

# **Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva**

**Linee guida nazionali di riferimento  
per la prevenzione e la terapia**



# Indice

---

<b>Presentazione</b> .....	5
<b>Metodologia</b> .....	7
<b>Gruppo di lavoro</b> .....	13
<b>Definizione della malattia</b> .....	19
<b>Dimensioni del problema</b> .....	20
<b>Diagnosi:</b> .....	37
• Spirometria .....	38
• Indagini complementari .....	40
<b>Terapia:</b> .....	53
<b>Bpco in fase stabile</b> .....	54
• terapia farmacologica: .....	58
broncodilatatori .....	58
corticosteroidi .....	67
terapia di combinazione .....	70
terapia con altri farmaci .....	75
• nuove prospettive terapeutiche: .....	80
• terapia non farmacologica: .....	81
<b>Riacutizzazioni</b> .....	119
<b>Comorbidità</b> .....	155
<b>Riabilitazione</b> .....	167
<b>Appendice</b>	
<b>Disassuefazione dal fumo</b> .....	191
<b>Glossario</b> .....	215



# Presentazione

---

La complessità fisiopatologica della BPCO, la sua prevalenza, la frequente presenza di comorbidità (cardiologiche, infettive, metaboliche, neurologiche, ecc.) e di complicanze e quindi il suo grande interesse clinico congiunto con la sempre crescente introduzione sul mercato di nuove opzioni farmacologiche hanno, negli anni, promosso la produzione, da parte sia delle società scientifiche sia dei servizi sanitari, di numerose linee guida cliniche nazionali ed internazionali.

L'alta prevalenza della patologia e la sua cronicità, il ruolo primario degli stili di vita e dell'educazione sanitaria nella prevenzione, la diffusa disabilità temporanea o permanente che la malattia comporta, i costi, il carico economico ed organizzativo e la grande variabilità dei trattamenti farmacologici sono i presupposti aggiuntivi della scelta da parte di un organismo istituzionale (Age.na.s) di elaborare questa linea guida.

Gli obiettivi di una linea guida istituzionale, oltre a quelli di raccomandazioni di tipo clinico, sono anche quelli propri della sanità pubblica, tesi a migliorare la prevenzione ed il trattamento della malattia attraverso indicazioni che stimolino, a livello nazionale, regionale e locale, interventi coordinati di implementazione attraverso la partecipazione diretta dei soggetti istituzionali e delle professionalità coinvolte in tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria relativamente ad una patologia ad alta prevalenza, alta morbilità e alti costi. Una delle strategie per raggiungere gli obiettivi è raccogliere e diffondere le migliori informazioni disponibili in letteratura e la produzione di specifiche raccomandazioni sulle forme più appropriate di trattamento e di prevenzione

rivolte agli operatori sanitari, agli amministratori della sanità ed alla popolazione generale, attraverso la diffusione di documenti di indirizzo clinico-organizzativo, basati sulle migliori evidenze scientifiche e anche attraverso strumenti (indicatori specifici di processo e di risultato, audit clinico, ecc.) che verifichino e dimostrino, dopo un processo di condivisione, l'adesione degli operatori e dei servizi alle linee guida e ne misurino gli effetti. A questo scopo è indispensabile la promozione, nei servizi interessati e attraverso il coinvolgimento delle competenze professionali disponibili nei servizi stessi, di un programma di contestualizzazione delle linee guida nel proprio specifico ambito assistenziale e la loro traduzione in percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) in cui, a partire dai comportamenti clinici raccomandati, si definisce a livello aziendale e territoriale quale debba essere l'iter assistenziale nello specifico problema clinico, quali siano le competenze professionali che debbono intervenire nelle diverse fasi e, infine, quale sia l'assetto organizzativo che deve sostenere l'insieme del percorso assistenziale.

Fulvio Moirano

Direttore dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

# Metodologia

---

## ELABORAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Si è scelto di utilizzare per queste linee guida uno schema italiano sviluppato e presentato nel Manuale Metodologico del Programma Nazionale Linee Guida: "Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" ([www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)) sviluppato dalla Age.na.s - in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

Tale schema prevede un "grading" in base al quale la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori tra cui la qualità delle prove scientifiche a favore, o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e la praticabilità dell'intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente, in alcuni casi selezionati, può essere presente una raccomandazione di grado "A" pur in assenza di prove di tipo I o II, in particolare quando il contenuto della raccomandazione riguarda questioni non affrontate con disegni di studio randomizzati.

## CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

### Forza delle raccomandazioni

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

### Livello delle prove

LIVELLO DELLE PROVE	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza.

### **Realizzazione del processo di consenso**

Nell'elaborazione del presente documento è stata seguita la seguente metodologia:

- Formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica;
- Ricerca della letteratura scientifica attraverso strategie specifiche in grado di identificare tutte le evidenze scientifiche pubblicate relativamente ai quesiti identificati;
- Sintesi delle prove scientifiche disponibili in letteratura.

I quesiti clinici formulati dal gruppo di esperti sono stati modulati secondo il modello PICO (patient, intervention, comparison and outcome) che permette di dividere il quesito clinico in 4 componenti e facilitare la ricerca della letteratura e l'identificazione delle evidenze rilevanti. Di seguito vengono descritti i singoli quesiti.

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata seguendo i seguenti passi:

1. Individuare, attraverso una ricerca sulle principali banche dati elettroniche e su siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative e delle principali società scientifiche le linee guida esistenti sull'argomento;
2. Identificare revisioni sistematiche di studi sperimentali (RS) sulla valutazione di efficacia dei trattamenti relativamente ai quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti;
3. Identificare gli studi primari sperimentali: studi randomizzati controllati (RCT) e studi controllati (CCT). Per tutti i quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti la ricerca è stata limitata agli studi pubblicati

- dopo la più recente linea guida identificata. Per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi alla ricerca bibliografica non sono stati applicati limiti temporali;
4. Identificare gli studi primari di altro tipo: di coorte o prospettici, studi retrospettivi su registri, studi caso-controllo, studi trasversali, serie consecutive di casi, per i quesiti clinici per i quali non sono stati identificati studi sperimentali;
  5. Ricerca di protocolli, raccomandazioni, revisioni narrative, documenti su percorsi diagnostico-terapeutici prodotti da agenzie sanitarie, società scientifiche e organizzazioni nazionali coinvolte nella gestione di pazienti affetti da BPCO.

La ricerca bibliografica è stata condotta per il periodo temporale gennaio 2000 - agosto 2009 considerando esclusivamente pubblicazioni in lingua inglese e italiana.

### **Fonti consultate:**

- Banche dati di linee guida:
  - ACP Clinical Practice Guidelines
  - NGC National Guideline Clearinghouse  
<http://www.guideline.gov>
- Linee guida:
  - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2004
  - American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS), 2004
  - Canadian Thoracic Society recommendations for management of COPD, 2007
  - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2007
  - American College of Physicians (ACP), 2007

- Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008
- ICSI Institute for Clinical Systems Improvement: Health Care Guideline:Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Seventh Edition January 2009
- Siti internazionali di agenzie governative:
  - National Health and Medical Research Council (NHMRC)Australia  
<http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm>
  - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)  
<http://www.sbu.se/admin/index.asp>
  - US National Institutes of Health  
<http://www.nih.gov/>
  - National Electronic Library for Health (NeLH)  
<http://www.nelh.nhs.uk/>
  - AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA <http://www.ahrq.gov>
  - ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia
  - CMA Canadian Medical Association, Canada  
<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
  - MJA- Clinical Guidelines - <http://www.mja.com.au>
  - NZGG New Zealand Guidelines Group, Nuova Zelanda <http://www.nzgg.org.nz/>
  - PRODIGY Guidance. NHS Department of health, UK
  - RMO Le References medicales Opposables, Francia
  - SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scozia
  - NICE National Institute for Clinical Excellence, UK  
<http://www.nice.org.uk>
  - ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA  
<http://www.icsi.org>

- Royal College of physician
  - TRIP DATABASE <http://www.tripdateabase.com>
  - Piano nazionale linee guida
- Banche dati bibliografiche (The Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl)

La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata a agosto 2009.

### **Stesura linee guida**

Una volta raccolte e valutate le prove un gruppo di lavoro ristretto ha provveduto ad una prima stesura della linea guida e delle raccomandazioni. Questa bozza è stata fatta circolare tra tutti coloro che hanno contribuito al progetto per eventuali commenti.

Infine, si è cercato di presentare tale documento in una forma sintetica e il più possibile schematica che ne renda facile e rapida la consultazione.

# Gruppo di lavoro

---

Nicola Ambrosino	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Vincenzo Bellia	Università degli Studi di Palermo
Mario Caputi	Seconda Università degli Studi di Napoli (Simer)
Lorenzo Corbetta	Università di Firenze, AO uni- versitaria di Careggi (Simer)
Salvatore D'Antonio	Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini Roma (AIPO)
Gian Luca Di Tanna	Age.na.s
Emidio di Virgilio	Age.na.s
Leonardo Fabbri	Università degli Studi di Modena - Reggio Emilia
Maria Adelaide Franchi	Associazione malati BPCO
Gianfranco Gensini	Università degli Studi di Firenze
Francesco Lauria	I.N.M.I - Lazzaro Spallanzani, Roma
Roberto Marasso	Rappresentante FIMMG
Anna Maria Moretti	Regione Puglia, AO Policlinico di Bari

Stefano Nardini	Regione Veneto, ospedale Vittorio Veneto ULSS 7 Venezia/Mestre (AIMAR)
Franco Pasqua	Ospedale San Raffaele, Velletri (AIPO)
Federica Petetti	Age.na.s
Riccardo Pistelli	Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Roma (Simer)
Cecilia Pizzi	Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini Roma
Bruno Rusticali	Age.na.s - Coordinatore Linee Guida
Claudio Sanguinetti	Ospedale San Filippo Neri, Roma (AIMAR)
Giovanni Schmid	Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini Roma
Angelo Zanello	Regione Valle d'Aosta, P.O. Aosta
Grafica:	Dario Fella Age.na.s
Segreteria:	Gianluca Bassi Age.na.s

## Peer reviewer

Prof Franco Falcone

Presidente Nazionale AIPO



## **Definizione della malattia**



# Definizione della malattia

---

## Definizione della malattia:

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è:

*Una malattia **prevenibile e curabile** caratterizzata da una ostruzione cronica al flusso d'aria nelle vie aeree intratoraciche persistente ed evolutiva*

Tale ostruzione è per sua natura progressiva e solo parzialmente reversibile con opportune terapie e può associarsi a significative manifestazioni sistemiche o alla contemporanea presenza di altre malattie.

*La presenza di un rapporto  $FEV_1/FVC$  inferiore a 0.70, dimostrata da un esame spirometrico eseguito dopo la somministrazione di un broncodilatatore, è criterio necessario per confermare il sospetto clinico di malattia<sup>1-5</sup>*

Nella definizione di BPCO è stata sottolineata l'affermazione "prevenibile e curabile" nell'ottica di fornire una prospettiva positiva ai pazienti e di incoraggiare la comunità sanitaria ad acquisire un ruolo più attivo nello sviluppo di programmi per la prevenzione della BPCO e di stimolare la adozione e la diffusione di programmi efficaci di trattamento per i pazienti.

## LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

### Prevalenza

La BPCO è una malattia cronica ad elevato tasso di prevalenza in tutte le aree del mondo. Le stime disponibili mostrano ampie variazioni del tasso di prevalenza fra i diversi paesi del globo e fra paesi all'interno dello stesso continente<sup>6</sup>. Tali variazioni sono in parte reali ed in parte dovute alle differenze dei metodi con cui sono state eseguite le rilevazioni<sup>7</sup>. La BPCO è una malattia la cui diagnosi si basa sulla presenza di una specifica alterazione funzionale respiratoria di entità definita. Ne consegue che dovrebbero essere accettate soltanto stime di prevalenza derivate da diagnosi formulate sulla base di un corretto esame funzionale<sup>3</sup>.

Tuttavia, la carenza di tali stime in molti paesi, o in aree o campioni di popolazione rappresentativi di molti paesi, può giustificare la necessità di fornire stime derivate da dati clinici, quali la presenza di una diagnosi di bronchite cronica o enfisema. In tempi recenti è stato pubblicato uno studio di prevalenza della BPCO, stimata sulla base di esami funzionali correttamente condotti e su campioni rappresentativi della popolazione generale, in 12 aree prevalentemente urbane di tutti i continenti<sup>8</sup>. La prevalenza media della BPCO, sommando i livelli di gravità intermedia o elevata<sup>5</sup>, è risultata pari a 10,1%, con un intervallo di variazione fra le diverse aree compreso fra 5,9% e 19,1% di esposizione al fumo di sigaretta e l'età media delle popolazioni studiate sono risultate essere importanti fattori di chiarimento delle differenze di prevalenza della BPCO, ma gli autori dello studio hanno sottolineato l'importanza di altri fattori locali, sia individuali sia di esposizione, nel determinismo della variabilità di prevalenza osservata. Anche nei soggetti in età giovanile è stata trovata una significativa frequenza di BPCO e gli autori di un lavoro di recente pubblicazione<sup>9</sup> hanno proposto una stima media di prevalenza, definita su base fun-

zionale e derivata da campioni rappresentativi della popolazione in molte aree del mondo, pari a 3,6% in soggetti di età compresa fra 20 e 44 anni.

In Italia, non disponiamo di dati attendibili di prevalenza della BPCO nella popolazione generale dell'intero paese. L'ultima stima riportata dall'Istituto Nazionale di Statistica<sup>10</sup> si riferisce ad una diagnosi, nota agli intervistati, di bronchite cronica o enfisema ed è pari a 4,5% per l'intera popolazione, con una lieve minor frequenza nelle femmine rispetto ai maschi.

Questa stima, che pone la BPCO al sesto posto fra le malattie croniche presenti in Italia e che, tradotta in valore assoluto, individua oltre 2.600.000 cittadini italiani ammalati, è quasi certamente una sottostima delle dimensioni reali della prevalenza della malattia, in analogia a quanto rilevato in altri paesi<sup>11</sup>. I dati disponibili non permettono di descrivere accuratamente l'andamento temporale della prevalenza di malattia in quasi in tutti i paesi del mondo. Alcuni dati tratti dalla prima (1971-75) e dalla terza National Health and Examination Survey (1988-94) mostrano quasi un raddoppio della prevalenza di BPCO nell'arco di vent'anni negli Stati Uniti. È assai probabile che l'aumento dell'esposizione al fumo di sigaretta determini un incremento della prevalenza di BPCO nel prossimo decennio fra i cittadini dei paesi in fase di rapido sviluppo economico, mentre è prevedibile che la prevalenza della malattia rimanga su tassi elevati e costanti per molti anni nei paesi che hanno ormai raggiunto un elevato livello di sviluppo economico.

Proponiamo, alla fine del capitolo alcune tabelle rilevate dai dati SDO 2007, come riferimento per le dimensioni del volume dei ricoveri, relative ai codici più frequentemente utilizzati per l'identificazione di patologie respiratorie, suddivisi per Regione di residenza, sesso e fasce di età.

È evidente nelle Regioni meridionali (in modo particolare Abruzzo, Campania, Puglie, Calabria e Sicilia) la significativa differenza, in aumento, tra valori attesi e valori osservati. È un dato di non facile interpretazione nel quale sono tra l'altro in gioco anche appropriatezza dei ricoveri, aspetti organizzativi e problemi di codifica.

### **Mortalità**

I dati sulla mortalità per BPCO sono influenzati dalla tendenza ad indicare, in situazioni cliniche spesso complesse, altre malattie come causa principale del decesso. Pur con questo limite, la BPCO si situava al quarto posto fra tutte le cause di morte in Italia nel 2003, con un tasso di 6,9/10000 abitanti. Tale frequenza è diminuita in armonia con il decrescere della mortalità generale fra il 2003 e il 2006, portandosi ad un tasso annuale di 5,5/10000 abitanti e mantenendosi al quarto posto fra le cause di morte<sup>12</sup>. È altresì noto che l'aspettativa di vita è assai ridotta nei pazienti affetti da BPCO in confronto ai coetanei, essendo le patologie concomitanti e il sovraccarico emodinamico sul cuore destro i maggiori determinanti per una premorienza fra coloro che sono affetti da BPCO<sup>13,14</sup>.

### **Carico di malattia**

La BPCO ha un rilevante impatto sociale ed economico in tutti i paesi sviluppati. È universalmente accettato che i costi diretti della malattia siano responsabile di oltre il 60% dei costi globali della BPCO, mentre all'invalidità e alla premorienza debbano essere addebitati rispettivamente i rimanenti 20% e 18% del costo globale<sup>15</sup>. Negli Stati Uniti, si stima che i costi globali della BPCO aumenteranno di oltre venti volte in vent'anni<sup>16</sup>. In Italia, si stima che il costo medio annuo della malattia sia pari a 2.100 Euro per persona e che un paziente affetto da BPCO ricorra al medico di medicina generale e allo specialista rispettivamente 3 e 2 volte in un anno. Tuttavia, almeno un terzo dei pazienti non trae un

sufficiente beneficio soggettivo in termini di qualità di vita dalle terapie praticate<sup>17</sup>. Le ospedalizzazioni per BPCO sono dovute essenzialmente ad un controllo inadeguato della malattia e determinano la maggior parte dei costi diretti della malattia. In Italia, la somma dei ricoveri identificati dai codici corrispondenti alla BPCO riacutizzata e all'insufficienza respiratoria è passata da oltre 73.000 (0,72% del totale) a oltre 196.000 (2,18% del totale) nell'intervallo di tempo 2000-2005, periodo in cui si è assistito, al contrario, ad una significativa diminuzione del numero totale dei ricoveri ospedalieri<sup>18</sup>.

### **Fattori di rischio e causali**

Il fumo di sigaretta ha sicuramente un ruolo causale nel determinismo della BPCO<sup>19</sup>. La frazione eziologica della BPCO attribuibile al fumo di sigaretta oscilla fra 70% e 80% nei vari studi. L'esposizione al fumo di tabacco negli ambienti chiusi (il cosiddetto fumo passivo) ha una suggestiva ma non definitivamente dimostrata relazione con l'insorgenza di BPCO<sup>20</sup>. L'inquinamento atmosferico nelle aree urbane e l'esposizione lavorativa a polveri e gas sono fattori causali certi di BPCO, cui sono attribuite frazioni eziologiche che spiegano la quasi totalità dei casi prevalenti non attribuibili al fumo attivo di sigaretta. Un ruolo necessario nello sviluppo della malattia è attribuito alla suscettibilità individuale ai fattori ambientali sopra elencati, ma il ruolo predominante di questi permette di definire la BPCO come malattia quasi completamente prevenibile<sup>21</sup>.

*Il fumo è la più importante causa per lo sviluppo di BPCO*

## Dati SDO 2007: BPCO con riattivazione per residenza, sesso e fascia età

Provincia	Pop.	Valori osservati	Valori attesi	Rapporto di stand.
Piemonte	4.352.828	3.972	6.519	0,61
Valle D'Aosta	124.812	221	171	1,29
Lombardia	9.545.441	10.161	12.446	0,82
Bolzano	487.673	673	558	1,21
Trento	507.030	320	659	0,49
Veneto	4.773.554	5.078	6.247	0,81
FVG	1.212.602	1.847	1.857	0,99
Liguria	1.607.878	2.301	2.838	0,81
Emilia Romagna	4.223.264	6.350	6.450	0,98
Toscana	3.638.211	3.455	5.700	0,61
Umbria	872.967	1.321	1.372	0,96
Marche	1.536.098	1.908	2.329	0,82
Lazio	5.493.308	5.127	7.093	0,72
Abruzzo	1.309.797	2.547	1.886	1,35
Molise	320.074	441	474	0,93
Campania	5.790.187	8.949	6.123	1,46
Puglia	4.069.869	9.508	4.831	1,97
Basilicata	591.338	770	788	0,98
Calabria	1.998.052	4.413	2.485	1,78
Sicilia	5.016.861	7.435	6.141	1,21
Sardegna	1.659.443	2.189	2.016	1,09
Dimessi	59.131.287	78.986	78.986	1,00

Tasso Grezzo per 10000 ab	Tasso ST
9,13	8,14
17,71	17,25
10,64	10,91
13,80	16,10
6,31	6,49
10,64	10,86
15,23	13,29
14,31	10,83
15,04	13,15
9,50	8,10
15,13	12,86
12,42	10,94
9,33	9,65
19,45	18,03
13,78	12,44
15,46	19,52
23,36	26,29
13,02	13,04
22,09	23,72
14,82	16,17
13,19	14,50
13,36	13,36

Provincia	M	F	Totale
Piemonte	2.420	1.552	3.972
Valle D'Aosta	136	85	221
Lombardia	6.232	3.929	10.161
Bolzano	440	233	673
Trento	200	120	320
Veneto	2.987	2.091	5.078
FVG	1.057	790	1.847
Liguria	1.384	917	2.301
Emilia Romagna	3.577	2.773	6.350
Toscana	2.096	1.359	3.455
Umbria	816	505	1.321
Marche	1.214	694	1.908
Lazio	3.054	2.073	5.127
Abruzzo	1.666	881	2.547
Molise	293	148	441
Campania	5.904	3.045	8.949
Puglia	6.388	3.120	9.508
Basilicata	469	301	770
Calabria	2.850	1.563	4.413
Sicilia	4.925	2.510	7.435
Sardegna	1.353	836	2.189
Dimessi	49.461	29.525	78.986

Provincia	0 -14	15-24	25 -34	35-44	45-54	55-64	65-74	>75	Totale	pop 2007	Tassi grezzi per 10.000 ab.
Piemonte	9	15	41	36	96	314	1.005	2.456	3.972	4.352.828	9,13
Valle D'Aosta	0	0	1	0	5	19	60	136	221	124.812	17,71
Lombardia	81	60	91	119	232	893	2.601	6.084	10.161	9.545.441	10,64
Bolzano	8	2	0	6	11	50	151	445	673	487.673	13,80
Trento	1	7	1	8	7	21	66	209	320	507.030	6,31
Veneto	8	2	8	15	81	317	1.095	3.552	5.078	4.773.554	10,64
FVG	0	1	1	8	38	99	423	1.277	1.847	1.212.602	15,23
Liguria	5	0	8	28	85	210	619	1.346	2.301	1.607.878	14,31
Emilia Romagna	3	1	11	46	122	450	1.374	4.343	6.350	4.223.264	15,04
Toscana	4	1	8	35	81	285	790	2.251	3.455	3.638.211	9,50
Umbria	3	1	1	10	31	110	308	857	1.321	872.967	15,13
Marche	11	2	1	8	34	125	439	1.288	1.908	1.536.098	12,42
Lazio	10	5	20	56	166	491	1.383	2.996	5.127	5.493.308	9,33
Abruzzo	81	2	7	17	71	223	626	1.520	2.547	1.309.797	19,45
Molise	2	2	1	3	12	33	126	262	441	320.074	13,78
Campania	14	14	58	184	514	1.346	2.770	4.049	8.949	5.790.187	15,46
Puglia	24	8	34	134	343	1.046	2.680	5.239	9.508	4.069.869	23,36
Basilicata	0	1	4	3	21	56	214	471	770	591.338	13,02
Calabria	4	7	26	59	210	471	1.370	2.266	4.413	1.998.052	22,09
Sicilia	67	24	47	87	387	934	2.155	3.734	7.435	5.016.861	14,82
Sardegna	1	6	2	7	76	270	560	1.267	2.189	1.659.443	13,19
Dimessi	336	161	371	869	2.623	7.763	20.815	46.048	78.986	59.131.287	13,36

## Dati SDO 2007: Insufficienza respiratoria acuta per sesso, residenza e fascia età

Provincia	M	F	Totale
Piemonte	3.230	2.634	5.864
Valle D'Aosta	52	58	110
Lombardia	6.049	4.631	10.680
Bolzano	125	73	198
Trento	338	312	650
Veneto	3.628	2.664	6.292
FVG	721	654	1.375
Liguria	2.038	1.680	3.718
Emilia Romagna	4.505	3.826	8.331
Toscana	3.663	2.866	6.529
Umbria	387	288	675
Marche	1.462	945	2.407
Lazio	3.114	2.569	5.683
Abruzzo	852	595	1.447
Molise	241	124	365
Campania	5.654	3.749	9.403
Puglia	5.559	3.177	8.736
Basilicata	776	478	1.254
Calabria	2.023	1.230	3.253
Sicilia	3.721	2.310	6.031
Sardegna	1.215	788	2.003
Dimessi	49.353	35.651	85.004

Provincia	0 -14	15-24	25 -34	35-44	45-54	55-64	65-74	>75	Totale	pop 2007	Tassi grezzi per 10.000 ab.
Piemonte	464	24	43	105	210	489	1.246	3.283	5.864	4.352.828	13,47
Valle D'Aosta	10	0	1	1	1	6	13	78	110	124.812	8,81
Lombardia	425	71	117	267	440	1.072	2.542	5.746	10.680	9.545.441	11,19
Bolzano	7	3	2	3	8	23	49	103	198	487.673	4,06
Trento	20	8	6	11	31	58	113	403	650	507.030	12,82
Veneto	146	29	74	118	237	526	1.329	3.833	6.292	4.773.554	13,18
FVG	19	11	24	29	87	142	337	726	1.375	1.212.602	11,34
Liguria	230	23	32	49	104	282	738	2.260	3.718	1.607.878	23,12
Emilia Romagna	226	32	51	137	295	728	1.730	5.132	8.331	4.223.264	19,73
Toscana	97	32	37	109	197	602	1.401	4.054	6.529	3.638.211	17,95
Umbria	13	7	5	15	21	75	136	403	675	872.967	7,73
Marche	138	18	18	37	96	191	488	1.421	2.407	1.536.098	15,67
Lazio	292	48	55	130	231	576	1.420	2.931	5.683	5.493.308	10,35
Abruzzo	70	4	6	22	53	121	316	855	1.447	1.309.797	11,05
Molise	4	6	4	7	12	50	100	182	365	320.074	11,40
Campania	708	97	148	281	525	1.281	2.443	3.920	9.403	5.790.187	16,24
Puglia	385	64	99	156	353	892	2.315	4.472	8.736	4.069.869	21,47
Basilicata	21	5	5	21	46	142	358	656	1.254	591.338	21,21
Calabria	70	22	35	62	159	342	782	1.781	3.253	1.998.052	16,28
Sicilia	315	67	76	178	379	733	1.542	2.741	6.031	5.016.861	12,02
Sardegna	49	24	25	59	106	244	497	999	2.003	1.659.443	12,07
Dimessi	3.709	595	863	1.797	3.591	8.575	19.895	45.979	85.004	59.131.287	14,38

## Dati SDO 2007: Insufficienza respiratoria cronica per residenza, sesso e fascia età

Provincia	Pop.	Valori osservati	Valori attesi	Rapporto di stand.
Piemonte	4.352.828	1.253	1.297	0,97
Valle D'Aosta	124.812	28	34	0,81
Lombardia	9.545.441	4.627	2.539	1,82
Bolzano	487.673	23	115	0,20
Trento	507.030	99	132	0,75
Veneto	4.773.554	591	1.263	0,47
FVG	1.212.602	64	367	0,17
Liguria	1.607.878	668	547	1,22
Emilia Romagna	4.223.264	654	1.263	0,52
Toscana	3.638.211	564	1.115	0,51
Umbria	872.967	101	267	0,38
Marche	1.536.098	115	455	0,25
Lazio	5.493.308	1.173	1.445	0,81
Abruzzo	1.309.797	205	371	0,55
Molise	320.074	72	92	0,78
Campania	5.790.187	1.631	1.275	1,28
Puglia	4.069.869	1.381	990	1,40
Basilicata	591.338	209	157	1,33
Calabria	1.998.052	451	502	0,90
Sicilia	5.016.861	1.642	1.244	1,32
Sardegna	1.659.443	337	416	0,81
Dimessi	59.131.287	15.888	15.888	1,00

Tasso Grezzo	Tasso ST
2,88	2,60
2,24	2,19
4,85	4,90
0,47	0,54
1,95	2,01
1,24	1,26
0,53	0,47
4,15	3,28
1,55	1,39
1,55	1,36
1,16	1,02
0,75	0,68
2,14	2,18
1,57	1,48
2,25	2,09
2,82	3,44
3,39	3,75
3,53	3,57
2,26	2,42
3,27	3,55
2,03	2,18
2,69	2,69

Provincia	M	F	Totale
Piemonte	779	474	1.253
Valle D'Aosta	18	10	28
Lombardia	2.954	1.673	4.627
Bolzano	9	14	23
Trento	50	49	99
Veneto	353	238	591
FVG	38	26	64
Liguria	423	245	668
Emilia Romagna	404	250	654
Toscana	343	221	564
Umbria	64	37	101
Marche	65	50	115
Lazio	725	448	1.173
Abruzzo	129	76	205
Molise	45	27	72
Campania	1.089	542	1.631
Puglia	953	428	1.381
Basilicata	138	71	209
Calabria	365	86	451
Sicilia	1.088	554	1.642
Sardegna	239	98	337
Dimessi	10.271	5.617	15.888

Provincia	0 -14	15-24	25 -34	35-44	45-54	55-64	65-74	>75	Totale	pop 2007	Tassi grezzi per 10.000 ab.
Piemonte	44	12	9	22	67	180	443	476	1.253	4.352.828	2,88
Valle D'Aosta	0	1	0	0	2	2	13	10	28	124.812	2,24
Lombardia	27	26	51	112	265	754	1.512	1.880	4.627	9.545.441	4,85
Bolzano	0	4	0	0	1	4	5	9	23	487.673	0,47
Trento	0	2	1	2	6	19	21	48	99	507.030	1,95
Veneto	3	4	9	11	37	60	152	315	591	4.773.554	1,24
FVG	3	1	4	1	4	6	11	34	64	1.212.602	0,53
Liguria	1	3	3	14	35	91	192	329	668	1.607.878	4,15
Emilia Romagna	15	12	14	20	51	97	167	278	654	4.223.264	1,55
Toscana	0	4	4	24	41	96	154	241	564	3.638.211	1,55
Umbria	4	1	0	1	9	10	27	49	101	872.967	1,16
Marche	6	5	0	6	8	11	22	57	115	1.536.098	0,75
Lazio	16	12	6	15	38	129	378	579	1.173	5.493.308	2,14
Abruzzo	8	1	1	3	3	29	59	101	205	1.309.797	1,57
Molise	0	0	5	3	6	9	20	29	72	320.074	2,25
Campania	8	25	38	49	105	299	544	563	1.631	5.790.187	2,82
Puglia	17	7	14	45	98	216	416	568	1.381	4.069.869	3,39
Basilicata	1	1	0	2	16	33	64	92	209	591.338	3,53
Calabria	2	3	6	13	31	76	159	161	451	1.998.052	2,26
Sicilia	16	26	26	33	104	278	522	637	1.642	5.016.861	3,27
Sardegna	6	7	6	19	26	45	111	117	337	1.659.443	2,03
Dimessi	177	157	197	395	953	2.444	4.992	6.573	15.888	59.131.287	2,69

## Dati SDO 2007: Scenpso cardiaco per sesso, residenza e fascia età

Provincia	M	F	Totale
Piemonte	2.438	2.248	4.686
Valle D'Aosta	10	37	47
Lombardia	7.711	7.628	15.339
Bolzano	271	351	622
Trento	302	347	649
Veneto	3.042	3.370	6.412
FVG	726	785	1.511
Liguria	1.151	1.122	2.273
Emilia Romagna	3.726	4.383	8.109
Toscana	3.536	3.878	7.414
Umbria	350	333	683
Marche	1.192	1.303	2.495
Lazio	3.288	2.895	6.183
Abruzzo	784	758	1.542
Molise	181	185	366
Campania	4.351	4.271	8.622
Puglia	2.973	2.628	5.601
Basilicata	313	296	609
Calabria	1.271	1.037	2.308
Sicilia	2.838	2.406	5.244
Sardegna	586	480	1.066
Dimesi	41.040	40.741	81.781

Provincia	0 -14	15-24	25 -34	35-44	45-54	55-64	65-74	>75	Totale	pop 2007	Tassi grezzi per 10.000 ab.
Piemonte	2	1	14	47	141	412	1.036	3.033	4.686	4.352.828	10,77
Valle D'Aosta	0	1	0	0	1	2	15	28	47	124.812	3,77
Lombardia	4	3	33	122	393	1.196	3.404	10.184	15.339	9.545.441	16,07
Bolzano	0	0	1	4	13	38	98	468	622	487.673	12,75
Trento	0	1	0	1	12	50	125	460	649	507.030	12,80
Veneto	2	5	7	27	118	392	1.202	4.659	6.412	4.773.554	13,43
FVG	0	0	1	3	26	102	282	1.097	1.511	1.212.602	12,46
Liguria	0	0	3	22	49	224	483	1.492	2.273	1.607.878	14,14
Emilia Romagna	1	1	7	54	139	459	1.386	6.062	8.109	4.223.264	19,20
Toscana	5	3	8	50	176	544	1.412	5.216	7.414	3.638.211	20,38
Umbria	1	0	2	8	19	54	132	467	683	872.967	7,82
Marche	0	0	6	15	35	141	400	1.898	2.495	1.536.098	16,24
Lazio	0	2	8	60	195	597	1.430	3.891	6.183	5.493.308	11,26
Abruzzo	3	0	0	9	33	101	345	1.051	1.542	1.309.797	11,77
Molise	0	0	1	2	13	28	93	229	366	320.074	11,43
Campania	18	15	41	117	398	1.128	2.375	4.530	8.622	5.790.187	14,89
Puglia	2	10	34	81	218	717	1.433	3.106	5.601	4.069.869	13,76
Basilicata	0	0	2	4	18	70	177	338	609	591.338	10,30
Calabria	2	2	6	33	88	215	619	1.343	2.308	1.998.052	11,55
Sicilia	5	11	18	63	201	575	1.363	3.008	5.244	5.016.861	10,45
Sardegna	3	3	8	16	40	112	238	646	1.066	1.659.443	6,42
Dimessi	48	58	200	738	2.326	7.157	18.048	53.206	81.781	59.131.287	13,83

## Bibliografia

1. 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 Jun;23(6):932-46.
2. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J*. 2004 Jul;94(7 Pt 2):559-75.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl I).
4. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J*. 2007 Sep;14 Suppl B:5B-32B.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
6. European Respiratory Society, European Lung Foundation. *European Lung White Book*, 2003. Pag 34-43
7. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):993-1013.
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.

9. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):120-5.
10. Istituto Nazionale di Statistica. Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Rilevamento 2005. Disponibile dal 31-1-2008 sul sito [www.istat.it](http://www.istat.it)
11. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2002 Aug 2;51(6):1-16.
12. Istituto Nazionale di Statistica. Dati ufficiali 2003 e Stime preliminari 2006 della mortalità per cause. Disponibile sul sito [www.istat.it](http://www.istat.it)
13. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997 Dec;10(12):2794-800.
14. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999 Mar 30;99(12):1600-5.
15. Dal Negro RW. Asma e BPCO: i costi sociali in Italia. In *La salute del Respiro: Fattori di rischio, Epidemiologia, Costi e Impatto Sociale delle Malattie Respiratorie nella Realtà Sanitaria Italiana*. FrancoAngeli, Milano 2009, pag 187-206.
16. Lee TA, Sullivan SD, Buist AS, Estimating the future burden of COPD. 2006; Abstract Issue, vol3; A598.
17. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Cost of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Italy: The SIRIO study (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes). *Respir Med*, 2008; 102(1): 92-101.

18. Dati disponibili sul sito [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it).
19. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004
20. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006
21. Viegi G, Pistelli F, Sherril DF, Definition, epidemiology and natural history of COPD Eur Respir J 2007; 30: 993–1013.

# Diagnosi



# La diagnosi di BPCO

---

## La diagnosi di BPCO

La diagnosi di BPCO si basa, sostanzialmente, su una storia di fumo di sigarette o di inalazione cronica di polveri, gas o vapori tossici e viene confermata da specifici indici di funzionalità respiratoria.

*Considerare la possibilità di BPCO in tutti i fumatori ed ex-fumatori di età superiore ai 40 anni*

IIA

*Considerare la possibilità di BPCO in pazienti con malattie extrapolmonari legate al fumo*

IA

L'ostruzione cronica al flusso aereo, caratteristica della BPCO, è generalmente progressiva e associata ad una anormale risposta infiammatoria del polmone a particelle nocive o gas con una commistione di malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e distruzione parenchimale (enfisema), il contributo relativo delle quali varia da persona a persona.

I principali mediatori del danno alveolare sono le proteinasi liberate da vari tipi di cellule, principalmente dai neutrofili che sono abbondanti nelle secrezioni bronchiali di questi pazienti. I neutrofili sono reclutati dal sangue con meccanismi

di chemioattrazione indotta da IL-8, IL-6 e LTB4<sup>1</sup>. L'infiammazione cronica delle vie aeree qualifica e sostiene nel tempo la BPCO e contribuisce al declino (più marcato rispetto al fisiologico) del FEV<sub>1</sub> nel corso degli anni.

## Spirometria

Tutte le linee guida internazionali pubblicate negli ultimi 5 anni<sup>2-6</sup> concordano nell'indicare la spirometria, con esecuzione della manovra di Capacità Vitale Forzata (FVC), come mezzo indispensabile per porre diagnosi di BPCO. La diagnosi è possibile quando il rapporto fra Volume Espirato nel primo secondo (FEV<sub>1</sub> secondo l'acronimo inglese) e la FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC), misurato dopo la somministrazione di un broncodilatatore (solitamente salbutamolo 400 mcg per inalazione da dispensatori pre-dosati), è inferiore a 0,70. In alcuni lavori e in alcune linee guida si è discusso sulla opportunità di utilizzare un unico valore del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC per identificare coloro che sono affetti da BPCO<sup>7</sup>. Tuttavia, anche se si concorda sulla potenziale sottostima o sovrastima della patologia, rispettivamente nei giovani e negli anziani, legata all'uso di questo metodo, la attuale indisponibilità di stime attendibili della distribuzione dei valori del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC nelle varie fasce d'età, rende impraticabile una diagnosi basata su valori inferiori al 5° centile della distribuzione di FEV<sub>1</sub>/FVC nella popolazione di riferimento, sempreché il 5° centile fosse scelto convenzionalmente come limite inferiore dei valori normali<sup>8,9</sup>. Considerando inoltre che, senza eccezioni, le linee guida disponibili suggeriscono di eseguire una spirometria in coloro per i quali vi sia un fondato sospetto clinico ed epidemiologico della presenza di BPCO, il potenziale errore diagnostico, dovuto alla scelta del valore 0,70 come limite inferiore unico della normalità del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, sarà ridotto dalla dimensione della probabilità clinica di malattia prima dell'esecuzione del test spirometrico.

Affinché da una spirometria conseguano risultati affidabili occorre che la manovra di espirazione forzata, preceduta da una inspirazione massimale, duri almeno 6 secondi, e che la curva espiratoria non mostri artefatti (dovuti alla tosse o alla scarsa collaborazione del paziente).

La spirometria deve essere eseguita secondo quanto indicato dalle LG attuali.

Dalla recente letteratura internazionale, mentre viene sconsigliato l'uso sistematico della spirometria in persone senza sintomi respiratori, fumatori asintomatici e senza specifici fattori rischio, si sottolinea l'importanza della diagnosi precoce di BPCO nei soggetti con tosse e catarro cronici, fumatori e dispnoici. Ciò in quanto, nella gestione della malattia, per prevenire il rapido declino del  $FEV_1$ , è fondamentale smettere di fumare, prevenire le riacutizzazioni e assicurare il loro efficace e tempestivo trattamento. Poiché, per raggiungere l'obiettivo della diagnosi precoce di BPCO è indispensabile la spirometria, è suggerito che tale pratica sia ulteriormente incrementata e diffusa.

La spirometria è anche consigliata durante il processo di disassuefazione dal fumo per monitorare la riduzione del declino del  $FEV_1$  una volta che si sia smesso di fumare. Questi obiettivi di politica sanitaria sono ancora largamente disattesi nel nostro paese<sup>10</sup>.

## Indagini complementari

**Misurazione dei volumi polmonari:** (Capacità Vitale Inspiratoria, Capacità Inspiratoria, Volume Residuo, Capacità Polmonare Totale) tale misura è necessaria in caso di patologie polmonari complesse, per la valutazione differenziale tra pattern ostruttivo atipico e restrittivo. Può essere ottenuta con metodo pletismografico o con il metodo della diluizione dell'elio in circuito chiuso. La capacità inspiratoria (IC) correla con il grado di iperinflazione polmonare e quindi con il livello della dispnea e dell'adattamento all'esercizio fisico.

**Saturimetria percutanea:** misura la percentuale di emoglobina saturata senza necessità di prelievo ematico ( $\text{SaO}_2$ ). Fornisce quindi un parametro importantissimo di ossigenazione del sangue che può essere misurato estemporaneamente, nel corso di esercizio fisico o durante una intera giornata mentre vengono svolte le comuni attività applicando un apposito apparecchio (saturimetro o pulsiossimetro) alla estremità di un dito della mano. La saturimetria, nei pazienti è un utile strumento per valutare patologie che comportano alterazioni degli scambi gassosi e la necessità di ossigenoterapia supplementare.

**Emogasanalisi:** nei casi di BPCO severa e per valutare l'eventuale indicazione alla ossigenoterapia di lunga durata. Va sempre eseguita per diagnosticare l'insufficienza respiratoria e/o l'ipercapnia quando la saturazione  $\text{SatHbO}_2 < 95\%$ .

**Radiografia del torace:** può essere utile per l'eventuale presenza di alterazioni parenchimali a focolaio e soprattutto per la presenza di cancro del polmone che ha in comune con la BPCO il fattore di rischio del fumo di sigaretta.

**TAC ad alta risoluzione:** utile per la quantificazione della quota di enfisema e per la presenza di bolle (l'esame è indispensabile per l'eventuale indicazione di interventi chirurgici).

ci di Riduzione di Volume Polmonare); per la diagnosi di bronchiectasie; per la diagnosi di concomitanti malattie infiltrative diffuse del polmone.

**Test diffusione CO:** Al fine di misurare la capacità di diffusione polmonare si ricorre all'uso del CO, dotato di altissima affinità per l'Hb (DLCO), misurando l'abilità della membrana alveolo-capillare di assorbire il monossido di carbonio in seguito ad un singolo atto inspiratorio di 10 secondi (DLCO). Più specificatamente il test di diffusione del monossido di carbonio viene effettuato facendo inalare al soggetto una miscela con CO a bassissime concentrazioni (0.3%) ed elio (He) ad una concentrazione del 10% mediante respiro singolo.

**Il dosaggio ematico di alfa-1 antitripsina:** se evidenzia una sua diminuzione, identifica un raro genotipo di enfisema che può essere sospettato in giovani pazienti con patologia respiratoria e con anamnesi familiare positiva.

**Monitoraggio continuo della saturazione ossiemoglobinica notturna:** l'ossimetria notturna è una tecnica indispensabile per la diagnosi di insufficienza respiratoria latente notturna ( $SpO_2 < 90\%$  per più del 30% del tempo di registrazione).

**Monitoraggio cardio-respiratorio** ed eventuale polisomnografia in casi selezionati sulla base del sospetto di disturbi respiratori del sonno che possono complicare il decorso della BPCO.

**Il test del cammino per 6 minuti** con misurazione continua della saturimetria: è una prova di facile esecuzione, sicura ed attendibile, che misura la distanza percorsa da un paziente che cammina in piano per 6 minuti.

È finalizzato alla valutazione della tolleranza allo sforzo in pazienti affetti da patologie respiratorie; è utilizzato abitualmente per misurare la capacità funzionale dei pazienti affetti da BPCO, precisare la prognosi e la progressione della malattia, guidare un eventuale intervento terapeutico e quantificarne l'efficacia (risultati della riabilitazione) è altresì utile per la diagnosi di insufficienza respiratoria latente da sforzo.

*Il test da sforzo cardiopolmonare* è un accurato metodo di misura della progressione della malattia, in presenza di dispnea, può essere usato per discriminare la componente polmonare da quella cardiaca ed è un utile strumento di valutazione preoperatoria. Il test da sforzo cardiopolmonare è inoltre uno strumento di valutazione della performance fisica ai fini della corretta prescrizione dell'esercizio fisico in riabilitazione respiratoria.

## Diagnosi differenziali

### Asma

Asma e BPCO sono normalmente quadri patologici ben differenziati ma non mancano casi di dubbio e di sovrapposizione. L'asma è una patologia prevalentemente giovanile che spesso si accompagna ad una condizione di allergia. La variabilità dell'ostruzione bronchiale è una caratteristica dell'asma con frequenti variazioni di giorno in giorno: spontanee o indotte dalla terapia. I disturbi asmatici sono prevalenti di notte o al mattino presto.

### Bronchiectasie

Storia di espettorato abbondante e purulento, di solito associato ad infezioni batteriche; ronchi e rantoli sempre presenti in circoscritte zone del torace; alla Tac toracica: dilatazione ed ispessimento delle pareti bronchiali

**Insufficienza cardiaca congestizia**

**TBC**

**Bronchiolite obliterante**

**Panbronchiolite diffusa**

**Pneumopatie infiltrative diffuse**

**Tumori del polmone**

### **Carte del rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva**

L'ISS ha recentemente elaborato le carte del rischio italiane per la BPCO ed il tumore al polmone.

Il rischio di contrarre queste malattie è stato valutato in funzione dell'età, dell'abitudine al fumo di tabacco e di altre variabili legate a condizioni ambientali: esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, gas e vicinanza dell'abitazione a fonti di inquinamento atmosferico. In particolare la carta del rischio respiratorio si propone come uno strumento di educazione sanitaria ed ha lo scopo di fornire al medico e al cittadino una stima quantitativa sia del rischio di sviluppare determinate patologie respiratorie in presenza di date condizioni, sia dei benefici derivanti da variazioni di una o più componenti delle stesse. Per quantificare il rischio viene calcolato il rischio assoluto: calcola, prendendo in considerazione l'abitudine al fumo, la probabilità del soggetto di ammalarsi di BPCO nei 10 anni successivi all'età che ha al momento della consultazione; il rischio relativo: calcola il numero di volte in più che il soggetto fumatore o ex-fumatore rischia di ammalarsi di BPCO rispetto al non fumatore della stessa classe di età non esposto.

## Identificazione di pazienti con sospetta BPCO

A fumatori o ex fumatori di 40 anni e oltre che **hanno risposto "SI" a una delle seguenti domande:**

- Tossisce regolarmente?
- Ha regolarmente presenza di espettorato? (cough up phlegm)
- Le attività quotidiane le provocano spesso affanno?
- Ha facilmente affanno quando fa attività fisica o durante la notte?
- Ha frequentemente raffreddori che persistono più a lungo rispetto alle persone che conosce?

*è consigliabile una spirometria*

## La definizione di gravità della BPCO

Il parametro funzionale tradizionalmente impiegato allo scopo di definire la gravità della BPCO è il FEV<sub>1</sub> ed è espressa come riduzione percentuale del FEV<sub>1</sub> misurato rispetto al valore predetto. In tutte le linee guida, ed in numerosissimi lavori pubblicati negli ultimi dieci anni, si fa riferimento ad una scala di gravità proposta nella prima pubblicazione delle linee guida GOLD, nell'anno 2001. Questa scala, applicabile per definire la gravità della malattia a individui che abbiano un FEV<sub>1</sub>/FVC dopo broncodilatatore <0,70 (vedi tabella), fu proposta come strumento operativo e non validato e, tuttavia, mantiene ancora oggi una rilevante utilità sia perché il livello di compromissione del FEV<sub>1</sub> è un significativo fattore predittivo della prognosi sia perché è divenuta uno strumento di classificazione convenzionale universalmente utilizzato.

## Classificazione della gravità della BPCO

L'esistenza di insufficienza respiratoria è indicata da una pressione parziale arteriosa di O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) inferiore a 60

mmHg con o senza pressione parziale arteriosa di CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) superiore a 45 mmHg durante il respiro in aria ambiente al livello del mare. L'insufficienza respiratoria può avere conseguenze cardiache come il cuore polmonare (insufficienza cardiaca destra). I segni clinici di cuore polmonare sono l'aumento della pressione giugulare e gli edemi declivi. I pazienti possono avere BPCO molto grave (Stadio IV) anche con FEV<sub>1</sub>>30% qualora sia presente questa complicità.

FEV <sub>1</sub> % del predetto	Gravità
>=80%	<b>Lieve</b> Non compromissione delle attività quotidiane e della respirazione; a volte, tosse cronica e produzione di escreato
79.9%-50%	<b>Moderata</b> Dispnea tipicamente da sforzo. Iniziale limitazione delle attività quotidiane. Possono essere presenti anche tosse ed espettorazione
49.9%-30%	<b>Grave</b> Maggiore dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo anche minimo. Tosse ed espettorazione sistematici
< 30%	<b>Molto grave</b> Con insufficienza respiratoria cronica A questo stadio la qualità della vita è significativamente alterata e le riacutizzazioni possono mettere a rischio la vita stessa.

## Classificazione della gravità della BPCO

Tuttavia, è convinzione unanime che la definizione di gravità della BPCO, utile per valutare la dimensione di invalidità attuale e la prognosi di ogni individuo affetto dalla malattia, non può essere dedotta unicamente dalla entità della deviazione del valore di un singolo parametro di funzione respiratoria rispetto al valore predetto. L'uso del rapporto fisso (VEMS o  $FEV_1/FVC$ ) è inoltre particolarmente problematico nei pazienti anziani con malattia lieve dato che il normale processo d'invecchiamento interessa anche i volumi polmonari. È necessario individuare urgentemente i valori di riferimento post-broncodilatatore in questa popolazione per evitare di sovrastimare la diagnosi di BPCO.

Lo stato nutrizionale, la performance fisica e il sintomo dispnea sono i fattori ai quali è unanimemente riconosciuto un contributo indipendente alla definizione della dimensione di gravità della BPCO.

L'indice più comunemente utilizzato per valutare lo stato nutrizionale è l'indice di massa corporea (BMI secondo l'acronimo inglese) calcolato dalla formula  $\text{Peso(KG)}/\text{Altezza}^2 \text{ (m)}^{11}$ .

La performance fisica è valutata mediante il test del cammino su 6 minuti (6 MWI) secondo l'acronimo inglese) ed è espressa in metri percorsi durante tale intervallo di tempo<sup>12</sup>.

La dispnea è valutata come sintomo che compare in seguito ad un livello definito di intensità di esercizio e ne limita l'esecuzione. La scala comunemente utilizzata a tale scopo è quella proposta dal Medical Research Council (MRC) ed identifica 5 livelli nell'intervallo 0-4<sup>13</sup>.

Grado di dispnea cronica (Scala del Medical Research Council):

1. dispnea per esercizio intenso

2. dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita
3. impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura
4. necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura
5. impossibilità ad uscire di casa a causa della dispnea

Secondo i parametri del Medical Research Council (MRC), la dispnea è:

**lieve**, se presente quando si marcia frettolosamente in piano o si cammina in leggera salita

**moderata**, se non si tiene il passo nella marcia con un coetaneo ovvero se bisogna interrompere la marcia dopo 100 metri o dopo pochi minuti

**grave**, se impedisce al paziente di uscire di casa o insorge per e. già durante il suo vestirsi o svestirsi<sup>14</sup>.

È stato proposto in tempi recenti un indice che riassume in uno score unico i valori di FEV<sub>1</sub>, BMI, 6MWD e punteggio MRC (BODE Index indice prognostico di mortalità)<sup>15</sup>.

Test diagnostici	Punteggio nel "BODE index"			
	0	1	2	3
VEMS (% teorico)	>65%	50-64%	36-49 %	<35%
Distanza percorsa in 6 min (m)	>350 m	250-349m	150-249 m	<149m
Grado di dispnea (MMRC)	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	<21		

## BODE index

La scala MRC insieme al VEMS (% teorico) permette di calcolare il "BODE index" che è fattore prognostico di mortalità (vedi sotto)

Classi del BODE index per la prognosi della mortalità:

1. (0-2 punti): mortalità a 52 mesi circa 20%
2. (3-4 punti): mortalità a 52 mesi circa 30%
3. ( 5-6 punti): mortalità a 52 mesi circa 40%
4. (7-10 punti): mortalità a 52 mesi circa 80%

La validazione fornita per questo indice è meritevole di ulteriori conferme, ma sottolinea ulteriormente la necessità di raccogliere informazioni su numerose dimensioni cliniche e funzionali per definire la gravità della BPCO in ogni individuo. Va infine sottolineato che gli strumenti diagnostici e gli indicatori di gravità menzionati sono utilizzabili fin dal primo livello di approccio diagnostico al paziente in cui si valuta la presenza di BPCO.

## Bibliografia

1. Molfino N.A, Jeffery PK: Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 20 (2007): 462-472 463.
2. 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 Jun;23(6):932-46.
3. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. S Afr Med J. 2004 Jul;94(7 Pt 2):559-75.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(Suppl I).
5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J. 2007 Sep;14 Suppl B:5B-32B.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
7. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population. European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. Chest 2000; 117: Suppl. 2, 339S–345S.
8. Ko FW, Woo J, Tam W,. Prevalence and risk factors of air-flow obstruction in an elderly Chinese population. Eur Respir J. 2008 Dec;32(6):1472-8.

9. Pistelli R, Andreani M, Baldari F, Sammarro S. Respiratory Function Standards in the Elderly. European Respiratory Monograph. 2009, Issue 43, Bellia V and Antonelli Incalzi R eds, in press.
10. ATS/ER task force standardisation of spirometry, Miller MR et al. Eur Respir J 2005; 26: 319-338
11. Landbo C, Prescott E, Lange P, Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1856-61
12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-7.
13. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest 1988;93:580-6.
14. Canadian Thoracic society recommendation for management of COPD-2007 update Can Resp J vol 14 Suppl D september 2007.
15. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 2004;350:1005-12.

**Terapia - BPCO in fase stabile**



## Terapia - BPCO in fase stabile

---

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia che può manifestarsi in maniera differenziata nei vari pazienti e che comunque è trattabile in ogni stadio con approccio farmacologico e/o non farmacologico. Poiché la BPCO è un processo sostanzialmente irreversibile e progressivo, il trattamento è quasi esclusivamente sintomatico e ha l'obiettivo di favorire al massimo possibile la funzionalità del paziente, migliorando il suo stato di salute e la sua tolleranza dell'esercizio fisico, prevenendo nel contempo le complicazioni della malattia e le sue riacutizzazioni. In questo contesto l'approccio terapeutico alla BPCO include l'abolizione dei fattori di rischio, il supporto e la consultazione psicologica e l'educazione del paziente, la terapia farmacologia, la riabilitazione e la terapia chirurgica.

Dopo un'accurata valutazione delle caratteristiche e del livello di gravità della malattia, debbono essere prese delle misure per ridurre i possibili fattori di rischio, in particolare l'abitudine al fumo di tabacco, e poi pianificato un trattamento adeguato della BPCO se in fase stabile o dell'episodio acuto se la malattia è in fase di riacutizzazione.

Molti aspetti del trattamento della malattia possono essere standardizzati, senza però sottovalutare il fatto che ogni paziente può avere caratteristiche ed esigenze diverse dagli altri e quindi l'approccio terapeutico dovrebbe essere personalizzato su ogni singolo paziente non tralasciando di con-

siderare la gravità della malattia. Questa deve essere valutata, non solo sulla quantificazione del dato funzionale respiratorio di ostruzione del flusso nelle vie aeree, ma anche sulla qualità e intensità dei sintomi percepiti dal paziente e l'impatto che essi possono avere sulla qualità di vita, sulla frequenza delle riacutizzazioni e sulla presenza di complicazioni sistemiche e/o comorbidità.

## **BPCO IN FASE STABILE**

### **Abolizione o riduzione dei fattori di rischio**

La prevenzione primaria della BPCO, consistente nella abolizione o riduzione dei fattori di rischio, è provvedimento essenziale per prevenire l'insorgenza della malattia.

### **Prevenzione e cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco ed educazione dei pazienti**

Il fumo di tabacco è di gran lunga il maggior fattore causale della BPCO<sup>1</sup> e sono ormai passati diversi decenni da quando venne stabilita una stretta correlazione fra abitudine al fumo di sigarette e presenza autoptica di lesioni tipiche della BPCO, in particolare enfisema polmonare<sup>2</sup>.

La cessazione del fumo rallenta la sua progressione verso livelli di alterazione anatomo-funzionale respiratoria molto grave e irreversibile e spesso associata a comorbidità anche potenzialmente fatali. In questo contesto la cessazione del fumo è una misura terapeutica essenziale.

La sospensione del fumo può avere un impatto molto positivo sulla progressione della BPCO, riducendo la velocità di declino funzionale respiratorio<sup>3,4</sup>. La cessazione del fumo di tabacco può prevenire o ritardare lo sviluppo della ostruzione del flusso aereo nella BPCO ed è in grado di influenzare positivamente la mortalità per questa malattia<sup>5</sup>. Tutti i

medici dovrebbero effettuare almeno un intervento minimo volto a conoscere le abitudini tabagiche del paziente e, se del caso, esporgli i rischi di tale pratica, registrando l'eventuale adesione ad un piano di cessazione del fumo.

La scelta della terapia, l'adesione alla stessa e quindi anche la sua efficacia dipendono, oltre che dalla gravità della malattia, in cui talora le alterazioni anatomico-funzionali respiratorie sono molto marcate e scarsamente suscettibili di miglioramento, anche dal livello socio-culturale del paziente, dalla capacità e volontà che egli dimostra di seguire il piano di trattamento concordato, dall'ambito familiare e dalla disponibilità dei farmaci. In questo contesto un'opera educativa, che favorisca una maggiore conoscenza delle caratteristiche e dell'evoluzione della malattia, che delinea chiaramente i fattori di rischio, e in particolare la necessità dell'abolizione della abitudine al fumo, appaiono di particolare valore per conseguire un migliore approccio alle situazioni che via via possono verificarsi nel decorso della malattia e quindi risultati più soddisfacenti specie in una patologia cronica come BPCO<sup>6,7</sup>.

Un approccio educativo orientato a favorire la cessazione del fumo, la conoscenza della malattia nei suoi meccanismi fisiopatologici, la comprensione del razionale terapeutico e del corretto uso dei farmaci, la prevenzione e il precoce riconoscimento e trattamento delle riacutizzazioni, l'adozione di strategie per alleviare la dispnea, si è dimostrato efficace per ridurre l'impiego di risorse sanitarie<sup>8</sup>.

Per quanto concerne il piano di prevenzione e cessazione dell'abitudine tabagica e gli aspetti terapeutici in supporto alla sospensione del fumo si rimanda all'apposito capitolo.

## Inquinamento ambientale ed esposizione professionale

L'inquinamento ambientale sia all'esterno (outdoor) sia all'interno degli ambienti domestici o lavorativi (indoor) ha un ruolo molto importante sulla salute respiratoria in generale e in particolare come contributo allo sviluppo della BPCO<sup>9-12</sup>.

L'inalazione di contaminanti ambientali come l'anidride solforosa, l'acido solforico e il particolato sospeso totale da combustione fossile è stata già da tempo riconosciuta come fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO<sup>13,14</sup>. Vi sono molte dimostrazioni che la mortalità e i ricoveri ospedalieri per patologia respiratoria ostruttiva, e in particolare per riacutizzazione di BPCO, sono fortemente correlati con l'inquinamento ambientale<sup>14-16</sup>. Inoltre, uno studio condotto in tre paesi europei (Austria, Francia e Svizzera) ha calcolato che l'inquinamento ambientale valutato come incrementi di  $PM_{10}$  è responsabile di un aumento del 6% della mortalità totale annua per malattie respiratorie croniche, di cui la metà attribuibile al traffico veicolare, responsabile di più di 25 mila nuovi casi di bronchite cronica nell'adulto<sup>17</sup>. Lo stesso gruppo di studio ha calcolato che un aumento di 10 mcg/m<sup>3</sup> della media annuale di  $PM_{10}$  incrementa la percentuale di soggetti con ostruzione bronchiale dal 5 all'8%<sup>14,18</sup>.

È opportuno ricordare come anche gli ambienti interni contengano una serie di sostanze nocive di differente origine, quali la cucina o il riscaldamento di alimenti, i materiali di costruzione e isolamento presenti negli edifici, i collanti, la mobilia, prodotti detergenti e altri, tutte sostanze che con meccanismo irritativo cronico, oltre all'eventuale abitudine al fumo, possono determinare l'insorgenza della BPCO o aggravarla<sup>19</sup>.

Una rilevante percentuale di BPCO nei non fumatori può essere determinata dall'esposizione a contaminanti presenti nel luogo di lavoro<sup>17,20,21</sup> e quindi una strategia di prevenzione dell'esposizione professionale appare indispensabile per proteggere le categorie di lavoratori a rischio. In questo contesto appare indispensabile la scrupolosa osservanza delle leggi che regolano la protezione dei lavoratori negli ambienti di lavoro, nonché l'educazione degli stessi e dei loro datori di lavoro perché creino e mantengano le condizioni atte a ridurre al minimo i rischi professionali nonché quelli voluttuari come il fumo di sigarette.

Ovviamente questa è una raccomandazione che deve essere estesa anche e soprattutto alle istituzioni ed estesamente alla popolazione, affinché si concorra in modo determinato al miglioramento della qualità dell'aria e all'adozione di stili di vita più sani, onde ridurre il peso epidemiologico delle malattie croniche soprattutto respiratorie.

#### **RACCOMANDAZIONI**

L'intervento educativo sul paziente e i suoi familiari con supervisione e supporto basato su principi di autotrattamento specifici per la malattia ha una sua validità e deve costituire parte integrante del trattamento della BPCO.

La cessazione del fumo è una misura terapeutica essenziale e un intervento minimo volto a favorire la cessazione del fumo dovrebbe essere effettuato in tutti i pazienti fumatori, tenendo presente che interventi più complessi anche con supporto farmacologico possono ottenere percentuali maggiori di astinenza dal fumo.

A

A

## Terapia farmacologica

Sono attualmente disponibili farmaci efficaci per il trattamento della BPCO e i pazienti sintomatici dovrebbero avere un piano di trattamento farmacologico in grado di ridurre o abolire i sintomi, migliorare la capacità di esercizio fisico e diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorando così, nei limiti del possibile, lo stato globale di salute e la qualità di vita di questi pazienti.

In studi eseguiti nel recente passato<sup>22-25</sup> nessuno dei farmaci attualmente disponibili per la BPCO si è dimostrato in grado di attenuare significativamente la velocità di decadimento nel tempo della funzione respiratoria. La pubblicazione nel 2008 di un'analisi post hoc di uno studio di notevole consistenza casistica, il cui obiettivo primario era quello di verificare se la somministrazione prolungata nel tempo per via inalatoria di broncodilatatori a lunga durata di azione (LABA) e corticosteroidi (ICS) a pazienti con BPCO medio-grave avesse effetto nel ridurre la mortalità<sup>26</sup>, dà consistenza all'ipotesi che nella BPCO sia possibile rallentare farmacologicamente il progredire del danno funzionale respiratorio<sup>27</sup>. Infatti questa analisi ha dimostrato che l'associazione LABA+ICS è in grado di ridurre la velocità del decadimento funzionale respiratorio che nei pazienti affetti da BPCO è aumentata<sup>24,25,28,29</sup> rispetto ai soggetti normali<sup>30</sup>. Analoga evidenza è emersa in soggetti con BPCO allo stadio II GOLD trattati per 4 anni con tiotropio<sup>31</sup>.

## Broncodilatatori

Pur essendo per definizione la BPCO caratterizzata da una ostruzione del flusso nelle vie aeree scarsamente reversibile o irreversibile, il caposaldo della terapia farmacologica è rappresentato dai broncodilatatori<sup>32,33</sup> che possono dimostrare molti e specifici benefici su indicatori di risultato diversi dal semplice miglioramento funzionale respiratorio inteso come incremento del valore di volume espiratorio forzato in un secondo ( $FEV_1$ ). La via inalatoria è quella prefe-

ribile perché porta direttamente il farmaco nelle vie aeree a prezzo di minori effetti collaterali<sup>34</sup>. I broncodilatatori attualmente in uso nella pratica clinica sono gli agonisti dei recettori beta-2 (simpaticomimetici), gli anticolinergici e le metilxantine e derivati. Il meccanismo di azione delle varie classi di broncodilatatori è diverso, poiché quelli simpaticomimetici agiscono stimolando i recettori beta-2 adrenergici del muscolo liscio bronchiale, che si rilascia determinando aumento del calibro delle vie aeree, mentre gli anticolinergici bloccano l'azione dell'acetilcolina sui recettori colinergici M3 che ha effetto broncocostrittore; per quanto riguarda l'esatto meccanismo di azione delle metilxantine, esso non è completamente chiarito, ma comunque il loro effetto è quello di rilasciare il muscolo liscio delle vie aeree<sup>35</sup>.

Oltre all'azione broncodilatatrice che - seppure limitata - questi agenti farmacologici esplicano, il loro maggiore effetto nei pazienti con BPCO è quello di ridurre l'iperinflazione polmonare che si verifica in condizioni sia statiche sia dinamiche<sup>36-37</sup>, il che spiega la loro efficacia pur in presenza di modeste variazioni del valore di FEV<sub>1</sub>.

La riduzione della iperinflazione polmonare determina diminuzione della dispnea e migliora la tolleranza all'esercizio fisico e lo stato generale di salute dei pazienti<sup>38-39</sup>.

I broncodilatatori hanno effetti collaterali dose-dipendenti, meno frequenti e più rapidamente attenuati o regredibili quando i farmaci siano somministrati per via inalatoria.

L'inalazione di broncodilatatori attenua la sintomatologia e può aumentare la capacità di esercizio

IA

La scelta del broncodilatatore da consigliare a un determinato paziente dipende dalla dimostrazione della sua efficacia in quel soggetto, dal grado di accettazione che lo stesso

esprime nei confronti del farmaco e della formulazione proposta, e dalla disponibilità dei vari prodotti ad azione broncodilatatrice.

## Broncodilatatori per via inalatoria a breve durata di azione

### Beta-2 agonisti (SABA)

In questa categoria di broncodilatatori rientrano il salbutamolo, il fenoterolo e la terbutalina. La relazione dose-risposta per il salbutamolo nei pazienti affetti da BPCO è quasi piatta (bronco-ostruzione scarsamente reversibile o irreversibile) e l'esordio della broncodilatazione è rapido, ma il picco di azione viene raggiunto più lentamente che nell'asma<sup>40-41</sup>. La durata di azione massima di questi broncodilatatori varia da 4 a 6 ore.

I SABA si sono dimostrati in grado di migliorare la funzione respiratoria, la dispnea e la capacità di esercizio fisico, mentre non sembrano avere grande effetto sullo stato generale di salute<sup>42</sup>. In tabella 1 sono riportati gli effetti di questi farmaci nella BPCO<sup>43-45</sup> con i relativi gradi di evidenza.

**Tabella 1. Effetti dei broncodilatatori beta-2 agonisti a breve durata di azione (SABA) nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Diminuzione della dispnea <sup>43</sup>	I
Modesto ma significativo miglioramento del valore di FEV <sub>1</sub> <sup>43</sup>	I
Miglioramento della qualità di vita <sup>43-44</sup>	I
Efficacia come terapia sia al bisogno che nel lungo termine assieme ad altri broncodilatatori <sup>45</sup>	I

La somministrazione di SABA può determinare effetti collaterali più o meno rilevanti in relazione all'età e alle comorbidità presenti nei pazienti affetti da BPCO. Uno degli effetti collaterali maggiori, seppure non molto frequente specie con la terapia inalatoria, è rappresentato da episodi di tremore e dalla tachicardia dose-dipendente, che può innescare anche turbe del ritmo più severe specie nei soggetti anziani e cardiopatici. Altre conseguenze della terapia con SABA possono essere l'ipokaliemia<sup>46</sup>, l'aumento del consumo di ossigeno<sup>47</sup>, che può risultare pericoloso nei cardiopatici, e una moderata ipossiemia<sup>48</sup> da alterazione dei rapporti ventilazione/per fusione, ma comunque non è stata dimostrata alcuna responsabilità di questi farmaci riguardo all'aumento della mortalità nella BPCO<sup>33</sup>.

### Anticolinergici

Il tono broncomotore è aumentato nei pazienti affetti da BPCO<sup>49</sup> e gli anticolinergici agiscono bloccando questo effetto broncocostrittore. I broncodilatatori anticolinergici ad azione rapida sono l'ipratropio bromuro e l'ossitropio bromuro. La durata di azione di questi farmaci è un po' più lunga di quella dei SABA ed è di circa 8 ore e l'associazione anticolinergico/SABA determina una maggiore variazione positiva dei parametri spirometrici rispetto a ognuno dei due componenti da solo<sup>50</sup>. Anche per gli anticolinergici vi è dimostrazione nella BPCO di alcuni effetti positivi (tabella 2), mentre non si sono rilevate differenze rispetto al placebo riguardo all'attenuazione dei sintomi e della dispnea o alla distanza percorsa con il cammino<sup>51-53</sup>.

**Tabella 2. Effetti dei broncodilatatori anticolinergici a breve durata di azione nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Significativo incremento del valore di FEV <sub>1</sub> rispetto al placebo <sup>51-53</sup>	I
Miglioramento della dispnea rispetto al placebo <sup>53</sup>	I
Miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo in uno studio <sup>53</sup> , ma non in altri due <sup>51-52</sup>	I
Minore uso di broncodilatatori al bisogno in due studi <sup>51-53</sup> , ma non in un altro <sup>52</sup>	I

Gli effetti collaterali degli anticolinergici consistono in secchezza delle fauci e, negli uomini, possibili disturbi prostatici. Sono stati anche riportati effetti negativi in portatori di glaucoma acuto<sup>33</sup>.

Una revisione sistematica<sup>54</sup> ha messo a confronto l'ipratropio bromuro con i SABA nella BPCO in fase stabile e le conclusioni sono che l'ipratropio dimostra piccoli benefici rispetto ai SABA riguardo all'incremento dei valori di funzione respiratoria. Gli stessi autori avevano già effettuato una revisione sistematica<sup>55</sup> degli studi di confronto fra ipratropio bromuro, da solo o associato a un broncodilatatore a lunga durata di azione (LABA), nei confronti del LABA, osservando un significativo maggiore incremento della funzione respiratoria con il LABA (sia salmeterolo che formoterolo) rispetto all'ipratropio, ma nessuna differenza in termini di qualità di vita, riacutizzazioni o sintomi. L'associazione si dimostrava migliore del solo LABA riguardo alla necessità di SABA al bisogno e alla qualità di vita.

## Broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata di azione

### Beta-2 agonisti (LABA)

I broncodilatatori beta-2 adrenergici a lunga durata di azione attualmente disponibili sono il formoterolo e il salmeterolo. L'effetto di questi broncodilatatori è simile a quello dei SABA, ma la loro durata è di circa 12 ore.

Diversi studi<sup>56-63</sup> hanno valutato gli effetti della somministrazione di LABA per periodi più o meno prolungati su vari aspetti, come funzione respiratoria, qualità di vita, prevenzione delle riacutizzazioni, con risultati a volte discordanti anche in relazione alla difformità delle popolazioni studiate e dei protocolli di indagine adottati. Per cui nella tabella 3 sono riportati i risultati sia positivi che negativi relativi a vari aspetti.

Una revisione sistematica<sup>64</sup> degli effetti dei LABA nella BPCO scarsamente reversibile con somministrazione di SABA, che ha preso in considerazione molti degli studi sopra citati e che risente anche della variabilità dei loro risultati, ha concluso che, in confronto al placebo, l'uso continuativo del LABA per via inalatoria determina un significativo aumento del valore di FEV<sub>1</sub> e del picco di flusso espiratorio (PEF) diurno, con riduzione dell'uso di SABA al bisogno e delle riacutizzazioni della malattia, e miglioramento della qualità della vita, mentre i risultati sono piuttosto discordanti relativamente allo stato di salute complessivo, al punteggio dei sintomi e non diversi dal placebo riguardo alla tolleranza dell'esercizio fisico.

**Tabella 3. Effetti dei broncodilatatori beta-2 adrenergici a lunga durata di azione (LABA) nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Miglioramento del FEV <sub>1</sub> <sup>51-53,56-58</sup>	I
Diminuzione del punteggio dei sintomi in due studi <sup>52,56</sup> , ma non in altri <sup>57,58</sup>	I
Riduzione della dispnea <sup>56,57,59</sup>	I
Riduzione della necessità di SABA al bisogno <sup>60</sup>	I
Miglioramento della qualità di vita in alcuni studi <sup>51-53,58,61</sup> , ma non in altri <sup>59,62</sup>	I
Riduzione della incidenza di riacutizzazioni in alcuni studi <sup>58,63</sup> ma non in altri <sup>52,59</sup>	I

Per quanto riguarda i possibili effetti collaterali dei LABA, un'altra recente revisione sistematica<sup>65</sup> ne ha dimostrato la sicurezza nei pazienti affetti da BPCO, non confermando precedenti dati riguardanti un incremento del rischio di mortalità per cause respiratorie dovuto a questi farmaci.

### Anticolinergici (LAAC)

Il tiotropio bromuro è il broncodilatatore anticolinergico attualmente disponibile che ha la maggiore durata di azione, superiore alle 24 ore. Il tiotropio agisce antagonizzando competitivamente e reversibilmente soprattutto i recettori colinergici M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub>, ma anche gli M<sub>2</sub> da cui però si dissocia più rapidamente. In tal modo il tiotropio ha una azione maggiormente selettiva sui recettori M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub>, che mediano la broncostrizione e la produzione di muco, riducendo il tono vagale colinergico che è aumentato nelle vie aeree del

paziente con BPCO<sup>66-67</sup>. Alcuni studi<sup>59,68-74</sup> hanno valutato gli effetti della somministrazione prolungata di tiotropio nei confronti del placebo in pazienti con BPCO (tabella 4).

Revisioni sistematiche<sup>71-73</sup> hanno dimostrato che il tiotropio è in grado di ridurre significativamente il rischio di riacutizzazione e del ricovero per questa causa, migliora la qualità di vita e il punteggio dei sintomi nei confronti del placebo e dell'ipratropio bromuro, ma non diversamente dai LABA, in pazienti con BPCO da moderata a grave.

Da queste revisioni è emerso anche che il tiotropio determina incrementi significativamente maggiori di FEV<sub>1</sub> e capacità vitale forzata (FVC) rispetto al placebo, all'ipratropio bromuro e ai LABA, e che il decadimento del FEV<sub>1</sub> in corso di tiotropio durante un periodo di un anno è significativamente minore rispetto al placebo e all'ipratropio bromuro<sup>50,70,71,74,75</sup>. Questo rilievo ha configurato la necessità di confermare il dato in uno studio di somministrazione del tiotropio per una maggiore durata di tempo e questo è stato l'obiettivo primario di una indagine pubblicata di recente<sup>76</sup>. In questo studio, durato quattro anni, che ha coinvolto un totale di quasi seimila pazienti, la metà in studio e l'altra di controllo, si è confermata l'efficacia del tiotropio, nei confronti del placebo, per migliorare il valore di FEV<sub>1</sub> e la qualità della vita e per ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni e dei ricoveri ad esse correlati, ma non si è dimostrato nell'intero gruppo casistico un significativo beneficio in termini di riduzione dell'aumentato decadimento nel tempo della funzione respiratoria che si ha nella BPCO ( che comunque risultava inferiore rispetto a quanto rilevato in altri studi<sup>24-26,29</sup> forse perché ai pazienti in questa indagine era consentito assumere altre terapie respiratorie che non fossero anticolinergici e vi era un minor numero di soggetti fumatori. Tuttavia in un sottogruppo di pazienti allo stadio di gravità II secondo la classificazione GOLD si evidenziava una riduzione significativa del decadimento funzionale<sup>31</sup>. Per

quanto riguarda gli effetti collaterali della somministrazione di tiotropio, gli eventi avversi erano paragonabili, o per alcuni effetti significativamente inferiori, a quelli registrati nei soggetti di controllo che non assumevano tiotropio.)

**Tabella 4. Effetti del tiotropio bromuro nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Miglioramento della funzione respiratoria (FEV <sub>1</sub> e FVC) <sup>59,68-71,76</sup>	I
Miglioramento dei sintomi (riduzione della dispnea) <sup>59,67,70,72,73</sup>	I
Riduzione della necessità di SABA al bisogno <sup>59,69</sup>	I
Miglioramento della qualità di vita <sup>59,70,72,73,76</sup>	I
Riduzione della incidenza di riacutizzazioni <sup>59,70,72-74,76</sup>	I

### Metilxantine

Oltre al rilascio del muscolo liscio bronchiale, i teofillinici, in genere somministrati come formulazioni orali a lento rilascio, possono aumentare la forza di contrazione del diaframma, interferire positivamente con la clearance delle vie aeree<sup>34,77</sup> e aumentare l'output cardiaco, con benefici per lo stato di salute nei pazienti con BPCO<sup>78</sup>, ma il loro margine terapeutico è piuttosto ristretto a causa della potenziale tossicità e delle interazioni con altri farmaci<sup>709</sup>, per cui essi debbono essere considerati di seconda scelta nel trattamento della fase stabile della malattia.

Una revisione sistematica<sup>80</sup> degli effetti della somministrazione orale di teofillina nella BPCO ha dimostrato un mo-

desto effetto migliorativo sui valori di FEV<sub>1</sub>, FVC e dei gas ematici (PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>), ma meno consistente sulla capacità di esercizio fisico e sulla attenuazione dei sintomi. La somministrazione di teofillina provocava una maggiore incidenza di nausea rispetto al placebo, anche se i pazienti comunque preferivano il farmaco a quest'ultimo. Le metilxantine possono essere indicate nei pazienti che rimangono significativamente sintomatici nonostante la terapia con broncodilatatori inalatori.

### Inibitori delle fosfodiesterasi 4 (PDE-4)

Agiscono aumentando la concentrazione cellulare dell'AMP ciclico ed esplicando effetti antinfiammatori. In studi randomizzati e controllati gli inibitori delle PDE-4, cilomilast e roflumilast, non ancora in commercio nel nostro paese, hanno lasciato intravedere qualche potenzialità allo scopo di attenuare il declino della funzione respiratoria e delle riacutizzazioni della malattia, meno evidente il miglioramento della qualità di vita, a fronte però di rilevanti effetti collaterali indesiderati a carico del sistema gastrointestinale. Saranno necessari ulteriori studi per definire esattamente il loro ruolo nella terapia della BPCO in associazione o in alternativa ai broncodilatatori e ai corticosteroidi per inalazione<sup>59,60</sup>.

### CORTICOSTEROIDI

L'azione dei corticosteroidi nella BPCO stabile è meno evidente che nell'asma e in generale si ritiene che anche dosi elevate di steroidi producano scarso effetto sul processo infiammatorio che caratterizza la BPCO<sup>83</sup>. Però alcuni studi hanno dimostrato anche con biopsie bronchiali che il corticosteroide inalatorio da solo o associato al LABA nella BPCO riduce la flogosi delle vie aeree<sup>84</sup> e attenua i markers di infiammazione sistemica come la proteina C reattiva<sup>85</sup>.

## Corticosteroidi per os

Una quota di pazienti identificabile attorno al 10% dimostra un significativo incremento di FEV<sub>1</sub> dopo somministrazione di corticosteroidi orali, ma gli effetti collaterali indesiderati degli steroidi sistemici a carico di vari organi e apparati sono tali che essi non sono sufficientemente supportati da questo piccolo beneficio. In effetti una revisione sistematica pubblicata pochi anni fa<sup>86</sup> ha dimostrato che con la somministrazione di steroidi per os ad alte dosi per 2-3 settimane si ottiene un incremento superiore al 20% del FEV<sub>1</sub> nei confronti del placebo. È stato osservato anche un lieve miglioramento dello stato fisico e dei sintomi, ma nessun vantaggio in termini di miglioramento della qualità di vita o di riduzione della incidenza di riacutizzazioni con la somministrazione prolungata per due anni di steroidi orali a basse dosi. Di contro vi era un aumentato rischio di effetti avversi, come iperglicemia, ipertensione, inibizione surrenalica, osteoporosi e alterazioni dei muscoli scheletrici (miopatia da steroidi)<sup>33</sup>. Pertanto la somministrazione sistemica di corticosteroidi anche a basse dosi nella BPCO stabile non è consigliata.

## Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

Diversi studi hanno valutato gli effetti sia nel breve sia nel lungo termine con corticosteroidi inalatori in pazienti con BPCO (tabella 5). In particolare, studi nel breve termine non hanno rivelato effetti significativi dei corticosteroidi sulla flogosi delle vie aeree<sup>83,87-89</sup>. Una revisione sistematica<sup>90</sup> degli effetti degli ICS non ha dimostrato significativo beneficio in termini di FEV<sub>1</sub>, punteggio dei sintomi e qualità di vita nei pazienti con BPCO grave, ma una effettiva riduzione nella frequenza di riacutizzazioni indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero precedentemente trattati o meno con steroidi sistemici.

La somministrazione di glucocorticoidi deve essere presa in considerazione nei pazienti con BPCO grave con frequenti esacerbazioni

Studi non più recenti<sup>22-25</sup> eseguiti su ampie popolazioni di soggetti, confermati poi in una revisione sistematica<sup>91</sup>, hanno evidenziato che l'inalazione prolungata di corticosteroidi non è in grado di attenuare il decadimento funzionale respiratorio dei pazienti con BPCO, mentre è stata dimostrata la loro efficacia per la riduzione dell'incidenza e della gravità delle riacutizzazioni, specie nei pazienti con malattia più grave e frequenti episodi di riacutizzazione ( $FEV_1 \leq 50\%$  del predetto e 2 o più riacutizzazioni all'anno con necessità di antibiotici e steroidi per os)<sup>22,25,26,60,63,90,92-96</sup> che possono intensificarsi alla sospensione del cortisonico<sup>97</sup>, e per il miglioramento dello stato fisico e della funzione respiratoria<sup>26</sup>.

I

Nonostante alcune segnalazioni in studi isolati di tipo osservazionale e non randomizzati<sup>98,99</sup>, che vanno pertanto interpretati con cautela, in altri studi condotti con metodologie diverse non è emerso alcun effetto degli ICS sulla mortalità dei pazienti con BPCO<sup>90,100-102</sup>.

L'eventuale risposta agli ICS non può essere prevista sulla base degli effetti di un breve periodo di cortisonoterapia orale<sup>103</sup>. Per quanto riguarda gli eventi indesiderati dei corticosteroidi inalati, essi possono causare disфонia e candidosi orale, e dosi equivalenti a più di 1,5 mg/die di beclometasone possono determinare riduzione della densità ossea<sup>104,105</sup>, ma studi condotti nel lungo termine con dosi minori, cioè quelle abitualmente in uso nella pratica clinica, hanno prodotto o nessun effetto<sup>23,106</sup> oppure un effetto negativo<sup>24</sup> sulla matrice ossea a seconda del corticosteroide impiegato. L'utilizzo prolungato di questi farmaci può determinare cataratta sottocapsulare posteriore, ipertensione oculare, glaucoma ed ecchimosi cutanee<sup>22-25</sup>.

Non è raccomandato l'uso di glucocorticoidi sistemici a lungo termine

I

**Tabella 5. Effetti dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS) nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Scarso effetto sulla flogosi delle vie aeree <sup>26,83,87-89</sup>	I
Modesto effetto sui sintomi <sup>90</sup>	I
Modesto effetto sul valore di FEV <sub>1</sub> <sup>26,90</sup>	I
Modesto effetto sulla qualità di vita <sup>26,90</sup>	I
Riduzione dell'incidenza e della gravità delle riacutizzazioni <sup>22,25,26,62,65,90,92-97</sup>	I
Nessun effetto sul decadimento nel tempo del FEV <sub>1</sub> <sup>22-25,91</sup>	I
Nessun effetto sulla mortalità <sup>100-102</sup>	I

## TERAPIA DI COMBINAZIONE

### Associazioni di broncodilatatori

La somministrazione combinata di due broncodilatatori a breve durata di azione con meccanismo di azione differenziato (beta-2 adrenergico e anticolinergico) si è dimostrata superiore alla monoterapia con ognuno dei singoli broncodilatatori<sup>50,107-109</sup> e inoltre la combinazione di un anticolinergico a breve durata di azione e di un LABA consente un ulteriore incremento della funzione respiratoria<sup>110,111</sup>. Benefici aggiuntivi si possono ottenere anche associando broncodilatatori a lunga durata e meccanismo di azione diverso<sup>112</sup>. Dopo alcuni studi nel breve termine<sup>113</sup>, ove non era chiaro un vantaggio della combinazione, il confronto fra monoterapia e terapia di combinazione prolungate nel tempo con LABA e LAAC ha dimostrato la superiorità della

combinazione in termini di incremento di FEV<sub>1</sub> e FVC e di riduzione dell'uso diurno di SABA al bisogno<sup>110,114</sup>. La combinazione di salmeterolo e teofillina ha determinato un maggiore incremento di FEV<sub>1</sub>, FVC e PEFR, di giorni liberi da sintomi e più marcata riduzione della dispnea e delle riacutizzazioni e maggiore accettabilità da parte dei pazienti rispetto alle singole sostanze<sup>115</sup>. L'aggiunta di teofillina alla combinazione salmeterolo/ipratropio ha prodotto un vantaggio in termini di FEV<sub>1</sub> e PEFR, senza migliorare la tosse, l'entità della espettorazione e la dispnea rispetto agli altri due farmaci da soli, ma con una maggiore incidenza di eventi avversi<sup>116,117</sup>.

### LABA e ICS in unico inalatore

Le combinazioni LABA/ICS preformate attualmente disponibili in Italia sono rappresentate da salmeterolo/fluticasone propionato (S/F), formoterolo/budesonide (F/B) e formoterolo/beclometasone (F/BC) e gli effetti di queste associazioni sono stati studiati in numerosi studi<sup>26,27,84,115-124</sup> i cui risultati sono sintetizzati nella tabella 6.

Per quanto concerne l'effetto delle combinazioni in termini di riduzione della mortalità, uno studio su larga scala della durata di tre anni<sup>26</sup>, che aveva questo obiettivo primario, non ha raggiunto risultati statisticamente significativi, pur dimostrando una riduzione del rischio relativo del 17% e di quello assoluto del 2,6% con la somministrazione prolungata nel tempo di S/F in pazienti con BPCO medio-grave. In un altro studio<sup>122</sup> è emersa tuttavia una riduzione significativa del rischio di mortalità con la combinazione S/F rispetto al tiotropio e questi dati lasciano sperare nella possibilità di modificare la prognosi di tali pazienti, da confermare comunque in altri studi.

Relativamente all'efficacia delle combinazioni (sia S/F che F/B) sulla diminuzione della incidenza delle riacutizzazioni, una revisione sistematica<sup>123</sup> ha confermato la superiorità della terapia di combinazione in unico inalatore rispetto ai singoli LABA, ma suggerisce anche di valutare questa maggiore efficacia alla luce dei possibili effetti collaterali emersi con le combinazioni, in particolare la più frequente incidenza di polmonite apparsa in recenti studi<sup>26,121</sup>.

Il confronto fra S/F e tiotropio in termini di riduzione delle riacutizzazioni non ha rivelato significative differenze, ma l'aggiunta del salmeterolo o della combinazione S/F alla terapia con tiotropio nella BPCO moderata o grave ha dimostrato un effetto favorevole sulla funzione respiratoria, sulla qualità di vita e sulla incidenza di ricovero<sup>124</sup>.

Sulla base dei risultati dello studio TORCH, le autorità regolatorie europea (EMA) e italiana (AIFA) hanno esteso la raccomandazione dell'uso degli steroidi inalatori a pazienti con  $FEV_1 < 60\%$  del teorico rispetto al precedente 50%.

Un recente studio<sup>125</sup>, che ha posto l'attenzione anche su aspetti di farmacoeconomia, ha confermato che l'associazione di tiotropio con S/F ha un effetto migliorativo sulla qualità di vita e sulla riduzione dei ricoveri per riacutizzazione rispetto all'impiego del solo tiotropio, ma con un sensibile incremento dei costi, per cui da questo punto di vista né l'associazione fra tiotropio e la combinazione preformata, né quella tiotropio/salbutamolo sembrano essere più attrattive rispetto alla monoterapia con tiotropio.

**Tabella 6 Effetti delle combinazioni preformate LABA/ICS nella BPCO**

Effetto (voce bibliografica)	Livello di evidenza
Attenuazione della flogosi delle vie aeree (S/F) <sup>84</sup>	I
Miglioramento della funzione respiratoria superiore per la combinazione (S/F) rispetto ai singoli componenti <sup>26,118</sup>	I
Diminuzione della iperinflazione polmonare e aumento della resistenza all'esercizio fisico (S/F) <sup>120</sup>	I
Significativa riduzione del decadimento funzionale respiratorio(S/F) <sup>27</sup>	I
Miglioramento dello stato di salute con la combinazione (S/F) superiore ai singoli componenti <sup>26</sup>	I
Diminuzione dell'incidenza delle riacutizzazioni (S/F) <sup>26,123,124</sup>	I
Maggiore incidenza di polmonite (S/F) <sup>26,122</sup>	I
Possibile riduzione della mortalità (S/F) <sup>122</sup>	I

## RACCOMANDAZIONI

**B** I broncodilatatori a breve durata d'azione, al bisogno, sono indicati nelle forme lievi e in aggiunta ad altri farmaci in tutti gli stadi della malattia.

**A** Nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso di broncodilatatori a breve durata di azione bisogna aggiungere broncodilatatori a lunga durata di azione, che si sono dimostrati superiori a una combinazione di broncodilatatori a breve durata.

**A** Nei pazienti che permangono sintomatici nonostante la terapia bisogna intensificare il trattamento inalatorio includendo broncodilatatori a lunga durata di azione e/o una terapia di combinazione che li comprenda.

**C** La teofillina dovrebbe essere usata solo dopo aver effettuato un periodo di trattamento con broncodilatatori per via inalatoria a breve e lunga durata di azione, o in pazienti che non sono capaci di usare la terapia inalatoria.

**A** Il test di reversibilità con corticosteroidi orali non deve essere usato per predire la risposta agli ICS e selezionare i pazienti cui prescrivere terapia con ICS.

**D** Non è consigliata normalmente nella BPCO una terapia di mantenimento con corticosteroidi orali, se non a seguito di una riacutizzazione, nel qual caso la terapia orale deve essere sospesa il prima possibile.

**C** Qualora si debba effettuare una terapia a lungo termine con steroidi orali è necessario iniziare un trattamento profilattico della osteoporosi, specie se il paziente ha un'età superiore ai 65 anni.

Gli ICS dovrebbero essere prescritti ai pazienti con  $FEV_1 \leq 50\%$  del predetto che accusino in un anno 2 o più episodi di riacutizzazione con necessità di antibiotici o corticosteroidi per os.

B

Se il paziente permane sintomatico mentre è in monoterapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione, bisogna iniziare una terapia di combinazione con varie classi farmacologiche secondo le varie disponibilità attuali.

A

Gli inalatori dovrebbero essere prescritti solo dopo che il paziente ne ha compreso il funzionamento e si è esercitato al loro uso, dimostrando un soddisfacente utilizzo dell'erogatore.

Tale capacità deve essere testata progressivamente nel tempo, se necessario anche con nuove sedute di insegnamento.

B

## TERAPIA CON ALTRI FARMACI

### Vaccinazioni

La vaccinazione antinfluenzale si è dimostrata molto utile nei pazienti con BPCO, riducendo del 50% la morbilità (soprattutto delle forme gravi) e la mortalità e del 40% circa i ricoveri dovuti a questa affezione virale<sup>126,127</sup>. La vaccinazione antinfluenzale deve essere ripetuta ogni anno, preferibilmente con vaccini attenuati o uccisi<sup>128-129</sup>. Meno evidente è il beneficio della vaccinazione antipneumococcica con vaccino polisaccaridico, anche se viene riportata una efficacia del 65% circa nei pazienti con BPCO e anche maggiore nei pazienti più giovani ma con elevato grado di alterazione anatomofunzionale respiratoria ( $FEV_1 < 40\%$  pred.)<sup>130-132</sup>.

La vaccinazione antinfluenzale riduce il rischio di esacerbazioni, di ricovero ospedaliero e di morte

IA

## Antibioticoterapia

L'impiego ciclico o prolungato per un lungo periodo di tempo, in genere la stagione invernale, di antibiotici per la prevenzione delle riacutizzazioni ha destato qualche interesse in passato<sup>133-136</sup>, ma il suo ruolo è stato analizzato più recentemente in una revisione sistematica<sup>137</sup>, con evidenza di un minimo vantaggio, di cui rimane però incerto il valore clinico, in termini di riduzione dei giorni di malattia durante la riacutizzazione, a fronte di un giustificato rischio di insorgenza di numerose e pericolose resistenze batteriche. Recentemente la problematica della antibioticoterapia a scopo profilattico nella BPCO ha registrato un ulteriore contributo da parte di autori inglesi<sup>22</sup>, che hanno dimostrato una significativa riduzione del numero e della gravità delle riacutizzazioni in un gruppo di pazienti con BPCO trattati per un anno con 250 mg b.i.d. di eritromicina per os rispetto a un altro gruppo trattato con placebo. Questa segnalazione necessita di ulteriori conferme prima che si possa raccomandare l'uso profilattico degli antibiotici nella BPCO stabile per cui al momento tale pratica non trova sostanziale giustificazione nella BPCO stabile<sup>138</sup>.

## Mucoattivi e antiossidanti

L'azione di farmaci che agiscono sulle caratteristiche quantitative e qualitative del muco bronchiale ha costituito l'oggetto di alcuni studi in passato, ma i risultati non sono stati conclusivi<sup>139-141</sup>. Questo argomento è stato ripreso di recente in una revisione sistematica<sup>142</sup>, la quale ha dimostrato che il trattamento prolungato con farmaci mucoattivi determina una lieve riduzione della incidenza e durata degli episodi di riacutizzazione, specialmente nei pazienti con frequenti riacutizzazioni ("frequent exacerbators") e ricoveri per questo motivo e in coloro che non hanno mai effettuato terapia con ICS.

Per quanto concerne l'impiego di antiossidanti nella BPCO, studi eseguiti verso la fine del secolo scorso<sup>143-147</sup> avevano evidenziato la possibilità di indurre una riduzione della incidenza e gravità delle riacutizzazioni con la somministrazione prolungata per os di N-acetilcisteina (NAC), ma un ampio studio più recente<sup>29</sup> randomizzato e controllato ha escluso effetti della NAC sulla frequenza delle riacutizzazioni, con eccezione di pazienti non trattati con ICS. Similmente, l'integrazione alimentare con alfa-tocoferolo e beta-2 carotene non ha prodotto significativo miglioramento sintomatologico né riduzione della incidenza di ricoveri per BPCO<sup>148</sup>.

### Immunostimolanti e altri farmaci

In tema di riduzione della frequenza e gravità delle riacutizzazioni l'efficacia dell'impiego di liofilizzati batterici, volti a stimolare la produzione di anticorpi verso gli agenti microbici più frequentemente in causa nelle riacutizzazioni di BPCO, è stata riscontrata in pochi studi<sup>149,150</sup>, per cui non vi è una sufficiente evidenza per conferire a tale pratica un ruolo preciso nella terapia della BPCO stabile.

Essendo la tosse nella BPCO un meccanismo difensivo ed efficace per l'espulsione delle secrezioni bronchiali in eccesso, la sua soppressione con antitussivi appare controindicata in questa malattia<sup>151</sup>.

La terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina non ha fornito evidenza di poter migliorare il decadimento di FEV<sub>1</sub><sup>152</sup> e anche il report di una possibile riduzione della mortalità con questa terapia è stato criticato dal punto di vista metodologico<sup>153</sup>.

## RACCOMANDAZIONI

**A** La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata in tutti i pazienti affetti da BPCO.

**B** La vaccinazione antipneumococcica dovrebbe essere fatta almeno una volta nei pazienti con BPCO ed eventualmente ripetuta una volta in quelli a maggior rischio; tale vaccinazione dovrebbe essere fatta anche nei pazienti giovani ma con rilevanti alterazioni funzionali respiratorie.

**D** Non vi è al momento sufficiente evidenza per una profilassi antibiotica ciclica nella BPCO stabile.

**B** La terapia mucolitica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con cronica produzione di abbondante muco, e proseguita se vi è un miglioramento sintomatico.

**D** Non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare una terapia con antiossidanti o con immunostimolanti.

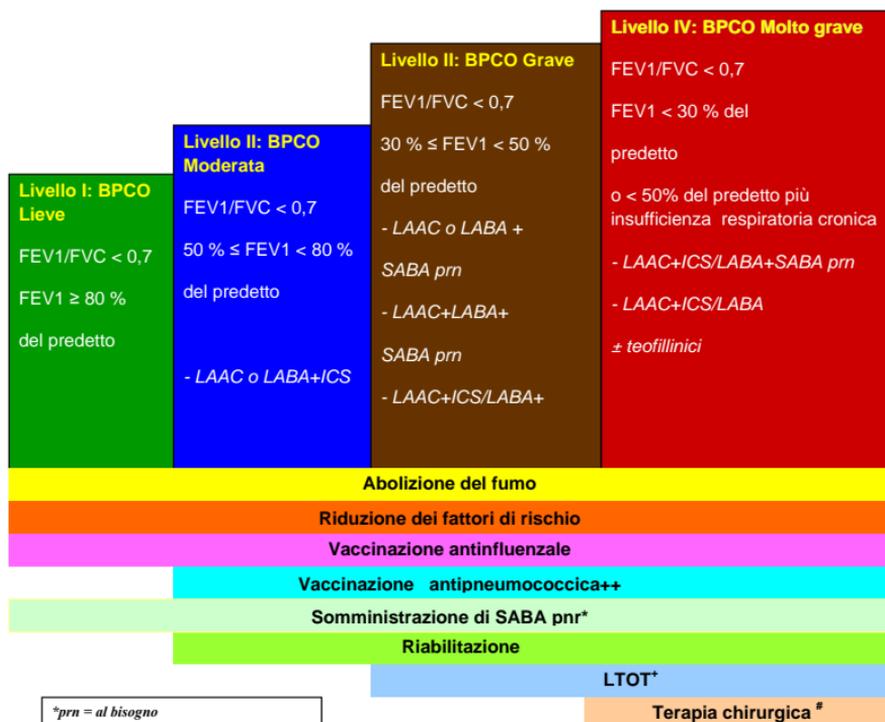
**D** L'approccio terapeutico alla BPCO stabile non deve prevedere antitussivi.

Sulla base di quanto sopra è possibile sintetizzare l'approccio terapeutico ai pazienti con BPCO in fase stabile in relazione al livello di gravità della malattia<sup>32,33,43</sup> come riportato nella figura 1.

Nei pazienti con pochi sintomi che si presentano solo durante sforzo fisico, oltre all'abolizione dei fattori di rischio, e in particolare del fumo di sigarette, è accettabile iniziare con broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno, di tipo beta-adrenergico o anticolinergico, associati se necessario. La scelta comunque va individualizzata nel singolo paziente in rapporto ai benefici e agli effetti collaterali del-

la terapia. Se necessario si può passare ad una terapia con broncodilatatori a lunga durata di azione.

**Figura 1 Approccio terapeutico alla BPCO stabile in rapporto al livello di gravità**



\**prn* = al bisogno

\* = Ossigenoterapia a lungo termine in caso di ipossiemia cronica stabile

# = bullectomia e/o riduzione volume

polmonare (LVRS) in pazienti selezionati

++ sopra i 65 aa

In caso di maggiore intensità e presenza dei sintomi e di ostruzione bronchiale di grado più elevato è opportuno impiegare broncodilatatori a lunga durata di azione di tipo anticolinergico o beta-adrenergico per attenuare la dispnea da sforzo, migliorare la sopportazione degli sforzi fisici e ridurre la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni, utilizzando i SABA al bisogno.

L'associazione LABA/ICS può essere introdotta nei pazienti con BPCO moderata e grave se le riacutizzazioni sono frequenti e/o persiste importante dispnea nonostante l'uso del solo LABA o LAAC.

Nelle forme più gravi bisogna utilizzare tutte le risorse farmacologiche disponibili per migliorare lo stato di salute del paziente e la sua qualità di vita.

## **NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**

Agli inibitori della fosfodiesterasi 4 (PDE-4) si è accennato in precedenza. Numerose altre sostanze sono in sperimentazione e in un futuro più o meno prossimo forse entreranno a far parte del bagaglio terapeutico della BPCO<sup>154</sup>.

In questo contesto sono previsti nuovi broncodilatatori beta-2 agonisti a lunga durata di azione in monosomministrazione giornaliera, come l'indacaterolo e il carmoterolo<sup>155,156</sup>, antagonisti del leucotriene B<sub>4</sub><sup>157</sup> e inibitori di varie citochine<sup>158</sup>, anche se il blocco del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), agente ad azione rilevante nella patogenesi della BPCO, sembra inefficace<sup>159</sup> o addirittura potenzialmente nocivo<sup>160</sup> in questa malattia.

Anche sostanze antagoniste delle chemochine che hanno un ruolo nella BPCO sono state sperimentate soprattutto per bloccare la flogosi neutrofila che è alla base della malattia, ma i risultati sono ancora preliminari<sup>161</sup>.

La ricerca si è pure orientata verso molecole di piccole dimensioni a funzione antiproteasica che abbiano azione non strettamente selettiva, ma ancora i benefici di tali composti non sono evidenti, a fronte invece di effetti indesiderati non trascurabili, per cui non si può al momento parlare di una loro applicazione clinica<sup>162,163</sup>. Allo stesso livello debbono

essere ancora considerati gli studi sugli inibitori del fattore nucleare kB che regola l'espressione di alcune citochine infiammatorie<sup>164</sup> e su quelli della fosfoinositide chinasi 3 (PI3Ks), una famiglia di enzimi che regola le risposte immuni attraverso il reclutamento e l'attivazione di cellule infiammatorie, il cui blocco potrebbe avere potenzialità interessanti nella BPCO<sup>165-166</sup>. Azione antinfiammatoria hanno anche i recettori attivati da perossisomi proliferatori (PPARs), appartenenti alla superfamiglia dei recettori steroidei, per la cui attivazione sono in studio alcuni composti come il troglitazone e il rosiglitazone<sup>167</sup>.

Molte altre ricerche di nuovi farmaci e di nuove strategie profilattiche e terapeutiche potenzialmente utili nella BPCO sono in corso nel campo degli antiossidanti<sup>168</sup>, di alcune classi di antibiotici<sup>169</sup> e degli agenti ad azione sia protettiva<sup>170,171</sup> sia rigenerativa della struttura polmonare<sup>172,173</sup>.

## **TERAPIA NON FARMACOLOGICA**

La BPCO è una malattia cronica complessa e come tale determina un impegno del paziente sia sotto forma di un coinvolgimento multiorgano, sia in termini di cambiamento radicale della vita quotidiana, con compromissione, specie nelle fasi terminali della patologia, della qualità di vita. Il trattamento della BPCO dovrebbe prevedere quindi non soltanto l'utilizzo di un trattamento farmacologico pieno e adeguato al grado di severità della malattia, ma anche quello di presidi non farmacologici, quali ad esempio l'ossigenoterapia, la ventilazione meccanica, la riabilitazione intesa come un insieme di azioni comprensive del controllo della nutrizione e del supporto psicologico e l'approccio chirurgico.

La riabilitazione, con le sue varie modalità di intervento, rappresenta un presidio non farmacologico fondamentale per il miglioramento del benessere fisico e psichico del pa-

ziente con BPCO, ma per quanto concerne questo aspetto si rimanda all'apposito capitolo.

### Ossigenoterapia

Gli stadi finali della BPCO spesso sono accompagnati dalla presenza di una riduzione dell'ossigeno arterioso, che quando raggiunge valori inferiori ai 55- 60 mmHg determina una riduzione della sopravvivenza a 5aa di circa il 50% dei pazienti.

Già a partire dagli anni '50 il supporto di ossigeno è stato ripetutamente oggetto di studi in termini di miglioramento della sopravvivenza e di qualità di vita, individuando nella somministrazione continuativa (LTOT, long term oxygen therapy) il migliore modo di ottenere tali risultati.

Nello studio "NOTT"<sup>174</sup> condotto negli anni '80 su pazienti con ipossiemia arteriosa grave, la somministrazione di ossigenoterapia per più di 17 ore al giorno, quindi anche durante le attività giornaliere, rispetto a quella notturna, era in grado di incidere sulla sopravvivenza di questi pazienti.

Ugualmente, lo studio condotto dal British Medical Research Council (MRC)<sup>175</sup> dimostrava come il supporto di ossigeno per più di 15 ore al giorno sia in grado di migliorare la sopravvivenza.

Sia lo studio NOTT sia quello del MRC, a cui tutt'ora si fa riferimento, ottenevano risultati rispettivamente dopo 18 mesi e 500 giorni di somministrazione. Probabilmente questo tempo di latenza è imputabile agli effetti sui valori di pressione polmonare e sulle modificazioni metaboliche dei tessuti ottenute migliorandone l'ossigenazione<sup>176</sup>. Negli stadi avanzati di BPCO spesso la funzione ventricolare destra risulta inficiata a causa delle aumentate resistenze vascolari polmonari relative alla vasocostrizione indotta dall'ipossiemia e al conseguente rimodellamento della parete dei vasi e dalla riduzione del letto vascolare.

Numerosi studi in letteratura indicano che nella BPCO si riscontra ipertensione polmonare di grado lieve-moderato nel 20-30% dei pazienti e una ipertrofia del ventricolo destro in oltre il 40% delle autopsie<sup>177-180</sup>. Scharf e coll.<sup>179</sup> su 120 pazienti con  $FEV_1 < 27\%$  del predetto hanno trovato valori di pressione polmonare media  $> 20$  mmHg nel 90,8 % dei soggetti e valori  $> 35$  mmHg nel 5 %. Oswald-Mammoser et al.<sup>181</sup>, studiando un gruppo di 84 pazienti in corso di LTOT, hanno riscontrato che la pressione polmonare risultava essere il migliore predittore di mortalità.

Il tasso di mortalità a 5 anni era del 36% nei pazienti con valori di PAP  $> 25$  mmHg, mentre in quelli con PAP  $< 25$  mmHg la sopravvivenza saliva al 62%.

L'utilizzo di ossigenoterapia continua, più che incidere sulla regressione dell'ipertensione polmonare, ne rallenterebbe la progressione<sup>182,183</sup>. La somministrazione di  $O_2$  in continuo migliora la gittata cardiaca, aumenta il contenuto di ossigeno e migliora il suo trasporto nel sangue arterioso. Queste modificazioni si traducono in un incremento della capacità di tolleranza allo sforzo.

Riguardo alla somministrazione di ossigeno durante l'esercizio fisico e la riabilitazione è stato dimostrato da alcuni studi un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico, ma non è stato trovato nessun risultato sulla sopravvivenza. Il miglioramento della tolleranza sarebbe attribuibile anche alla riduzione della frequenza respiratoria con riduzione dell'iperinflazione polmonare e della conseguente dispnea<sup>184-187</sup>.

L'ossigenoterapia a lungo termine ( $> 15$ h/die) prolunga la vita nei pazienti ipossiemicici ( $PaO_2 < 55$ mmHg)

IA

Le indicazioni alla somministrazione dell'ossigenoterapia continua in pazienti con BPCO moderata-grave sono riportate nella tabella 7.<sup>188-190</sup>.

### **Tabella 7. Indicazioni all'ossigenoterapia continuativa a bassi flussi (LTOT) nei pazienti con BPCO**

PaO<sub>2</sub> <7,3kPa (55 mmHg, SaO<sub>2</sub> <88%) in fase stabile e durante regime terapeutico ottimale

PaO<sub>2</sub> tra 7,3 e 7,8 kPa (55-59 mmHg, SaO<sub>2</sub> < 89%) in presenza di ipertensione polmonare, cuore polmonare, edemi declivi, eritrocitosi (ematocrito > 55%), deficit cognitivo

Nei pazienti in cui si è dimostrata una ipossiemia durante lo sforzo o durante la notte

L'indicazione alla LTOT va rivalutata entro i 3 mesi successivi alla prima prescrizione per valutare la necessità di continuare la somministrazione di ossigeno. Il flusso di ossigeno da erogare viene stabilito misurando, durante la ossigenoterapia e in condizioni di riposo, il valore di PaO<sub>2</sub>, che deve essere superiore a 60 mmHg, SaO<sub>2</sub> > 90% e lo stesso criterio viene adottato per l'ossigenoterapia in corso di esercizio fisico<sup>185</sup> e nel periodo notturno<sup>191-192</sup> perché alcuni studi hanno dimostrato che molti pazienti che eseguono LTOT accusano per il 30% della durata del sonno diminuzioni della SaO<sub>2</sub> al di sotto del 90%.

Riguardo alle fonti di erogazione, sono disponibili tre tipi di sistemi: ossigeno compresso, ossigeno liquido e concentratori d'ossigeno. Ognuno di questi sistemi presenta dei vantaggi e dei costi. Ad esempio, l'utilizzo dei concentratori di ossigeno prevede l'uso della corrente elettrica e di un dispositivo alternativo qualora fosse necessaria l'erogazione senza corrente. L'ossigeno liquido è il più costoso, ma consen-

te l'impiego di caricatori portatili, che il paziente può utilizzare negli spostamenti. Nei casi di ossigenoterapia a lungo termine è preferibile utilizzare quello liquido per il rapido vuotamento delle bombole gassose in pazienti che debbono utilizzare l'ossigeno almeno 15-18 ore al giorno. Per l'erogazione sono disponibili diversi sistemi. La maschera facciale, con il meccanismo di Venturi, consente di erogare flussi controllati di ossigeno, ma ha lo svantaggio di una maggiore difficoltà del paziente a parlare e mangiare, con conseguente ridotta aderenza a questo tipo di ossigenoterapia. Nella maggior parte dei casi l'erogazione avviene tramite le cannule nasali che risultano adattarsi meglio alle attività quotidiane dei pazienti. Nei pazienti portatori di tracheotomia è possibile erogare l'ossigeno attraverso il tracheostoma con l'ausilio di riduttori a effetto Venturi come per le maschere facciali o tramite il così detto "naso artificiale". L'erogazione dell'ossigeno per via tracheostomica deve essere sempre accompagnata da una buona umidificazione per prevenire i danni alla mucosa tracheale e la formazione di tappi di muco che potrebbero ostacolare il passaggio dell'aria<sup>188</sup>.

È possibile per i pazienti in ossigenoterapia viaggiare in aereo, tenendo presente che in alcuni viaggi si raggiungono i 40.000 piedi d'altitudine che equivalgono a 8.000 piedi nelle cabine pressurizzate (circa 2.500 metri di altitudine) e quindi a una concentrazione di ossigeno del 15% circa rispetto al livello del mare, per cui i valori di PaO<sub>2</sub> possono scendere di 25 - 30 mmHg. Per ovviare a queste modificazioni, bisogna che il flusso di ossigeno sia aumentato di 2-3 litri/minuto, onde colmare la differenza percentuale di O<sub>2</sub> nell'aria inspirata e mantenere la PaO<sub>2</sub> almeno al di sopra di 50 mmHg per tutta la durata del viaggio<sup>193-195</sup>. Inoltre il rischio tromboembolico in questi pazienti è aumentato<sup>188-189</sup>.

## Ventilazione meccanica non invasiva

Molti pazienti con BPCO presentano una dinamica respiratoria alterata, con modificazione dei gas arteriosi e conseguente disfunzione dei muscoli respiratori. Il supporto ventilatorio è stato oggetto di numerosi studi che hanno confermato come in alcuni casi esso possa apportare benefici nella BPCO in fase di stabilità se applicato in concomitanza all'ossigenoterapia continua.

L'uso della Ventilazione a Pressione Positiva Intermittente (NIPPV o NIV) in caso di insufficienza respiratoria acuta in corso di riacutizzazione di BPCO è in grado di ridurre la necessità di intubazione, i giorni di degenza e la mortalità in confronto alla terapia medica standard<sup>196</sup>. Diversi sono i risultati disponibili in letteratura circa l'uso della NIPPV nella BPCO in fase stabile con insufficienza respiratoria cronica. In una recente revisione sistematica Kolodziej e coll.<sup>197</sup> hanno analizzato i risultati di 15 lavori, 6 dei quali randomizzati e controllati, eseguiti su BPCO grave in fase stabile che ricevevano una ventilazione non invasiva con diversi tipi di maschere (nasali, oronasali, facciali totali). L'efficacia è stata valutata sulla funzione respiratoria, sullo stato di salute, su morbilità e mortalità. Gli studi randomizzati e controllati non riscontravano un beneficio significativo sullo scambio dei gas, ma miglioramento dei parametri relativi alla qualità di vita. Invece negli studi non randomizzati<sup>198,199</sup> miglioravano sia gli scambi gassosi sia l'iperinflazione polmonare e il lavoro respiratorio.

Tra gli studi randomizzati, Clini et al.<sup>200</sup> hanno comparato l'ossigenoterapia da sola a quella con aggiunta di NIPPV notturna in pazienti con insufficienza respiratoria cronica, riscontrando un decremento della ritenzione di CO<sub>2</sub> e un miglioramento della dispnea e della qualità di vita.

Casanova et al.<sup>201</sup> concludevano che il controllo a 1 anno su indici, quali la sopravvivenza, il numero di ricoveri ospeda-

lieri e la qualità di vita non mostrava significative differenze se all'ossigenoterapia continua veniva associata una NIPPV nasale notturna in un gruppo di pazienti BPCO in fase stabile.

La ventilazione non invasiva a pressione positiva è efficace per l'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica

IA

Dall'analisi della letteratura emerge che la NIPPV può avere un ruolo aggiuntivo nella gestione della BPCO grave in fase stabile in presenza di alcuni criteri di selezione<sup>202,203</sup> (tabella 8).

### **Tabella 8. Criteri di selezione dei pazienti con BPCO stabile da sottoporre a ventilazione meccanica non invasiva domiciliare**

- ossigenoterapia a lungo termine
- ipercapnia diurna rilevante e costante
- esclusione di una patologia terminale
- stabilità dei gas ematici
- evidenza di una ipoventilazione notturna
- scarsa qualità del sonno con frequenti risvegli
- ipoventilazione notturna controllata dalla NIPPV
- appropriato supporto ed educazione e acquisita capacità da parte del paziente
- adeguata motivazione del paziente
- frequenti riacutizzazioni e ammissioni in UTI

Viste le indicazioni piuttosto ristrette, non è raccomandabile al momento la NIPPV come trattamento di routine nella BPCO grave in fase stabile, essendo comunque utile il suo impiego in associazione all'ossigenoterapia a lungo termine in casi molto selezionati dove l'ipercapnia diurna sia costante e rilevante dal punto di vista clinico<sup>189</sup> o con frequenti riacutizzazioni e ammissioni in UTI.

## CHIRURGIA DELLA BPCO

Negli ultimi 20 anni il trattamento chirurgico della BPCO ha trovato indicazione in presenza di bolle enfisematose, con schiacciamento del parenchima circostante, e nell'enfisema diffuso grave già in trattamento con terapia farmacologica piena e adeguata.

Per tali problematiche la chirurgia si avvale della bullectomia, della riduzione chirurgica di volume polmonare e del trapianto polmonare.

In pazienti selezionati, un approccio chirurgico può essere considerato per la riduzione della sintomatologia

IIC

### Bullectomia

Secondo le recenti linee guida NICE e GOLD<sup>189,190</sup> il trattamento di resezione di bolle di enfisema trova indicazione per ridurre la dispnea e trattare e prevenire le complicanze associate. In particolare, quelle relative a pneumotorace ricorrente, infezioni delle bolle, emottisi massiva o sospetto di carcinoma polmonare.

La bullectomia secondo alcuni autori dovrebbe essere presa in considerazione quando le dimensioni della bolla siano superiori al 50% del volume polmonare; la funzione respiratoria persisterebbe migliorata dopo 5 anni dall'intervento per quelle bolle che occupavano più di un terzo dell'emothorace<sup>189,190</sup>.

L'intervento trova indicazione soprattutto in quei pazienti in cui è dimostrato che la bolla comprime il parenchima circostante e che la funzione respiratoria e, in particolare, la capacità di diffusione polmonare per i gas e l'ossigenazione non sono fortemente compromesse.

È pertanto raccomandato un corretto studio preoperatorio tramite TC del torace per valutare più specificamente le dimensioni della bolla e i suoi rapporti con il parenchima circostante, oltre che uno studio funzionale respiratorio completo.

La mortalità per questa metodica si aggira tra lo 0 ed il 22% circa.

### Riduzione chirurgica di volume polmonare (LVRS)

Dalla metà degli anni '90, così come risulta da una ampia casistica presente in letteratura<sup>204-213</sup>, la LVRS è stata praticata estesamente in quei pazienti affetti da enfisema diffuso e avanzato, già in trattamento farmacologico adeguato alla gravità, ma con scarso beneficio.

Il National Emphysema Treatment Trial (NETT) è stato il primo studio disegnato per studiare la reale efficacia e sicurezza di tale metodica<sup>214</sup>. Il follow-up in questo studio è stato fatto a 2,4 anni. I risultati indicavano che i pazienti con enfisema predominante ai lobi superiori mostravano un miglioramento della performance fisica, della tolleranza dell'esercizio fisico e della dispnea rispetto al gruppo trattato farmacologicamente. Nell'ambito dei pazienti senza enfisema predominante ai lobi superiori, ma con ridotta capacità di esercizio, i trattati chirurgicamente presentavano una minore dispnea.

Alla luce di questi risultati, nel 2006 è stato effettuato un controllo dopo 4,3 anni, analizzando dati relativi alla sopravvivenza, alla qualità di vita relativa allo stato di salute (HRQoL) e alla capacità di esercizio<sup>215</sup>. Sono stati analizzati 1228 pazienti e complessivamente la sopravvivenza era superiore nel gruppo trattato chirurgicamente. In particolare, il sottogruppo con enfisema predominante ai lobi superiori era quello con i migliori risultati, in termini sia di sopravvivenza sia di qualità di vita e capacità d'esercizio.

Stando ai dati a disposizione, i pazienti con grave BPCO che presentano un grado molto elevato di dispnea nonostante un trattamento ottimale, inclusa la riabilitazione, possono essere candidati alla LVRS se corrispondono ai seguenti criteri<sup>189,190</sup>:

- a)  $FEV_1 > 20\%$  del predetto
- b)  $PaCO_2 < 55$  mmHg
- c) Enfisema predominante ai lobi superiori
- d)  $DLCO >$  del 20% del predetto

### Riduzione non chirurgica di volume polmonare

Poiché la LVRS nell'enfisema polmonare non è priva di morbidity, richiede il ricovero ospedaliero per una o più settimane e ha una elevata incidenza di mortalità, variabile dal 5 al 20%<sup>216-218</sup>, negli ultimi anni si sono sviluppate altre metodiche di riduzione del volume polmonare effettuabili per via endoscopica. Una di esse è la introduzione nei bronchi corrispondenti alle zone enfisematose di valvole unidirezionali che consentono l'uscita dell'aria in fase espiratoria e ne impediscono l'ingresso durante la inspirazione, così da determinare una progressiva desufflazione del parenchima enfisematoso e una migliore espansione delle zone sane circostanti, con miglioramento della meccanica respiratoria e dello stato fisico dei pazienti<sup>219-220</sup>. Lo stesso intento ha la creazione endoscopica, mediante cateteri a radiofrequenza, di passaggi broncopolmonari extra-anatomici che favoriscono la desufflazione delle zone enfisematose<sup>221</sup>.

Invece la riduzione biologica di tessuto polmonare (BioLVR)<sup>222</sup> prevede la introduzione nella zona polmonare da ridurre di una soluzione che polimerizza localmente trasformandosi in un idrogel di complessi biodegradabili di polilisina-L e condroitinsolfato. Questo gel è in grado di indurre una reazione infiammatoria locale la cui risultante è il rimodellamento del parenchima, con riduzione di volume delle zone interessate dall'enfisema in 3-6 settimane.

L'esecuzione di tale procedura in soggetti enfisematosi ha determinato il miglioramento della funzione respiratoria e della qualità di vita per un periodo fino a 6 mesi, in assenza di effetti collaterali rilevanti<sup>223</sup>.

### Trapianto polmonare

Gli studi a disposizione indicano che il trapianto polmonare è in grado di migliorare la qualità di vita e la funzione respiratoria ma non la sopravvivenza dei pazienti terminali a 2 anni.

Sono stati anche identificati i criteri di idoneità<sup>190</sup> al trapianto polmonare:

- a)  $FEV_1 < 35\%$  del predetto
- b)  $PaO_2 < 55-60$  mm Hg
- c)  $PaCO_2 > 50$  mm Hg
- d) Ipertensione polmonare secondaria

Il limite di età per il trapianto di polmone singolo è 65 aa, mentre per quello doppio è 60 aa, considerando che i pazienti più anziani presentano un indice di sopravvivenza peggiore<sup>190</sup>.

## Bibliografia

1. Celli B, Benditt J, Albert RK. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Abert RK, Spiro S, Jett J eds. *Comprehensive Respiratory Medicine*, Harcourt Health Communications, London 2001.
2. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972;286:853-857.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J* 1977;1(6077): 1645-1648.
4. 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 FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
5. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142: 233-239.
6. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152:1423-1433.
7. Clark NM, Nothwerhr F, Gong M, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illnesses. *Acad Med* 1995;70:957-959.
8. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. for the Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of Hospital Utilization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Disease-Specific Self-management Intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-591.
9. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.

10. Siafakas NM. Definition and differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:1-6.
11. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease. 2007 Update. *Can Respir J* 2007;14 (suppl.B): 5B-32B.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Aggiornamento Italiano 2008: [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it).
13. Viegi G. Non-carcinogenic health effects of air pollution: a European perspective. *Tuber Lung Dis* 1994;75:83-84.
14. Viegi G, Baldacci S. Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults. In: D'Amato G, Holgate ST eds. *The impact of air pollution on respiratory health*. *Eur Respir Mon* 2002;21:1-16.
15. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, et al. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: A combined analysis within the APHEA project. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 177-185.
16. Schwartz J. Air pollution and hospital admission for respiratory disease. *Epidemiology* 1996;7:20-28.
17. Künzli N, Kaiser R, Medina S, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
18. Künzli N, Ackermann-Liebrich U, Brandli O, et al. Clinically "small" effects of air pollution on FVC have a large public health impact. *Eur Respir J* 2000; 15: 131-136.
19. Harrison PTC. Lifestyle and indoor air pollution: irritative agents. In: D'Amato G, Holgate ST eds. *The impact of air pollution on respiratory health*. *Eur Respir Mon* 2002;21:117-132.
20. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-1372.

21. Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, Schwartz J, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:122-129.
22. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
23. Pauwels RA, Lofdhal CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
24. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S, Deitz CD, Quinlan KJ et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-1909.
25. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000;320:1297-1303.
26. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
27. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-338.
28. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142: 233-239.

29. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized an NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS) a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365: 1552-1560.
30. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:109-114.
31. 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;374:1171-1178.
32. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Aggiornamento Italiano 2008: [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it)
34. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus serosal albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983;75: 697-701.
35. Vassallo R, Lipski JJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998;73:346-354.
36. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-975.
37. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743-1748.

38. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-664.
39. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-549.
40. Corris PA, Neville E, Narimans S, et al. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983;Apr, 38(4):292-6.
41. Teale C, Morrison JFJ, Page RL, Pearson SB. Dose-response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease. *Postgrad Med J* 1991;67:754-756.
42. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008- update highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15(suppl.A): 1A-8A.
43. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. Oxford, 2003 issue 3.
44. Guyatt GH, Townsed M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects of airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-1074.
45. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:85-90.
46. 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: 811-815.

47. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14:744-50.
48. 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.
49. Gross NJ, CO E, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest* 1989;96: 984-987.
50. COMBIVENT trialists. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994;105:1411-1419
51. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta(2)-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-1092.
52. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-784.
53. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-965.
54. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
55. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.

56. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815-821.
57. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936-943.
58. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-1069.
59. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
60. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-1091.
61. Jones PW, Bosh TK: Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-1289.
62. Rutten-van Mólken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999;54:995-1003.
63. 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;361:449-456.
64. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.

65. Rodrigo GJ, Nannini L, Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008;135:1079-1087.
66. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007;52:833-851.
67. Olin JL. Tiotropium: an inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1263-1269.
68. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-1142.
69. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. A 13-week multicenter trial. *Chest* 2000;118:1294-1302.
70. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224.
71. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55.
72. Niewoehner DE, Rice K, Cote C et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-326.
73. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
74. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-862.
75. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Dutch/Belgium Tiotropium Study Group: Improved he-

- alth outcomes in patients with COPD during one year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216.
76. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008.
  77. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest* 1987;92:38S-43S.
  78. Matthay RA, Mahler DA. Theophylline improves global cardiac function and reduces dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:793-799.
  79. Upton RA, Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medications. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:66-80.
  80. Ram FSF, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
  81. Rennard, S.I., et al., Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest*, 2006. 129: 56-66.
  82. Rabe, K.F., et al., Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 563-571.
  83. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592-1596.
  84. Barnes NC, Qiu Y-S, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:736-743.
  85. Sin DD, Lacy P, York E, Man SFP. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-765.

86. Walters JAE, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
87. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, et al. Effects of high dose inhaled steroid on cell, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635-1639.
88. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548.
89. Gzyzcki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, JEFFERY pk. Effects of fluticasone proprionate on inflammatory cells in COPD: An ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002;57:799-803.
90. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
91. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effect of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2003;138:969-973.
92. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone proprionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-780.
93. Bourbeau I, Rouleau MY, Boucher S, Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:477-482.
94. Weir DC, Bale GA, Bright P et al. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for two years in patients with nonsamathic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29 (suppl.2): 125-128.

95. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM., Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
96. Szafranski 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;21:74-81.
97. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COPE Study *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-1363.
98. Sin DD, Tu JV. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Mortality and Readmission In Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580-584.
99. Soriano J.B, Vestbo J, Pride N.B, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice *Eur Respir J* 2002; 20: 819-825.
100. Suissa S. Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Immortal Time Bias in Observational Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 49-53
101. Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time *Eur Respir J* 2004 23: 391-395.
102. Man SFP, Sin DD. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Is There a Clinical Benefit? *Drugs* 2005;65:579-591.
103. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:1-5.

104. Egan JJ, Maden C, Kalra S, et al. A randomised, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999;13:1267-1275.
105. Li JTC, Ford LB, Chervinsky P, et al. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1062-1068.
106. 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.
107. Combivent Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-1521
108. Campbell S. For COPD, a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999;159:156-160.
109. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-517.
110. Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
111. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347
112. Tennant RC, Erin EM, Barnes PJ, Hansel TT. Long-acting alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists or tiotropium bromide for

patients with COPD: is combination therapy justified?  
*Curr Opin Pharmacol* 2003;3:270-6.

113. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004, 17: 35-39.
114. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Resp J* 2005;26:214-22.
115. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;1661-1670.
116. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial) *Respiratory Medicine* 2002;96:881-889.
117. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, et al. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995;107:718-723.
118. Hanania, NA, Darken P, Horstman D, et al. The Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate (250 microg)/ Salmeterol (50 microg) Combined in the Diskus Inhaler for the Treatment of COPD. *Chest* 2003; 124:834–843.
119. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-919.
120. O'Donnell DE, Scirba F, Celli BR, et al Effect of Fluticasone Propionate/ Salmeterol on Lung Hyperinflation and Exercise Endurance in COPD. *Chest* 2006 130:647-656.

121. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-149.
122. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al for the INSPIRE Investigators. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
123. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
124. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al, for the Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
125. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, et al. Cost effectiveness of therapy with combination of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax* 2008;63:962-967.
126. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma 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;331:778-784.
127. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute Respiratory Illness in Patients With COPD and the Effectiveness of Influenza Vaccination. *Chest* 2004 125:2011-2020.
128. Hak E, van Essen GA, Buskens E, et al. 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: 120-125.
129. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-1180.
  130. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-1831.
  131. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
  132. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
  133. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *Brit Med J* 1961;2:979-985.
  134. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *Brit Med J* 1960;1:297-303.
  135. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Brit Med J* 1966;1:1317-1322.
  136. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Brit Med J* 1969;4(678):265-269.
  137. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2.

138. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-1147.
139. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a 84 multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Respiration* 1996;63: 174-180.
140. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92: 618-620.
141. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97: 75-83.
142. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
143. Boman G, Backer U, Larsson S, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64: 405-15.
144. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40:832-5.
145. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-5.
146. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.

147. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; 66:495-500.
148. Rautalathi M, Virtamo J, Haukka J, et al. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1447-1452.
149. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. 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: 1719-1724.
150. Li J, Zheng JP, Yuan JP, et al. 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;117:828-834.
151. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(Suppl.2):133S-181S.
152. 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;160:1468-1472.
153. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
154. Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest* 2008;134:1278-1286.
155. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? *Drugs* 2007; 67:503–515

156. Sturton RG, Nicholson AG, Trifilieff A, et al. Pharmacological characterisation of indacaterol, a novel once-daily inhaled  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 270–275.
157. Hicks A, Monkarsh SP, Hoffman AF, et al. Leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonists as therapeutics for inflammatory disease: preclinical and clinical developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:1909–1920.
158. Paul-Pletzer K. Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42:559–576.
159. 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; 175:926–934.
160. Barnes PJ. Unexpected failure of anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:866–867.
161. O'Connor BJ, Leaker BR, Barnes PJ, et al. Inhibition of LPS-induced neutrophilic inflammation in healthy volunteers [abstract]. *Eur Respir J* 2007; 30(suppl):1294s.
162. Hu J, Van Den Steen PE, Sang QX, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6:480–498
163. Churg A, Wang R, Wang X, et al. Effect of an MMP-9/MMP-12 inhibitor on smoke-induced emphysema and airway remodelling in guinea pigs. *Thorax* 2007; 62:706–713.
164. Birrell MA, Wong S, Hardaker EL, et al. I  $\kappa$ B kinase-2- independent and -dependent inflammation in airway disease models: relevance of IKK-2 inhibition to the clinic. *Mol Pharmacol* 2006; 69:1791–1800.

165. Medina-Tato DA, Ward SG, Watson ML. Phosphoinositide 3-kinase signalling in lung disease: leucocytes and beyond. *Immunology* 2007; 121:448–461
166. Ward S, Sotsios Y, Dowden J, et al. Therapeutic potential of phosphoinositide 3-kinase inhibitors. *Chem Biol* 2003; 10: 207–213.
167. Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferators-activated receptor  $\beta$  agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:101–109.
168. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006; 111:476–494.
169. Charron C, Sumakuza T, Oomura S, et al. EM-703, a non-antibacterial erythromycin derivative, restores HDAC2 activation diminished by hypoxia and oxidative stress [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 175:A640.
170. Stinchcombe SV, Maden M. Retinoic acid-induced alveolar regeneration: critical differences in strain sensitivity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38:185–191
171. Roth MD, Connett JE, D'Armiento JM, et al. Feasibility of retinoids for the treatment of emphysema study. *Chest* 2006;130:1334–1345.
172. Wang D, Haviland DL, Burns AR, et al. A pure population of lung alveolar epithelial type II cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:4449–4454
173. Loebinger MR, Janes SM. Stem cells for lung disease. *Chest* 2007; 132:279–285.
174. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
175. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic

- cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
176. Petty TL, Bliss PL. Ambulatory Oxygen Therapy, Exercise, and Survival with Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The Nocturnal Oxygen Therapy Trial Revisited). *Respir Care* 2000; 45 (2): 204-211.
  177. Weitzenblum E, Sautegean A, Ehrhart M, et al. Longterm course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993–998.
  178. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–224.
  179. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. for the National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322.
  180. J.A. Barbera, V.I. Peinado, S. Santos. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905.
  181. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198.
  182. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493-8.
  183. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113:65-70.
  184. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:530-5.

185. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77-84.
186. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002;121:393-400.
187. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
188. 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: 932-946.
189. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Aggiornamento Italiano 2008: [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it)
190. NICE guideline n.12.Chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(Suppl I):1-232.
191. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117: 679-683.
192. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime Pa,O<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-1076.
193. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
194. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:980-6.

195. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-639.
196. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192–211.
197. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe b, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 293-306.
198. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared to oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538–544.
199. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:511-4.
200. 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: 529-38.
201. 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; 118:1582-90.
202. J.A. Wedzicha, J-F. Muir. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 777–784
203. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-534.
204. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319 –30.

205. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2018–2027.
206. Flaherty KR, Kazerooni EA, Curtis JL, et al. Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery: prediction by quantitative CT. *Chest* 2001;119:1337–46.
207. Miller J D, Berger R, Malthaner R A, et al. Lung Volume Reduction Surgery vs Medical Treatment: For Patients With Advanced Emphysema. *Chest* 2005; 127: 1166-1177.
208. Miller J D, Malthaner R A, Goldsmith C H, et al. Canadian Lung Volume Reduction Surgery Study. A Randomized Clinical Trial of Lung Volume Reduction Surgery Versus Best Medical Care for Patients With Advanced Emphysema: A Two-Year Study From Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 314-321.
209. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239–45.
210. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996;334: 1095–9.
211. Brenner M, Yusen R, McKenna R Jr, et al. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1996;110: 205–18.
212. Bingisser R, Zollinger A, Hauser M, al. Bilateral volume reduction surgery for diffuse pulmonary emphysema by video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:875–82.
213. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, et al. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000;70:948-53.

214. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059–2073.
215. 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;82:431–43.
216. Meyers BF. Complications of lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:399–402.
217. Martinez FJ, Chang A. Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:167–191.
218. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43–53.
219. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453–460.
220. de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. *Chest* 2006;130:190–199.
221. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysema human lung. *Ann Thorac Surg* 2003;75:393–397.
222. Ingenito EP, Tsai LW. Evolving endoscopic approaches for treatment of emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:181–189.
223. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema. Phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791–798.



## **Riacutizzazioni nella BPCO**



# Riacutizzazioni nella BPCO

---

## RIACUTIZZAZIONI DELLA BPCO

La riacutizzazione della BPCO (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) è definita come un evento caratterizzato da una modificazione acuta dei sintomi abituali del paziente, cioè dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della abituale variabilità giornaliera e che richiede un cambiamento della terapia<sup>1-4</sup>.

Le AECOPD sono la principale causa di consultazione medica e di ricovero ospedaliero nei pazienti affetti da BPCO, determinando anche alterazioni della qualità di vita e aggravamento del danno anatomico-funzionale respiratorio<sup>5-12</sup> e ponendosi direttamente o indirettamente come causa frequente di mortalità<sup>13-17</sup>, che può raggiungere percentuali molto elevate anche a distanza di tempo dalla dimissione nei pazienti ricoverati più gravi e che necessitano di ventilazione meccanica<sup>18</sup>.

Le AECOPD sono correlate con la gravità della BPCO, essendo più frequenti nei pazienti con maggiore compromissione funzionale e possono lasciare temporaneamente il paziente in condizioni di rilevante inabilità fisica anche dopo la dimissione dall'ospedale<sup>19,20</sup>.

Di recente è stato anche dimostrato un raggruppamento temporale delle riacutizzazioni, nel senso che dopo l'episodio acuto i pazienti sono a maggior rischio di recidiva: infatti, circa un terzo di oltre duemila riacutizzazioni non si verificava casualmente, ma era sicuramente interpretabile come recidiva di un precedente episodio acuto<sup>21</sup>.

Per tutti questi motivi è indispensabile cercare di prevenire le riacutizzazioni e trattarle tempestivamente quando si presentano, in modo da minimizzarne gli effetti negativi sull'apparato respiratorio e sullo stato generale del paziente<sup>11</sup>.

È ormai accertato che la grande maggioranza delle riacutizzazioni sono di natura infettiva e frequentemente batterica<sup>22-24</sup>. Infatti le vie aeree di questi pazienti sono intensamente colonizzate da vari agenti potenzialmente patogeni<sup>25,26</sup> che periodicamente, per cause non ancora ben definite<sup>27</sup>, possono determinare episodi di infezione acuta<sup>28,29</sup>.

Non bisogna però dimenticare che in una minoranza di casi le AECOPD possono essere determinate da altre cause, come scompenso cardiaco congestizio, tossici inalati e tromboembolia polmonare<sup>30</sup>. Al riguardo di quest'ultima possibilità una recente revisione sistematica<sup>31</sup> ha evidenziato una prevalenza di embolia pari al 24,7 % nei pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO, in cui i sintomi non erano distinguibili da quelli accusati dai pazienti con riacutizzazione senza embolia.

Le riacutizzazioni costituiscono un rilevante impegno anche dal punto di vista economico<sup>32,33</sup>, specie quando i pazienti hanno una maggiore gravità e si ricoverano frequentemente<sup>34,35</sup>. In questo contesto, si sono ottenuti soddisfacenti risultati con la c.d. "ospedalizzazione domiciliare", modalità secondo cui, dopo una rapida valutazione e una prima assistenza a livello ospedaliero, il paziente viene rinvio a domicilio per proseguire terapia e monitoraggio in regime di

assistenza domiciliare<sup>36-39</sup>. Alcuni studi che si sono occupati di confrontare questo sistema di cura della riacutizzazione con quello classico del ricovero ospedaliero, non hanno rilevato differenze in termini di funzione respiratoria, punteggio dei sintomi, recidiva dei ricoveri, durata della terapia e incidenza di mortalità<sup>39-42</sup>.

Ovviamente la scelta della sede di trattamento della riacutizzazione, oltre che dalle condizioni del paziente, dipende anche dalle sue preferenze e dalla disponibilità di un team composto da operatori sanitari qualificati (infermieri specializzati nella cura della BPCO e delle sue complicanze, fisioterapisti, ecc.) che assicurino un adeguato apporto assistenziale<sup>43</sup>.

### **Prevenzione delle riacutizzazioni**

Si è già trattato in precedenza della utilità della vaccinazione antinfluenzale e, seppure meno evidente, di quella antipneumococcica nel ridurre l'incidenza di riacutizzazioni gravi e diffuse causate da questi agenti patogeni nei pazienti con BPCO. I dati relativi ai mucolitici e agli antiossidanti somministrati per questo scopo, seppure potenzialmente favorevoli, sono ancora troppo scarsi per poterne dare una valutazione definitiva.

È stato dimostrato come i LABA e il tiotropio bromuro somministrati nel lungo termine siano in grado di ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni e di allungare l'intervallo fra due riacutizzazioni successive rispetto al placebo e all'ipratropio bromuro<sup>44-49</sup>.

Anche la somministrazione cronica di ICS può ridurre la frequenza delle riacutizzazioni<sup>47,50-57</sup>, ma l'evidenza non è definitiva, perché tale affermazione è stata di recente sottoposta ad alcune critiche soprattutto metodologiche (58-60). L'associazione dell'ICS con il LABA è apparsa più efficace della somministrazione solo ICS nel ridurre l'incidenza del-

le riacutizzazioni<sup>50,54,55</sup> e l'effetto favorevole della combinazione è più significativo rispetto al placebo nei pazienti con valore di FEV<sub>1</sub> al di sotto del 60% del predetto (50). La combinazione ICS/LABA più LAAC non ha dimostrato un ulteriore effetto favorevole sull'incidenza delle riacutizzazioni rispetto al solo LAAC<sup>61</sup>.

La prosecuzione di terapia con prednisone per os per un breve periodo dopo un ricovero di emergenza per AECOPD si è dimostrata capace di ridurre l'incidenza delle recidive<sup>62</sup>. In pazienti con BPCO grave la riabilitazione respiratoria può avere un effetto favorevole nel diminuire la frequenza delle riacutizzazioni<sup>63-68</sup>.

Nella tabella 9 sono riportati in sintesi i provvedimenti che potrebbero essere utili alla prevenzione delle riacutizzazioni<sup>5</sup>

### **Tabella 9. Provvedimenti potenzialmente utili per la prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO.**

*Tratta da "Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease.2007", modificata*

- Abolizione dell'abitudine al fumo
- Vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica
- Approccio educativo: migliorare lo stile di vita, comprendere le caratteristiche della patologia, condividere le scelte terapeutiche, stimolare l'autocontrollo della malattia
- Terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione
- Impiego dei corticosteroidi per os al fine di allungare l'intervallo tra episodi di riacutizzazioni
- Riabilitazione respiratoria

## Valutazione di gravità della riacutizzazione

In caso di riacutizzazione della BPCO è necessaria una accurata valutazione clinica e -se possibile- funzionale respiratoria del paziente, anche per decidere il tipo di intervento e la sede ove praticarlo<sup>1,2</sup>. Pertanto bisogna tener conto di alcuni elementi clinici come la gravità di base della BPCO, la presenza di comorbidità e la frequenza di precedenti episodi di riacutizzazione. In relazione a questi elementi e ai dati acquisibili con l'esame clinico le riacutizzazioni sono classificabili da un punto di vista operativo in tre livelli di gravità crescente<sup>1</sup>, così come riportato nella tabella 10

In pratica, il **grado I** può essere definito come una riacutizzazione di modesta gravità, che può essere curata a domicilio, mentre il **II grado** in alcuni casi può essere trattato a domicilio, ma frequentemente necessita di ricovero ospedaliero, per ulteriori accertamenti e cure specialistiche, il che è sempre obbligatorio per le riacutizzazioni di maggiore gravità (**grado III**).

Per quanto riguarda le riacutizzazioni di entità lieve nella maggioranza dei casi la misura della saturazione emoglobinica in ossigeno ( $\text{SaO}_2\%$ ) è sufficiente per evidenziare o meno un deficit di ossigenazione, senza la necessità di eseguire un esame emogasometrico arterioso, che invece può divenire necessario in pazienti con maggiore gravità della BPCO che pure presentano una lieve riacutizzazione, specie se già di base sono ipercapnici. Soprattutto in questi pazienti, ma anche in altri con minore gravità della malattia, se insorge il sospetto di altra patologia respiratoria (ad es. polmonite, pneumotorace, tromboembolia polmonare, ecc.), e ancor più quando vi sia una scarsa risposta alla terapia, è necessario far eseguire una radiografia del torace, che sarà comunque sempre fatta al momento dell'arrivo del paziente al reparto di emergenza/accettazione dell'ospedale(69,70). Non vi è evidenza della utilità di una applicazione estesa dell'esame microbiologico dell'escreato nei pazienti con

riacutizzazione lieve/moderata che vengono trattati a domicilio, a meno che i pazienti non abbiano una marcata gravità di base e accusino frequenti riacutizzazioni.

**Tabella 10. Classificazione della gravità della riacutizzazione di BPCO basata su dati clinici e procedure diagnostiche consigliate. *Tratta da (1), modificata***

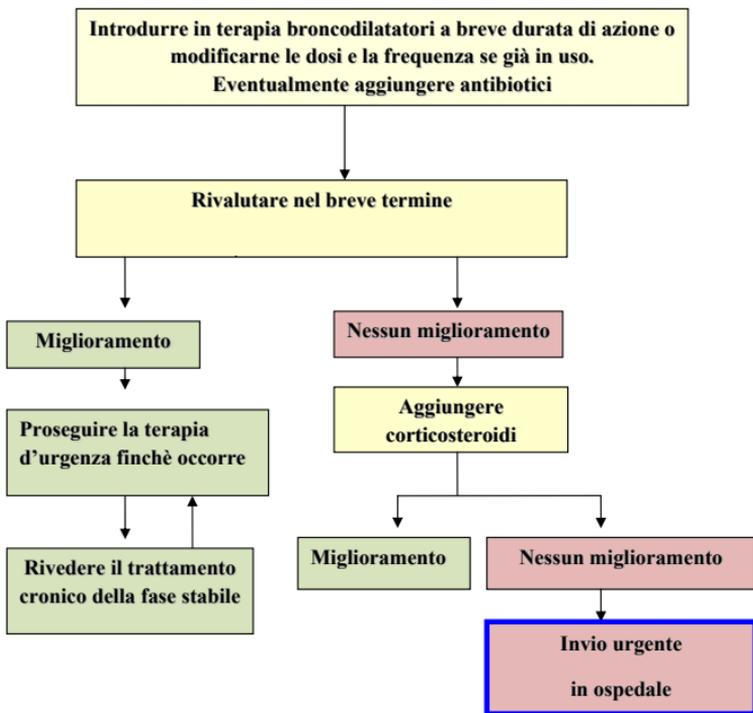
Livello di gravità	I (Lieve)	II (Moderata/Grave)	III (Molto grave)
<b><i>Anamnesi</i></b>			
Comorbidità	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Anamnesi di AECOPD	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Gravità di base della BPCO	Lieve/ moderata	Moderata/ grave	Grave/ molto grave
<b><i>Reperti obiettivi</i></b>			
Emodinamica	Stabile	Stabile	Stabile/Instabile
Utilizzo muscoli respiratori accessori e/o movimenti paradossi gabbia toracica	Non frequente	Frequente	Molto frequente
Insorgenza o peggioramento di cianosi centrale	Non frequente	Possibile	Frequente
Sviluppo di edemi periferici	Non frequente	Possibile	Possibile/Frequente
Alterazione dello stato di vigilanza	Non frequente	Possibile	Possibile/Frequente
<b><i>Procedure diagnostiche consigliate</i></b>			
Misura della SaO <sub>2</sub> %	Sì	Sì	Sì
Emogasanalisi arteriosa	Se possibile	Sì	Sì
Rx torace	Se indicato	Sì	Sì
Esami di laboratorio	Se possibile	Sì	Sì
ECG	Se possibile	Sì	Sì
Esame microbiologico escreato	No	Sì	Sì

## Trattamento a domicilio

La terapia farmacologica della riacutizzazione curabile a domicilio consiste sostanzialmente nella somministrazione degli stessi farmaci utilizzati per la fase stabile della malattia, modificando i dosaggi, la frequenza delle dosi ed eventualmente la via di somministrazione e aggiungendo, se necessario, altri presidi farmacologici come gli antibiotici. Quando la cura della riacutizzazione avviene a domicilio del paziente può essere utile seguire un algoritmo di comportamento quale riportato nella figura 2<sup>71,72</sup>.

**Figura 2. Algoritmo di trattamento delle riacutizzazioni della BPCO a domicilio.**

*Tratta da (81), modificata*



## Broncodilatatori

Uno dei sintomi più frequenti e disturbanti della riacutizzazione di BPCO è l'aggravamento della dispnea, per cui il primo provvedimento da instaurare nella terapia domiciliare è l'aumento del dosaggio e/o della frequenza di somministrazione dei broncodilatatori a breve azione.

Bisogna anche tenere presente che non sono state dimostrate significative differenze riguardo all'efficacia di broncodilatatori rapidi di classe diversa somministrati isolatamente o in combinazione, né tra inalatori pre-dosati (MDI) e nebulizzatori<sup>73-75</sup>. Ad ogni modo, in alcuni casi può risultare utile associare SABA e broncodilatatori anticolinergici a breve durata d'azione<sup>5,73,76</sup>.

## Corticosteroidi

Vi è evidenza circa l'utilità della somministrazione di corticosteroidi per via sistemica durante la riacutizzazione in termini di miglioramento funzionale respiratorio e di allungamento del periodo di tempo libero da recidive<sup>77-84</sup>.

Anche se ogni paziente deve essere trattato sulla base delle sue caratteristiche individuali, la terapia corticosteroidica in generale deve essere dosata a 30-40 mg/die e prolungata per una-due settimane, tenendo anche presenti e controllando le eventuali comorbidità del paziente, come il diabete, l'ipertensione arteriosa ed eventuali cardiopatie<sup>72,79,80</sup>.

Sono stati impiegati anche corticosteroidi per via inalatoria in sostituzione di quelli sistemici nella riacutizzazione di BPCO, ma i dati sono ancora troppo scarsi per un giudizio definitivo sulla loro utilità in questo ambito<sup>78</sup>.

## Antibiotici

Gli antibiotici sono raccomandati nelle riacutizzazioni più gravi e con presenza di aumento del volume e della purulenza dell'espettorato<sup>85-87</sup>. Recenti revisioni sistematiche han-

no confermato l'utilità della antibiotico-terapia nelle riacutizzazioni con aumento della tosse e della purulenza dell'escreato nel ridurre la mortalità nel breve termine, il rischio di fallimento della terapia e la purulenza delle secrezioni bronchiali<sup>88,89</sup>. Inoltre, una recente metanalisi<sup>91</sup> ha dimostrato che un trattamento antibiotico della durata pari o inferiore a 5 giorni ha lo stesso effetto di una antibiotico-terapia di durata superiore a 5 giorni in termini di cura clinica ed eradicazione microbiologica sia nel breve sia nel lungo termine. Per quanto concerne la potenziale responsabilità microbiologica e la conseguente scelta dell'antibiotico da utilizzare nelle riacutizzazioni della BPCO, è stata suggerita<sup>5</sup> una distinzione operativa dei pazienti che presentano i criteri per iniziare una terapia antibiotica in relazione alla presenza o meno di fattori di rischio, come riportato in tabella 11. Ovviamente, la scelta dell'antibiotico da prescrivere una volta che ne sia stata accertata la necessità dipende dalle caratteristiche del paziente, dalla epidemiologia microbica e delle resistenze batteriche locali, quando note, dalla disponibilità e prescrivibilità dei farmaci.

Nonostante un adeguato e tempestivo intervento terapeutico, alcuni pazienti, a causa della gravità della BPCO e/o della riacutizzazione, non rispondono prontamente al trattamento domiciliare e quindi rientrano in uno o più dei criteri che indicano la necessità di ricovero in ospedale (tabella 12).

## Tabella 11. Probabili agenti patogeni e terapia antibiotica suggerita nelle AECOPD in presenza o meno di fattori di rischio.

*Tratta da (5) modificata*

Tipo di riacutizzazione	Sintomi e fattori di rischio	Probabili patogeni	Antibiotici di scelta
<b>SEMPLICE</b>	BPCO senza Fattori di rischio	Haemophilus influenzae	Amoxicillina
		Haemophilus spp Moraxella Catarrhalis	Cefalosporine II e III generaz.
<b>COMPLICATA</b>	Come sopra+ almeno uno tra:  FEV <sub>1</sub> <50%pred  => 4 riacutizz./anno cardiop.ischemica LTOT . Uso di CS+ per os Antibiotici nei 3 mesi precedenti	Streptoc. pneumoniae	Macrolidi a spettro esteso
		Come sopra + Klebsiella spp o altri	Beta-lattamici con con inibitori delle lattamasi
		Gram negativi	Fluoroquinoloni respiratori*
		Probabile resistenza ai beta-lattamici	

\*Antibiotici anti-Pseudomonas in caso di sospetto o di isolamento di Pseudomonas aeruginosa

## Tabella 12. Indicazioni al ricovero ospedaliero del paziente con riacutizzazione di BPCO.

*Tratta da (1,2), modificata*

- Inadeguata o mancata risposta al trattamento instaurato a domicilio
- Presenza di comorbidità a elevato rischio (polmonite, aritmia cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito, insufficienza epatica o renale) o di età molto avanzata del paziente
- Anamnesi di frequenti riacutizzazioni
- Aumento notevole della dispnea e/o insorgenza di nuovi segni (cianosi, edemi periferici, aritmie cardiache)
- Aggravamento della ipossiemia
- Aggravamento della ipercapnia
- Alterazioni dello stato mentale
- Mancanza o inaffidabilità della assistenza familiare
- Incertezza nella diagnosi

Alcuni studi si sono occupati di analizzare quali fattori fossero maggiormente predittivi di mancata efficacia del trattamento nella riacutizzazione di BPCO, evidenziando una elevata probabilità di rischio di insuccesso nei soggetti in ossigenoterapia continuativa domiciliare (LTOT) e in quelli con anamnesi di frequenti AECOPD<sup>91,92</sup> nei quali dovrebbe essere considerata come preferibile l'eventualità di ricovero ospedaliero.

## RACCOMANDAZIONI

IVD

- Per le riacutizzazioni trattabili a domicilio è sufficiente la pulsossimetria ( $\text{SaO}_2\%$ ) e non è raccomandabile l'invio routinario dell'escreato per l'esame microbiologico

IIC

- Se necessario, dovrebbe essere somministrato ossigeno per mantenere la  $\text{SaO}_2$  al di sopra del 90%

- L'assistenza del tipo "Ospedale a domicilio" è sicura ed efficace per curare le riacutizzazioni senza ricoverare il paziente, purchè vi siano un team assistenziale e un'organizzazione adeguati

IA

- Per trattare la riacutizzazione possono essere impiegati sia i nebulizzatori sia gli inalatori pressurizzati pre-dosati (MDI)

IA

- In assenza di particolari controindicazioni dovrebbero essere usati i corticosteroidi per via sistemica assieme ai broncodilatatori e agli altri farmaci nella terapia della riacutizzazione per cicli non superiori ai 14 gg

IA

- Gli antibiotici dovrebbero essere usati per trattare riacutizzazioni in cui vi sia aumento della purulenza dell'espettorato e/o febbre, leucocitosi

IA

- La diagnosi e il trattamento precoce possono evitare il ricovero

IIC

- Il trattamento multidisciplinare facilita la gestione domiciliare

IIB

- Le riacutizzazioni con segni clinici di infezione (aumento del volume e cambiamento di colore dell'escreato e/o febbre, leucocitosi) beneficiano di terapia antibiotica

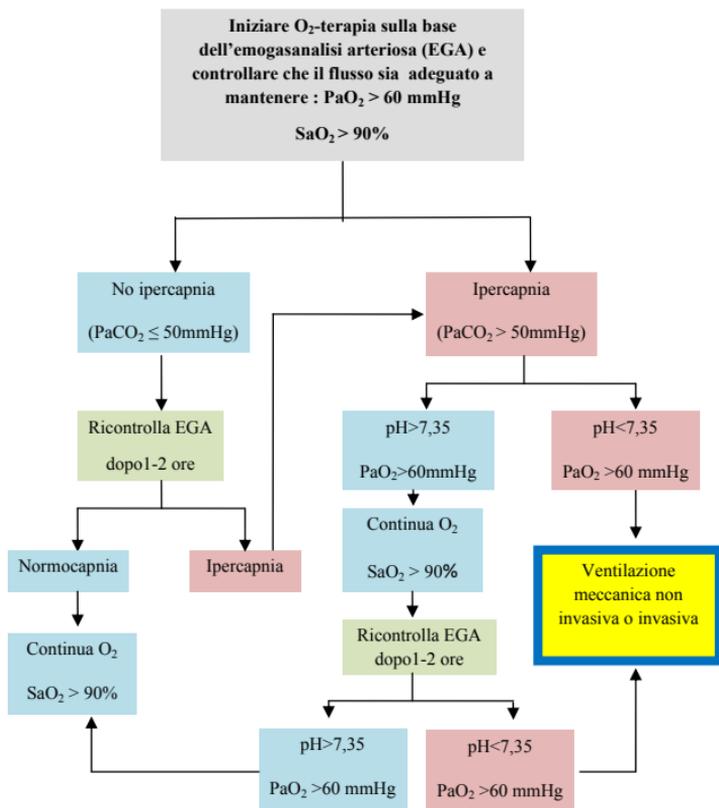
IIB

## Trattamento in ospedale

Una volta giunto al DEA il paziente con riacutizzazione di BPCO deve essere valutato clinicamente e con l'esecuzione di determinati esami, volti anche a decidere se il paziente può semplicemente essere trattato al DEA oppure ha bisogno di ricovero in reparto ospedaliero e, in tal caso, deve essere scelta l'unità operativa (ricovero ordinario oppure terapia semi- o intensiva). Per questi scopi viene valutata la gravità dei sintomi e sono eseguiti: emogasanalisi arteriosa (EGA) per il controllo dei valori di ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ) e di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ) nel sangue arterioso, radiografia biproiettiva del torace per escludere alterazioni a carico del parenchima polmonare (polmonite) o di altro tipo (pneumotorace, tromboembolia polmonare), esami ematochimici, fra cui anche analisi del livello sierico di BNP (peptide natriuretico atriale) e, se indicato, anche del D-dimero come ausilio alla conferma o esclusione di scompenso cardiaco e tromboembolia polmonare. Ulteriori esami saranno eseguiti al momento o programmati per perfezionare la diagnosi. Per quanto riguarda la correzione della ipossiemia e della eventuale ipercapnia (figura 3) il paziente viene subito sottoposto a trattamento con ossigenoterapia possibilmente a flussi non elevati e controllati (allo scopo di elevare la  $\text{SaO}_2$  al di sopra del 90% senza provocare o aggravare l'innalzamento della  $\text{PaCO}_2$ ). Il valore emogasometrico deve essere ricontrollato nel breve termine, non più tardi di 30 minuti, per verificare l'effetto positivo della somministrazione di ossigeno ed eventualmente regolarla per ottenere una saturazione di ossigeno superiore al 90% e, inoltre, per controllare l'andamento della  $\text{PaCO}_2$ , il cui aumento rapido e marcato può richiedere il trattamento con ventilazione meccanica non invasiva (NIV) o invasiva con intubazione tracheale.

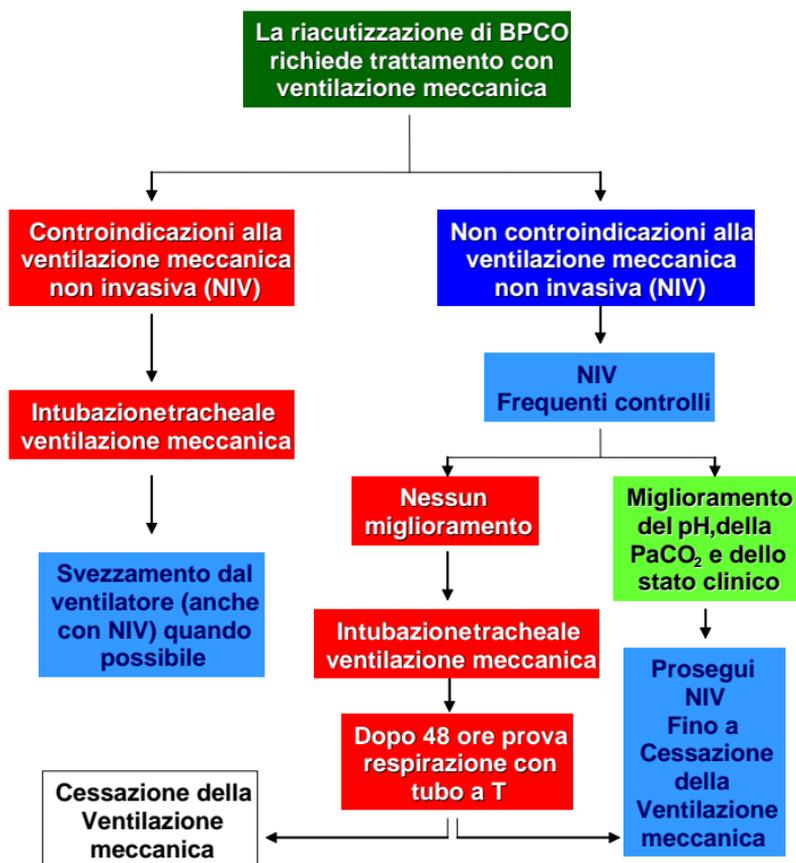
### Figura 3. Algoritmo per la correzione della ipossiemia e della eventuale ipercapnia nei pazienti ricoverati in ospedale per riacutizzazione di BPCO.

Tratta da (1), modificata



## Figura 4. Algoritmo per il trattamento con ventilazione meccanica dei pazienti ricoverati in ospedale per riacutizzazione della BPCO.

Tratta da (1), modificata



La ventilazione meccanica dovrebbe essere presa in considerazione quando, in corso di terapia farmacologica ottimale, inclusa l'ossigenoterapia, vi sia una condizione di acidosi, cioè un pH ematico inferiore a 7,5 unità, con ipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  compresa fra 45 e 60 mmHg) e frequenza respiratoria aumentata (superiore a 24 atti/minuto)<sup>1</sup>.

La ventilazione meccanica invasiva prevede l'intubazione oro-tracheale e, se si prolunga, la incannulazione tracheale attraverso tracheostoma, mentre la non invasiva consiste

I nella erogazione di una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP). Ovviamente i controlli emogasometrici devono essere frequenti durante la ventilazione per verificarne gli effetti sui gas respiratori e sul pH, secondo l'algoritmo riportato nella figura 4. Una revisione sistematica<sup>93</sup> ha confermato la validità della ventilazione meccanica non invasiva come procedura di prima istanza nei pazienti con AECOPD, che necessitano di ventilazione meccanica, evidenziandone la capacità di ridurre la mortalità e la necessità di intubazione tracheale, di migliorare rapidamente il pH e i parametri emogasometrici e la frequenza respiratoria.

Vi sono comunque pazienti che presentano controindicazioni alla NIV (tabella 13), che quindi debbono in prima istanza essere trattati con modalità invasiva quando sia necessario intervenire con la ventilazione meccanica.

### **Tabella 13. Controindicazioni alla ventilazione non invasiva (NIV).**

*Tratta da (1), modificata*

- Arresto respiratorio
- Instabilità cardiovascolare (ipotensione, aritmie, infarto)
- Alterazioni dello stato mentale, sonnolenza
- Incapacità di collaborare
- Presenza di secrezioni bronchiali abbondanti e dense con elevato rischio di aspirazione
- Recente intervento chirurgico facciale o gastro-esofageo
- Trauma cranio-facciale
- Alterazione naso-faringea stabile
- Ustioni
- Obesità estrema

Il trattamento farmacologico in aggiunta alla ossigenoterapia prevede l'uso dei broncodilatatori rapidi di tipo beta-adrenergico, aumentandone la dose e la frequenza di somministrazione, con aggiunta di broncodilatatori rapidi anticolinergici quando necessario per aumentare l'azione broncodilatatrice con meccanismi farmacologici diversi<sup>1,43</sup>.

Le metilxantine sono ancora raccomandate anche in alcune linee guida internazionali come farmaco da utilizzare nelle riacutizzazioni gravi della BPCO, ma una revisione sistematica<sup>94</sup> ha concluso che l'impiego di tali farmaci non determina miglioramento significativo della pervietà bronchiale né della sintomatologia, causando invece una maggiore presenza di effetti collaterali, come nausea, vomito, tremori, palpitazioni e aritmie cardiache. Tali farmaci debbono perciò essere considerati come aggiunta terapeutica in caso di non completa efficacia dei broncodilatatori nebulizzati<sup>43</sup>.

I corticosteroidi, in genere per via parenterale, debbono far parte del trattamento farmacologico ospedaliero delle AE-COPD, avendo dimostrato di favorire il miglioramento funzionale respiratorio e dello stato fisico e di abbreviare il tempo di ricovero e di ritorno alle condizioni cliniche stabili<sup>78,79,83,95</sup>.

Per quanto concerne gli stimolanti del respiro, non vi è sufficiente evidenza che questi farmaci siano superiori alla ventilazione non invasiva nel trattamento dei pazienti con insufficienza ventilatoria durante riacutizzazione di BPCO<sup>96</sup>.

Gli antibiotici debbono essere somministrati secondo i criteri già enunciati nel trattamento delle riacutizzazioni a domicilio, e la loro scelta deve in prima istanza tenere conto delle caratteristiche anamnestiche e delle condizioni attuali del paziente, della sua età<sup>97</sup> e della gravità clinico-funzionale di base della BPCO<sup>98,99</sup>, nonché dei dati della epidemio-

logia microbica e delle resistenze locali. La terapia potrà poi essere mirata sulla scorta dell'isolamento colturale di specifici agenti patogeni. La somministrazione di antibiotici è perentoria nei pazienti che sono sottoposti a ventilazione meccanica<sup>100</sup>, tenendo presente che spesso in questi pazienti si isolano batteri Gram negativi e altri patogeni difficili<sup>101,102</sup>.

Quando si riscontrino le condizioni riportate nella tabella 14 il paziente deve essere trasportato in Unità di Terapia Intensiva (UTI) o Unità di Terapia Intensiva Respiratoria (UTIR).

**Tabella 14. Indicazioni al trasferimento del paziente con riacutizzazione di BPCO in Unità di Terapia Intensiva. Tratta da (1,2) modificata**

- Mancata risposta alla terapia iniziale e segni di rapido aggravamento
- Alterazioni dello stato mentale
- Alterazioni emogasometriche gravi o ingravescenti:  $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$  e/o  $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  e/o  $\text{pH} < 7,35$
- Acidosi grave ( $\text{pH} < 7,25$ ) nonostante  $\text{O}_2$ -terapia e NIV
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Instabilità emodinamica

La NIV è il trattamento di scelta in prima istanza per la ventilazione del paziente affetto da riacutizzazione di BPCO con insufficienza respiratoria globale, ma alcuni pazienti non rispondono alla NIV oppure hanno una insufficienza multiorganica e quindi nella maggioranza dei casi hanno necessità di ventilazione meccanica invasiva perché presentano almeno una delle condizioni riportate nella tabella 15.

## Tabella 15. Indicazioni alla ventilazione meccanica invasiva *Tratta da (2) modificata*

- Inefficacia o intolleranza della NIV
- Frequenza respiratoria molto elevata ( $> 35$  atti/min)
- Utilizzo dei muscoli accessori della respirazione, movimenti paradossi e/o segni di fatica muscolare respiratoria grave
- Ipossiemia estrema (pericolo per la vita)
- Marcata acidosi ( $\text{pH} < 7,5$ ) con ipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg)
- Arresto respiratorio
- Alterazioni dello stato mentale (sonnolenza)
- Coma respiratorio
- Complicanze cardiovascolari (ipotensione, shock)
- Presenza di altre complicanze respiratorie o sistemiche gravi

Gli effetti della ventilazione invasiva nei pazienti con AE-COPD sono stati valutati in alcuni studi<sup>17,103-105</sup>, con rilievo di una durata media della ventilazione pari a nove giorni, una durata della degenza in UTI di circa uno-due giorni e complessiva in ospedale intorno ai 20 gg e una mortalità in UTI del 20% circa, maggiore in coloro in cui la ventilazione invasiva in UTI era stata più prolungata o l'estubazione più difficoltosa.

Infatti lo svezzamento dal ventilatore in questi pazienti può risultare difficile, specie se la ventilazione si è prolungata per molto tempo, a causa di una perdurante inefficienza dei muscoli respiratori<sup>106</sup>. Non vi è comunque evidenza di superiorità di una metodica di svezzamento rispetto alle altre, e seppure la NIV si sia dimostrata utile allo scopo, non tutte le esperienze concordano<sup>107-111</sup>.

Una volta giudicata superata la riacutizzazione secondo i criteri riportati nella tabella 16, il paziente può essere dimesso dall'ospedale per proseguire la terapia a domicilio.

### **Tabella 16. Criteri per la dimissione dall'ospedale del paziente ricoverato per riacutizzazione di BPCO.**

*Tratta da (1,2), modificata*

- I sintomi sono tornati alla intensità abituale nella fase di stabilità
- Il paziente mangia e dorme senza particolari difficoltà
- È stabile dal punto di vista emodinamico
- Il livello dei gas ematici è tornato ai valori abituali del paziente
- La necessità di broncodilatatori rapidi è divenuta meno frequente (non più di 3 volte al giorno)
- Il paziente è in grado di camminare
- La terapia parenterale è stata sospesa da almeno 24 ore
- È stato redatto un piano terapeutico scritto da consegnare al medico curante (farmaci, dosi, modalità e orari di assunzione della terapia, modalità di esecuzione della ossigenoterapia) e il paziente o chi si prende cura di lui lo ha compreso
- I pazienti ed i loro familiari/amici dovrebbero essere coinvolti attivamente in un partenariato terapeutico con una equipe multidisciplinare
- Sono stati stabiliti controlli periodici clinici, funzionali respiratori e di aderenza e adeguata esecuzione della terapia (specie quando il paziente sia in ossigenoterapia continuativa)

IIB

## RACCOMANDAZIONI

- All'arrivo del paziente in ospedale bisogna eseguire una emogasanalisi arteriosa, che deve essere ripetuta regolarmente, e una radiografia del torace A
- L'ossigenoterapia deve essere regolata per mantenere la  $SaO_2 > 90\%$  A
- In assenza di particolari controindicazioni, i CS per via sistemica debbono essere usati assieme ad altre terapie nei pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO, possibilmente per una durata non superiore alle due settimane A
- La teofillina e.v. dovrebbe essere usata in aggiunta al trattamento delle riacutizzazioni solo in caso di risposta non adeguata ai broncodilatatori per inalazione C
- Gli antibiotici sono utili in caso di espettorato purulento e debbono essere sempre somministrati nei pazienti in ventilazione meccanica A
- Nei pazienti con  $pH < 7,5$  dovrebbe essere presa in considerazione la ventilazione meccanica B
- Gli stimolanti del respiro dovrebbero esser usati solo se la ventilazione meccanica non invasiva è controindicata o non disponibile D
- Durante la riacutizzazione, la NIV deve essere considerata il trattamento di scelta per l'insufficienza respiratoria ipercapnica persistente nonostante la terapia ottimale A
- La NIV dovrebbe essere presa in considerazione per quei pazienti in cui è difficile lo svezzamento dalla ventilazione invasiva A

## BIBLIOGRAFIA

1. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Aggiornamento Italiano 2008: [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it).
3. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(Suppl.2):398S-401S.
4. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;41 (suppl.):46s-53s.
5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease. 2007 Update. *Can Respir J* 2007;14 (suppl.B): 5B-32B.
6. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
7. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 100 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
8. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
9. Niewoehner DE. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006;119(suppl.1):38-45.
10. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: Results

from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-364.

11. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-1303.
12. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111:89-94. 322.
13. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-241.
14. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98(3):272-7.
15. Burk RH, George RB. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Immediate and long-term prognosis. *Arch Intern Med* 1973;132:865-868.
16. Portier F, Defouilloy C, Muir JF. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency. *Chest* 1992;101:204-210.
17. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and one-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-1857.
18. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.

19. Cao Z, Ong KC, Eng P, et al. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006;11:188-195.
20. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:67-71.
21. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:369-374.
22. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
23. Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118:1557-1565.
24. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58:680-685.
25. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-331.
26. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262-267.
27. Miravittles M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis.* 2007;1:61-76.
28. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-471.

29. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-453.
30. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-396.
31. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135: 786-793.
32. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 (suppl.C):S43-S50.
33. Detournay B, Pribil C, Fournier M and the SCOPE Group. The SCOPE study. health care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health* 2004;7:168-174.
34. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118: 1278-1285.
35. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2005;7:119-134.
36. Gravit JH, Al Rawas OA, Cotton MM, et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-1855.
37. Killen J, Ellis H. Assisted discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: safe and effective. *Thorax* 2000;55:885.

38. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-906.
39. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:907-912.
40. Davies L, Wilkinson M, Bonner S. et al. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *Brit Med J* 2000;321:1265-1268.
41. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57:167-169.
42. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:58-67.
43. NICE Guideline N.12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 2004;59(Suppl.1): 1-232.
44. Niewoehner DE, Rice K, Cote C et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-326.
45. Dusser D, Bravo ML, Iacono P on behalf the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006 27: 547-555.
46. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-1069.

47. 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;361:449-456.
48. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
49. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-862.
50. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
51. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000;320:1297-1303.
52. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S, Deitz CD, Quinlan KJ et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-1909.
53. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COPE Study *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-1363.
54. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-919.

55. Szafranski 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;21:74-81.
56. 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;60:480-487.
57. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM., Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
58. Suissa S. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Misconstrued immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:464.
59. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-846.
60. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;23:692-697.
61. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al, for the Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
62. Aaron S, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-2625.

63. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results of one year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-368.
64. Güell R, Casan P, Belda J, et al. Long-term Effects of Outpatient Rehabilitation of COPD. *Chest* 2000; 117:976-983.
65. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short-and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Am J Med* 2000;109:207-212.
66. California pulmonary Rehabilitation Collaborative Group. Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, quality of life, and healthcare costs in California. *J Cardiopulm Rehabil* 2004;24:52-62.
67. Hui KP, Hewitt AB. A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest* 2003;124:94-97.
68. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for COPD. *Lung* 2004;182:187-196.
69. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiograph in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22:680-684.
70. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G, et al. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1854-1858.
71. Rodriguez-Roisin R, Lloyd-Owen S, Wedzicha JA, et al. Exacerbations of COPD. *Timely Topics in Medicine, Prous Science*, 2003. Available at [www.ttmed.com/respiratory](http://www.ttmed.com/respiratory).

72. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006;61:535-44.
73. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
74. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, et al. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-7.
75. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald M. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction.A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-1744
76. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sul fate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98:835-839.
77. Albert RK, Martin TR, Lewis SW Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
78. NiewhoehnerDE, 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: 1941-1947.
79. Davies L, Angus RM, Calverley PM Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 456-460.
80. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
81. Aaron S, Vandenneeur K, Hebert P, et al Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-2625.

82. Maltais 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;165:698-703.
83. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;issue 4.
84. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-766.
85. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
86. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-960.
87. 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;117:1638-1645.
88. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; issue 2.
89. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:1-11.
90. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63:415-422.
91. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-671.

92. Miravittles M, Llor C, Naberan K, et al. for the EFEMAP Group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:955-965.
93. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;issue 1.
94. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; issue 2.
95. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of COPD: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-2536.
96. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;issue 3.
97. Sanguinetti C.M., De Benedetto F, Miragliotta G. DEDALO Study Group. Bacterial agents of low respiratory tract infections (LRTIs), beta-lactamase production and resistance to antibiotics in elderly people. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:467-471.
98. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-1548.
99. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. 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;116:40-46.
100. Noura S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exa-

- cerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;358: 2020-2025.
101. 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: 1498-1505.
  102. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-1008.
  103. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355.
  104. Rieves RD, Bass D, Carter RR, et al. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of the tracheal intubation. *Chest* 1993;104:854-860.
  105. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1840-1849.
  106. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1115-23.
  107. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
  108. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
  109. Hilbert G, Gruson D, Portel L, et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.

110. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
111. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452-60.

## Comorbidità



# Comorbidità

---

## **Manifestazioni sistemiche e comorbidità della BPCO**

Si definisce comorbidità l'esistenza di ogni entità patologica distinta addizionale durante il decorso clinico di una patologia oggetto di studio<sup>1</sup>. La presenza di comorbidità ha un valore prognostico rispetto alla sopravvivenza, ma anche rispetto allo stato funzionale. Come nelle altre patologie croniche, la prevalenza di comorbidità in soggetti anziani con BPCO è estremamente elevata, la gravità delle comorbidità ed il loro impatto sullo stato di salute varia fra paziente e paziente e nello stesso soggetto nel tempo, potendo in tal modo influenzarne il quadro clinico e soprattutto gli esiti. Il fumo di sigaretta, il più importante e meglio riconosciuto fattore di rischio per la BPCO, rappresenta anche uno dei maggiori fattori di rischio per altre patologie croniche e neoplasie<sup>2</sup>. Le comorbidità per i pazienti con BPCO possono includere altre malattie correlate al fumo, come la cardiopatia ischemica e il cancro del polmone; possono essere patologie coesistenti con o senza una correlazione fisiopatologica con la BPCO stessa, come per esempio quelle condizioni che insorgono come complicanza di una malattia specifica preesistente come l'ipertensione polmonare e la conseguente insufficienza cardiaca o quelle condizioni croniche coesistenti non correlate dal punto di vista patogenetico ma correlate all'età, come tumori intestinali o della prostata, depressione, diabete mellito, morbo di Parkinson, demenza e artrite (Tabella 1). Inoltre vanno ricordate le malat-

tie acute che possono avere un impatto più grave in pazienti con una determinata malattia cronica sottostante come per esempio le infezioni del tratto respiratorio che hanno un impatto più grave e quindi richiedono un trattamento diverso nei pazienti affetti da BPCO. Gli effetti extra polmonari della BPCO portano a condizioni di comorbidità che aggravano lo stato di salute del paziente e rendono più complesso il trattamento della malattia. In generale, la malnutrizione, il calo ponderale, l'osteoporosi, le alterazioni muscolo scheletriche le alterazioni ematologiche i disturbi della vista sono gli effetti sistemici della BPCO o del suo trattamento. Infatti premesso che la BPCO è caratterizzata da una anomala, eccessiva risposta infiammatoria del polmone all'inalazione di sostanze irritanti e tossiche, in particolare fumo di sigaretta, recentemente è stata molto enfatizzata, specialmente nei pazienti con BPCO più avanzata, la presenza di un'infiammazione sistemica accanto a quella polmonare<sup>2-5</sup>. A dimostrazione di quanto detti livelli ematici di alcuni indici di infiammazione sistemica – proteina C reattiva, fibrinogeno, leucociti circolanti e fattore di necrosi tumorale (TNF $\alpha$ )- risultano aumentati in pazienti con BPCO stabile rispetto a soggetti di controllo, come dimostrato in una revisione sistematica e meta-analisi di 14 studi<sup>6</sup>. Lo stato infiammatorio sistemico potrebbe essere l'elemento di collegamento fra BPCO e condizioni morbose ad essa associate, quali malattie cardio-vascolari, carcinomi, cachessia<sup>4,5,7</sup>. Qualunque sia il tipo di relazione con la malattia respiratoria cronica, tali patologie sono in grado di influire sulla sua storia naturale, sullo stato di salute e sulla qualità della vita. La malattia quindi deve essere trattata con particolare attenzione anche alle comorbidità ed al loro impatto sulla qualità di vita del paziente. Il recente studio TORCH<sup>8</sup> ha dimostrato che su 6000 soggetti affetti da BPCO e seguiti per 3 anni, il 35% delle morti era dovuto a cause polmonari, il 27% a malattie cardiovascolari, il 21% a tumori ed il 7% a causa sconosciuta. È divenuto sempre più evidente che una riduzione della funzione respiratoria si correla ad un incre-

mento del rischio di morte per infarto del miocardio<sup>7,9</sup>, con una correlazione molto stretta tra riduzione del FEV<sub>1</sub> e mortalità cardiovascolare<sup>8</sup>. La correlazione più interessante riscontrata tra le due condizioni è la presenza di uno stato infiammatorio persistente, che sarebbe implicata nella patogenesi delle due condizioni<sup>10</sup>, il cui trattamento gioverebbe in termini di morbilità e mortalità. È stato dimostrato come la somministrazione di statine e ACE-inibitori riduce i tassi di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con BPCO<sup>11</sup>, effetti probabilmente riconducibile alla loro azione antiinfiammatoria<sup>12</sup>. Il trattamento con beta-bloccanti, che ha dimostrato migliorare la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, ha dimostrato avere effetti positivi nei pazienti con BPCO e malattia cardiovascolare con riduzione di mortalità<sup>13</sup>. Sebbene tradizionalmente questa classe di farmaci sia stata considerata potenzialmente pericolosa per pazienti con BPCO dati desumibili da una meta-analisi suggeriscono che l'utilizzo di beta-bloccanti cardioselettivi nei pazienti con BPCO non ha dimostrato effetti collaterali significativi sulla funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>), sui sintomi respiratori, sulla risposta ai beta<sub>2</sub> agonisti<sup>14</sup>. Per quanto riguarda la mortalità, le principali cause per la BPCO moderata e lieve sono il tumore del polmone. I pazienti affetti da BPCO hanno un incremento del rischio di rischio 3-4 superiore alla popolazione generale di essere colpiti da una neoplasia polmonare<sup>15</sup>. Un altro grande capitolo è rappresentato dalle malattie cardiovascolari, mentre negli stadi più avanzati di malattia le alterazioni respiratorie (quali l'insufficienza respiratoria)<sup>16,17</sup>diventano le cause predominanti mentre le malattie cardiovascolari rappresentano il 20% di tutte le morti<sup>18</sup>. Se consideriamo l'ospedalizzazione le malattie cardiovascolari rappresentano il 42% delle cause di prima ospedalizzazione e il 44% di seconda ospedalizzazione nei pazienti con BPCO lieve: le cause respiratorie rappresentano solo il 14% dei casi di ospedalizzazione<sup>19</sup>. Uno degli effetti sistemici riscontrabili in un paziente affetto da BPCO universalmente riconosciuto è la

progressiva riduzione della forza della muscolatura scheletrica con progressiva perdita di capacità di tolleranza all'esercizio fisico. Nella BPCO avanzata la debolezza muscolare ha dimostrato avere una profonda influenza sulla morbilità della malattia e persino sulla mortalità<sup>10</sup>. Nella BPCO avanzata, quando il paziente diventa immobile e dispnoico si manifestano alterazioni metaboliche e strutturali del tessuto muscolo scheletrico risultanti dall'effetto combinato dell'immobilizzazione, della malnutrizione, dell'ipossia e dell'infiammazione sistemica. La prevalenza di tali alterazioni si aggira intorno al 30% ed aumenta con il progredire della severità malattia<sup>20</sup>. La perdita di massa muscolare è un predittore di mortalità indipendente dalla funzionalità polmonare. I meccanismi che intercorrono tra la BPCO e le comorbidità non sono totalmente chiari, a volte abbiamo fattori di rischio in comune come ad es. il fumo di sigaretta.

La debolezza muscolare sperimentata dal paziente può inoltre essere peggiorata da una condizione di malnutrizione che spesso è stata riscontrata nel paziente. La perdita progressiva di peso o un Body Mass Index (BMI) < 20 sono importanti fattori prognostici di ridotta sopravvivenza<sup>21</sup>. Tuttavia la revisione sistematica della letteratura ha dimostrato un impatto scarso della supplementazione nutrizionale sulle misure antropometriche, sulla funzione respiratoria, sulla tolleranza all'esercizio fisico in pazienti con BPCO stabile<sup>21</sup>. Molti studi hanno dimostrato una prevalenza molto alta di alterazione della densità ossea ed osteoporosi nei pazienti con BPCO, persino negli stadi più lievi della malattia. In particolare il rischio sembrerebbe più elevato nei maschi che nelle femmine, con un'incidenza di fratture equiparabile nei due sessi<sup>10</sup>. È probabile che l'osteoporosi nei pazienti con BPCO sia la conseguenza di vari fattori alcuni dei quali dipendenti dalla malattia stessa altri dipendenti dal trattamento specifico della malattia. Il rischio di osteoporosi è noto e dimostrato nei pazienti che assumano cronicamente steroidi per via sistemica. I pazienti trattati con steroidi in-

latori mostrano, invece, misurazioni del tono calcico osseo variabili nei diversi studi<sup>22</sup>. Lo studio EUROSCOP non ha dimostrato modificazioni significative in termini di incidenza di osteoporosi e fratture nei soggetti trattati con steroidi inalatori rispetto a quelli trattati con placebo<sup>22</sup>. Molti studi dimostrano un incremento del rischio di diabete nei pazienti con BPCO<sup>23</sup>. Sebbene la correlazione tra le due condizioni e la sindrome metabolica che spesso coesiste non siano state comprese a fondo è stato dimostrato che il diabete rappresenta un rischio significativo di riospedalizzazione<sup>24</sup>. I pazienti affetti da BPCO sperimentano spesso l'isolamento sociale e pertanto sono più esposti a sviluppare disturbi del tono dell'umore quali la depressione o disturbi d'ansia e attacchi di panico. Quali siano le cause della interrelazione tra le condizioni una depressione non diagnosticata e trattata influenza i tassi di ospedalizzazione e di durata del ricovero ospedaliero<sup>21</sup>. Molti studi confermano come la riabilitazione respiratoria riduca i sintomi di depressione e ansia. Una terapia cognitivo comportamentale aumenta la tolleranza all'esercizio, la qualità della vita e migliora il tono dell'umore<sup>21</sup>. Nella valutazione di un paziente con BPCO i medici dovrebbero tener conto di una eventuale condizione depressiva, in particolare in pazienti ipossiemici, che lamentano dispnea intensa, o che siano stati ricoverati in ospedale per una riacutizzazione<sup>22</sup>. I pazienti nei quali venga riconosciuta una condizione depressiva dovrebbero essere trattati con terapia convenzionale<sup>22</sup>.

### **Implicazioni cliniche della gestione delle comorbidità**

Dal momento che le comorbidità amplificano la gravità della malattia è importante che nel paziente con BPCO gli interventi terapeutici vengano considerati nell'ottica di un trattamento "sistemico" della malattia, con un percorso che eventualmente si avvalga di consulenze specialistiche. In tutti i pazienti affetti da BPCO, pertanto, dovrebbe essere condotta una valutazione clinico-anamnestica approfondita per stabilire la presenza di patologie concomitanti, in parti-

colare di quelle fumo correlate<sup>2,21</sup>. Le LG NICE raccomandano di chiedere al paziente se abbia mai sperimentato uno o più dei seguenti sintomi: perdita di peso, ridotta tolleranza all'esercizio, astenia, risvegli notturni, dolore toracico, emottisi.

D

**Tabella 1. Patologie più frequentemente presenti nella BPCO**

Patologie cardiovascolari	Ischemia coronarica Insufficienza cardiaca Aritmie Ipertensione polmonare
Neoplasie	Neoplasia polmonare
Disfunzioni metaboliche	Disfunzioni della muscolatura scheletrica Osteoporosi e fratture Cachessia e malnutrizione Diabete
Patologie dell'apparato visivo	Glaucoma e cataratta
Patologie psichiatriche	Depressione Ansia e crisi di panico

## RACCOMANDAZIONI

- Le comorbidità sono comuni nella BPCO e dovrebbero essere attivamente identificate. Le comorbidità spesso complicano la gestione della BPCO e viceversa. (LG GOLD)
- A tutti i pazienti con BPCO deve essere richiesto se abbiano mai sperimentato i seguenti sintomi: perdita di peso, intolleranza allo sforzo, risveglio notturno, astenia, emottisi, dolore toracico (LG NICE )
- In tutti i pazienti con BPCO deve essere calcolato il Body mass Index (BMI)
- Tutti i pazienti debbono essere incoraggiati a mantenere un adeguato livello di esercizio fisico (LG Canadian)
- I pazienti trattati con steroidi per via sistemica a lungo termine devono essere ricevere un trattamento profilattico per osteoporosi specialmente in presenza di altri fattori di rischio (LG NICE)
- Tutti i pazienti affetti da BPCO devono essere valutati per la presenza di depressione o ansia (LG NICE)
- I pazienti con BPCO affetti da depressione dovrebbero essere trattati con terapia convenzionale (LG NICE)
- Una recente revisione sistematica cochrane non controindica l'utilizzo di beta-bloccanti cardioselettivi nella BPCO

D

III A

D

D

A

## BIBLIOGRAFIA

1. Denis E O'donnel, Shawn Aaron et al. Canadian thoracic society recommendations for management of copd - 2007 update. Can respi j vol 14 suppl b september 2007
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2006. <http://www.goldcopd.org>
3. Celli BR, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932-46.
4. Agusti AG, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347-60.
5. Balzano G. BPCO e peso corporeo. Pneumorama 2006; 42: 6-8.
6. Gan WQ, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax 2004; 59: 574-80.
7. Sin DD, Man Sf. Why are patients with copd at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in copd. circulation 2003, 107:1514-19.
8. Calverley pm, Anderson ja, Celli b, et al. salmeterol and fluticasone propionate and survival in copd disease. N Engl j med 2007; 356:775-89.
9. Soriano JB, visick GT et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005; 128: 2099-107.
10. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009, 33: 1165-1185.
11. Mancini GB, Etminam M, Zhang B, Levesque LE Fitzgerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhi-

- bitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-2560)
12. Luppi F, Franco F, Beghè B, Fabbri L. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008.Vol 5 pp 848-856
  13. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, Simsek C, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 1;178(7):695-700
  14. Salpeter SR. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009)
  15. Wasswa-Kintu S. RElationship between reduced forced expiratory volume in one second and risk of lung cancer: a systematic review and meta analysis. *Thorax* 2005; 60:570-575)
  16. Zielinski J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43-7.
  17. Anthonisen NR, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
  18. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in copd: role of comorbidities. *Eur Respir j* 2006; 28: 1245-57
  19. Anthonisen NR, connet JE, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am j respir crit care med* 2002; 166:333-9.
  20. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in copd. *Eur respir j* 2003; 22(suppl 46): 52S-63S

21. Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2004
23. Mannino DM. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32:962-969).
24. Adams G. Systematic Review of the Chronic Care Model in COPD Prevention and management. *Arch. Intern Med.* 2007;167:551-561)

**Riabilitazione**



# Riabilitazione

---

## Definizione

Secondo lo Statement ERS/ATS, la riabilitazione respiratoria RR ( che da questo momento in poi chiameremo pneumologia riabilitativa PR) può essere definita come "un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza, rivolto a pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, che sono sintomatici e spesso limitati nelle attività della vita quotidiana. Integrata nel trattamento individuale del paziente, la PR ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre il consumo di risorse sanitarie attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della malattia."<sup>1</sup>.

La riabilitazione respiratoria rappresenta pertanto una strategia globale di trattamento che non esaurisce il suo compito nella semplice riduzione dei sintomi, ma che estende i suoi benefici alla sfera psicologica, sociale ed affettiva, e questo in tutte le fasi della malattia, da quelle iniziali a quelle terminali.

## Razionale

Vi è ormai evidenza scientifica che i programmi di riabilitazione respiratoria migliorano la dispnea, la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita nei soggetti affetti da BPCO.

Infatti questi programmi sono considerati ormai parte integrante del trattamento complessivo di tale patologia. Questa evidenza deriva da studi prospettici, randomizzati e controllati, da stati dell'arte e da meta-analisi<sup>2-7</sup>. Minori evidenze sono disponibili per altri outcomes, quali laprevenzione delle complicanze e delle riacutizzazioni, il rallentamento della progressione della malattia e il miglioramento della sopravvivenza. La P.R. sembra in grado di ridurre l'utilizzo di risorse sanitarie, probabilmente riducendo la durata delle ospedalizzazioni più che prevenendole e riducendo gli accessi al servizio sanitario non programmati<sup>8-11</sup>. La P.R. non ha effetti significativi sul declino funzionale del FEV<sub>1</sub> e probabilmente non arresta il declino della limitazione al flusso aereo nella BPCO. Pochi dati provenienti da studi prospettici non supportano la conclusione che la P.R. abbia effetti positivi sulla sopravvivenza a lungo termine<sup>12-16</sup>.

Specificamente gli obiettivi sono pertanto ridurre i sintomi, insegnare ai pazienti a trattare con successo il loro processo patologico, mantenere uno stile di vita attivo ed indipendente, massimizzare le capacità funzionali, ridurre il consumo di risorse sanitarie e, se possibile migliorare la sopravvivenza.

In campo pneumologico la riabilitazione viene effettuata prevalentemente in pazienti con patologia cronica evolutiva (BPCO, Insufficienza Respiratoria ecc) e solo raramente in pazienti con esiti stabilizzati di eventi acuti (esiti di intervento chirurgico toracico, lesioni spinali alte ecc). Per tale motivo è necessaria, al fine di ottenere una adeguata adesione al programma, una informativa chiara che renda edotto il paziente sugli obiettivi prefissati e sulle modalità terapeutiche necessarie per raggiungerli; il coinvolgimento di caregivers e medico di medicina generale sarà poi importante nel follow up e nella prevenzione delle recidive, nonché nella gestione di terapie complesse quali la ossigenoterapia e la ventilazione meccanica domiciliare.

Tutto ciò spiega come, per il successo di un programma riabilitativo sia fondamentale instaurare un rapporto di alleanza fra tutti i soggetti coinvolti nell'assistenza (team ospedaliero, paziente, familiari, medico di famiglia).

## **Selezione dei pazienti**

La valutazione del candidato al Programma di Pneumologia Riabilitativa, (PRP) non deve essere un processo complicato. Essa non coincide con la valutazione funzionale specifica della gestione pneumologica, anzi la integra. Tuttavia una attenta selezione del paziente può servire per l'individualizzazione del PRP ed è fondamentale per la riuscita del programma stesso<sup>17</sup>.

## **Indicazioni**

I benefici dei PRP nei pazienti BPCO sono ben documentati<sup>5-7,18</sup>, mentre un numero inferiore ma crescente di studi è riportato su pazienti in condizioni diverse dalla BPCO: tali studi non verranno ovviamente presi in considerazione in queste linee guida.

## **Controindicazioni**

L'età non è considerata un fattore limitante dei PRP. La letteratura recente ha sottolineato i benefici effetti della partecipazione regolare a programmi di esercizi aerobici a lungo termine negli anziani<sup>19,20</sup>. Le linee guida di base per la definizione di frequenza, intensità, durata e modalità dei PRP sono considerate appropriate anche per gli anziani. L'allenamento all'esercizio fisico di alta intensità è possibile ed efficace nel combattere la debolezza muscolare e la fragilità fisica in soggetti molto anziani, anche ultra novantenni<sup>21</sup>. Programmi globali di trattamento comprendenti educazione, allenamento degli arti superiori ed inferiori, esercizi respiratori e fisioterapia toracica si sono dimostrati in grado di migliorare la capacità all'esercizio anche in pazienti con BPCO di più di 75 anni<sup>19</sup>.

Il miglioramento della tolleranza all'esercizio dopo PRP non si correla con l'età, il sesso, la necessità di ossigeno, l'emogasanalisi o la spirometria<sup>22</sup>, mentre i benefici dei PRP sono riportati in pazienti di gravità la più variabile, per cui dovrebbero essere offerti anche a pazienti con compromissione respiratoria severa<sup>23-25</sup>.

Pertanto l'unica controindicazione assoluta ai PRP è la mancata volontà di parteciparvi o una cattiva compliance ad essi, per quanto vengano riportati anche altri criteri, quali malattie coesistenti, persistenza dell'abitudine al fumo, eccessiva lontananza dall'ospedale, barriere linguistiche, compromissione cognitiva, problemi socioeconomici o eccessiva compromissione psicomotoria. Se queste condizioni debbano essere anche considerate criteri generali di esclusione da un PRP routinario è tuttora discusso, specialmente per quanto riguarda la persistente abitudine al fumo. In generale i pazienti candidati a PRP dovrebbero comunque "impegnarsi" a smettere di fumare e la struttura riabilitativa dovrebbe mettere a disposizione loro la possibilità di frequentare sessioni per la cessazione dall'abitudine al fumo<sup>26</sup>.

### **Modalità terapeutiche**

La chiave del successo è la individualizzazione del programma. I risultati globali derivanti dagli elementi individuali di un programma sono a loro volta di valutazione difficile a causa della multidisciplinarietà del PRP e dell'uso di differenti modalità terapeutiche, che saranno brevemente discusse. Un aspetto assai importante è rappresentato dalla preventiva ottimizzazione della terapia farmacologica: oltre a consentire una migliore aderenza al protocollo, l'utilizzo di alcuni farmaci broncodilatatori, quali il tiotropium, si è dimostrato in grado di amplificare gli effetti del programma<sup>27,28</sup>.

## Ricondizionamento allo sforzo

Il ricondizionamento allo sforzo rappresenta la componente essenziale della P.R. La debolezza muscolare e la malnutrizione, eventi assai frequenti nella BPCO in fase avanzata, sono fattori prognostici negativi sulla sopravvivenza<sup>29-31</sup>: infatti l'aumento della massa muscolare e del peso corporeo sono associati ad una migliore tolleranza all'esercizio e ad una prognosi più favorevole<sup>32</sup>. Una ampia letteratura dimostra gli effetti benefici dell'allenamento all'esercizio sull'endurance<sup>33-35</sup> sulla dispnea<sup>36-38</sup>, e sulla qualità della vita<sup>39,40</sup>. Benefici effetti sono stati riportati anche sulla motivazione e sul tono dell'umore<sup>41</sup>. Il miglioramento della tolleranza allo sforzo indotta dall'allenamento si accompagna ad importanti effetti fisiologici sulla capacità aerobica dei muscoli periferici dei pazienti con BPCO<sup>35,42-44</sup> nei quali produce aumento della massa magra<sup>45</sup> ripristino della normale proporzione delle fibre<sup>46</sup> aumento del letto capillare<sup>46</sup>, aumento della capacità ossidativa<sup>43</sup>, riduzione della lattacidemia<sup>42,47</sup> e riduzione dello stress ossidativo indotto dall'esercizio<sup>48</sup>. In generale possono essere effettuati due tipi di allenamento: all'endurance (o aerobico) ed alla forza (anaerobico): quest'ultimo, nonostante si sia dimostrato in grado di aumentare la massa muscolare e la forza in misura maggiore rispetto al training all'endurance, non sembra aggiungere nulla in tema di tolleranza allo sforzo e si qualità della vita. Il suo utilizzo però può rivestire notevole importanza nei pazienti fortemente decondizionati.

Anche se non è stata stabilita una durata ottimale dell'allenamento all'esercizio nella BPCO, la maggior parte dei programmi prevede sessioni di esercizio di almeno 30 min, con una frequenza di almeno tre sedute settimanali, per un periodo di 6-12 settimane.

Per quanto riguarda l'intensità delle sedute vi è da dire che nonostante anche allenamenti a bassa intensità possano determinare significativi effetti fisiologici<sup>49,50</sup>, i maggiori ri-

sultati allenanti vengono ottenuti con esercizi ad alta intensità<sup>51</sup>: l'effetto del ricondizionamento allo sforzo sulla capacità all'esercizio e sulla dispnea nella BPCO è pertanto dose dipendente.

Poiché molti pazienti non riescono a sostenere sforzi prolungati di alta intensità in quanto limitati dalla dispnea, negli ultimi anni molti autori si sono dedicati alla ricerca di nuove strategie atte a migliorare l'efficacia dell'allenamento e la funzione muscolare<sup>52</sup>. Tra queste citiamo l'interval training, la supplementazione di ossigeno, l'uso della ventilazione meccanica e di miscele aria-elio.

Dobbiamo infine rammentare che l'allenamento muscolare è gruppo specifico: gli effetti fisiologici si rendono cioè evidenti solo sui gruppi muscolari allenati. Per tale motivo nella stesura di un programma di allenamento bisognerà prevedere esercizi specifici anche per gli arti superiori.

Per quel che riguarda la muscolatura respiratoria le evidenze disponibili sono molto meno forti rispetto a quelle per i muscoli periferici, per cui esercizi specifici per tali muscoli andranno usati con cautela ed in casi selezionati.

### **Fisioterapia Toracica**

La fisioterapia toracica comprende una serie di tecniche volte alla rimozione delle secrezioni; ha pertanto lo scopo di coadiuvare, ed in certi casi sostituire, i meccanismi fisiologici della clearance tracheo-bronchiale, quasi sempre alterati nelle patologie respiratorie croniche; in tal modo si può evitare il ristagno delle secrezioni bronchiali ottimizzando la ventilazione e riducendo le complicanze infettive.

Schematicamente possono essere riassunte in tecniche che non utilizzano una pressione espiratoria positiva, quali il classico drenaggio posturale, le manovre assistite, l'espansione lenta totale a glottide aperta (ELTGOL)<sup>53</sup>, il drenaggio autogeno, e le tecniche che utilizzano la pressione posi-

tiva espiratoria, quali la espirazione controllata, il flutter<sup>54</sup> e la Pressione Positiva Espiratoria (PEP)<sup>55</sup>. Di fatto le prime sfruttano prevalentemente la postura, mentre le altre sfruttano la espirazione contro resistenza, che ritarda il collasso dinamico delle vie aeree e migliora la ventilazione collaterale; in tal modo l'aria supera l'ostruzione, e durante la fase espiratoria è in grado di spingere le secrezioni verso la bocca. Non sembra vi siano differenze significative tra una tecnica e l'altra<sup>56</sup> Sebbene la loro efficacia sia dibattuta (una revisione apparsa sulla Cochrane library non ne conferma la efficacia)<sup>57</sup>, e non migliori la funzione polmonare<sup>56,57</sup>, il loro utilizzo può portare benefici nelle forme caratterizzate da secrezioni particolarmente abbondanti, oppure molto tenaci quali la fibrosi cistica o le bronchiectasie; è utile anche nelle patologie neuromuscolari, nelle quali il riflesso della tosse è assente o scarsamente efficace, e le complicanze infettive sono spesso causa di decesso. La loro efficacia nella BPCO non è, allo stato attuale, supportata da evidenze altrettanto solide.

## Educazione

Gli obiettivi di questa componente sono quelli di incoraggiare la partecipazione attiva e la collaborazione al programma riabilitativo, anche attraverso una migliore conoscenza delle alterazioni fisiche e psicologiche caratteristiche della malattia cronica. Gli argomenti oggetto di educazione possono essere molteplici: fisiopatologia della malattia, strategie respiratorie, tecniche di conservazione e ottimizzazione dell'energia, uso dei farmaci, capacità di auto-gestione, tecniche di fisioterapia, gestione dei sintomi, controllo dell'ansia e dello stress, difesa dagli irritanti ambientali, ossigenoterapia, cessazione del fumo, sessualità, viaggi, nutrizione, ecc.

Se poste al di fuori del contesto di un globale programma riabilitativo, le sessioni educazionali hanno scarsi benefici<sup>58,59</sup>.

## Intervento psico-sociale

La maggior parte dei pazienti con BPCO presenta vari disturbi della sfera psichica che vanno dalla depressione, all'ansia, alla frustrazione e all'irritabilità per la diminuita capacità a partecipare alle attività della vita quotidiana<sup>60-62</sup>. Tutto ciò conduce questi soggetti ad un progressivo isolamento sociale, con sempre maggiore riduzione dell'attività fisica e conseguente decondizionamento muscolare: una valutazione dello stato psichico del paziente all'inizio del programma è pertanto da raccomandare; comunque, anche se molti PRP includono anche una componente psicosociale o comportamentale<sup>63,64</sup>, l'utilizzo routinario dell'intervento psicoterapico va riservato solo a pazienti selezionati vista anche la non frequente disponibilità di questa figura professionale.

## Intervento Nutrizionale

Una perdita di peso significativa è piuttosto frequente nei pazienti BPCO in un'percentuale che va da un terzo a due terzi<sup>65,66</sup>; in questi pazienti un basso BMI o un peso corporeo significativamente inferiore al peso ideale sono associati ad un aumentato tasso di mortalità<sup>67-69</sup>, fattore indipendente dal grado di ostruzione<sup>68</sup>; secondo una revisione della Cochrane<sup>70</sup> l'intervento nutrizionale, almeno nei pazienti stabili, è privo di efficacia, mentre due lavori hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza quando i pazienti guadagnavano più di due chili di peso<sup>68</sup>, oppure un punto di BMI<sup>69</sup>; alla riduzione di peso si associa quasi sempre la riduzione della massa muscolare, che rappresenta un altro fattore predittivo di mortalità<sup>71</sup>. I pazienti sottopeso inoltre presentano ridotta tolleranza allo sforzo<sup>72,73</sup> e peggior qualità della vita<sup>74</sup>. Allo stato attuale mancano comunque studi che supportino l'uso generalizzato dell'intervento nutrizionale nei programmi riabilitativi, per cui la raccomandazione ne afferma l'applicazione solo in casi selezionati.

## Valutazione dei risultati

Rappresenta uno dei momenti fondamentali del programma. Attualmente si tendono ad inserire misure di outcome per ogni singolo aspetto del paziente, e quindi misure basate sul miglioramento del danno funzionale (impairment), sulla disabilità (disability) e sull'impatto sociale della malattia (handicap). In pneumologia riabilitativa le misure di outcome debbono avere caratteristiche ben precise, devono essere cioè:

- 1) Clinicamente rilevanti: devono poter identificare e categorizzare il paziente in maniera precisa
- 2) Riproducibili: gli strumenti devono produrre gli stessi risultati quando somministrati ripetutamente per caratteristiche stabili o quando somministrati da personale diverso facente parte dello stesso staff.
- 3) Validi: devono essere validati a livello nazionale e internazionale
- 4) Responsivi: devono essere strumenti sensibili alle modificazioni di un intervento
- 5) Facili da somministrare, comprensibili ed economicamente eseguibili. Riassumendo, le misure di outcome possono essere classificate in obbligatorie e facoltative.

Quelle obbligatorie devono comprendere: le misure dell'impairment fisiologico della respirazione come l'emogasanalisi e la spirometria, la valutazione della tolleranza all'esercizio e le valutazioni della dispnea e dello stato di salute.

## Valutazione della tolleranza all'esercizio:

Può essere rilevata tramite tests in laboratorio o sul campo. Il test da sforzo incrementale su cicloergometro o pedana mobile è generalmente usato per graduare l'intensità dell'allenamento<sup>75</sup>. La valutazione dell'esercizio dovrebbe essere fatta usando il tipo di esercizio che sarà impiegato nell'allenamento, però i risultati di un tipo di test da sforzo possono essere applicati a differenti forme di esercizio<sup>76</sup>.

Il test da sforzo cardio-polmonare (cardiopulmonary exercise testing - CPET) valuta esattamente le interazioni cuore-polmone, le alterazioni del sistema neuroormonale, riflette inoltre l'impatto di patologie concomitanti come l'anemia, il diabete mellito, la broncopneumopatia, dà una misura del condizionamento dell'organismo e non solo dell'organo. Il test cardiopolmonare è un test da sforzo con analisi aggiunta della ventilazione e dei gas espirati. Dal punto di vista metodologico, viene effettuato su cicloergometro o treadmill (tappeto ruotante), con monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, registrazione di ECG di superficie a 12 derivazioni, senza alcuna differenza dal test da sforzo tradizionale. Rispetto a quest'ultimo, tuttavia, presenta un sistema di misurazione della ventilazione e dei gas espirati ( $VO_2$  e  $VCO_2$ ) respiro per respiro (breath-by-breath) o in camera di miscelazione (ogni 30s). Quindi, il test cardiopolmonare consente l'integrazione dei dati del test da sforzo tradizionale con le informazioni derivate dall'analisi della ventilazione e dei gas espirati. I dati della ventilazione e i dati derivati dal  $VO_2$  e dal  $VCO_2$  vengono riassunti su grafici che consentono una rapida interpretazione.

Il  $VO_2$  al picco è il miglior indice disponibile per valutare la tolleranza allo sforzo nel paziente con BPCO. Il  $VO_2$  al picco, standardizzato, per il peso ( $VO_2/kg:ml/mn/kg$ ) rappresenta il parametro usato per definire la capacità all'esercizio del soggetto. I valori normali nel soggetto sano sono 35-40 ml/mn/kg. Il valore del  $VO_2$  al picco può essere influenzato dall'età, dal sesso e dall'altezza.

Il CPET è un test necessario per la stratificazione prognostica del paziente ed è utile per la valutazione nel follow-up della risposta alla terapia farmacologica e non, in particolare al training fisico.

La misurazione della distanza coperta durante il cammino (6 o 12 minuti) è considerata un modo semplice e riprodu-

cibile per valutare la tolleranza all'esercizio in pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache. Il principale vantaggio del test del cammino sono la semplicità, la minima richiesta di risorse e l'applicabilità generale. I principali svantaggi di questi test sono la suscettibilità del paziente e del supervisore alla motivazione e all'apprendimento, la loro natura non standardizzata e la loro dipendenza da una singola misura quantitativa della distanza coperta<sup>77-81</sup>. In molti centri viene utilizzato lo "shuttle test"<sup>82,83</sup>.

### **Valutazione della dispnea**

La riabilitazione polmonare migliora il sintomo dispnea nei pazienti con BPCO; esistono metodi di misura nella pratica clinica per quantificare il sintomo dispnea durante le attività della vita quotidiana e durante lo sforzo fisico; tra i primi ricordiamo la scala del Medical Research Council (MRC), la scala analogica visiva ed il BDI/TDI (Baseline Dyspnea Index/ Transitional Dyspnea Index); tra i secondi, la Scala di Borg.

### **Valutazione della qualità della vita**

In generale i questionari della QOL misurano l'impatto della salute di un paziente sulla sua capacità di eseguire le ADL. Gli strumenti per la determinazione della QOL variano da misure malattia-specifiche per un singolo sintomo (per es dispnea) a valutazione globale generica di molti aspetti che includono quelli emozionali, il ruolo sociale, le ADL. Esistono due tipi di questionari, generici, applicabili a malattie diverse, utili per confrontare l'impatto sullo stato di salute di patologie differenti tra loro, e specifici, disegnati cioè per singole malattie, più adatti a quantificare l'impatto sulla qualità della vita di un intervento terapeutico. Tra i primi citiamo il Sickness Impact Profile (SIP) e lo Short Form 36 (SF36); tra i secondi, il Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) o il Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ).

Accessorie sono infine la valutazione dell'endurance e della forza dei muscoli periferici, la valutazione psicologica e la valutazione dello stato nutrizionale: è chiaro che una riabilitazione di primo livello deve comunque comprendere tutte le misure di outcome obbligatorie. È altrettanto chiaro che le prove di funzionalità respiratoria sono misure obbligatorie in quanto ci indicano la gravità del danno funzionale del paziente.

## RACCOMANDAZIONI

IA

- L'allenamento all'esercizio fisico è una componente essenziale nel programma riabilitativo del paziente BPCO

IA

- La riabilitazione polmonare migliora il sintomo di dispnea nei pazienti BPCO

IA

- La riabilitazione polmonare migliora la qualità della vita nei pazienti BPCO

IB

- L'educazione dovrebbe far sempre parte del programma riabilitativo del paziente

IIC

- Ci sono scarse evidenze circa i benefici dell'intervento psicosociale come singola modalità terapeutica

IIC

- La riabilitazione polmonare è costo efficace nel paziente BPCO

## BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1390-413.
2. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-368.
3. Guell R, Casan P, Belda J, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD. A randomized trial. *Chest* 2000; 117: 976-983.
4. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
5. Evans RA, Singh SJ, Collier R, et al. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Resp Med* 2009; in press
6. Ries AL Pulmonary Rehabilitation: Summary of an Evidence-Based Guideline *Respiratory Care* 2008; 53: 1203-1207
7. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 3
8. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-368.
9. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, et al. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001;56:779-784.
10. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al.; Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Sante du Quebec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;163:585-591

11. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for COPD. *Lung* 2004;182:187-196.
12. Ries AI, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-832.
13. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118: 697-703.
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2004; 350: 1005-12.
15. Biscione GL, Mugnaini L, Pasqua F, et al. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2006 Jun;27(6):1320.
16. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):630-6.
17. Ambrosino N, Foglio K. Selection criteria for pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 1996; 90: 317-322.
18. Celli BR. Pulmonary rehabilitation, *IMAJ* 2003; 5: 443-448
19. Couser JI, Guthmann R, Hamadeh MA, Kane CS. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 730-734
20. Baltzan MA, Kamel H, Alter A, et al. Pulmonary rehabilitation improves functional capacity in patients 80 years of age or older. *Can Respir J.* 2004 Sep;11(6):407-13
21. Fiatarone MA, O'Neill EF, Doyle RN, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-1775.
22. Zu Wallack RL, Patel K, Reardon J, Clark BA, Normandin EA. Predictors of improvement in the 12-minute walking

- distance following a six-week outpatient pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 99: 805-808.
23. Takigawa N, Tada A, Soda R, et al, Comprehensive pulmonary rehabilitation according to severity of COPD. *Resp Med* 2007; 101: 326-332
  24. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007, 101(8):1613-24
  25. Ambrosino N, Gherardi M, Carpenè N. End stage chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(2):173-9
  26. Tiep BL. Disease management of COPD with pulmonary rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 1630-1656.
  27. Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, et al. Tiotropium Multicentric Italian Study Group Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4): 771-80
  28. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al.Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005, 127:809-17.
  29. Saey D, Maltais F. Role of peripheral muscle function in rehabilitation. In Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). *Pulmonary rehabilitation.* 2005, London: Arnold Pub, pp 80-90.
  30. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
  31. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-Mass Index and Mortality in Korean Men and Women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-787.
  32. Schols AMWJ, Wouters EFM. Nutrition and metabolic therapy. In Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds).

Pulmonary Rehabilitation. Hodder Arnold, London, 2005, pp 229-235.

33. Puente-Maestu L, SantaCruz A, Vargas T, et al. Effects of training on the tolerance to high-intensity exercise in patients with severe COPD. *Respiration* 2003;70:367-370.
34. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000;109:207-212.
35. O'Donnell DE, McGuire MA, Samis L, Webb KA General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1489-1497
36. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2005-2013.
37. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:207-213
38. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, et al. Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD: evidence of role of mechanical factors. *Chest* 2003; 123:1794-1802
39. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-1710.
40. Skumlien S, Skogedal EA, Bjortuft O, Ryg MS Four weeks' intensive rehabilitation generates significant health effects in COPD patients. *Chron Respir Dis.* 2007;4(1):5-13
41. Paz-Díaz H, Montes de Oca M, López JM, Celli BR Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety,

- dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007 Jan;86(1):30-6
42. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 9-18.
  43. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 442-447.
  44. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555-561.
  45. Bernard S, Whittom F, LeBlanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896–901.
  46. Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1467–1474.
  47. Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1726–1734.
  48. Mercken EM, Hageman GJ, Schols AM, et al. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 994–1001
  49. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996;9:2590–2596.
  50. Normandin EA, McCusker C, Connors M, et al. An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002;121:1085–1091

51. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jan;143(1):9-18
52. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:313-322
53. Ambrosino N, Della Torre M, Montagna T Comparison of two techniques of bronchial drainage in COPD patients. *Rass Patol App Resp* 1992; 7: 23-26.
54. Ambrosino N, Callegari G, Galloni C, et al. Clinical evaluation of oscillating positive expiratory pressure for enhancing expectoration in diseases other than cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50; 269-275, 1995.
55. Van der Schans CP, De Jong W, De Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 782-789.
56. Bellone A, Laschioli R, Raschi S, et al. Chest physical therapy in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis: effectiveness of three methods. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:558-560.
57. Jones AP, Rowe BH Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Review) From The Cochrane Library, Issue 1, 2004
58. Gallefoss F, Bakke PS, Rsgaard PK. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:812-817.
59. Sassi-Dambros DE, Eakin EG, Ries AL, Kaplan RM. Treatment of dyspnea in COPD: a controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995;107:724-729.
60. Kim HF, Kunik ME, Molinari VA, et al Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000;41:465-471.

61. Singer HK, Ruchinskas RA, Riley KC. The psychological impact of end-stage lung disease. *Chest* 2001;120: 1246–1252.
62. Dowson CA, Cuijter RG, Mulder RT. Anxiety and self management behavior in chronic pulmonary disease: what has been learned? *Chron Respir Dis* 2004;1:213–220.
63. Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Douglas MK, et al. Exercise training decreases dyspnea and the distress and anxiety associated with it. Monitoring alone may be as effective as coaching. *Chest* 1996; 110: 1526-1535.
64. Ojanen M, Lahdensuo A, Laitinen J, Karvonen J. Psychosocial changes in patients participating in a chronic obstructive pulmonary disease rehabilitation program. *Respiration* 1993; 60: 96-102.
65. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793–1797.
66. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 1435–1438.
67. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003 May;123(5):1460-6.
68. Schols M, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797
69. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539–544.

70. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional supplementation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD000998.
71. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–813.
72. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 1997;10:2807–2813. 165.
73. Kobayashi A, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2000;178:119–127.
74. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:859–867.
75. Ries AL. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1994; 15: 327-336.
76. Mathur RS, Revill SM, Vara DD, et al. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 829-833.
77. Larson JL, Covey MK, Vitalo CA, et al. Reliability and validity of the 12-minute distance walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 1996;45:203–210.
78. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.

79. Elpern EH, Stevens D, Kesten S. Variability in performance of timed walk tests in pulmonary rehabilitation programs. *Chest* 2000;118:98–105.
80. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, et al. for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1522–1527.
81. Guyatt GH, Puglsey SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;39:818–822.
82. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019–1024.
83. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test chronic airflow obstruction. *Eur Respir J* 1994; 7:2016–2020.



## **Disassuefazione dal fumo**



# Disassuefazione dal fumo

---

La cessazione del fumo riduce il tasso di declino della funzione

## Disassuefazione dal fumo

Il fumo di tabacco è la causa principale di quasi tutte le più importanti malattie respiratorie e concausa di molte altre patologie (tumori e cardiovasculopatie). Inoltre, quando una di queste malattie si è stabilita, il fumo ne causa ulteriore e più rapido aggravamento.

Ne consegue che la disassuefazione dal fumo va inquadrata in due differenti prospettive:

1. quella preventiva primaria, nella quale si interviene sulle persone sane per prevenire lo sviluppo di pneumopatie attraverso una precoce disassuefazione dal fumo
2. quella di vera e propria terapia, nella quale si interviene per curare il fumo di un malato, per migliorarne sia la prognosi sia la qualità di vita.

In tutti e due i casi è necessario fare diagnosi e terapia del fumo, allo stesso modo che per le altre malattie. Tutti i fumatori debbono essere trattati per smettere di fumare, con differenti livelli di intensità a seconda della priorità dell'intervento. Per il fumatore "sano" l'intervento minimo (5°) è efficace e costo-efficace; per il fumatore malato vi è necessità di una assistenza più intensa quale può essere fornita da

una struttura specialistica come l'ambulatorio specifico per la disassuefazione. Tutti i sanitari debbono fornire questi interventi, non soltanto il medico di medicina generale (per il primo livello) o agli specialisti operanti nell'ambulatorio di II livello: anche specialisti di altre branche devono trattare il fumo dei loro pazienti. Gli interventi descritti hanno tanto maggiori probabilità di riuscita, quanto più sono inseriti in un insieme di azioni di natura politico-sociale complessiva di controllo del fumo e vanno garantiti a tutti i cittadini, come facenti parte dei livelli minimi di assistenza.

Verranno descritti:

- 1) il contesto entro il quale si dovrebbero inserire gli interventi di disassuefazione;
- 2) il rationale della disassuefazione;
- 3) l'articolazione degli interventi sanitari sul paziente fumatore nelle due prospettive descritte;
- 4) gli strumenti tecnici e organizzativi funzionali agli interventi;
- 5) le strutture di rete esistenti e auspicabili nel campo della disassuefazione.

### **Il contesto ideale della disassuefazione**

Nei paesi industrializzati occidentali gli interventi che riducono i danni da fumo sono la più efficace misura di salute possibile, in termini di efficacia e di efficacia rapportata al costo.

Per raggiungere questo obiettivo vi sono due strategie: la prima è quella di cercare di ridurre la percentuale di giovani che iniziano fumare; la seconda è quella di aiutare coloro che già fumano a smettere completamente e definitivamente. Le due strategie non sono mutuamente esclusive e, anzi, si integrano; tuttavia, in termini di salute pubblica, la prima raggiunge risultati misurabili dopo alcuni decenni, mentre la seconda ottiene risultati immediati. Infatti le mor-

ti causate dal fumo di tabacco nei prossimi 25 anni avverranno fra persone che sono attualmente fumatori. Pertanto, il numero di morti salirà comunque nei prossimi anni, se nessun adulto deciderà di smettere o se ci sarà soltanto una riduzione del fumo nei giovani che iniziano fumare. La dissuefazione del fumo degli adulti è essenziale per migliorare la salute della comunità in modo relativamente veloce.

Alle due linee strategiche descritte, è inoltre opportuno ne venga affiancata una terza che consiste nella modificazione dell'ambiente sociale e culturale ai fini della protezione dagli effetti dannosi del fumo passivo di coloro che non fumano.

## **TAVOLA- INTERVENTI POSSIBILI EPR IL CONTROLLO DEL FUMO IN UNA COMUNITÀ**

- approcci educazionali
- approcci terapeutici (clinici)
- approcci legislativi (regolamentativi)
  - regolamentazione della pubblicità
  - regolamentazione di prodotto
  - regolamentazione dell'ambiente
  - regolamentazione dell'accesso dei minori al fumo
  - approccio giudiziario (tutela del consumatore)
- approcci economici
- approcci comprensivi
- strategie globali
- eliminazioni di disparità nell'accesso alle cure

U.S. Dept of Health and Human Services: Reducing tobacco use-  
A report of the Surgeon General- Executive Summary-Atlanta (GEO) 2000

Ciascuno di essi è di per sé efficace. L'efficacia viene però aumentata se ognuno di questi provvedimenti si trova inserito in un contesto sociale nel quale siano implementati anche tutti gli altri. Per fare un esempio, l'applicazione della legge italiana sulla tutela dei non fumatori avrebbe avuto un importante effetto sulla percentuale di fumatori attivi se contemporaneamente fosse stata disponibile una rete organizzata di disassuefazione e la fornitura agevolata della terapia.

Per inquadrare correttamente le politiche per la disassuefazione dal fumo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) distingue due tipologie di interventi e due situazioni "ambientali" differenti.

La prima tipologia è quella degli interventi di Medicina di Comunità che "persuadono" i fumatori a smettere di fumare (prezzi più alti attraverso la tassazione, restrizione del diritto di fumare nei luoghi pubblici, campagne di educazione sanitaria di massa) che hanno lo scopo di trasformare i fumatori che non sono interessati a smettere in fumatori interessati ad effettuare un tentativo. La seconda è quella degli interventi che aiutano i fumatori a smettere (linee telefoniche di aiuto e trattamento della dipendenza da fumo) che hanno lo scopo di aiutare i fumatori motivati a raggiungere l'obiettivo di smettere.

La prima situazione ambientale è costituita dai Paesi nella fase iniziale e di transizione della politica di controllo del fumo. In questi paesi, le priorità sono l'aumento della tassazione sulle sigarette e il divieto di pubblicità. La seconda è costituita dai Paesi che già hanno o stanno sviluppando programmi di controllo del fumo onnicomprensivi. In questi Paesi, e l'Italia è tra questi, la priorità è fornire assistenza ai fumatori che desiderano smettere.

Pertanto, in Italia, la disassuefazione dal fumo è un intervento prioritario che, si tratti di disassuefazione dal fumo in prevenzione primaria (far smettere di fumare persone "sane") oppure si tratti di terapia (far smettere di fumare persone già malate), ottiene i migliori risultati se è contemporaneamente messo in atto un approccio omnicomprensivo di controllo del fumo.

Il trattamento della dipendenza da nicotina è efficace e va offerto ai fumatori

IA

### **Il Rationale dell'intervento sul fumo nella BPCO**

Il fumo di tabacco deve essere classificato come una condizione morbosa da diagnosticare e trattare, allo stesso modo con cui si procede, ad esempio per l'ipertensione arteriosa.

Ma, oltre a questa considerazione, ben altre sono le evidenze che consigliano allo pneumologo di intervenire sul fumo dei propri pazienti, dopo aver fatto diagnosi di malattia polmonare dovuta o aggravata dal fumo.

Tra i soggetti BPCO la percentuale di fumatori varia dal 35 a quasi il 50% (a seconda dell'età e della gravità della malattia, essendo maggiore nei soggetti più gravi)<sup>1</sup>. Inoltre i soggetti BPCO, hanno un più alto tasso di CO, una maggiore dipendenza e smettono meno dei coetanei<sup>2</sup>.

La disassuefazione dal fumo nei pazienti affetti da BPCO, è con l'ossigenoterapia a lungo termine, l'unico intervento che modifica la storia naturale della malattia. Essa normalizza il declino del FEV<sub>1</sub><sup>3</sup>, riduce gli episodi acuti e, in definitiva, migliora la sopravvivenza<sup>4</sup>.

Smettere di fumare quasi dimezza, nei soggetti con BPCO il rischio di ospedalizzazioni: su 19.709 partecipanti a uno studio danese, con un periodo medio di follow up di 14 an-

ni, 1.260 furono ospedalizzati ma coloro che avevano smesso di fumare avevano un rischio relativo di essere ospedalizzati di 0,57, mentre il rischio totale di morbilità si abbassava di circa il 40%<sup>5</sup>.

A fronte di questi sicuri vantaggi la disassuefazione dal fumo nei soggetti pneumopatici è stata studiata meno che nei soggetti sani. Pur con tali limitazioni, gli studi esistenti, per lo più realizzati con terapia sostitutiva con nicotina (NRT) hanno ottenuto risultati comparabili a quelli ottenuti nei fumatori sani, con un profilo di sicurezza sostanzialmente sovrapponibile. Semmai, una maggiore intensità di intervento con frequenti follow up prolungati nel tempo sembra garantire migliori e stabili risultati<sup>6</sup>.

### **L'articolazione degli interventi sanitari sul paziente fumatore**

*Qualsiasi fumatore si presenti per qualsiasi motivo all'ambulatorio pneumologico o venga ricoverato va indagato e trattato per la sua abitudine. Come detto, la prospettiva del trattamento può essere di prevenzione o di vera e propria terapia.*

Nello scenario "preventivo", si ricordi che un fumatore che non smette per tempo, rischia di ammalare di un gran numero di malattie principalmente, ma non solamente, respiratorie. Il rischio di contrarre malattie è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate al giorno e agli anni di fumo, specie se si è iniziato a fumare in età molto giovane. Il modo di calcolare queste due variabili è il numero di "pack-years": questa misura si ottiene nel seguente modo:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ di sigarette fumate al giorno} \times \text{anni}}{20}$$

20

Complessivamente il fumo causa il 15-20% di tutti i casi di morte (1 persona su 6 muore a causa del fumo).

Simmetricamente, tra i fumatori, la metà muore per il fumo (un quarto tra i 45 e i 69 anni). Il 90% delle morti per carcinoma polmonare, il 75% delle morti per bronchite cronica. Il fumo passivo, a sua volta aumenta del 30% il rischio di tumori polmonari in conviventi di fumatori e provoca problemi respiratori nei neonati e bambini.

Smettere di fumare riduce i rischi di contrarre tali malattie: risultato che viene raggiunto prima (dopo alcuni mesi dalla cessazione) per le malattie cardiovascolari, poi per quelle respiratorie degenerative, infine per quelle oncologiche. Il rischio si azzerava completamente dopo circa 16 anni.

Curare il fumatore con l'obiettivo della cessazione completa e definitiva significa fare una diagnosi completa (stato, stadiazione), prescrivere una terapia appropriata e completa (una terapia cioè nella quale i farmaci siano affiancati da una terapia comportamentale) e seguire il paziente fino alla guarigione.

Tenendo presenti i due differenti scenari tracciati, ossia quello della prevenzione e quello della terapia, ciò che differenzierà gli interventi dello pneumologo saranno la priorità dell'intervento e gli strumenti utilizzati.

Nello scenario di prevenzione primaria, si può trattare il paziente con il *metodo delle 5A*<sup>7</sup>. Il paziente va inquadrato con una corretta anamnesi, ovvero chiedendo al paziente se fuma (prima "A" = *ASK*).

Si raccomanda di smettere (*ADVISE*) informando sui danni da fumo e sui benefici della cessazione, saggiando la disponibilità del paziente a smettere subito (*ASSESS*).

La percentuale dei pazienti che intendono smettere quando viene loro proposto (motivazione a smettere) è variabile, in genere però superiore a uno su cinque. A costoro si fornirà una terapia comportamentale e/o farmacologia (*ASSIST*).

Per coloro che non sono disponibili a smettere subito, è proponibile un approccio che rinforzi la motivazione (v. oltre)

Il paziente verrà quindi inserito in una serie di controlli a distanza (**ARRANGE**) che possono fare parte dei controlli propri della condizione patologica per la quale il paziente si è rivolto allo pneumologo.

- **Ask (chiedere)**  
Registrare lo stato di fumatore / non fumatore
- **Advise (informare)**  
Danni a breve e a lungo termine del tabacco  
Benefici della cessazione
- **Assess (valutare)**  
Valutare la motivazione e la disponibilità a smettere
- **Assist (assistere)**  
Aiutare nel tentativo di smettere
- **Arrange (organizzare)**  
Pianificare i controlli e il follow-up  
Prevenire le ricadute

Nello scenario "terapeutico", ossia nello scenario del fumatore malato di malattia fumo correlata, la disassuefazione è una misura essenziale, parte integrante del trattamento e come tale va fornita a tutti i pazienti fumatori. Ferma restando la necessità di un inquadramento completo, il paziente andrà comunque trattato, indipendentemente dalla sua "motivazione". I fumatori malati di malattie respiratorie hanno urgente bisogno di smettere e devono essere assistiti continuamente con valutazione regolare dello stato di fumatore, uso di terapia farmacologica e fornitura di supporto comportamentale.

In linea di massima, i farmaci (terapia sostitutiva con la nicotina -NRT- vareniclina o bupropione) riducono i sintomi dell'astinenza, mentre la terapia cognitivo-comportamentale, modificando gli schemi di comportamento, riduce le occasioni di fumo e quindi la spinta derivante dall'abitudine.

Tutti i fumatori pneumopatici dovrebbero essere testati per il fumo almeno due volte l'anno, meglio a ogni controllo programmato per la malattia di base. Il controllo deve comprendere un marcatore biologico di fumo (va bene il monossido di carbonio -CO-, la COHb o la cotinina) e la prescrizione di farmaci per smettere deve essere collegata alla prescrizione di farmaci respiratori.

Se il paziente pneumopatico non è motivato a tentare di smettere subito, lo pneumologo può usare i controlli della funzione respiratoria come leva motivazionale e, in ogni caso, usare la NRT per ridurre il fumo di coloro che non vogliono smettere di colpo.

### **Gli strumenti tecnici e organizzativi funzionali agli interventi.**

Non diversamente da qualsiasi altra malattia, anche per la malattia-fumo, l'approccio medico si sostanzia nella diagnosi, nella terapia e nel controllo degli effetti dell'intervento sanitario.

### **Diagnosi**

La diagnosi di malattia fumo è costituita dal riconoscimento del fumatore attivo e dalla stadiazione della malattia stessa.

La diagnosi della presenza della malattia si basa sulla anamnesi (raccolta, se necessario, anche dal coniuge o dai familiari) tanto quanto sulla presenza di segni clinici obiettivi che il medico deve imparare a considerare. Colorazioni anomale sia dei denti sia delle dita della mano, odore di fumo sugli abiti o sugli effetti personali, alterazioni del trofismo della cute del volto, sono tutti segni obiettivi utili.

Conferme dei dati raccolti con l'anamnesi e l'esame obiettivo sono costituite dalla misurazione di marcatori biologici del fumo. Il più usato è la misurazione del monossido di carbonio, ottenuta sia per via cruenta (mediante emogasanalisi), sia per via incruenta (CO espirato). Una misurazione equivalente o superiore a 10 ppm nel CO espirato consente - se si escludono avvelenamenti acuti da monossido di carbonio - di affermare la condizione di fumatore di un paziente, valori inferiori a 7 affermano il non-fumo.

Può essere utilizzata anche la cotinina (sierica o urinaria) principale metabolita della nicotina, un valore della quale, se inferiore a 15 gamma per mL è considerato affermativo di non fumo, mentre se superiore a 200 gamma, qualifica senza dubbi il fumatore. La misurazione della cotinina è anche utile per "tarare" la terapia sostitutiva con nicotina (NRT): il valore dopo la cessazione e l'inizio della NRT dovrebbe essere sovrapponibile a quello ottenuto mentre il paziente fumava.

La stadiazione della malattia consiste nel determinare innanzitutto il grado di dipendenza dalla nicotina e successivamente la priorità che la cessazione riveste in quel particolare paziente.

La dipendenza dalla nicotina viene misurata, oltre che sul dosaggio di CO e sull'anamnesi, anche sull'uso del questionario di Fagerstroem (figura). Il questionario, autocompilabile, fornisce un punteggio numerico. La lettura è la seguente: da 0 a 2 lieve dipendenza, 3 o 4 media dipendenza, 5 o 6 forte dipendenza, da 7 a 10 dipendenza molto forte.

La media per la popolazione italiana è intorno a 3,0.

Se non si vuole o non si ha modo di utilizzare il test completo, due domande sono sufficienti per stabilire la nicotino-dipendenza: 1. quante sigarette fuma al giorno? 2. a che distanza temporale dal risveglio si accende la prima sigaretta?

## Fagerström test for nicotine dependence (FTND)

FAGERSTRÖM TEST FOR NICOTINE DEPENDENCE (FTND)		Punti
1. Quanto tempo dopo il risveglio accende la prima sigaretta?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• entro 5 minuti</li> <li>• 6-30 minuti</li> <li>• 31-60 minuti</li> <li>• dopo 60 minuti</li> </ul>	<p>3 2 1 0</p>
2. Trova difficile astenersi dal fumare in luoghi dove è vietato?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sì</li> <li>• no</li> </ul>	<p>1 0</p>
3. Quale tra tutte le sigarette che fuma in un giorno trova più gratificante?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la prima del mattino</li> <li>• qualsiasi</li> </ul>	<p>1 0</p>
4. Quante sigarette fuma in una giornata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0--10</li> <li>• 11-20</li> <li>• 21-30</li> <li>• =&gt; 31</li> </ul>	<p>0 1 2 3</p>
5. Fuma con maggiore frequenza nelle prime ore dopo il risveglio che nel resto della giornata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sì</li> <li>• no</li> </ul>	<p>1 0</p>
6. Fuma anche se è tanto malato da dover rimanere a letto tutto il giorno?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sì</li> <li>• no</li> </ul>	<p>1 0</p>
Totale		

La dipendenza è tanto più alta quanto maggiore è il primo valore e quanto minore il secondo. Al termine dell'inquadramento diagnostico, il medico conosce la condizione di fumatore del proprio paziente e ne ha stimato la gravità.

Tuttavia, è stato già sottolineato che, anche se tutti coloro che fumano debbono essere aiutati a smettere, non tutti hanno la stessa necessità di ottenere questo obiettivo subito. Considerati i due scenari descritti, se il paziente fumatore è giovane, sano, senza patologie o co-patologie va bene l'intervento delle 5 "A" come descritto sopra.

Se il paziente fumatore è invece malato di malattia causata o aggravata dal fumo o possiede altri fattori di rischio, la priorità è ottenere la disassuefazione e, indipendentemente dalla motivazione a smettere, lo specialista si deve occupare di farlo smettere di fumare.

Sulla base di queste valutazioni, il medico decide quale terapia fornire e con quale intensità con l'obiettivo di far smettere di fumare completamente e definitivamente.

## Terapia

*Il rationale della terapia è costituito dal fatto che fumare è una dipendenza sia fisica (farmacologica) sia psicologica (comportamentale).* La terapia per smettere di fumare deve quindi affrontare e risolvere due problemi del paziente: la sindrome da astinenza (provocata dalla dipendenza fisica) e la recidiva (legata a schemi comportamentali). La terapia serve per ridurre l'impatto della sindrome da astinenza e per cambiare lo stile di vita; schematicamente si può dire che per lo più il primo risultato viene ottenuto con i farmaci mentre il secondo con l'intervento comportamentale.

Se il paziente concorda nell'iniziare un tentativo di disassuefazione, lo pneumologo deve fissare con il paziente una data per smettere, fornendo il counselling in modo diretto (se in grado) oppure fornendogli materiale cartaceo. Deve anche prescrivere il trattamento farmacologico e indirizzare il paziente alla terapia comportamentale (presso la propria UO se possibile oppure appoggiandosi a centri del Servizio Sanitario Nazionale o della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori). Deve, infine, organizzare il controllo (follow-up) della terapia e dei suoi esiti.

Se il paziente non intende iniziare subito il tentativo di disassuefazione è proponibile l'approccio di "riduzione per smettere". Se anche questo non fosse accetto o non si rivelasse efficace, resta sempre la opzione della "riduzione del rischio".

Con la prima opzione, si propone al paziente una riduzione progressiva in vista dell'obiettivo della disassuefazione definitiva, in tal modo si reclutano anche molti fumatori altrimenti non disponibili immediatamente a un trattamento di disassuefazione.

La riduzione è definita - arbitrariamente - come una diminuzione di almeno la metà del numero di sigarette fumate al giorno. Il raggiungimento dell'obiettivo va comunque confermato con la misurazione dei parametri biologici citati. Sono stati usati con questa indicazione sia il bupropione sia - più estesamente - la NRT, quest'ultima in particolare nelle sue forme al bisogno (inalatori, gomme da masticare, compresse sublinguali), che consentono di sostituire - ogni volta che viene il desiderio - una sigaretta con una dose di NRT. I farmaci vengono prescritti per 3 mesi, verificando - anche con marcatori biologici - la effettiva riduzione alla metà. Se tale riduzione non si fosse verificata dopo 3 mesi, si dovrebbe sospendere il trattamento e rivalutare il paziente. Se si è verificata, il trattamento con NRT dovrebbe essere continuato fino al compimento di un anno, tentando di smettere definitivamente a partire dal sesto mese di terapia. L'approccio di riduzione si è dimostrato efficace in studi randomizzati controllati sia per ridurre il numero di sigarette fumate sia per introdurre alla disassuefazione definitiva.

Con la seconda opzione, il paziente continua a introitare nicotina finché vive, ma il danno viene ridotto perché, almeno in parte, la modalità di assunzione non è il fumo. Oltre al consumo dei prodotti di NRT, alternati a sigarette fumate, si può utilizzare tabacco non fumato (masticato oppure inalato attraverso il naso), con rischi per la salute sempre esistenti, ma ridotti rispetto al fumo stesso. Gli approcci di riduzione per smettere e di riduzione del danno vanno riservati ai pazienti pneumopatici fumatori, che non si sia riusciti a motivare a smettere subito. Si deve comunque ricordare che finora tutti gli studi sono stati fatti su fumatori sani.

### **La terapia farmacologica**

La già citata terapia farmacologica, che utilizza NRT, Vareniclina o bupropione, è efficace e giunge a raddoppiare le possibilità di guarigione dal fumo del paziente fumatore. Essa va quindi sempre prescritta, come una antibiotico-tera-

pia in caso di infezione, scegliendo il farmaco più adatto, considerando gli effetti collaterali e le controindicazioni.

I fumatori di almeno dieci sigarette al giorno, che sono pronti a smettere, dovrebbero essere incoraggiati a utilizzare la terapia farmacologica. Quelli che fumano meno, possono utilizzare NRT nelle forme al bisogno.

### Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)

La disassuefazione con mezzi farmacologici può utilizzare la NRT, che ha lo scopo di rimpiazzare la nicotina ottenuta dalle sigarette, riducendo in questo modo i sintomi da astinenza dovuti alla cessazione. Tutte le forme di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici, inalatori orali, spray nasali, compresse sublinguali e pastiglie) sono efficaci, seppure in misura diversa, e ben tollerati.

LA NRT si è dimostrata efficace anche in studi su pazienti affetti da malattie respiratorie.

Esistono forme farmaceutiche di NRT "al bisogno": le **Gomme**: caratterizzate da un apporto immediato di nicotina, **l'Inalatore**, che mima al meglio la gestualità del fumatore ma rilascia una dose minore di nicotina; le **Comprese sublinguali**, anch'esse a rapido assorbimento. A queste forme farmaceutiche fa riscontro quella a rilascio continuo costituita dai **Cerotti**, di uso molto semplice che sono la forma meglio tollerata dai pazienti. Per quel che riguarda la posologia, si fornisce nella tabella sotto una indicazione di massima, in relazione al grado di dipendenza, valutato con il test di Fagerstroem o con altri metodi, caratteristico del paziente.

Secondo le linee guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence)<sup>8</sup> la prescrizione iniziale dovrebbe coprire un periodo di 2 settimane a partire dalla data prestabilita di inizio del trattamento sostitutivo; la terapia andrebbe proseguita solo se il paziente conferma l'intenzione di smet-

tere di fumare, prolungandola fino a 3 mesi, per mantenere l'astensione dal fumo.

**Tabella: NRT- Posologia**

DIPENDENZA	Gomme o microtab	Inalatori	Cerotti
Bassa	Solo forme al bisogno, ogni volta che si avverte la "smania" o la necessità		
Media	Gomme 2 mg: 8-12 al giorno Gomme 4 mg: 4-6 al giorno Microtab: 8-12 al giorno	4-6 cartucce/die per circa 8 settimane, poi riduzione progressiva in circa 4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cerotto da 10mg: applicare per 4-8 settimane</li> <li>• cerotto da 5mg per altre 4 settimane</li> </ul>
Alta	Gomme 2 mg: 12-18 al giorno Gomme 4 mg: 6-9 al giorno Microtab: Una compressa ogni 1-2 ore	4-6 cartucce/die per circa 8 settimane, poi riduzione progressiva in circa 4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• da 15mg: applicare per 4 settimane</li> <li>• da 10mg per altre 4 settimane</li> <li>• da 5mg per altre 4 settimane</li> </ul>
Molto alta	Gomme 2 mg: 18-24 al giorno Gomme 4 mg: 9-12 al giorno Microtab: 18-24 al giorno	Circa 12 cartucce/die per circa 8 settimane, poi riduzione progressiva in circa 4-8 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 15mg: applicare per 4-8 settimane</li> <li>• da 10mg per altre 4 settimane</li> <li>• da 5mg per altre 4 settimane</li> </ul>

Negli studi condotti, la durata dei trattamenti è stata variabile, a partire da un minimo di 8-12 settimane fino ad un massimo di 6 mesi. La maggior parte dei prodotti a base di nicotina riporta conseguentemente l'indicazione di non superare i 6 mesi consecutivi di terapia.

Controindicazioni relative all'uso di NRT sono le malattie cardiovascolari, l'ipertiroidismo, il diabete mellito, l'ulcera peptica e stati di grave insufficienza renale o epatica. Tuttavia e' stato dimostrato che la NRT può essere data in tutta sicurezza in caso di malattia coronarica; inoltre essa dovrebbe essere prescritta in tutti i casi nei quali smettere di

fumare è una delle più importanti misure in grado di influenzare la prognosi. Nel caso di donne in gravidanza o allattamento si dovrebbe sempre fare un bilancio costi-benefici dell'uso di NRT, tenendo presente il fatto che continuare a fumare fornisce alla donna più nicotina della NRT, insieme con molte altre sostanze ancora più dannose.

La sostituzione di nicotina è in genere ben tollerata. Gli effetti collaterali più comuni sono irritazioni locali dovute appunto alla nicotina, come ad esempio irritazione cutanea con i cerotti, o irritazioni della mucosa orale o faringea con le formulazioni orali, irritazioni che generalmente si riducono o scompaiono in pochi giorni con l'uso, in seguito allo sviluppo di tolleranza locale.

## Vareniclina

Si tratta di un agonista parziale di una sottopopolazione di recettori neuronali nicotinici, precisamente quelli composti dalle subunità alfa4 e beta2.

Il farmaco inizialmente stimola questi recettori simulando (blandamente) gli effetti della nicotina. Tuttavia, dato che il legame con il recettore è più forte per vareniclina che per nicotina, quest'ultima, anche se viene assunta, non è in grado di esercitare alcun ulteriore effetto di stimolazione. Quest'ultimo effetto è di antagonismo.

L'insieme di questi due effetti è di riduzione della dipendenza nicotinicca e quindi di riduzione della sindrome da astinenza.

La vareniclina è un farmaco molto efficace e maneggevole per smettere di fumare. In base a una recente revisione Cochrane<sup>9</sup> (che però ha riguardato solo studi su fumatori sani, circa 5000 pazienti) la vareniclina ha aumentato le probabilità di smettere approssimativamente di 3 volte rispetto al placebo, qualificandosi come il più efficace farmaco per smettere di fumare. Sempre in base a questa revisione, la

tollerabilità della vareniclina è molto buona. Il principale effetto collaterale della vareniclina è la nausea, ma questa è stata per lo più da lieve a moderata e per solito è migliorata con la continuazione della terapia. Gli effetti collaterali gravi associati al trattamento sono stati molto rari. Particolare cautela va riservata a pazienti con storia di depressione maggiore, dato che sono stati segnalati casi di tentato e riuscito suicidio in pazienti che assumevano vareniclina: in questi pazienti, il farmaco è controindicato.

La vareniclina viene venduta in due confezioni differenti. Il pacchetto iniziale contiene 11 pillole da 0,5 mg e 14 pillole da 1mg e serve per le prime due settimane di trattamento. È necessario prendere una pillola da 0,5 mg al giorno per i primi 3 giorni e poi due pillole da 0,5mg al giorno per 4 giorni. Poi va presa la pillola da 1mg due volte al giorno dopo mangiato per una settimana. Il pacchetto di mantenimento serve per un mese, e contiene 56 pillole da 1 mg. Le pillole vanno prese due volte al giorno in momenti differenti. Il trattamento con Vareniclina va continuato per 12 settimane.

## **Il Bupropione a rilascio controllato**

Il cloridrato di bupropione è un farmaco antidepressivo dimostratosi efficace nel promuovere la disassuefazione nei fumatori che fumano più di 10 sigarette al giorno e che sono motivati a smettere.

Anche se non noto, il meccanismo d'azione del bupropione è ritenuto basarsi sulla inibizione del re-uptake della noradrenalina e della dopamina da parte delle cellule neuronali.

Il bupropione a rilascio controllato (SR) è da considerare un'opzione percorribile per i fumatori, anche se rispetto alla NRT e alla vareniclina è gravato da più frequenti e potenzialmente gravi effetti collaterali.

Per la disassuefazione dal fumo la dose raccomandata di bupropione a rilascio controllato è di 150 milligrammi al gior-

no per la prima settimana, successivamente aumentato a 300 milligrammi al giorno (150 milligrammi per due al dì). Ai fumatori che utilizzano il bupropione a rilascio controllato viene raccomandato di continuare a fumare fino al giorno fissato per smettere, di solito una settimana dopo l'inizio del trattamento. Una dose di mantenimento ridotta (150 milligrammi al giorno) è raccomandata per i fumatore più anziani, o per coloro affetti da insufficienza renale o epatica o per quelli che pesano meno di 45 chili.

Il farmaco è controindicato nei pazienti che siano o siano stati affetti da epilessia e dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela nei fumatori che soffrono di patologie che abbassano la soglia convulsivante, per restare ai pazienti pneumopatici, cortisone e amnofillina, ma anche abuso alcolico e diabete mellito in trattamento. E' anche controindicato in pazienti con anamnesi di anoressia nervosa e bulimia, grave necrosi epatica o disordini bipolari.

Vi sono numerose interazioni con altri farmaci come anti depressivi, antiaritmici, anti-psicotici.

Il bupropione a rilascio controllato è comunque efficace e raddoppia circa le probabilità di guarigione rispetto al placebo<sup>10</sup>. Esso è stato studiato anche su pneumopatici<sup>11</sup> con riscontro di effetti collaterali simili a quelli osservati nei fumatori sani.

### **Le strutture di rete esistenti e auspicabili nel campo della disassuefazione**

Come detto in apertura (paragrafo 1), gli interventi di disassuefazione riescono tanto più efficaci quanto più inseriti in un contesto omnicomprensivo (aumento dei prezzi delle sigarette, divieti di fumare in luoghi pubblici e di lavoro, ecc.), che per così dire circonda il fumatore. Una "rete" così concepita non può non includere i diversi professionisti della salute, a vario titolo impegnati nell'assistenza ai mala-

ti. Così è importante conoscere chi, sia localmente, sia a livello provinciale e regionale si occupa di controllo del fumo e di disassuefazione. Le strutture così individuate (come la LILT o gli ambulatori antifumo o i professionisti dei Servizi per le tossicodipendenze) svolgono un ruolo fondamentale nell'aiutare il medico a gestire e seguire nel tempo gli pneumopatici fumatori, secondo lo schema esposto.

È necessario coinvolgere anche il medico di medicina generale di riferimento del paziente, al fine di assicurare un controllo completo anche sul versante fumo.

L'aspetto critico è che la realizzazione delle strutture descritte e la formazione del personale che vi opera non sono affatto omogenee nel territorio nazionale. Anche l'interesse dei singoli professionisti della salute (siano essi specialisti o medici di medicina generale) verso la disassuefazione dal fumo è variabile.

## **Conclusioni**

In conclusione, per quel che riguarda lo pneumologo, vale la pena di ricordare alcuni dei punti chiave delle conclusioni delle raccomandazioni dell'ERS task force:

1. La disassuefazione dal fumo è uno dei più importanti provvedimenti sanitari che possono essere messi in atto non soltanto per prevenire ma anche per curare le malattie polmonari croniche.
2. Ai pazienti fumatori che si rivolgono allo specialista pneumologo per una patologia respiratoria acuta verrà fornita un'assistenza per smettere di fumare qualificata come intervento minimo o delle 5 "A".
3. Per i pazienti fumatori affetti da malattie polmonari croniche, incluso il cancro, la disassuefazione dal fumo è misura terapeutica essenziale e dovrebbe essere assicurata a tutti i malati di tali patologie. Il trattamento per la disassuefazione va proposto in modo attivo a tutti i pazienti di questo gruppo come terapia causale, allo

stesso modo e con la stessa convinzione degli altri farmaci respiratori.

4. Il maggiore grado di evidenza possibile sostiene la conclusione che la terapia farmacologica (con NRT, bupropione e vareniclina\*) è da considerare trattamento di prima linea per la disassuefazione dal fumo, che va quindi prescritta a ogni fumatore che tenti di smettere, tranne i casi nei quali sussistano controindicazioni. La vareniclina risulta il farmaco più efficace e alcune formulazioni di NRT quello più maneggevole.
5. La terapia comportamentale può essere fornita direttamente dallo specialista pneumologo oppure da enti o strutture individuate in base alla loro competenza e alla loro accessibilità.
6. Le visite periodiche di controllo della patologia (acuta o cronica) dovranno servire a valutare, oltre alle condizioni respiratorie anche l'astensione effettiva dal fumo. Vi è evidenza che questi controlli periodici migliorano il tasso di successo nel lungo periodo.
7. Eventuali recidive andranno trattate e non saranno motivo di interruzione della sequenza di controlli e/o di abbandono da parte del paziente del piano terapeutico.

---

\* La vareniclina era stata inclusa nelle raccomandazioni dell'ERS come farmaco di seconda linea in quanto alla data della redazione (fine 2006) erano disponibili soltanto tre studi randomizzati controllati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med.* 2000 Sep 25;160(17):2653-8.
2. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001 May;119(5):1365-70.
3. Wise RA, Kanner RE, Lindgren P, et al. Lung Health Study Research Group. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study. *Chest.* 2003 Aug;124(2):449-58.
4. Anthonisen NR, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
5. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax.* 2002 Nov;57(11):967-72.
6. Wagena EJ, Zeegers MP, van Schayck CP, Wouters EF. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf.* 2003;26(6):381-403.
7. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2004
9. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, issue 1. Art. No.: CD006103

- 10 Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003; 22: 203–220.
- 11 Tashkin DP, 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: 1571–1575.

## **Glossario**



# Glossario

---

ADL	Activities of Daily Living
AECOPD	Acute Exacerbation of of chronic obstructive pulmonary disease
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATS	American Thoracic Society
BDI	(Baseline Dyspnea Index
BioLVR	Biologic Lung Volume Reduction
BMI	Body mass index
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CCT	Clinical controlled trial
CPAP	Continuous positive airway pressure
CPET	Cardiopulmonary exercise testing
CRDQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CS	Corticosteroidi

DLCO	Diffusing Capacity
ELTGOL	Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en infraLatéral (Espirazione lenta e totale a glottide aperta in decubito laterale)
EMA	European Medicines Agency
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FVC	Forced Vital Capacity
ICS	Inhaled corticosteroid
IL-6	Interleuchina 6
IL-8	Interleuchina 8
kPa	Chilopascal (
LAAC	Long-acting anticholinergics
LILT	Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
LTB4	Leucotriene B 4
LTOT	long term oxygen therapy
LTOT	Long-Term Oxygen Therapy
LVRS	Lung Volume Reduction Surgery
MDI	Metered-dose inhaler
NIPPV	Noninvasive Positive Pressure Ventilation.

NIV	Noninvasive Ventilation
NRT	Nicotine replacement therapy
PAP	Pressione arteriosa polmonare
PDE-4	Fosfodiesterasi 4
PDTA	Percorsi diagnostico terapeutici assistenziali
PEF	Picco di Flusso Espiratorio
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate
PM10	Materiale IN particelle microscopiche, con diametro uguale o inferiore a 10 $\mu\text{m}$ (LABA)
PR	Pneumologia riabilitativa
PRP	Programma di Pneumologia Riabilitativa,
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized controlled trial
RS	Revisioni sistematiche
SABA	Short-Acting Beta Agonists LAAC
SF36	Short Form 36
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
SIP	Sickness Impact Profile
SpO <sub>2</sub>	saturazione ossigeno
TDI	Transitional Dyspnea Index

TORCH	Towards a Revolution in COPD Health
UTI	unità di terapia intensiva
VEMS	Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo