario variano da Paese a Paese. Pertanto, non ci sono standard che possono essere applicati alla tempistica e al tipo di dimissione. È noto comunque che le riacutizzazioni ricorrenti che portano ad una riospedalizzazione dopo poco tempo e ad un aumento della mortalità sono associate con l'ospedalizzazione iniziale per un peggioramento acuto; pertanto, la pratica clinica ed il trattamento delle ospedalizzazioni acute sono state studiate nel dettaglio negli ultimi anni, così come l'introduzione di fattori considerati potenzialmente utili. Quando le caratteristiche legate alle riospedalizzazioni e alla mortalità sono state studiate, sono stati identificati dei difetti nel trattamento iniziale, tra cui la valutazione spirometrica e l'emogasanalisi.⁹⁵ La mortalità correla con l'età del paziente, con la presenza di insufficienza respiratoria con acidosi, con la necessità di ventilazione e con le comorbidità, incluse ansia e depressione.⁹⁶

L'introduzione di strumenti di cura alla dimissione, come l'educazione, l'ottimizzazione delle terapie mediche, la supervisione e la correzione della tecnica inalatoria, la valutazione e la gestione ottimale delle comorbidità, la riabilitazione precoce, il monitoraggio tramite telemedicina e il contatto continuo con il paziente, sono stati investigati per rispondere a questi quesiti (Tabella 5.7).⁹⁷

► CRITERI PER LA DIMISSIONE E RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW-UP

- Rivedere tutti i dati clinici e laboratoristici.
- Controllare la terapia di mantenimento e la sua comprensione da parte del paziente.
- Rivalutare la tecnica inalatoria.
- Assicurarci della comprensione della sospensione delle terapie di fase acuta (steroidi e/o antibiotici).
- Valutare la necessità di continuare l'ossigenoterapia.
- Assicurare un piano di gestione delle comorbidità e del follow-up.
- Assicurare la pianificazione del follow-up: precoce <4 settimane, e tardivo <12 settimane come indicato.
- Assicurarci che tutte le anomalie cliniche o degli esami diagnostici siano state identificate.

▼ Follow-up a 1-4 settimane ▼

- Valutare l'abilità nel rispondere adeguatamente alle sollecitazioni ambientali.
- Rivedere la comprensione del regime terapeutico.
- Rivalutare la tecnica inalatoria.
- Rivalutare la necessità di ossigeno a lungo termine.
- Documentare la capacità di fare attività fisica e di svolgere le attività quotidiane.
- Documentare i sintomi con il CAT o il mMRC.
- Determinare lo stato delle comorbidità.

▼ Follow-up a 12-16 settimane ▼

- Valutare l'abilità nel rispondere adeguatamente alle sollecitazioni ambientali.
- Rivedere la comprensione del regime terapeutico.
- Rivalutare la tecnica inalatoria.
- Rivalutare la necessità di ossigeno a lungo termine.
- Documentare la capacità di fare attività fisica e di svolgere le attività quotidiane.
- Misure spirometriche: VEMS.
- Documentare i sintomi con il CAT o il mMRC.
- Determinare lo stato delle comorbidità.

TABELLA 5.7

Nonostante tutte queste misure sembrino utili, non ci sono sufficienti dati per affermare che riducano le riospedalizzazioni o la mortalità a breve termine,^{95,96,98,99} e ci sono pochi dati di costo-efficacia.⁹⁶ Un recente RCT ha dimostrato che il telemonitoraggio non modifica i tassi di ospedalizzazione o riacutizzazioni in pazienti con BPCO.¹⁰⁰ Nonostante questo, rimane buona pratica clinica cercare di affrontare questi temi prima della dimissione, e la loro efficacia sullo stato di salute e sul tasso di successivi ricoveri può essere aumentata se vengono fornite spiegazioni con un approccio che includa un coaching motivazionale basato sul colloquio con il paziente.¹⁰¹

L'unica possibile eccezione è la riabilitazione precoce dal momento che vi sono alcune evidenze che questo fattore sia associato con un'aumentata mortalità, sebbene la motivazione rimanga sconosciuta.⁹⁹ Nonostante ciò, vi sono evidenze opposte che suggeriscono che una riabilitazione precoce dopo la dimissione (<4 settimane) sia associata con un aumento della sopravvivenza.¹⁰²

Un follow-up precoce (entro un mese) dopo la dimissione dovrebbe essere fatto quando possibile, dato che è stato associato

con un minor tasso di riospedalizzazioni da riacutizzazione di BPCO.¹⁰³ Ci sono molti problemi legati al paziente che possono impedire un follow-up precoce; i pazienti che non partecipano al follow-up precoce hanno un aumento della mortalità a 90 giorni. Questo può riflettere sia la compliance del paziente, che la scarsa possibilità di accedere alle cure, lo scarso supporto sociale e/o la presenza di patologie più gravi.

Nonostante questo, il follow-up precoce permette una valutazione attenta della terapia alla dimissione (e soprattutto ogni eventuale necessità di ossigenoterapia a lungo termine, tramite la valutazione sia dell'emogasanalisi che della saturazione di ossigeno) ed è una opportunità per effettuare eventuali necessari cambiamenti terapeutici (revisione degli steroidi e degli antibiotici).

Un follow-up addizionale a tre mesi è raccomandato per assicurarsi che il paziente sia ritornato in uno stato di stabilità, e permette la valutazione dei sintomi del paziente, della funzione polmonare (tramite spirometria) e, quando possibile, la valutazione della prognosi usando sistemi di punteggio multipli, come il BODE.¹⁰⁴ Inoltre, la saturazione arteriosa di ossigeno e l'emogasanalisi sono in grado di determinare la necessità di ossigenoterapia a lungo termine più accuratamente dopo un follow-up prolungato rispetto ad una valutazione effettuata poco dopo la dimissione.

Una valutazione con la TC per determinare la presenza di bronchiectasie ed enfisema dovrebbe essere fatta in pazienti con riacutizzazioni frequenti e/o ospedalizzazioni.^{105,106} Inoltre, andrebbero eseguite indagini dettagliate per valutare la presenza e il trattamento delle comorbidità (Tabella 5.7).⁸⁶

Prevenzione delle riacutizzazioni

Dopo una riacutizzazione è necessario iniziare misure appropriate per prevenire ulteriori riacutizzazioni (Tabella 5.3 e Tabella 5.8). Effetti significativi sul rischio/frequenza delle riacutizzazioni sono stati documentati in trial clinici per i seguenti trattamenti. Per dettagli e referenze vedere Capitoli 3 e 4.

► INTERVENTI PER RIDURRE LA FREQUENZA DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO

Classe di intervento	Intervento
Broncodilatatori	LABA LAMA LABA+LAMA
Regimi con corticosteroidi	LABA+ICS LABA+LAMA+ICS
Antiinfiammatori (non steroidei)	Roflumilast
Antiinfettivi	Vaccini Macrolidi a lungo termine
Mucolitici	N-acetilcisteina Carbocisteina
Altri	Abolizione del fumo Riabilitazione Riduzione dei volumi polmonari

LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LAMA: anticolinergici a lunga durata d'azione; ICS: corticosteroidi inalatori

TABELLA 5.8

Referenze

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
4. 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(12): 1298-303.
5. Vijayasarath K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; 133(1): 34-41.
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-80.
7. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; 149(2): 447-58.
8. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72(9): 788-95.
9. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73-80.
10. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
11. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 662-71.
12. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-8.
13. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): e26.
14. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
15. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
16. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ open research* 2018; 4(2).
17. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943-50.
18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
19. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369-74.
20. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; 72(2): 117-21.
21. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 79.
22. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
23. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274-82.
24. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
25. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135(4): 975-82.
26. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24.
27. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
28. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508-15.
29. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 946-55.
30. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2013; 10(2): 81-9.
31. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(28): e4225.
32. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7): 585-90.
33. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: Cd005074.
34. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (accessed 14 October 2018).
35. Celli BR, MacNee W, 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(6): 932-46.
36. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): Cd011826.
37. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): Cd010744.
38. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327(7416): 643.
39. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(9): 713-7.
40. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456-60.
41. Mallais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698-703.
42. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941-7.
43. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 407-12.
44. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1939-46.
45. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-25.
46. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21): 2223-31.
47. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132(6): 1741-7.
48. Gunen H, Hacieviyilagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 660-7.
49. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11.
50. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; 121: 39-47.
51. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(9): 1136-46.
52. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-23.
53. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: Cd010257.
54. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354-60.
55. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
56. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403.
57. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133(3): 756-66.
58. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 17-27.
59. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5(6): 492-9.
60. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45(1): 76-86.
61. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of the medical sciences* 2013; 345(3): 190-4.
62. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9409): 600-7.
63. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama* 2009; 302(10): 1059-66.
64. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): Cd007498.
65. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016; 48: 40-5.
66. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 26(143).
67. Daubin C, Valette X, Thiollere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44(4): 428-37.
68. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(6): 503-12.
69. Adams S, J. M. Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117: 1345-52.

70. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1): 40-6.
71. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-505.
72. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135(3): 786-93.
73. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1243-8.
74. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; 14: 75.
75. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e195S-226S.
76. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
77. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71(3): 210-5.
78. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017; 5(14): 297.
79. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-61.
80. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; 131: 58-64.
81. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15(4): 432-9.
82. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: Cd004104.
83. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-22.
84. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
85. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-70.
86. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999; 116(2): 521-34.
87. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-7.
88. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1799-806.
89. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219): 1931-5.
90. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
91. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701-7.
92. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-55.
93. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; 335(7630): 1132.
94. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 234-41.
95. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. PredischARGE bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147(5): 1227-34.
96. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; 149(4): 905-15.
97. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1801-8.
98. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodríguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 113-21.
99. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. Health technology assessment (Winchester, England) 2015; 19(36): 1-516.
100. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in COPD: The CHROMED Study, a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
101. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 672-80.
102. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005305.
103. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; 148(2): 375-81.
104. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 521-6.
105. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138(3): 635-40.
106. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 823-31.

CAPITOLO 6. BPCO E COMORBIDITÀ

PUNTI CHIAVE

- *La BPCO spesso coesiste con altre patologie (comorbidità) che possono avere un impatto significativo sul decorso della malattia.*
- *In generale, la presenza di comorbidità non dovrebbe alterare il trattamento della BPCO e le comorbidità dovrebbero essere trattate secondo gli standard di cura, indipendentemente dalla presenza di BPCO.*
- *Il tumore del polmone è frequente nei pazienti con BPCO ed è la principale causa di morte.*
- *Le malattie cardiovascolari sono comuni ed importanti comorbidità nella BPCO.*
- *L'osteoporosi e la sindrome ansioso-depressiva sono comorbidità frequenti e importanti nella BPCO, spesso sotto-diagnosticate, e sono associate con uno scarso stato di salute e una peggior prognosi.*
- *Il reflusso gastroesofageo (RGE) è associato con un maggior rischio di riacutizzazioni e con un peggior stato di salute.*
- *Quando la BPCO fa parte di un piano di cura di multimorbidità, l'attenzione dovrebbe essere diretta a garantire un trattamento semplice e una minimizzazione della politerapia farmacologica.*

INTRODUZIONE

La BPCO spesso coesiste con altre patologie (comorbidità), che possono avere un impatto significativo sulla prognosi.¹⁻⁸ Alcune di queste insorgono indipendentemente dalla BPCO, mentre altre possono avere una causa comune, come fattori di rischio comuni, oppure essere secondarie al fatto che una patologia influenza il rischio e la gravità dell'altra.

È possibile che le caratteristiche della BPCO siano comuni ad altre patologie e che vi siano meccanismi che colleghino la BPCO e alcune delle sue comorbidità.⁹ Il rischio di comorbidità può aumentare a causa delle sequele della BPCO, come la scarsa attività fisica o l'abitudine tabagica. Indipendentemente dal fatto che la BPCO e le comorbidità siano o meno collegate, la gestione del paziente con BPCO deve includere l'identificazione e il trattamento delle comorbidità. È importante notare che le comorbidità con sintomi simili a quelli della BPCO possono non essere considerate, ad esempio insufficienza cardiaca e cancro del polmone (dispnea) o depressione (fatica e ridotta attività fisica).

Le comorbidità sono comuni in ogni stadio di gravità della BPCO¹⁰ e la diagnosi differenziale può essere difficile. Per esempio, in un paziente che presenta sia BPCO che insufficienza cardiaca, una riacutizzazione di BPCO può associarsi ad un peggioramento dell'insufficienza cardiaca, o viceversa. Le comorbidità hanno un impatto prognostico negativo sulla BPCO ma, allo stesso modo, la BPCO stessa è una delle comorbidità più importanti che influenzano gli outcome delle altre patologie. Ad esempio, i pazienti ricoverati con insufficienza cardiaca o sottoposti a procedure cardiache invasive, come il bypass aorto-coronarico, hanno un maggior tasso di morbilità e mortalità quando vi è la BPCO, rispetto a quando è assente.¹¹⁻¹³

Viene riportata di seguito una breve guida per la gestione di alcune comorbidità frequenti nei pazienti con BPCO stabile. Le raccomandazioni possono essere insufficienti per la gestione di tutti i pazienti con BPCO e non sono un sostituto per l'uso delle linee guida individuali di ciascuna patologia.

Patologie cardiovascolari (CVD)

Le patologie cardiovascolari sono un'importante comorbidità nella BPCO.^{2,9} Qui sono considerate cinque diverse patologie; cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, aritmie, vasculopatia periferica e ipertensione.

Insufficienza cardiaca

► La prevalenza dell'insufficienza cardiaca diastolica e sistolica nei pazienti con BPCO varia dal 20 al 70%,¹⁴ e la sua incidenza annua è del 3-4%. Lo sviluppo d'insufficienza cardiaca è un predittore significativo ed indipendente di mortalità generale.

► L'insufficienza cardiaca sconosciuta può simulare o accompagnare una riacutizzazione di BPCO. Il 40% dei pazienti con BPCO sottoposti a ventilazione meccanica per insufficienza respiratoria ipercapnica acuta ha evidenza di insufficienza ventricolare sinistra.¹⁵⁻¹⁶

► Non vi sono evidenze per indicare che l'insufficienza cardiaca debba essere trattata diversamente in presenza di BPCO. Il trattamento con beta-bloccanti migliora la sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca ed è raccomandato. Nonostante ciò, i beta-bloccanti sono spesso non prescritti nei pazienti con BPCO, nonostante vi sia evidenza che il loro trattamento è sicuro. I β_1 -bloccanti selettivi dovrebbero essere preferiti.¹⁷

► L'insufficienza cardiaca acuta dovrebbe essere trattata secondo le linee guida solite, dato che non vi sono evidenze a supporto di un trattamento alternativo. La ventilazione non invasiva aggiunta alla terapia convenzionale migliora gli outcome sia dei

pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica dovuta a riacutizzazione di BPCO, che dovuta ad edema polmonare acuto da insufficienza cardiaca.¹⁸

Cardiopatía ischemica (IHD)

► La cardiopatía ischemica dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti, secondo il loro profilo di rischio cardiovascolare. Il profilo di rischio cardiovascolare può essere stimato tramite il calcolatore di rischio globale, disponibile sul sito web dell'US National Heart Blood Lung Institute,¹⁹ e il trattamento dovrebbe essere iniziato secondo le raccomandazioni correnti.

► Durante una riacutizzazione di BPCO e per almeno 30 giorni dopo nei pazienti con concomitante cardiopatía ischemica vi è un aumentato rischio di danno cardiaco.²⁰ I pazienti che presentano un rialzo delle troponine isolato sono a maggior rischio di eventi avversi inclusa la mortalità a breve (30 giorni) e a lungo termine.²¹

► Il trattamento della cardiopatía ischemica dovrebbe seguire le linee guida specifiche, indipendentemente dalla presenza di BPCO e viceversa.

Aritmie

► Le aritmie cardiache sono frequenti nei pazienti con BPCO, e viceversa. La fibrillazione atriale è frequente e direttamente associata con il VEMS.²²

► Nei pazienti con BPCO che presentano un peggioramento grave della dispnea, spesso viene documentata una concomitante fibrillazione atriale; la fibrillazione atriale può essere sia causa che conseguenza di un episodio di riacutizzazione.²³

► La presenza di fibrillazione atriale non altera il trattamento della BPCO. I broncodilatatori sono stati precedentemente definiti come farmaci potenzialmente pro-aritmici;^{24,25} nonostante ciò, le evidenze disponibili suggeriscono un profilo generale di sicurezza accettabile per i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione,²⁶ per i farmaci anticolinergici (e per i corticosteroidi inalatori).²⁷⁻³⁴ Nonostante ciò, viene suggerito di essere cauti nell'uso di β_2 -agonisti a breve durata d'azione^{26,35} e delle teofiline, che possono precipitare la fibrillazione atriale e rendere difficile il controllo della frequenza ventricolare.³⁶⁻³⁸

Vasculopatia periferica (PAD)

► La vasculopatia periferica è un processo aterosclerotico che si riferisce all'occlusione delle arterie degli arti inferiori; la vasculopatia periferica è comune nella cardiopatía ischemica e può avere importanti ripercussioni sull'attività funzionale così come nella qualità di vita nei pazienti con BPCO.³⁹

► In un'ampia coorte di pazienti con BPCO di qualsiasi severità, l'8.8% aveva una diagnosi di vasculopatia periferica, maggiore rispetto alla prevalenza della vasculopatia periferica nei controlli senza BPCO (1.8%).³⁹

► I pazienti con BPCO e con vasculopatia periferica riferiscono una peggior capacità funzionale ed un peggior stato di salute rispetto ai pazienti senza BPCO. I clinici dovrebbero considerare la vasculopatia periferica nei pazienti con BPCO per individuare quelli a rischio di eventi vascolari e per definire il danno funzionale.

Ipertensione

► L'ipertensione arteriosa è probabilmente la più frequente comorbidità nella BPCO e può avere implicazioni nella prognosi.^{9,40} La disfunzione diastolica risultante da una gestione non ottimale dell'ipertensione può essere associata con intolleranza all'esercizio fisico e può simulare i sintomi associati alle riacutizzazioni, pertanto potrebbe portare all'ospedalizzazione per BPCO.¹⁴ Questi dati sottolineano l'importanza del controllo ottimale della pressione arteriosa nei pazienti con BPCO e sottostante ipertensione.^{41,42}

► L'ipertensione dovrebbe essere trattata secondo le usuali linee guida. Non vi sono evidenze che l'ipertensione dovrebbe essere trattata diversamente in presenza di BPCO. Il ruolo del trattamento con beta-bloccanti selettivi è meno evidenziato nelle ultime linee guida sull'ipertensione e non esiste alcuna evidenza in pazienti con BPCO e aumentato rischio cardiovascolare che i beta-bloccanti riducano i benefici del trattamento con LABA o aumentano il rischio cardiovascolare.⁴³

► La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, dato che non vi sono evidenze dirette indicanti che essa debba essere trattata diversamente in presenza di ipertensione.

Osteoporosi

► L'osteoporosi è una comorbidità maggiore nella BPCO,^{2,9} che è spesso sotto-diagnosticata⁴⁴ ed associata ad una peggior qualità di vita e peggior prognosi.

► L'osteoporosi è spesso associata all'enfisema,⁴⁵ ad un basso indice di massa corporea (BMI)⁴⁶ e ad una bassa massa magra.⁴⁷ Scarsa densità minerale ossea e fratture sono comuni nei pazienti con BPCO, anche dopo aggiustamento per uso di steroidi, età, fumo (espresso in pacchetti/anno), fumo attivo e riacutizzazioni.^{48,49}

► L'osteoporosi dovrebbe essere trattata secondo le usuali linee guida.

► La BPCO dovrebbe essere trattata secondo le usuali linee guida, nonostante la presenza di osteoporosi. Studi di farmacoepidemiologia hanno trovato un'associazione tra corticosteroidi inalatori e fratture; tuttavia, questi studi non consideravano in maniera adeguata la gravità della BPCO o le riacutizzazioni.

► I corticosteroidi sistemici aumentano significativamente il rischio di osteoporosi; cicli ripetuti durante le riacutizzazioni di BPCO dovrebbero essere evitati, per quanto possibile.

Ansia e depressione

► L'ansia e la depressione sono importanti comorbidità nella BPCO,⁵⁰⁻⁵³ ed entrambe sono associate a peggior prognosi,^{52,54} giovane età, sesso femminile, fumo, VEMS più basso, tosse, punteggio SGRQ maggiore e storia di patologie cardiovascolari.^{50,53,55}

► Non vi è evidenza che ansia e depressione debbano essere trattate diversamente in presenza di BPCO.

► La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito. Il potenziale impatto della riabilitazione polmonare dovrebbe essere enfatizzato, dato che vi sono studi che hanno evidenziato che l'esercizio fisico ha un effetto benefico sulla depressione in generale.^{56,57}

► La BPCO è molto comune in pazienti con altre patologie psichiatriche, ed è spesso poco diagnosticata e trattata.^{58,59}

BPCO e tumore polmonare

► Vi sono ampie evidenze che indicano un'associazione tra BPCO e tumore del polmone.^{4,9,60-62} L'associazione tra enfisema e tumore polmonare è maggiore rispetto all'associazione tra limitazione del flusso bronchiale e tumore del polmone.⁶³⁻⁶⁵ Il rischio maggiore si osserva nei pazienti che presentano entrambe le componenti. L'età avanzata ed una maggior esposizione al fumo aumentano ulteriormente il rischio.⁶⁶

► Come per la BPCO, la miglior prevenzione per il tumore del polmone è l'abolizione dell'abitudine tabagica.^{67,68}

► Due studi sullo screening con TC torace a bassa dose (LDCT) hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza in pazienti di 55-74 anni, fumatori attivi o ex-fumatori da 15 anni, con una storia di fumo pari almeno a 30 pacchetti-anno.^{69,70} LDCT è adesso raccomandata negli USA per i pazienti che presentano queste caratteristiche demografiche. Nonostante questo, non è una pratica diffusa a livello mondiale. Le ragioni sono le seguenti: dubbi rispetto ad un eccesso di diagnosi; aumento della morbilità e mortalità per procedure diagnostiche inutili in anomalie benigne; ansia, follow-up incompleto.

Sindrome metabolica e diabete

► Gli studi hanno dimostrato che la sindrome metabolica e il diabete manifesto sono più frequenti nella BPCO, e l'ultimo probabilmente ne condiziona la prognosi.³

► La prevalenza della sindrome metabolica è stimata essere oltre il 30%.⁷¹

► Il diabete dovrebbe essere trattato secondo le usuali linee guida per il diabete. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito.

Il reflusso gastroesofageo (GERD)

► GERD è un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni ed è associato con un peggior stato di salute.⁷²⁻⁷⁴ I meccanismi responsabili per questo aumentato rischio non sono ancora completamente definiti.

► Gli inibitori di pompa protonica sono spesso usati per il trattamento del GERD. Un piccolo studio, a singolo cieco, ha suggerito che questi agenti riducono il rischio di riacutizzazioni,⁷⁵ ma il loro valore nel prevenire questi eventi rimane controverso, dato che un trattamento più efficace deve ancora essere definito.^{76,77}

Le bronchiectasie

► Con l'aumento dell'uso della TC per studiare i pazienti con BPCO, viene spesso documentata la presenza di bronchiectasie, prima sconosciute.⁷⁸

► Attualmente, non è noto se la diagnosi basata su criteri radiologici abbia lo stesso impatto di una diagnosi clinica, anche se sono associate con una maggior durata delle riacutizzazioni⁷⁹ e con un'aumentata mortalità.⁸⁰

► Le bronchiectasie dovrebbero essere trattate secondo le usuali linee guida.

► Per quello che riguarda il trattamento della BPCO, alcuni pazienti potrebbero necessitare di un trattamento antibiotico più aggressivo o più prolungato. I corticosteroidi inalatori potrebbero non essere indicati in pazienti con colonizzazioni batteriche o infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie.

Apnee ostruttive del sonno

► La BPCO ha una prevalenza stimata negli adulti negli Stati Uniti del 13.9%^{81,82} e l'apnea ostruttiva del sonno (OSA), un disturbo del sonno caratterizzato da episodi ripetuti di chiusura delle vie aeree superiori, colpisce dal 9% al 26% della popolazione statunitense adulta.⁸³

► Il termine "sindrome da sovrapposizione" è stato usato per descrivere l'associazione di entrambe le condizioni in un singolo paziente.⁸⁴ I pazienti con sindrome da sovrapposizione hanno una prognosi peggiore comparata a BPCO o OSA. Durante il sonno, i pazienti con BPCO e OSA soffrono più frequentemente di episodi di desaturazione e trascorrono più tempo durante il sonno in ipossiemia e ipercapnia rispetto ai pazienti senza BPCO.⁸⁵

► Le apnee in pazienti con OSA e BPCO hanno un'ipossiemia più marcata e più aritmie cardiache.⁸⁶ In più, i pazienti affetti sia da BPCO che da OSA sono più soggetti a sviluppare ipertensione polmonare^{87,88} durante il giorno rispetto ai pazienti con sola OSA o sola BPCO.

BPCO come parte della multimorbilità

► Un numero sempre maggiore di persone, in ogni fascia di età, soffre di multimorbilità, definita come la presenza di due o più patologie croniche, e la BPCO è presente nella maggior parte dei pazienti con multimorbilità.

► I pazienti con multimorbilità hanno sintomi dovuti a plurime patologie; pertanto, i sintomi e i segni sono più complessi e molto spesso attribuibili a diverse cause, sia in cronico che durante gli eventi acuti.

► Non vi sono evidenze che la BPCO debba essere trattata diversamente quando è parte della multimorbilità; nonostante questo, dovrebbe essere ricordato che la maggior parte delle evidenze deriva da trial in pazienti che presentano la BPCO come principale malattia.⁸⁹

► I trattamenti dovrebbero essere il più semplice possibile, per evitare un'eccessiva e insostenibile terapia farmacologica, a cui sono spesso esposti questi pazienti.

Referenze

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1165-85.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28(6): 1245-57.
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(7): 685-91.
6. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; 145(5): 972-80.
7. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.
8. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 296-7.

9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 204-12.
10. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
11. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21(3): 240-9.
12. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl): I430-4.
13. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *American heart journal* 2008; 155(3): 521-5.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162(4): 237-51.
15. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; 29(2): 315.e7-14.
16. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(2): 138-48.
17. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016; 48(3): 880-8.
18. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Telleros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 97.
19. National Heart Lung & Blood Institute. Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack 2016. <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/> (accessed 14 October 2018).
20. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(1): 51-7.
21. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66(9): 775-81.
22. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 1012-6.
23. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(19): 2908-17.
24. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; 68(1): 114-6.
25. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142(2): 305-11.
26. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125(6): 2309-21.
27. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respirat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
28. 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(15): 1543-54.
29. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
30. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356): 449-56.
31. Szfranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 74-81.
32. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(6): 912-9.
33. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65(8): 719-25.
34. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
35. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; 142(2): 298-304.
36. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130(23): e199-267.
37. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98(10): 1016-24.
38. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; 98(3): 672-8.
39. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(2): 189-97.
40. Divo M, Cole C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 155-61.
41. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgraduate medicine* 2009; 121(4): 76-81.
42. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS one* 2013; 8(6): e68034.
43. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15(5): 608-14.
44. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010; 4(1): 22-9.
45. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 885-90.
46. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; 102(5): 651-7.
47. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12): 1286-93.
48. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(5): 648-56.
49. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(7): 1112.
50. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 604-11.
51. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127(4): 1205-11.
52. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 60-7.
53. Maurer J, Rebapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134(4 Suppl): 43S-56S.
54. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; 65(3): 229-34.
55. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): 631-9.
56. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 Suppl 2: ii1-30.
57. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2013; 8(4): e60532.
58. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *The American journal of psychiatry* 2004; 161(12): 2317-9.
59. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatric services (Washington, DC)* 2004; 55(11): 1250-7.
60. McCarvey LP, Magder S, Burkhardt D, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med* 2012; 106(4): 515-21.
61. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3): 613-7.
62. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106(4): 512-8.
63. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; 132(6): 1932-8.
64. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7): 1200-5.
65. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 738-44.
66. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(3): 285-91.
67. Oelsner EC, Carr JJ, Enright PL, et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax* 2016; 71(7): 624-32.
68. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012; 141(5): 1216-23.
69. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
70. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(10): 1166-75.
71. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Copd* 2016; 13(3): 399-406.
72. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
73. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014; 15: 62.
74. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20(1): 101-7.
75. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(8): 1453-7.
76. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; 21(5): 883-90.
77. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; 109(9): 1147-54.
78. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55(8): 635-42.

79. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 400-7.
80. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 823-31.
81. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294(10): 1255-9.
82. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1683-9.
83. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.
84. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4): 651-61.
85. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 82-6.
86. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; 78(1): 28-34.
87. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6): 835-9.
88. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2): 345-9.
89. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents> (accessed 14 October 2018).

