Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PROGETTO MONDIALE BPCO

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Aggiornamento 2015

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

PROGETTO MONDIALE BPCO

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Aggiornamento 2015

PROGETTO MONDIALE BPCO

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Aggiornamento 2015

GOLD BOARD OF DIRECTORS (2014)

Marc Decramer, MD, Chair
University of Leuven
Leuven, Belgium

Alvar G. Agusti, MD
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Barcelona Spain

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

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

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

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

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital, Adelaide
South Australia, Australia

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

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
London, UK

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

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido Univ School of Medicine
Sapporo, Japan

Claus Vogelmeier, MD
University of Gießen and Marburg
Marburg, Germany

GOLD SCIENCE DIRECTOR

Suzanne S. Hurd, PhD
Vancouver, Washington, USA

GOLD SCIENCE COMMITTEE[1] (2014)

Jørgen Vestbo, MD, Chair
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark and University of Manchester
Manchester, England, UK

Alvar G. Agusti, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona, Ciberes,
Barcelona, Spain

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

Marc Decramer, MD
Katholieke Universiteit Leuven
Leuven, Belgium

Leonardo M. Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Italy

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
London, England, UK

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicolas Roche, MD
Hôtel-Dieu
Paris, France

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona,
Barcelona, Spain

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canada

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD
University of Giessen and Marburg
Marburg, Germany

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

INVITED REVIEWERS

Joan-Albert Barbera, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona
Barcelona Spain

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health Sciences University
Portland, OR, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, England, UK

Bart Celli, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

M. W. Elliott, MD
St. James's University Hospital
Leeds, England, UK

Yoshinosuke Fukuchi, MD
Juntendo University
Tokyo, Japan

Masakazu Ichinose, MD
Wakayama Medical University
Kimiidera, Wakayama, Japan

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Camperdown. NSW, Australia

H. A. M. Kerstjens, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Peter Lange, MD
Hvidovre University Hospital
Copenhagen, Denmark

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

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

Atsushi Nagai, MD
Tokyo Women's Medical University
Tokyo, Japan

Dennis Niewoehner, MD
Veterans Affairs Medical Center
Minneapolis, MN, USA

David Price, MD
University of Aberdeen
Aberdeen, Scotland, UK

Nicolas Roche, MD, PhD
University Paris Descartes
Paris, France

Sanjay Sethi, MD
State University of New York
Buffalo, NY, USA

GOLD NATIONAL LEADERS (Submitting Comments)

Lorenzo Corbetta, MD
University of Florence
Florence, Italy

Alexandru Corlateanu, MD, PhD
State Medical and Pharmaceutical University
Republic of Moldova

Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
University of Pharmacy and Medicine
Ho Chi Minh City, Vietnam

Fernando Lundgren, MD
Pernambuco, Brazil

E. M. Irusen, MD
University of Stellenbosch
South Africa

Timothy J. MacDonald, MD
St. Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Takahide Nagase, MD
University of Tokyo
Tokyo, Japan

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD, PhD
Jagiellonian University Medical College
Krakow, Poland

Magvannorov Oyunchimeg, MD
Ulannbatar, Mongolia

Mostafizur Rahman, MD
NIDCH
Mohakhali, Dhaka, Bangladesh

[1] Disclosure forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website, www.goldcopd.org

PREFAZIONE

Nel 2011 il Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ha pubblicato il report Strategia globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. Questo raccomandava una revisione importante nel trattamento della BPCO rispetto al documento originale pubblicato nel 2001. I report aggiornati pubblicati nel gennaio 2013, nel gennaio 2014 e nel gennaio 2015 sono basati sulla letteratura scientifica dal completamento del documento del 2011 ma mantengono lo stesso paradigma di trattamento. La diagnosi di BPCO si basa sul livello dei sintomi del paziente, sul rischio di future esacerbazioni, sulla severità delle anomalie spirometriche e sull'identificazione delle comorbidità.
L'aggiornamento 2015 aggiunge un appendice su "Sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (ACOS)", materiale preparato congiuntamente dai comitati scientifici GOLD e GINA.
Il rapporto GOLD è presentato come un documento strategico per gli operatori sanitari da utilizzare come strumento per attuare programmi di gestione efficaci variabili a seconda delle disponibilità del sistema sanitario. Lo strumento strategico di gestione a quadranti è progettato per essere utilizzato in qualsiasi ambiente clinico e riassume allo stesso tempo la misura dell'impatto dei sintomi del paziente e la valutazione del rischio di un evento avverso grave in futuro. Molti studi hanno valutato l'utilità/rilevanza del sistema di classificazione GOLD; alcuni di questi sono già stati revisionati formalmente. È stata inserita una tabella che sintetizza le principali osservazioni di questi studi e i riferimenti. Le evidenze continueranno a essere valutate dalle commissioni GOLD e le raccomandazioni strategiche saranno modificate sulla base delle evidenze.
GOLD è stata avvantaggiata dall'avere una rete internazionale di professionisti provenienti da molte discipline. Molti di questi esperti hanno iniziato indagini sulle cause e la prevalenza della BPCO nei loro Paesi e hanno sviluppato approcci innovativi per la diffusione e l'implementazione delle linee guida GOLD. La GOLD continuerà a lavorare con leader internazionali e altri professionisti interessati a portare la BPCO all'attenzione dei governi, ai responsabili della sanità pubblica, ai lavoratori della sanità e al pubblico in generale per aumentare l'attenzione sull'impatto della BPCO e per sviluppare programmi per la diagnosi precoce, la prevenzione e l'approccio alla terapia.

TABELLA

Riepilogo delle osservazioni	Riferimenti
La scelta del questionario di valutazione dei sintomi (CAT o mMRC) influenza l'appartenenza ad uno stadio o ad un altro	2-5
La prevalenza dei quattro gruppi GOLD dipende dalla specifica popolazione studiata,C è costantemente la meno diffusa	2; 4-10
I gruppi differiscono per diverse caratteristiche cliniche, funzionali, di imaging e biologiche oltre a quelle che li definiscono, comprese le comorbidità	4;11;12
La prevalenza di comorbidità e di infiammazione sistemica persistente è maggiore nel gruppo B	11
I nuovi sistemi di classificazione sono correlati alla capacità di compiere esercizio fisico	5
Gruppi A e D sono relativamente stabili nel tempo, mentre gruppi B e C mostrano una maggiore variabilità temporale	11
Durante il follow-up si ha una buona possibilità di prevedere riacutizzazioni	13
Ci sono risultati contrastanti in relazione alla capacità di previsione della mortalità	5-7;14
I pazienti del gruppo B hanno un tasso di mortalità e di ospedalizzazione simile a quelli del gruppo C	11;13
L'appropriatezza delle prescrizioni dei medici di base (in Italia) è migliorata usando la nuova classificazione GOLD	9
Uno studio osservazionale mondiale effettuato in cinque Paesi europei e negli Stati Uniti, rileva un frequente e potenzialmente inappropriato uso di steroidi e broncodilatatori in pazienti a basso rischio di riacutizzazioni (A e B)	10

GOLD National Leaders
Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD.

Le traduzioni della revisione 2015 di tutti i documenti sono disponibili sul sito www.goldcopd.it per scopi didattici ed accademici. L'uso per scopi commerciali o promozionali richiede una autorizzazione preventiva da parte del Direttivo del GOLD. Versione italiana dei documenti GOLD realizzata da Leonardo Fabbri (Membro della Commissione scientifica internazionale - Modena), Lorenzo Corbetta (GOLD National Leader - Firenze), Bianca Beghè (Modena), Alessia Verduri (Modena), Monica Bortolotti (Modena), Ariela Tofani (Firenze), Giorgia Biagini (Firenze), Samanta Fanciullacci (Firenze), Fausto Leoncini, Irene Bellesi.

In validità dal 1 luglio 2014, GOLD non accetta più il supporto mediante contributi educazionali; la prefazione è stata modificata per cancellare i precedenti riconoscimenti di questi contributi.

Marc Decramer, MD
Chair, GOLD Board of Directors - Professor of Medicine -
CEO University Hospital Leuven - University of Leuven,
Leuven Belgium

Claus Vogelmeier, MD
Chair GOLD Science Committee - Director, Internal Medicine Clinic
University of Gießen and Marburg, School of Medicine -
Standort Marburg Baldingerstraße - D-35043, *Marburg Germany*

BIBLIOGRAFIA

1. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir* J 2013 November;42(5):1391-401.
2. Han MK, Mullerova H, Curran-Everett D, Dransfield DT, Washko GR, Regan EA et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respir Med* 2013;1:43-50.
3. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013 September;42(3):647-54.
4. Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med* 2014 January;108(1):129-35.
5. Nishimura K, Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Jones PW. Reanalysis of the Japanese experience using the combined COPD assessment of the 2011 GOLD classification. *Respir Investig* 2014 March;52(2):129-35.
6. Soriano JB, Alfajame I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluna JJ et al. Distribution and prognostic validity of the new GOLD grading classification. *Chest* 2012;143(3):694-702.
7. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013 October;68(10):914-21.
8. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee AJ, Hardwell A, McGarvey L. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J* 2014 April;43(4):993-1002.
9. Maio S, Baldacci S, Martini F, Cerrai S, Sarno G, Borbotti M et al. COPD management according to old and new GOLD guidelines: an observational study with Italian general practitioners. *Curr Med Res Opin* 2014 June;30(6):1033-42.
10. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014 May;108(5):729-36.
11. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013 September;42(3):636-46.
12. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, Uszko-Lencer NH, Vanfleteren LE, Rutten EP et al. Heterogeneity in clinical characteristics and co-morbidities in dyspneic individuals with COPD GOLD D: findings of the DICES trial. *Respir Med* 2013 August;107(8):1186-94.
13. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 November 15;186(10):975-81.
14. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax* 2014 September;69(9):799-804.

INDICE

PREFAZIONE ... 3

METODOLOGIA E RIASSUNTO DELLE NUOVE RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI, GESTIONE E PREVENZIONE DELLA BPCO ... 6

INTRODUZIONE ... 10

CAPITOLO 1. DEFINIZIONE E CONCETTI GENERALI

Punti chiave ... 13

Definizione ... 13

Impatto della BPCO ... 13
- Prevalenza ... 13
- Morbilità ... 14
- Mortalità ... 14
- Costo economico ... 14
- Costo sociale ... 15

Fattori che influenzano lo sviluppo e la progressione della BPCO ... 15
- Geni ... 15
- Età e sesso ... 15
- Crescita e sviluppo polmonare ... 15
- Esposizioni a particelle ... 16
- Stato socioeconomico ... 16
- Asma/Iperreattività bronchiale ... 16
- Bronchite cronica ... 16
- Infezioni ... 17

Anatomia patologica, patogenesi e fisiopatologia ... 17
- Anatomia patologica ... 17
- Patogenesi ... 17
- Fisiopatologia ... 17

CAPITOLO 2. DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

Punti chiave ... 19

Diagnosi ... 19
- Sintomi ... 20
- Anamnesi ... 21
- Esame obiettivo ... 21
- Spirometria ... 21

Valutazione di gravità della malattia ... 22
- Valutazione dei sintomi ... 22
- Scelta dei *cut points* ... 22
- Valutazione spirometrica ... 23
- Valutazione del rischio di riacutizzazioni ... 23
- Valutazione delle comorbidità ... 24
- Valutazione combinata della BPCO ... 25
- Indagini aggiuntive ... 26

Diagnosi differenziale ... 27

CAPITOLO 3. OPZIONI TERAPEUTICHE

Punti chiave ... 28

Cessazione del fumo ... 28
- Terapie farmacologiche per smettere di fumare ... 28

Terapia farmacologica della BPCO stabile ... 29
- Generalità sui farmaci ... 29
- Broncodilatatori ... 31
- Corticosteroidi ... 33
- Inibitori della fosfodiesterasi-4 ... 33
- Altri trattamenti farmacologici ... 34

Terapie non farmacologiche ... 35
- Riabilitazione ... 35
- Componenti dei programmi di riabilitazione respiratoria ... 35

Altri trattamenti ... 37
- Ossigenoterapia ... 37
- Supporto ventilatorio ... 37
- Terapie chirurgiche ... 37
- Cure palliative, cure di fine-vita e hospice ... 38

CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

Punti chiave ... 39

Introduzione ... 39

Identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio ... 40
- Fumo di tabacco ... 40
- Esposizioni professionali ... 40
- Inquinamento atmosferico interno ed esterno ... 40

Trattamento della BPCO stabile ... 40
- Dagli studi clinici alle raccomandazioni della pratica clinica - Considerazioni ... 40
- Trattamento non farmacologico ... 41
- Trattamento farmacologico ... 42
- Broncodilatatori – Raccomandazioni ... 44
- Corticosteroidi e Inibitori della fosfodiesterasi 4 – Raccomandazioni ... 44
- Monitoraggio e follow-up ... 44
- Monitoraggio della progressione di malattia e dello sviluppo di complicanze ... 44
- Monitoraggio della terapia farmacologica e di altri trattamenti medici ... 44
- Monitoraggio della storia di riacutizzazioni ... 44
- Monitoraggio delle comorbidità ... 45
- Trattamenti chirurgici nel paziente con BPCO ... 45

CAPITOLO 5. TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI

Punti chiave ... 46

Definizione ... 46

Diagnosi ... 46

Valutazione ... 47

Opzioni terapeutiche ... 47
Ambito di cura ... 47
Trattamento farmacologico ... 48
Supporto respiratorio ... 49

Dimissione ospedaliera e follow-up ... 50

Trattamento domiciliare delle riacutizzazioni ... 51

Prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO ... 51

CAPITOLO 6. BPCO E COMORBIDITÀ

Punti chiave ... 52

Introduzione ... 52
Malattie cardiovascolari ... 52
Osteoporosi ... 53
Ansia e depressione ... 53
Tumore polmonare ... 54
Infezioni ... 54
Sindrome metabolica e diabete ... 54
Bronchiectasie ... 54

APPENDICE. DIAGNOSI DELLE MALATTIE CON LIMITAZIONE CRONICA AL FLUSSO AEREO: ASMA, BPCO E SINDROME DA SOVRAPPOSIZIONE ASMA-BPCO (ACOS)

BIBLIOGRAFIA ... 56

FIGURE

Figura 1.1 Meccanismi responsabili dell'ostruzione bronchiale nella BPCO ... 14
Figura 2.1A Spirometria: tracciato normale con definizione di VEMS e CVF ... 22
Figura 2.1B Spirometria: sindrome ostruttiva ... 22
Figura 2.2 Correlazione tra qualità di vita legata alla salute, VEMS post-broncodilatatore e classificazione spirometrica GOLD ... 24
Figura 2.3 Combinazione di sintomi, classificazione spirometrica e rischio futuro di riacutizzazioni ... 25

TABELLE

Tabella Prefazione ... 3
Tabella A Descrizione dei livelli di evidenza ... 12
Tabella 2.1 Indicatori chiave per la valutazione della diagnosi di BPCO ... 19
Tabella 2.2 Cause di tosse cronica ... 20
Tabella 2.3 Considerazioni utili per l'esecuzione della spirometria ... 21
Tabella 2.4 Questionario modificato del *Medical Research Council* per la valutazione del grado di dispnea ... 23
Tabella 2.5 Classificazione di gravità dell'ostruzione bronchiale nella BPCO (basata sul VEMS post-broncodilatatore) ... 23
Tabella 2.6 Rischio nella BPCO: Dati degli studi TORCH, UPLIFT ed ECLIPSE ... 23
Tabella 2.7 BPCO e Diagnosi differenziale ... 27
Tabella 3.1 Trattamento del consumo di tabacco e della dipendenza da fumo: Linea guida di pratica clinica – Principali risultati e raccomandazioni ... 29
Tabella 3.2 Brevi strategie per aiutare il paziente intenzionato a smettere ... 29
Tabella 3.3 Formulazioni e dosaggi abituali dei farmaci per la BPCO ... 30
Tabella 3.4 Broncodilatatori nella BPCO stabile ... 31
Tabella 3.5 Benefici della riabilitazione respiratoria nella BPCO ... 35
Tabella 4.1 Obiettivi del trattamento della BPCO stabile ... 39
Tabella 4.2 Modello sintomi/rischio di valutazione della BPCO ... 41
Tabella 4.3 Trattamento non farmacologico della BPCO ... 41
Tabella 4.4 Trattamento farmacologico iniziale della BPCO ... 43
Tabella 5.1 Valutazione delle riacutizzazioni di BPCO: anamnesi ... 47
Tabella 5.2 Valutazione delle riacutizzazioni di BPCO: segni di gravità ... 47
Tabella 5.3 Possibili indicazioni per la valutazione ospedaliera o il ricovero ... 47
Tabella 5.4 Trattamento delle riacutizzazioni gravi ma senza pericolo di vita ... 48
Tabella 5.5 Componenti terapeutici della gestione ospedaliera ... 48
Tabella 5.6 Indicazioni per il ricovero in UTI ... 49
Tabella 5.7 Indicazioni per la ventilazione meccanica non invasiva ... 50
Tabella 5.8 Indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva ... 50
Tabella 5.9 Criteri di dimissione ... 51
Tabella 5.10 Lista di elementi da valutare al momento della dimissione ospedaliera ... 51
Tabella 5.11 Elementi da valutare alle visite di follow-up 4-6 settimane dopo la dimissione ospedaliera ... 51

TABELLE ACOS

Tabella 1 Definizioni attuali di asma e di BPCO e descrizione clinica della ACOS ... 65
Tabella 2a Caratteristiche comuni di asma, BPCO e ACOS ... 67
Tabella 2b Caratteristiche che favoriscono l'asma o la BPCO ... 67
Tabella 3 Misure spirometriche nell'asma, BPCO e ACOS ... 69
Tabella 4 Sintesi dell'approccio sindromico alle malattie con limitazione cronica al flusso aereo ... 70
Tabella 5 Analisi specialistiche, talvolta usate nel distinguere l'asma e la BPCO ... 71

METODOLOGIA E RIASSUNTO DELLE NUOVE RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI, GESTIONE E PREVENZIONE DELLA BPCO

Aggiornamento 2015[1]

Quando, nel 1998, viene lanciato il programma Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), uno degli obiettivi è produrre raccomandazioni per la gestione della BPCO basate sulle migliori informazioni scientifiche disponibili.

Il primo report, *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention* è stampato nel 2001. Nel 2006 ed, ancora, nel 2011 viene preparata una revisione completa basata sulla ricerca pubblicata. Questi report ed i loro documenti accompagnatori sono stati largamente distribuiti, tradotti in molte lingue e inseriti nel sito GOLD (www.goldcopd.org).

Il Comitato[2] Scientifico GOLD viene formato nel 2002 per controllare il materiale pubblicato sulla ricerca relativa a gestione e prevenzione della BPCO, valutandone l'impatto nelle raccomandazioni dei documenti GOLD ed inserendo gli aggiornamenti annuali sul sito. I membri del Comitato sono esperti riconosciuti nel campo della ricerca e della pratica clinica, invitati ad adempiere al compito come volontari.

Il primo aggiornamento del report 2011 è stato distribuito nel 2013. Il secondo aggiornamento, distribuito nel gennaio 2014, è basato sull'impatto delle pubblicazioni dal 1 gennaio al 31 dicembre 2013. Il terzo aggiornamento si basa sull'impatto delle pubblicazioni tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2014. Sul sito web è pubblicata, oltre ai documenti aggiornati, una lista di tutte le pubblicazioni revisionata dal Comitato.

Processo: Per produrre i documenti aggiornati è stata effettuata una ricerca su PubMed secondo i criteri di ricerca stabiliti dal Comitato: 1) *COPD, All Fields, Adult 19+ years, only items with abstracts, Clinical Trial, Meta-analyses, Human*. La prima ricerca include pubblicazioni dal 1 gennaio al 31 marzo, controllate durante il meeting nel maggio 2014. La seconda ricerca di pubblicazioni va da aprile ad agosto 2014, revisionate a settembre dal consiglio di amministrazione GOLD. Il terzo aggiornamento, pubblicato nel gennaio 2015, si basa sull'impatto delle pubblicazioni da settembre a dicembre 2014. Le pubblicazioni di altri giornali, non apparse su PubMed, era possibile presentarle al Presidente e al Comitato Scientifico GOLD, fornendo un abstract e il documento completo in (o tradotto in) inglese.

Tutti i membri del Comitato hanno ricevuto un riepilogo delle citazioni e di tutti gli abstract. Ogni abstract è assegnato almeno a due membri del Comitato, sebbene a tutti i membri sia offerta l'opportunità di fornire un'opinione su qualsiasi abstract.

I membri valutano l'abstract o, secondo il loro giudizio, l'intera pubblicazione rispondendo a quattro specifiche domande scritte di un breve questionario, e indicano se i dati scientifici hanno impatto sulle raccomandazioni nel report di GOLD. Se sì, il membro viene chiamato ad identificare specificatamente le modifiche che devono essere apportate.

L'intero Comitato GOLD si riunisce due volte l'anno per discutere le pubblicazioni analizzate da almeno un membro del Comitato che pensa possano avere un impatto sulla BPCO. L'intero Comitato dopo, decide se e cosa includere nel report, sia come riferimento a supporto delle raccomandazioni correnti, oppure cambiando il report. In assenza di consenso, i disaccordi vengono risolti attraverso un voto aperto dell'intero Comitato. La revisione finale e l'approvazione di tutte le raccomandazioni sono fornite dal Comitato esecutivo GOLD al meeting annuale a dicembre.

Le raccomandazioni del Comitato sull'uso di medicinali sono basate sulla miglior prova disponibile in letteratura, e non sulle direttive sulle etichette dei regolatori di governo. Il Comitato non fa raccomandazioni per terapie che non siano state approvate, almeno, da un ente normativo.

Come esempio del lavoro del comitato per l'aggiornamento 2015, tra gennaio e dicembre 2014, 312 articoli hanno incontrato i criteri di ricerca. Dei 312 articoli controllati, 31 di loro sono stati identificati come d'impatto per l'aggiornamento 2015: A) modificando, (cambiando il testo o introducendo un concetto richiesto, una nuova raccomandazione al report); B) confermando (aggiungendo o sostituendo un riferimento esistente); C) l'inserimento di nuove informazioni in tabelle/figure e argomenti specifici.

RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NELL'AGGIORNAMENTO 2015

A. Aggiunte al testo originale

Pagina 17, lato sinistro, sei linee dal basso, inserire raccomandazione e riferimento:

Poiché la lunghezza del percorso ha un impatto sostanziale sulla distanza percorsa, le equazioni di riferimento stabilite su un percorso di 30 m non possono essere applicate per prevedere la distanza raggiunta in percorsi più brevi[585].

[1] The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (updated 2015), the Pocket Guide (updated 2015) and the complete list of references examined by the Committee are available on the GOLD website www.goldcopd.org.

[2] Members (2013-2014): C. Volgelmeier, Chair; A. Agusti, A. Anzueto, L. Fabbri, P. Jones, F. Martinez, N. Roche, R. Rodriguez-Roisin, D. Sin, D. Singh, R. Stockley, J. Vestbo, W. Wedzicha.

Reference 585: Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, Klaassen MP, Gosselink R, van Schayck OC, de Bie RA. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. J Physiother 2013 Sep;59(3):169-76.

Pagina 23, colonna di sinistra, paragrafo 2, inserire raccomandazione e riferimento:
Una revisione sistematica degli studi su salmeterolo e formoterolo ha evidenziato una significativa riduzione del numero di pazienti che necessitano trattamento per le riacutizzazioni e che richiedono ospedalizzazione[586].

Reference 586: Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013 Oct 15;10:CD010177.

Pagina 24, colonna di destra, ultimo comma, modificare raccomandazione da leggere:
La sospensione del trattamento con steroidi inalatori può determinare un aumento delle riacutizzazioni in alcuni pazienti[245]; al contrario un altro studio con pazienti BPCO gravi e molto gravi, dimostra che i corticosteroidi per via inalatoria possono essere gradualmente sospesi nell'arco di tre mesi senza aumentare il rischio a medio termine di riacutizzazioni, sebbene la funzione polmonare sia peggiorata significativamente[590].

Reference 590: Magnussen H, Disse B, Rodriguez Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Finnigan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EF, Calverley PM; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014 Oct 2;371(14):1285-94.

Pagina 26, colonna di sinistra, primo comma, inserire testo e riferimento:
con scarsa evidenza di efficacia nel trattamento tra i fumatori[593].

Reference 593: Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, Criner GJ, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir-Crit Care Med 2014 Jun 15;189(12):1503-8.

Pagina 26, colonna di sinistra, centro del secondo comma, inserire frase e riferimento:
Nei pazienti trattati sia con che senza corticosteroidi inalatori, alte dosi di *N*-acetilcisteina hanno significativamente ridotto i tassi di riacutizzazione, ma solo nei pazienti in stadio GOLD 2[594].

Reference 594: Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al; PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014 Mar;2(3):187-94.

Pagina 26, colonna di destra, fine del terzo comma, inserire testo e riferimento:
È stato dimostrato che sildenafil non migliora gli outcome della riabilitazione in pazienti con BPCO e che provoca un aumento moderato della pressione arteriosa polmonare[595].

Reference 595: Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. Eur Respir J 2013 Oct;42(4):982-92.

Pagina 26, colonna di destra, fine del terzo comma, inserire dichiarazione e riferimento:
In un gruppo di pazienti non selezionati c'è evidenza che l'integrazione con vitamina D ha un impatto positivo sulle riacutizzazioni[596].

Reference 596: Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2012 Jan 17;156(2):105-14.

Pagina 29, colonna di sinistra, paragrafo sul supporto ventilatorio, inserire dopo la prima frase:
Trials di controllo randomizzati forniscono risultati contraddittori per quanto riguarda i benefici clinici a lungo termine della NIV in pazienti con BPCO e ipercapnia cronica, soprattutto in termini di stato di salute e di sopravvivenza[597-599]. Quindi, vi sono evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni.

Reference 597: Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. Thorax 2014 Sep;69(9):826-34.

Reference 598: Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Respir Med 2014 Feb;108(2):329-37.

Reference 599: Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014 Sep;2(9):698-705.

Pagina 29, colonna di destra, fine del secondo paragrafo, inserire:
Sono state sperimentate diverse tecniche broncoscopiche di riduzione volumetrica polmonare (es. valvole, colle, coils). Tuttavia, le evidenze dimostrate non sono ancora sufficienti per determinare rapporti rischio-beneficio, costo-efficacia ed i possibili ruoli nella strategia terapeutica dei pazienti con enfisema. Queste tecniche non dovrebbero essere utilizzate al di fuori di studi clinici finché non saranno disponibili maggiori dati ed evidenze.

Pagina 30, colonna di sx, fine del primo paragrafo, inserire:
Programmi di cura integrati. La BPCO è una malattia complessa che richiede la partecipazione di molteplici operatori sanitari che integrino le loro conoscenze ed il loro lavoro. In linea di principio, si consiglia l'uso di un programma strutturato che indichi come ogni componente debba fornire la cura più efficiente ed efficace, anche se le evidenze su questo punto sono contraddittorie. Una meta-analisi di piccoli trials evidenzia che un programma di cura integrato migliora diversi outcome clinici, ma non mortalità[600]. Al contrario, un ampio studio multicentrico condotto all'interno di un sistema di assistenza ben organizzato non ha confermato quanto

suddetto[601]. La conclusione pragmatica è che un sistema ben organizzato di assistenza sanitaria è importante, ma possono anche non esserci vantaggi nella strutturazione di programma formale.

Reference 600: Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Boland MRS, et al. Integrated diseasemanagement interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.:CD009437.

Reference 601: Kruis AL, Boland MRS, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Tsiachristas A, Stijnen T, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. BMJ 2014;349:g5392.

Pagina 40, colonna di destra, secondo comma, le linee 13-14, modificare frase e inserire il riferimento:

…ed incrementare le ospedalizzazioni e la mortalità[603].

Reference 603: Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. EpiAir Collaborative Group. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. Eur Respir J 2013 Aug;42(2):304-13.

Pagina 41, colonna di destra, sotto Tabella 5.3, inserire il nuovo paragrafo e i riferimenti:

La prognosi a lungo termine in seguito a ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO è sfavorevole, si riscontra infatti un tasso di mortalità a cinque anni di circa il 50%[604] . Fattori indipendenti associati a scarsi outcome comprendono l' età avanzata, un indice di massa corporea basso, le comorbilità (per esempio, cardiovascolari, malattie polmonari o tumori), i pregressi ricoveri per riacutizzazioni di BPCO, la gravità clinica associata al numero di riacutizzazioni e la necessità di ossigenoterapia a lungo termine[605,606]. Pazienti caratterizzati da una maggiore prevalenza e gravità dei sintomi respiratori, da una scarsa qualità di vita, da una funzionalità polmonare peggiore, da una minore capacità di esercizio fisico, da un immagine TC caratterizzata da bassa densità del parenchima polmonare e da pareti bronchiali ispessite sono associate ad un rischio di ridotta sopravvivenza a lungo termine in seguito a riacutizzazioni di BPCO[607].

Reference 604: Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. Eur Respir J 2011; 37:508-515.

Reference 605: Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, French College of General Hospital Respiratory Physicians (CPHG). High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. Eur Respir J 2013; 42:946-955.

Reference 606: Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta analysis. Ann. Am. Thorac. Soc. 2013;10:81-89.

Reference 607: Garcia-Aymerich J, Gómez FP,Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. Thorax 2011;66:430-437.

Pagina 45, colonna di destra, ultimo paragrafo, inserire testo e riferimento:

Un grande studio multicentrico ha indicato che la simvastatina non ha alcun impatto sulla frequenza di esacerbazioni[608].

Reference 608: Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. N Engl J Med 2014 Jun 5;370(23):2201-10.

Pagina 48, colonna di sinistra, Punti chiave, inserire nuovo elemento:

Il reflusso gastroesofageo (MRGE) è associato ad un aumento del rischio di esacerbazioni e ad un peggioramento dello stato di salute.

Pagina 48, colonna di destra, inserire testo, terzo paragrafo e riferimento:

Esiste evidenza che nei pazienti con BPCO concomitante aumenta il rischio di morbilità e mortalità[610] e che il danno miocardico….

Reference 610: Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. Chest 2013 Sep;144(3):750-7.

Pagina 50, colonna di destra, inserire un nuovo comma dopo "Sindrome metabolica e diabete":

Il reflusso gastroesofageo (MRGE) è un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni ed è associato a stato di salute peggiore. Quindi, le comorbilità sistemiche possono avere impatto significativo sulla malattia polmonare. I meccanismi responsabili di un aumento del rischio di riacutizzazioni non sono ancora completamente definiti e possono non essere limitati al solo reflusso acido. Gli inibitori di pompa protonica sono spesso utilizzati per il trattamento della MRGE, ma il trattamento più efficace per questa condizione, nei pazienti con BPCO, deve essere ancora stabilito[611].

Reference 611: Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. COPDGene Investigators. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. Respir Res 2014 Jun 3;15:62.

Pagina 51, fine della colonna di sinistra, inserire dichiarazione e riferimento:

Alterata funzione cognitiva. La funzione cognitiva alterata è una caratteristica della BPCO[612], infatti la BPCO aumenta significativamente il rischio di sviluppare un lieve deterioramento cognitivo[613]. Attualmente non ci sono evidenze riguardo i benefici del trattamento di questi pazienti, ma dovrebbero essere comunque valutati e trattati allo stesso modo dei pazienti con demenza primaria.

Reference 612: Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. EurRespir J 2010;35(4):913-22.

Reference 613: Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and therisk for mild cognitive impairment. JAMA Neurol 2014 May;71(5):581-8.

B. Riferimenti che forniscono conferme o aggiornamenti delle precedenti raccomandazioni

Pagina 19, colonna destra, rigo 20:
Reference 584: Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socio-economic status. A mixed methods observational study. Prim Care Respir J 2013 Sep;22(3):338-43.

Pagina 32, colonna sinistra, paragrafo Anticolinergici, rigo 27:
Reference 587: Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013 Sep 16;9:CD009552.

Pagina 32, colonna sinistra, paragrafo Anticolinergici, rigo 36:
Reference 588: Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to- severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. COPD 2013 Aug;10(4):511-22.

Pagina 33, colonna sinistra, rigo 17:
Reference 589: Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respir Med 2013 Oct;107(10):1538-46.

Pagina 33, colonna sinistra, rigo 10 partendo dal basso:
Reference 591: Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014 Mar10;3:CD010115.

Pagina 33, colonna destra, rigo 2, sottoparagrafo corticosteroidi orali:
Reference 592: Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2014 Apr 3;15:37.

Pagina 44, colonna sinistra, rigo 7:
Reference 602: Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of co-administration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. Int J COPD 2014 Feb 24;9:215-28.

Pagina 52, colonna sinistra, paragrafo Introduzione, rigo 3:
Reference 609: Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir Med 2013 Sep;107(9):1376-84.

C. Modifiche al testo, per correggere il testo

PREFAZIONE, pagina 3 Colonna destra:

Molti studi hanno valutato l'utilità/rilevanza del sistema di classificazione GOLD; alcuni di questi sono già stati revisionati formalmente. È stata inserita una tabella che sintetizza le principali osservazioni di questi studi e i riferimenti.

PREFAZIONE, pagina 3 Colonna destra: In validità dal 1 luglio 2014, GOLD non accetta più il supporto mediante contributi educazionali; la prefazione è stata modificata per cancellare i precedenti riconoscimenti di questi contributi.

Pagina 30, tabella 3.3. Formulazioni e Dosaggi Abituali dei Farmaci per la BPCO, inserire nel gruppo Anticolinergici, lunga durata: Umeclidinio, 62.5 (DPI).

Pagina 30, tabella 3.3. B) Inserire nel gruppo Combinazione β_2-agonista- a lunga durata più anticolinergico in un unico inalatore: Formoterolo/Aclidinio, 12/340 (DPI) 12 ore. C) Inserire nel gruppo Combinazione β_2-agonista più corticosteroide in un unico inalatore: Formoterolo/Beclometasone, 6/100 (MDI)

Pagina 43, tabella 4.4 Trattamento farmacologico iniziale della BPCO, inserire nel gruppo altri possibili trattamenti, gruppo D, N-acetylcysteine.

Pagina 55, spostare il capitolo sulla Sindrome da Sovrapposizione Asma - BPCO (ACOS) in un'Appendice, con inizio dopo pag. 65.

PROGETTO MONDIALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO

INTRODUZIONE

Molto è cambiato negli ultimi 10 anni da quando è stato pubblicato il primo documento intitolato, "GOLD, Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della BPCO". Il principale documento costituisce una maggiore revisione del precedente ed è stato costruito sulla base delle raccomandazioni originali e delle nuove conoscenze acquisite in seguito.

Uno dei punti di forza del presente documento è rappresentato dagli obiettivi del trattamento. Questi obiettivi hanno resistito alla prova del tempo, ma oggi vengono riorganizzati in due gruppi, gli obiettivi diretti ad alleviare e ridurre l'impatto dei sintomi e gli obiettivi che riducono il rischio di eventi avversi di salute che possono verificarsi nel paziente in momenti successivi (per esempio le riacutizzazioni). Questo enfatizza la necessità per i medici di mantenere alta l'attenzione sia sull'impatto a breve termine, sia sugli eventi che si possono sviluppare a lungo termine nei loro pazienti.

Un secondo punto di forza della strategia originale è stato la semplice e intuitiva classificazione di gravità della BPCO. Questa era basata sul FEV_1 e veniva chiamata sistema di stadiazione perché si credeva al tempo che la maggioranza dei pazienti avesse una evoluzione di gravità della malattia identificabile con la evoluzione della limitazione del flusso aereo. Oggi conosciamo meglio le caratteristiche dei pazienti nei diversi stadi GOLD della BPCO, quali per esempio il rischio di riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri e morte. Sappiamo anche, tuttavia, che nel singolo paziente, il VEMS non è un buon indice di gravità, in quanto si correla male con la dispnea, con la ridotta tolleranza allo sforzo e con il deterioramento dello stato di salute. Nel presente documento abbiamo mantenuto la classificazione GOLD basata sul VEMS preso come indice di rischio futuro, ma abbiamo sostituito il termine "Stadio" con il termine "Grado".

Nel momento della compilazione del documento originale, un obiettivo GOLD del trattamento è stato il miglioramento dei sintomi e dello stato di salute del paziente, anche se la valutazione dei sintomi non ha avuto un diretto rapporto con la scelta del trattamento, mentre la misura dello stato di salute è stato un processo complesso ampiamente legato agli studi clinici. Oggi sono disponibili questionari semplici e affidabili formulati per la pratica clinica quotidiana di base e disponibili in molte lingue. Tali sviluppi hanno consentito di creare un nuovo sistema di valutazione che contemplasse insieme una misura dell'impatto dei sintomi e una stima del rischio successivo di eventi avversi seri di salute nel paziente. Questo nuovo sistema di valutazione ha permesso quindi un nuovo approccio di trattamento, l'unico capace di combinare la valutazione con gli obiettivi terapeutici, che può essere utilizzato in qualsiasi contesto clinico nel mondo e porta a un trattamento personalizzato della BPCO, abbinando la terapia del paziente alle sue individuali necessità.

BACKGROUND

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), la quarta causa di morte nel mondo[1], rappresenta un importante problema di sanità pubblica, ed è una patologia prevenibile e trattabile. La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale; molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa della stessa o delle sue complicanze. Globalmente, il peso della BPCO dovrebbe aumentare nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione[2].

Nel 1998, in collaborazione con l'US *National Heart, Lung and Blood Institute* e l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stato implementato il Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD*). Gli obiettivi sono stati aumentare la consapevolezza dell'impatto della BPCO e migliorare la prevenzione e il trattamento della malattia attraverso uno sforzo coordinato dei professionisti coinvolti a livello mondiale in tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria e delle politiche assistenziali. Aumentare il livello di interesse per la ricerca clinica della BPCO così ampiamente diffusa è stato un altro importante obiettivo.

Nel 2001, il Progetto GOLD ha divulgato il primo documento intitolato Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Tale documento non aveva lo scopo di essere un libro di testo completo sulla BPCO, ma piuttosto un riassunto dello stato dell'arte. È stato redatto da esperti sulla BPCO nella ricerca e nella cura del paziente e si è basato sui concetti fondamentali di patogenesi della malattia aggiornati e validati ulteriormente, insieme con le evidenze disponibili sul trattamento più appropriato e sulle migliori strategie di prevenzione. Il documento ha fornito le informazioni sullo stato dell'arte della BPCO sia per specialisti pneumologi che per altri medici coinvolti ed è stata materia di comunicazioni e discussioni scientifiche. È stato pubblicato insieme a una Sintesi[3], una Guida Tascabile per gli Operatori Sanitari e una Guida per il Paziente.

Subito dopo la pubblicazione nel 2001 del primo documento GOLD, il Comitato Esecutivo GOLD ha nominato un Comitato Scientifico, incaricato degli aggiornamenti scientifici, che ha provveduto ad esaminare lavori di ricerca pubblicati

ed a valutare l'impatto di questi lavori sulle raccomandazioni relative al trattamento, pubblicando annualmente gli aggiornamenti del documento GOLD sul sito web di GOLD. Il primo aggiornamento è stato pubblicato in Luglio 2003 e si è basato sui lavori pubblicati tra Giugno 2001 e Dicembre 2002. Un secondo aggiornamento è apparso in Luglio 2004 e un terzo in Luglio 2005; ognuno ha considerato l'influenza dei lavori pubblicati tra Gennaio e Dicembre dell'anno precedente. In Gennaio 2005, il Comitato Scientifico di GOLD ha iniziato a preparare una versione completa del documento GOLD, che è stato pubblicato nel 2006. Nella prima parte di ogni volume compare la metodologia usata per la compilazione dei documenti di aggiornamento annuale e della revisione del 2006.

Dal 2006 al 2010 sono stati messi a punto ancora gli aggiornamenti annuali dei documenti che sono poi stati pubblicati sul sito web di GOLD, insieme alla metodologia usata nella preparazione dei documenti e alla bibliografia revisionata per esaminare l'impatto sulle raccomandazioni presenti negli aggiornamenti annuali. Nel 2009, il Comitato Scientifico GOLD ha considerato nuove informazioni in relazione alla diagnosi e all'approccio terapeutico della BPCO che hanno giustificato la preparazione di un documento per buona parte revisionato. Il lavoro di quest'ultima revisione è stato realizzato a metà del 2009 e contemporaneamente il Comitato ha preparato l'aggiornamento del 2010.

METODOLOGIA

Nel Settembre 2009 e in Maggio e Settembre 2010, durante la preparazione dei documenti annuali aggiornati (*http://www.goldcopd.org*), i membri del Comitato Scientifico hanno iniziato a identificare la letteratura con impatto sulle principali raccomandazioni, soprattutto per la diagnosi e il trattamento della BPCO. Ai membri del Comitato sono stati assegnati i capitoli da revisionare con la proposta di modifiche e in breve tempo si è raggiunto il consenso sulla richiesta di cambiamento significativo del documento allo scopo di raggiungere i lettori, siano essi medici di medicina generale o medici di qualsiasi clinica nel mondo, che per primi vedono i pazienti con sintomi respiratori e sospetta diagnosi di BPCO. Nell'estate 2010 un Comitato di Redazione ha proposto un nuovo schema dei capitoli, presentato in un simposio dell'*European Respiratory Society* a Barcellona, 2010. Il Comitato di Redazione ha considerato le raccomandazioni di questa sessione in autunno 2010 e in primavera 2011. Durante tutto questo periodo i membri del Comitato Esecutivo GOLD e i Referenti Nazionali GOLD hanno ricevuto una sintesi delle nuove direttive di raccomandazione. Durante l'estate 2011 il documento è stato distribuito per revisione ai Referenti Nazionali GOLD e ad altri esperti di opinione sulla BPCO in diversi Paesi. I nomi degli esperti che hanno partecipato alle recensioni compaiono nella prima parte di questo documento. In Settembre 2011 il Comitato Scientifico GOLD ha recensito i commenti e formulato le raccomandazioni finali. Il documento è stato presentato durante un simposio organizzato dall'*Asian Pacific Society of Respirology* in Novembre 2011.

NUOVI ARGOMENTI PRESENTATI NEL PRESENTE DOCUMENTO

1. Questo documento è stato notevolmente accorciato, limitando solo al Capitolo 1 le informazioni di base relative alla BPCO. I lettori che desiderano apprendere informazioni più complete sulla fisiopatologia della BPCO possono fare riferimento a numerosi testi eccellenti pubblicati negli ultimi dieci anni.
2. Il Capitolo 2 fornisce informazioni relative alla diagnosi e alla valutazione della BPCO. La definizione di BPCO non è stata modificata in modo sostanziale ma è stata riformulata per chiarezza.
3. La valutazione della BPCO si basa sul livello dei sintomi riferiti dai singoli pazienti, sul rischio futuro di riacutizzazioni, sulla gravità delle alterazioni spirometriche e sulla presenza di comorbidità. Mentre in precedenza la spirometria era utilizzata per supportare una diagnosi di BPCO, ora è necessaria per fare diagnosi di certezza di BPCO.
4. La classificazione spirometrica di gravità della limitazione del flusso aereo è suddivisa in quattro Gradi (GOLD 1: Lieve; GOLD 2: Moderato; GOLD 3: Grave; GOLD 4: Molto Grave) utilizzando il rapporto fisso post-broncodilatatore VEMS/CVF <0.7 per definire la limitazione al flusso aereo, o ostruzione bronchiale. È noto che l'utilizzo del rapporto fisso (VEMS/CVF) conduce a diagnosi più frequenti di BPCO negli adulti anziani con lieve BPCO, poiché il normale processo d'invecchiamento interessa i volumi e i flussi polmonari, e viceversa porta a una sottostima diagnostica negli adulti più giovani di 45 anni. Il concetto di stadiazione è stato abbandonato come un sistema basato solo sul FEV_1, era insufficiente e la prova di un sistema di stadiazione alternativo non esiste. Il più grave grado spirometrico, GOLD 4, non include riferimenti alla insufficienza respiratoria come questo sembrava essere un inserimento arbitrario.
5. È presente un capitolo (Capitolo 3) sugli approcci terapeutici, che include informazioni descrittive sulle terapie farmacologiche e non farmacologiche, identificando l'eventuale presenza di eventi avversi.
6. Il trattamento della BPCO è presentato in tre capitoli: Trattamento della BPCO in fase stabile (Capitolo 4), Trattamento delle riacutizzazioni (Capitolo 5) e BPCO e comorbidità (Capitolo 6), inserendo sia il trattamento delle comorbidità nei pazienti con BPCO che il trattamento della BPCO nei pazienti con comorbidità.
7. Nel Capitolo 4, Trattamento della BPCO in fase stabile, vengono presentati gli approcci consigliati per il trattamento farmacologico e non farmacologico della BPCO. Il Capitolo inizia con l'importanza di individuare e ridurre i fattori di rischio. Il fumo di sigaretta continua ad essere il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di BPCO e la sua eliminazione è un passo importante verso la prevenzione e il controllo della malattia. Tuttavia, stanno emergendo sempre più dati relativi ad altri fattori di rischio che devono essere tenuti possibilmente in considerazione e che comprendono polveri e sostan-

ze chimiche professionali e inquinamento degli ambienti interni da combustibili di biomassa utilizzati per cucinare e per riscaldare abitazioni poco ventilate, in particolare tra le donne nei Paesi in via di sviluppo.

8. Nei precedenti documenti GOLD il trattamento della BPCO si basava principalmente sulla spirometria. Tuttavia ci sono molte evidenze che hanno poi mostrato che il VEMS è un debole indicatore dello stato di malattia e quindi oggi viene raccomandato un trattamento della BPCO stabile che tenga in considerazione l'impatto della malattia (data soprattutto dai sintomi e dalla limitazione all'attività fisica) e il rischio futuro di progressione della malattia (soprattutto le riacutizzazioni).
9. Il Capitolo 5, Trattamento delle riacutizzazioni, fornisce una definizione rivista di riacutizzazione di BPCO.
10. Il Capitolo 6, BPCO e comorbidità, è incentrato sulle malattie cardiovascolari, sull'osteoporosi, sull'ansia e sulla depressione, sul cancro del polmone, sulle infezioni, sulla sindrome metabolica e sul diabete.
11. APPENDICE. Diagnosi delle Malattie con Limitazione Cronica al Flusso Aereo: Asma, BPCO e Sindrome da Sovrapposizione ASMA-BPCO (ACOS).

LIVELLI DI EVIDENZA

I livelli di evidenza quando appropriati sono riportati accanto alle raccomandazioni di trattamento e indicati in grassetto tra parentesi dopo dichiarazioni importanti, per esempio (**Evidenza A**). Sono stati considerati con attenzione i problemi metodologici riguardanti l'utilizzo di evidenze da meta-analisi. Lo stesso schema dei livelli di evidenza (**Tabella A**) utilizzato nei precedenti documenti GOLD è stato utilizzato per la preparazione del presente documento[4].

TABELLA A. Descrizione dei Livelli di Evidenza

Categoria di Evidenza	Fonte di Evidenza	Definizione
A	Studi clinici randomizzati (RCTs). Solida base di studi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di RCT ben disegnati che forniscono un quadro consistente di riscontri nella popolazione per la quale vengono redatte le raccomandazioni. La categoria A richiede un numero sostanziale di studi che coinvolgano un numero sostanziale di partecipanti.
B	Studi clinici randomizzati (RCTs). Limitata base di studi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di studi di intervento che includono solo un numero limitato di pazienti, di analisi *post hoc* o di analisi di sottogruppo di RCT o di meta-analisi di RCT. In generale la Categoria B appartiene ai casi in cui esistano pochi studi clinici randomizzati, che siano di dimensioni limitate, che siano stati condotti su una popolazione diversa da quella obiettivo della raccomandazione o che i risultati siano in qualche misura inconsistenti.
C	Studi clinici non randomizzati. Studi osservazionali	L'evidenza è il risultato di studi clinici non controllati o non randomizzati oppure di studi osservazionali.
D	Consenso di un Gruppo di Esperti	Questa categoria viene utilizzata solo nei casi in cui le indicazioni fornite siano ritenute significative, ma non adeguatamente supportate dalla letteratura clinica da giustificarne l'inserimento in una delle altre categorie. Il Giudizio di un Gruppo di Esperti si basa sull'esperienza clinica o sulle conoscenze senza rientrare nei criteri sopra-elencati.

CAPITOLO 1. DEFINIZIONE E CONCETTI GENERALI

PUNTI CHIAVE

- *La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una frequente malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo, che è solitamente evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti.*
- La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale e determina un consistente e crescente costo a livello economico e sociale.
- Il fumo di sigaretta inalato ed altre particelle nocive, come il fumo di combustibili da biomassa, causano infiammazione a livello polmonare, una risposta normale che sembra essere modificata nei pazienti che sviluppano BPCO. Questa risposta infiammatoria cronica può portare a distruzione del tessuto parenchimale (con conseguente enfisema) ed alterare i normali meccanismi di riparazione e difesa (con conseguente fibrosi delle piccole vie aeree). Tali cambiamenti patologici portano ad intrappolamento aereo e a progressiva ostruzione bronchiale, con conseguente comparsa di dispnea e di altri sintomi caratteristici della BPCO.

DEFINIZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una frequente malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo, che è solitamente evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti.

La cronica ostruzione bronchiale caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro (**Figura 1.1**). L'infiammazione cronica causa dei cambiamenti strutturali e il restringimento delle piccole vie aeree. La distruzione del parenchima polmonare, determinata anche dai processi infiammatori, porta alla perdita degli attacchi alveolari alle piccole vie aeree e alla riduzione della forza di retrazione elastica polmonare; queste alterazioni riducono la capacità delle vie aeree a mantenersi pervie durante la fase espiratoria. Il modo migliore per misurare l'entità dell'ostruzione bronchiale è la spirometria, che rappresenta il test di funzionalità polmonare più diffuso e riproducibile.

Definizioni precedenti di BPCO hanno enfatizzato i termini "enfisema" e "bronchite cronica", che oggi non rientrano più nella definizione utilizzata nel presente documento GOLD e in quelli precedenti. Enfisema o distruzione delle superfici di scambio dei gas del polmone (alveoli) è un termine anatomopatologico spesso utilizzato (impropriamente) in ambito clinico, che esprime solo una delle diverse alterazioni morfologiche della BPCO. La definizione di bronchite cronica (presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi) rimane utile in ambito clinico ed epidemiologico, tuttavia, è importante riconoscere che la tosse cronica e la produzione di espettorato rappresentano un'entità nosologica indipendente che può precedere o seguire lo sviluppo della limitazione del flusso aereo e può essere associata con la comparsa e/o la progressione di una persistente ostruzione bronchiale. La bronchite cronica può anche manifestarsi anche in soggetti con spirometria normale.

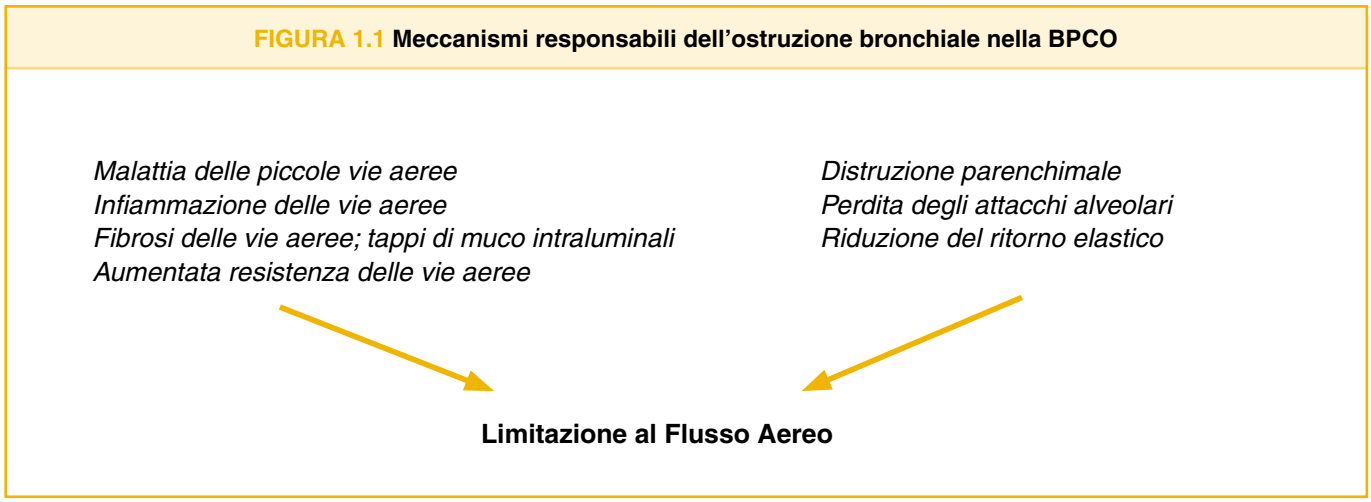
IMPATTO DELLA BPCO

La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente[2,5].
La prevalenza, la morbilità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra i diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. La BPCO è il risultato di un'esposizione persistente ai fattori di rischio nel corso del tempo e anche se spesso la sua prevalenza è direttamente correlata alla prevalenza dell'abitudine tabagica, oggi in molti Paesi l'inquinamento ambientale, professionale e quello degli ambienti interni dovuto alla combustione di legna o altri biocombustibili stanno rivestendo un ruolo importante come fattori di rischio[6] prevalenti di malattia. Nei prossimi decenni è previsto un aumento della prevalenza e dell'impatto della BPCO dovuto alla persistente esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale, (con presenza di persone che vivono più a lungo e quindi manifestano gli effetti a lungo termine dell'esposizione ai fattori di rischio della malattia)[5].
Informazioni sul costo dovuto alla BPCO si possono trovare su siti web nazionali specifici come il **World Health Organization WHO** (*http://www.who.int*) e il **World Bank/WHO Global Burden of Disease Study** (*http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease*). L'invecchiamento è di per sé un fattore di rischio per la BPCO e l'invecchiamento delle vie aeree e del polmone determina alcune modificazioni strutturali simili a quelle associate alla BPCO[7].

Prevalenza

I dati disponibili sulla prevalenza della BPCO mostrano notevole variabilità, imputabile alle differenze nei metodi d'in-

FIGURA 1.1 Meccanismi responsabili dell'ostruzione bronchiale nella BPCO



dagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici usati per rilevarli[8]. Le stime più basse di prevalenza sono di solito quelle basate sui casi di BPCO o condizione equivalente riportati dai singoli medici. Per esempio la maggior parte dei dati nazionali evidenzia che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6% della popolazione[8], dimostrando che la BPCO è diffusamente sotto-stimata e sotto-diagnosticata[9].

Malgrado tali complessità, i dati emergenti permettono di trarre conclusioni sulla prevalenza della BPCO, grazie anche all'aumento del controllo di qualità dei dati. Una revisione sistematica e una meta-analisi di studi condotti in 28 Paesi tra il 1990 e il 2004[8] e uno studio aggiuntivo giapponese [10] forniscono evidenze di una prevalenza di BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di 40 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne. Il *Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO)[11] ha esaminato la prevalenza dell'ostruzione bronchiale post-broncodilatatore tra soggetti di età superiore ai 40 anni nelle cinque principali città dell'America Latina in Brasile, Cile, Messico, Uruguay e Venezuela. In tutti i Paesi la prevalenza dello BPCO è aumentata rapidamente con l'aumento dell'età con un picco massimo tra i soggetti di età superiore ai 60 anni, da un basso 7.8% di Città del Messico (Messico) a un alto 19.7% di Montevideo (Uruguay). In tutti i Paesi la prevalenza era sensibilmente superiore negli uomini rispetto alle donne[11], in contrasto con i risultati di città europee come Salisburgo[12]. Il programma *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) ha svolto indagini in varie parti del mondo[13], documentando una malattia più grave di quanto precedentemente riportato e una sostanziale prevalenza (3-11%) di BPCO tra i non fumatori.

Morbilità

Generalmente, le misure di morbilità includono le visite mediche, gli accessi al Pronto Soccorso e i ricoveri ospedalieri. Sebbene i dati relativi a questi indici siano meno facilmente reperibili e di solito meno attendibili di quelli di mortalità, i pochi dati disponibili indicano che la morbilità da BPCO aumenta con l'età[10-12]. La morbilità da BPCO può essere influenzata da altre comorbidità croniche direttamente correlate alla BPCO (per esempio le malattie cardiovascolari, il deficit muscolo-scheletrico, il diabete mellito), che possono avere un'influenza sullo stato di salute del paziente e sul trattamento della BPCO.

Mortalità

L'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica statistiche di mortalità per cause selezionate di morte ogni anno per tutte le regioni; ulteriori informazioni sono disponibili dall'Evidenza del Dipartimento per la Politica Sanitaria dell'OMS (*http://www.who.int/evidence*). È importante sottolineare che i dati vanno interpretati con cautela per un uso improprio della terminologia per la BPCO. Nella decima revisione dell'ICD, i decessi per BPCO o per ostruzione cronica delle vie aeree sono compresi nella vasta categoria delle "condizioni di BPCO e affini" (ICD-10 codici J42-46).

Anche la sotto-stima e la sotto-diagnosi di BPCO influenzano l'accuratezza dei dati sulla mortalità[14,15] e, sebbene la BPCO sia spesso una delle cause principali di decesso, è più probabile che la BPCO sia indicata come concausa di morte oppure omessa del tutto nel certificato di morte[16-504]. È chiaro comunque che la BPCO è una delle più importanti cause di morte in molti Paesi. Il *Global Burden of Disease Study* ha previsto che la BPCO, che era al sesto posto come causa di morte nel 1990, diventerà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020, mentre una proiezione più recente stima che la BPCO potrà essere la quarta causa di morte nel 2030[5]. Questo aumento di mortalità è determinato dall'incremento dell'abitudine tabagica, dalla riduzione di mortalità per altre cause (per esempio la cardiopatia ischemica e le malattie infettive) e dall'invecchiamento della popolazione mondiale.

Costo economico

La BPCO è legata a un significativo costo economico. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38.6 miliardi di Euro)[17]. Negli Stati Uniti i costi diretti per BPCO sono stati di 29.5 miliardi di

Dollari e i costi indiretti di 20,4 miliardi di Dollari[18]. Le riacutizzazioni della BPCO rappresentano la maggior spesa per il Sistema Sanitario. Non sorprende che esista una stretta relazione diretta tra il grado di gravità della BPCO e il costo del trattamento, e che la distribuzione dei costi cambi con la progressione di malattia. Per esempio, i costi dei ricoveri ospedalieri e quelli dell'ossigeno-terapia aumentano con l'incremento di gravità della BPCO. Qualsiasi stima delle spese mediche dirette sottovaluta il costo reale delle cure domiciliari per la società, in quanto non considera il valore economico dell'assistenza fornita dai familiari ai pazienti con BPCO.

Nei Paesi in via di sviluppo, le spese mediche dirette possono essere meno importanti rispetto al costo della BPCO sulla produttività lavorativa e domestica. Poiché le strutture sanitarie possono non fornire servizi di cura di supporto a lungo termine per i pazienti gravemente invalidi, la BPCO può costringere i soggetti ad abbandonare il lavoro, sia il paziente che il familiare che deve restare a casa per accudire il malato invalido. Poiché il capitale umano è spesso la principale risorsa per i Paesi in via di sviluppo, i costi indiretti della BPCO possono rappresentare una seria minaccia per la loro economia.

Costo sociale

Poiché la mortalità offre una prospettiva limitata sul carico della malattia sull'uomo, è auspicabile identificare altri indicatori coerenti e misurabili nei vari Paesi. Gli Autori del *Global Burden of Disease* hanno disegnato un metodo per stimare la quota di mortalità e di invalidità attribuibili alle principali lesioni e malattie, utilizzando una misura composita del costo di ogni problema sanitario, il *Disability-Adjusted Life Year* (DALY)[2,19,20]. Il DALY per una specifica condizione rappresenta la somma degli anni persi a causa di morte prematura e anni di vita trascorsi in condizione di invalidità, aggiustata per gravità di disabilità. Nel 1990, la BPCO era la 12ª tra le principali cause di perdita di DALY nel mondo, responsabile del 2.1% del totale. Secondo le proiezioni, la BPCO sarà la settima causa di perdita di DALY nel mondo nel 2030[5].

FATTORI CHE INFLUENZANO LO SVILUPPO E LA PROGRESSIONE DELLA BPCO

Sebbene il fumo sia il fattore di rischio meglio studiato della BPCO, non è l'unico fattore; vari studi indicano in maniera evidente che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree[21-24]. La maggior parte delle evidenze che riguardano i fattori di rischio per la BPCO deriva da studi epidemiologici trasversali, che identificano un'associazione piuttosto che un rapporto di causa-effetto. Nonostante diversi studi longitudinali sulla BPCO abbiano seguito gruppi e popolazioni per periodi fino a 20 anni[25], nessuno di essi ha monitorato la progressione della malattia nel suo intero decorso oppure ha compreso il periodo pre- e peri-natale, che possono essere importanti nella determinazione del rischio futuro individuale di BPCO. Pertanto, la comprensione attuale dei fattori di rischio della BPCO è per molti aspetti ancora incompleta.

La BPCO deriva da un'interazione gene-ambiente. Tra le persone con la medesima storia di fumo non tutti svilupperanno BPCO a causa delle differenze di predisposizione genetica verso la malattia o della durata di vita. I fattori di rischio per la BPCO possono anche essere correlati in un modo più complesso. Per esempio, il sesso può influenzare il fatto che una persona cominci a fumare o sia esposta a determinati inquinanti professionali oppure ambientali; lo stato socioeconomico può correlarsi al peso del bambino alla nascita (questo influisce sulla crescita e sullo sviluppo polmonare e a sua volta sulla suscettibilità a sviluppare la malattia); una più lunga aspettativa di vita permetterà una maggiore esposizione ai fattori di rischio. La comprensione delle relazioni e delle interazioni fra i vari fattori di rischio richiede ulteriori ricerche.

Geni

Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina[26], un importante inibitore delle proteasi sieriche. Sebbene il deficit di alfa-1 antitripsina sia rilevante solo per una piccola parte della popolazione mondiale, è un esempio di interazione tra i geni e l'esposizione ambientale che conduce alla BPCO.

Un rischio familiare significativo di ostruzione al flusso aereo è stato osservato nei fratelli fumatori di pazienti affetti da BPCO grave[27] suggerendo che i fattori genetici potrebbero influenzare questa suscettibilità. Singoli geni, come il gene che codifica per la metalloproteinasi 12 (*MMP12*), presentano una relazione con il declino della funzionalità polmonare[28]. Sebbene numerosi studi di associazione sull'intero genoma indichino un ruolo per il gene del recettore alfa-nicotinico dell'acetilcolina, così come per il gene della proteina hedge-hog e possibilmente uno o due altri, rimane comunque una discrepanza tra i risultati dell'analisi di BPCO e della funzionalità polmonare così come tra l'analisi di studi sull'intero genoma e l'analisi di geni candidati[29-33].

Età e sesso

L'età è spesso indicata come un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO. Non è chiaro se un invecchiamento in condizioni di salute conduca alla BPCO oppure se l'età rifletta invece la somma di esposizioni cumulative durante la vita. In passato, la maggioranza degli studi ha mostrato che la prevalenza e la mortalità della BPCO erano maggiori negli uomini rispetto alle donne, ma dati di studi condotti in Paesi sviluppati[18,34] evidenziano che oggi l'incidenza della malattia è praticamente uguale nei due sessi, riflettendo probabilmente il cambiamento dell'abitudine tabagica. Alcuni studi suggeriscono anche che le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti nocivi del fumo[35-38].

Crescita e sviluppo polmonare

La crescita polmonare è correlata ai processi che accompagnano la gravidanza, la nascita e alle esposizioni durante l'infanzia e l'adolescenza[39,40]. La massima riduzione della funzionalità polmonare raggiunta e misurata con metodica spirometrica può identificare i soggetti che presentano un aumentato rischio di sviluppare BPCO[41.] Qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione

e l'infanzia ha la capacità di aumentare il rischio individuale di BPCO. Per esempio, un ampio studio e una meta-analisi hanno confermato una associazione positiva tra il peso alla nascita e il VEMS in età adulta[42], e numerosi studi hanno trovato un effetto delle infezioni respiratorie nella prima infanzia. Uno studio ha osservato che nei primi anni di vita i fattori denominati "fattori di svantaggio infantili" sono stati tanto importanti quanto il consumo significativo di fumo nel predire il livello di funzionalità polmonare nella prima età adulta[43].

Esposizioni a particelle

In tutto il mondo il fumo di tabacco rappresenta di gran lunga il fattore di rischio per la BPCO che si incontra più frequentemente. I fumatori presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori e di alterazioni della funzionalità polmonare, un maggior tasso annuale di riduzione del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori[44]. Altri tipi di tabacco (per esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua[45]) e marijuana[46] rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO[47,48]. L'esposizione al fumo passivo (conosciuta anche come *Environmental Tobacco Smoke* o ETS) può contribuire alla sintomatologia respiratoria[49] e alla BPCO[50], aumentando il carico globale di particelle e gas inalati dal polmone[51,52]. Fumare durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, influenzando la crescita e lo sviluppo del polmone in utero e forse anche lo sviluppo del sistema immunitario[53,54].

Le esposizioni professionali a polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e fumi, sono fattori di rischio sottostimati per la BPCO[55-57]. Lo studio epidemiologico NHANES III su un'ampia popolazione statunitense di circa 10.000 adulti di età compresa tra 30 e 75 anni ha stimato che la frazione di BPCO attribuibile al lavoro era in totale del 19.2%, mentre era del 31.1%tra coloro che non avevano mai fumato[58]. Queste stime erano coerenti con un rapporto dell'*American Thoracic Society* in cui risultava che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20% dei sintomi e del deterioramento funzionale presenti nella BPCO[59]. Il rischio per l'esposizione professionale in aree meno controllate del mondo è probabilmente più grande di quello riportato in studi europei e nordamericani.

Legno, escrementi animali, avanzi delle coltivazioni e carbone, solitamente bruciati in fuochi all'aria aperta, e stufe malfunzionanti, possono condurre a elevati livelli d'inquinamento degli ambienti interni. Evidenze continuamente crescenti mostrano che l'inquinamento interno da combustibili di biomasse per cucinare e riscaldare abitazioni scarsamente ventilate è un fattore di rischio importante per la BPCO[60-66]. Almeno tre miliardi di persone al mondo utilizzano biomasse e carbone come fonte principale d'energia per cucinare, riscaldare e per altre necessità domestiche, di conseguenza la popolazione mondiale a rischio è molto alta[63,67].

Gli elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi nei soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria. Il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinare la BPCO non è chiaro, ma sembra essere inferiore rispetto a quello del fumo di sigaretta. È stato difficile stabilire anche gli effetti dei singoli contaminanti nelle esposizioni a lungo termine agli inquinanti atmosferici. Tuttavia, l'inquinamento da combustibili fossili, in primo luogo derivante dalle emissioni dei veicoli a motore in ambito urbano, è associato a riduzione della funzionalità respiratoria[68]. Gli effetti relativi di esposizioni a basso grado a breve termine, a picco di elevata esposizione e a lungo termine, restano ancora da chiarire.

Stato socioeconomico

La povertà è chiaramente un fattore di rischio per la BPCO, ma i componenti della povertà che contribuiscono a questo non sono chiari. Esiste una forte evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO sia inversamente correlato allo stato socioeconomico[69]. Non è chiaro, tuttavia, se questo rifletta l'esposizione a inquinanti degli ambienti interni ed esterni, il vivere in ambienti affollati, la carenza di alimentazione, le infezioni o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico.

Asma/Iperreattività bronchiale

L'asma può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO anche se non esistono evidenze conclusive. Nei risultati dello studio longitudinale *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, gli adulti asmatici mostravano un rischio di sviluppare la BPCO nel tempo maggiore di 12 volte rispetto ai soggetti non asmatici, dopo correzione per l'abitudine tabagica[70]. Un altro studio longitudinale su una popolazione con asma ha trovato che il 20% circa dei soggetti sviluppa limitazione irreversibile del flusso aereo e riduzione del coefficiente di diffusione[71] e in uno studio longitudinale l'asma riferito dal paziente era associato a un importante declino del VEMS nella popolazione generale[72]. Nella *European Community Respiratory Health Survey*, l'iperreattività bronchiale era seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio principale per la BPCO, responsabile del 15% per il rischio attribuibile di popolazione (rispetto al fumo che aveva un rischio attribuibile di popolazione del 39%)[73]. La ostruzione bronchiale cronica negli asmatici non fumatori e nei fumatori non asmatici è decisamente diversa, suggerendo che le due entità di malattia possono rimanere diverse, anche quando si presentano con simile riduzione della funzionalità polmonare[74]. Distinguere clinicamente l'asma dalla BPCO può, tuttavia, non essere facile.

L'iperreattività bronchiale può esistere anche in assenza di una diagnosi clinica di asma e ha dimostrato di essere un fattore predittivo indipendente di BPCO in studi di popolazione[75], così come un indicatore del rischio di declino massivo della funzionalità polmonare nei pazienti con lieve BPCO[76].

Bronchite cronica

Nello studio fondamentale di Fletcher e collaboratori, la bronchite cronica non era associata a declino della funzionalità polmonare[77]. Tuttavia, studi successivi hanno trovato un'associazione tra ipersecrezione di muco e declino del VEMS[78] e nei giovani adulti che fumano la presenza di bronchite cronica aumenta significativamente la probabilità di sviluppare BPCO[79, 80].

Infezioni

Un'anamnesi positiva per gravi infezioni respiratorie infantili è stata posta in relazione con una riduzione della funzionalità polmonare e con un aumento dei sintomi respiratori nell'adulto[39,73]. La suscettibilità alle infezioni gioca un ruolo nelle riacutizzazioni di BPCO ma l'effetto sullo sviluppo della malattia è meno chiaro. L'infezione da HIV accelera l'insorgenza dell'enfisema fumo-correlato[81]. È stato scoperto che la tubercolosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO[82,83], costituisce una potenziale comorbidità ed entra in diagnosi differenziale con la BPCO[83,84].

ANATOMIA PATOLOGICA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

L'inalazione del fumo di sigaretta e di altre particelle nocive, come quello dei combustibili di biomassa, causa infiammazione polmonare che rappresenta una risposta normale ma appare modificata nei pazienti che sviluppano BPCO. Questa risposta infiammatoria cronica può indurre distruzione del tessuto parenchimale (che determina enfisema) e può deprimere i normali meccanismi di difesa e riparazione (conducendo alla fibrosi delle piccole vie aeree polmonari). Queste alterazioni patologiche portano a intrappolamento dell'aria nei polmoni e a una progressiva ostruzione bronchiale. Viene riportata sotto una breve descrizione delle alterazioni anatomo-patologiche nella BPCO, dei loro meccanismi cellulari e molecolari e di come questi agiscano da substrato per le anomalie fisiopatologiche e i sintomi caratteristici della malattia[85].

Anatomia patologica

Le alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO si riscontrano nelle vie aeree, nel parenchima e nei vasi polmonari[86]. Le variazioni patologiche comprendono l'infiammazione cronica, con aumento del numero di cellule infiammatorie specifiche in varie parti del polmone, e alterazioni strutturali causate da ripetuti danni e tentativi di riparazione. In generale, l'infiammazione e le alterazioni strutturali delle vie aeree aumentano con la gravità della malattia e persistono dopo la cessazione del fumo.

Patogenesi

L'infiammazione dell'albero respiratorio nel paziente con BPCO si configura come una modifica della risposta infiammatoria del tratto respiratorio ad agenti irritanti cronici come il fumo di sigaretta. I meccanismi di questa infiammazione amplificata non sono ancora completamente compresi ma possono essere geneticamente determinati. Alcuni pazienti sviluppano chiaramente la BPCO senza aver mai fumato, ma in questi pazienti non è nota la natura della risposta infiammatoria. L'infiammazione polmonare è ulteriormente amplificata dallo stress ossidativo e da un eccesso di proteinasi nel polmone. Insieme questi fattori portano alle alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO. Dopo la cessazione del fumo l'infiammazione polmonare persiste attraverso meccanismi sconosciuti, anche se possono avere un ruolo la presenza di autoantigeni e la persistenza di microrganismi[87].

Stress ossidativo. Lo stress ossidativo può essere un importante meccanismo di amplificazione nella BPCO[88]. I marcatori biologici dello stress ossidativo (per esempio, perossido d'idrogeno, 8-isoprostano) sono aumentati nel condensato sull'espirato, nell'escreato e nella circolazione sistemica dei pazienti con BPCO. Lo stress ossidativo aumenta ulteriormente nelle riacutizzazioni. Gli ossidanti vengono prodotti in seguito all'inalazione del fumo di sigaretta e di altri particolati e rilasciati dalle cellule infiammatorie attivate come i macrofagi e i neutrofili. Nei pazienti affetti da BPCO può coesistere anche una riduzione degli antiossidanti endogeni, come risultato di una riduzione di un fattore di trascrizione chiamato Nrf2 che regola molti geni antiossidanti[89].

Alterazione del bilancio proteasi-antiproteasi. Esistono prove consistenti di uno squilibrio, nel polmone dei pazienti con BPCO, tra le proteasi che distruggono le componenti del tessuto connettivo e le antiproteasi che lo proteggono da questo. Numerose proteasi, derivate dalle cellule infiammatorie e da quelle epiteliali, aumentano nei pazienti con BPCO e verosimilmente interagiscono l'una con l'altra. La distruzione dell'elastina mediata dalle proteasi, uno dei componenti principali del connettivo nel parenchima polmonare, è una caratteristica importante dell'enfisema ed essenzialmente irreversibile.

Cellule infiammatorie. La BPCO è caratterizzata da un modello infiammatorio specifico, che coinvolge cellule CD8+ (citotossici) e linfociti Tc1, presenti solo nei fumatori che sviluppano la malattia[85]. Queste cellule, insieme a neutrofili e macrofagi, rilasciano mediatori infiammatori ed enzimi e interagiscono con le cellule strutturali delle vie aeree, del parenchima polmonare e dei vasi polmonari[90].

Mediatori infiammatori. La grande varietà di mediatori infiammatori, che sono aumentati nei pazienti affetti da BPCO[91], attrae cellule infiammatorie presenti in circolo (fattori chemiotattici) amplifica il processo infiammatorio (citochine pro-infiammatorie) e induce cambiamenti strutturali (fattori di crescita)[92].

Differenze nell'infiammazione tra BPCO e asma. Sebbene entrambe le malattie si associno a infiammazione cronica del tratto respiratorio, esistono differenze riguardo alle cellule e ai mediatori infiammatori coinvolti che spiegano le differenze negli aspetti fisiopatologici, nei sintomi e nella risposta alla terapia[74]. Alcuni pazienti con BPCO mostrano le caratteristiche dell'asma ed hanno un pattern infiammatorio misto con aumento degli eosinofili.

Fisiopatologia

Oggi si comprende meglio il meccanismo sottostante che conduce alle alterazioni fisiopatologiche e ai sintomi caratteristici della BPCO. Per esempio, l'infiammazione e il restringimento delle vie aeree periferiche porta a riduzione del VEMS. La distruzione parenchimale caratteristica dell'enfisema contribuisce anche alla limitazione del flusso aereo e porta alla diminuzione degli scambi gassosi.

Ostruzione bronchiale e intrappolamento aereo. L'estensione del processo infiammatorio, della fibrosi e dell'essudato endoluminale nelle piccole vie aeree correla con la riduzione del VEMS e del rapporto VEMS/CFV e probabilmente con il declino accelerato del VEMS caratteristico della BPCO[90]. Questa ostruzione delle vie aeree periferiche intrappola progressivamente l'aria durante l'espirazione e determina iperinsufflazione. Sebbene l'enfisema sia associato più alle anomalie degli scambi gassosi che alla riduzione del VEMS, può contribuire all'intrappolamento dell'aria durante l'espirazione. Questo si verifica in particolare quando gli attacchi alveolari delle piccole vie aeree sono distrutti, nel momento in cui la malattia diventa più grave. L'iperinsufflazione riduce la capacità inspiratoria tanto che la capacità funzionale residua aumenta, particolarmente durante l'esercizio (iperinsufflazione dinamica), risultando in un aumento della dispnea e della limitazione della capacità da sforzo. Questi fattori contribuiscono al deterioramento della contrattilità muscolare intrinseca a livello respiratorio, che si traduce in sovraregolazione delle citochine pro-infiammatorie locali. Si ritiene che l'iperinsufflazione si sviluppi precocemente nel corso della malattia e sia il meccanismo principale della dispnea da sforzo[93,94]. I broncodilatatori, agendo sulle vie aeree periferiche, riducono l'intrappolamento aereo, diminuendo i volumi e migliorando i sintomi e la tolleranza allo sforzo[93].

Anomalie degli scambi gassosi. Le alterazioni degli scambi gassosi determinano l'insorgenza di ipossiemia ed ipercapnia e hanno molti meccanismi nella BPCO. In generale, la diffusione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica peggiora con la progressione della malattia. La riduzione della ventilazione può essere dovuta a un ridotto drive respiratorio. Questo può portare a ritenzione di anidride carbonica quando coesiste ipoventilazione dovuta all'aumentato lavoro respiratorio causato dalla grave ostruzione e dall'iperinsufflazione in combinazione con il deterioramento dei muscoli respiratori. Le anomalie della ventilazione alveolare e la riduzione del letto vascolare polmonare aggravano le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione (V_A/Q)[95].

Ipersecrezione di muco. L'ipersecrezione di muco, che determina la comparsa di tosse cronica produttiva, è un aspetto tipico della bronchite cronica, ma non è necessariamente associata alla limitazione del flusso aereo. Per contro, non tutti i pazienti con BPCO mostrano un'ipersecrezione di muco sintomatica. Se presente, l'ipersecrezione è dovuta ad aumentato numero di cellule caliciformi ed incremento delle dimensioni delle ghiandole sottomucose in risposta all'irritazione cronica delle vie aeree da parte del fumo di sigaretta o di altri agenti nocivi. Numerosi mediatori e proteasi stimolano l'ipersecrezione di muco e molti di questi esercitano i loro effetti attraverso l'attivazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)[96].

Ipertensione polmonare. L'ipertensione polmonare può svilupparsi tardivamente nel corso della BPCO ed è dovuta principalmente alla vasocostrizione ipossica delle piccole arterie polmonari, che può determinare cambiamenti strutturali tra cui iperplasia intimale e successivamente ipertrofia/iperplasia della muscolatura liscia[97]. Nei vasi esiste una risposta infiammatoria simile a quella riscontrabile nelle vie respiratorie ed è evidente anche una disfunzione delle cellule endoteliali. Nell'enfisema la perdita del letto capillare polmonare può contribuire anche all'aumento della pressione nel circolo polmonare. L'evoluzione della ipertensione polmonare può condurre a ipertrofia ventricolare destra ed eventualmente a insufficienza cardiaca destra.

Riacutizzazioni. Le riacutizzazioni dei sintomi respiratori rappresentano un evento frequente nei pazienti affetti da BPCO e possono essere provocate da infezioni batteriche o virali (anche sovrapposte), da inquinanti ambientali o da fattori sconosciuti. I pazienti con infezioni di tipo batterico o virale presentano un caratteristico aumento della risposta infiammatoria. Durante una riacutizzazione respiratoria l'aumento dell'iperinsufflazione e dell'intrappolamento aereo, con riduzione del flusso espiratorio, spiega l'aggravamento della dispnea[98], mentre il peggioramento del rapporto V_A/Q può determinare ipossiemia[99]. Altre condizioni (la polmonite, la tromboembolia e lo scompenso cardiaco acuto) possono mimare o aggravare una riacutizzazione di BPCO.

Effetti sistemici. È ormai noto che molti pazienti con BPCO presentano comorbidità con influenza significativa sulla loro qualità di vita e sulla loro sopravvivenza[100]. La limitazione del flusso aereo e in particolare l'iperinsufflazione influenzano la funzionalità cardiaca e gli scambi gassosi[101]. I mediatori infiammatori presenti in circolo possono provocare riduzione della muscolatura scheletrica e cachessia, e possono causare o peggiorare eventuali comorbidità, tra cui la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, l'osteoporosi, l'anemia normocitica, il diabete, la sindrome metabolica e la depressione.

CAPITOLO 2. DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

PUNTI CHIAVE

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

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia (**Tabella 2.1**). In questo contesto clinico[505] per la diagnosi è richiesta la spirometria; la presenza di un rapporto VEMS/CFV <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una ostruzione bronchiale persistente e quindi di BPCO.

Il criterio spirometrico che dimostra la limitazione del flusso aereo rimane il rapporto fisso VEMS/CVF <0.70 post-broncodilatatore. Questo criterio semplice e indipendente da valori di riferimento è stato utilizzato in numerosi studi clinici da cui sono tratte le nostre principali indicazioni di trattamento. La semplicità e la coerenza diagnostica sono importanti per gli indaffarati medici non-specialisti.

Mentre il test spirometrico post-broncodilatatore è necessario per la diagnosi e la valutazione di gravità della BPCO, il grado di reversibilità dell'ostruzione al flusso (per esempio misurando il FEV_1 prima e dopo broncodilatatori o steroidi) non viene invece più raccomandato. Il grado di reversibilità non porta informazioni aggiuntive per la diagnosi di malattia, per la diagnosi differenziale con l'asma o per la previsione di risposta al trattamento a lungo termine[506] con broncodilatatori o corticosteroidi.

Resta controverso il ruolo della spirometria come metodo di screening nella popolazione generale. Sia il VEMS che la CVF predicono la mortalità per tutte le cause indipendenti dal fumo di tabacco, e l'alterazione della funzionalità ventilatoria identifica un sottogruppo di fumatori con aumentato rischio di tumore polmonare. Questo ha rappresentato la base di un dibattito sull'utilizzo della spirometria di screening come strumento sanitario universale di valutazione[102,103]. Non esistono, tuttavia, dati che lo screening spirometrico sia efficace nel guidare le decisioni relative al trattamento o nel migliorare i risultati clinici della BPCO nei pazienti identificati prima dello sviluppo dei sintomi significativi[104]. Pertanto, il progetto GOLD sostiene l'individuazione dei casi a rischio (sintomatici e/o fumatori in particolare), ma non raccomanda lo screening indiscriminato spirometrico nella popolazione generale[584].

Utilizzare il rapporto fisso VEMS/CVF per definire la limitazione del flusso aereo comporterà un maggior numero di diagnosi di BPCO nei più anziani[105] e un minor numero di diagnosi nei soggetti di età inferiore a 45 anni[106], in particolare in quelli con malattia lieve, se confrontato con l'utilizzo di un limite (*cutoff)* basato sul limite inferiore dei valori normali (LLN) per VEMS/CVF. Questi valori LLN si basano sulla

TABELLA 2.1 Indicatori chiave per la valutazione della diagnosi di BPCO

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

Dispnea:
- Evolutiva (peggiora nel tempo)
- Peggiora solitamente con lo sforzo
- Persistente

Tosse cronica:
- Può essere intermittente e può essere non produttiva

Produzione cronica di escreato:
- Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO

Storia di esposizione ai fattori di rischio:
- Fumo di tabacco (incluse le preparazioni locali generiche)
- Fumo proveniente da biocombustibili per cucinare e riscaldare
- Polveri e agenti chimici professionali

Storia familiare di BPCO

normale distribuzione e classificano la parte inferiore del 5% della popolazione sana come anormale. Da un punto di vista scientifico è difficile stabilire quale di questi criteri sia corretto[107] per diagnosticare la BPCO e non esistono studi che confrontino una diagnosi clinica basata su entrambi gli approcci. Tuttavia, i valori LLN sono fortemente dipendenti dalla scelta di equazioni di riferimento che utilizzano il valore di VEMS post-broncodilatatore, e non sono disponibili né studi longitudinali che convalidino l'uso della LLN né studi che utilizzino le equazioni di riferimento nelle popolazioni in cui il fumo non è la causa principale di BPCO. Il rischio di diagnosi errata e di sovra-trattamento di singoli pazienti usando il rapporto fisso come criterio diagnostico è limitato, poiché la spirometria rappresenta il solo parametro per la diagnosi clinica di BPCO, essendo il resto costituito da sintomi e fattori di rischio.

TABELLA 2.2 Cause di tosse cronica

Intratoraciche
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Asma bronchiale
- Tumore polmonare
- Tubercolosi
- Bronchiectasie
- Scompenso cardiaco sinistro
- Interstiziopatie
- Fibrosi cistica
- Tosse idiopatica

Extratoraciche
- Rinite allergica cronica
- Sindrome della tosse delle vie aeree superiori (UACS)
- Reflusso gastro-esofageo
- Farmaci (per esempio ACE-inibitori)

Sintomi

I sintomi caratteristici della BPCO sono la dispnea cronica ed evolutiva, la tosse e l'espettorazione che possono variare da giorno a giorno[507,508]. La tosse cronica e la produzione di espettorato possono precedere di molti anni lo sviluppo dell'ostruzione bronchiale. Nei soggetti con tali sintomi, in particolare nelle persone esposte a fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO, andrebbero ricercate le cause di fondo e intrapresi appropriati interventi. Al contrario, si può sviluppare una significativa ostruzione bronchiale in assenza di tosse cronica ed espettorazione. Sebbene la BPCO sia definita sulla base della limitazione del flusso aereo, in pratica la decisione di chiedere aiuto al medico (e quindi consentire la diagnosi) è di solito determinata dall'impatto di un sintomo sulla qualità di vita del paziente. Una persona, inoltre, può richiedere aiuto al medico a causa dei sintomi cronici oppure per la prima riacutizzazione.

Dispnea. La dispnea, il sintomo chiave della BPCO, è la causa principale di invalidità ed ansia legate alla malattia. Il tipico paziente affetto da BPCO descrive la dispnea come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di pesantezza, di "fame d'aria" o di respiro ansimante[108], anche se i termini usati per descrivere la dispnea variano da un soggetto all'altro e per diversa cultura[109].

Tosse. La tosse cronica, di solito il primo sintomo che insorge in corso di BPCO[110], è spesso data per scontata dal paziente, come conseguenza dell'esposizione al fumo e/o ai fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso per tutto il giorno. La tosse cronica nella BPCO può essere non produttiva[111]. In alcuni casi una limitazione significativa al flusso aereo può comparire in assenza di tosse. La **Tabella 2.2** elenca le varie cause di tosse cronica.

Iperproduzione di espettorato. I pazienti con BPCO presentano comunemente piccole quantità di escreato estremamente denso dopo gli accessi di tosse. La regolare produzione di escreato per 3 o più mesi per 2 anni consecutivi (in assenza di altre cause che la possano spiegare) rappresenta la definizione epidemiologica di bronchite cronica[112], sebbene sia una definizione arbitraria che non riflette le variazioni dell'escreato nei pazienti con BPCO. È spesso difficile quantificare la produzione di escreato, perché i pazienti possono deglutirlo piuttosto che espettorarlo, abitudine soggetta a significative differenze culturali e legata al sesso. I pazienti che producono grandi quantità d'escreato possono avere delle bronchiectasie sottostanti. La presenza d'espettorato purulento riflette l'aumento di mediatori della flogosi[113] e la sua comparsa può identificare l'inizio di una riacutizzazione batterica[114].

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

Altre caratteristiche della malattia grave. Astenia, calo ponderale ed anoressia sono problemi comuni nella BPCO grave e molto grave[115]. Sono importanti dal punto di vista prognostico[116] e possono essere un segno di altre malattie (per esempio, tubercolosi, tumore polmonare), e la loro presenza dovrebbe sempre essere approfondita. La sincope che consegue alla tosse è dovuta all'aumento rapido della pressione intratoracica durante gli accessi tussigeni. Gli attacchi di tosse possono anche causare fratture costali, talvolta asintomatiche. Gli edemi malleolari possono rappresentare l'unico indicatore sintomatico dell'insorgenza di cuore polmonare. I sintomi di depressione e/o di ansia meritano di essere indagati in modo specifico nella storia clinica in quanto comuni nei pazienti con BPCO[117] ed associati ad aumentato rischio di riacutizzazioni e peggiore stato di salute.

Anamnesi

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

- *L'esposizione del paziente a fattori di rischio,* in particolare il fumo di sigaretta e le esposizioni ambientali o professionali.
- *L'anamnesi patologica remota*, che deve approfondire la presenza di asma, allergie, sinusite o polipi nasali, infezioni respiratorie nell'infanzia, altre patologie respiratorie.
- *Una storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche*.
- *Il tipo di sintomi sviluppati*: la BPCO si sviluppa tipicamente durante la vita adulta e la maggior parte dei soggetti è consapevole dell'aggravamento della dispnea, dell'aumentata frequenza di "raffreddori invernali" e di alcune limitazioni sociali persistenti per anni prima di richiedere l'intervento medico.
- *Una storia di riacutizzazioni e di precedenti ricoveri per disturbi respiratori*: i pazienti possono essere consapevoli del periodico peggioramento dei sintomi, anche se questi episodi non vengono identificati come riacutizzazioni di BPCO.
- *Presenza di comorbidità* come le patologie cardiache, l'osteoporosi, le malattie muscolo-scheletriche e le neoplasie, che possono anche contribuire alla limitazione dell'attività[118].
- *L'impatto della malattia sulla vita del paziente*, che comporta limitazione delle attività quotidiane, perdita delle giornate di lavoro e costo economico, effetti sulla quotidianità familiare, sentimenti di depressione e ansia, benessere e attività sessuale.
- *La disponibilità di sostegno sociale e familiare.*
- *Le possibilità di ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, in particolare la sospensione del fumo.*

Esame obiettivo

Sebbene sia una parte importante nell'assistenza del paziente, l'esame obiettivo è tuttavia raramente diagnostico nella BPCO. Segni obiettivi di ostruzione bronchiale sono di solito assenti, fino a quando la funzione polmonare non sia significativamente alterata[119,120] e il loro riscontro presenta una sensibilità e una specificità relativamente basse. Alcuni segni obiettivi possono essere presenti nella BPCO, ma la loro assenza non esclude la diagnosi.

Spirometria

La spirometria è la misura disponibile più riproducibile e obiettiva della limitazione del flusso aereo. La misura del picco di flusso espiratorio da sola non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico, nonostante la sua sensibilità, a causa della sua bassa specificità[121]. Una misurazione spirometrica di buona qualità è possibile in qualsiasi ambito sanitario e tutti gli operatori sanitari che curano pazienti con BPCO dovrebbero avere accesso alla spirometria. La **Tabella 2.3** riassume alcune considerazioni necessarie per ottenere risultati accurati.

La spirometria dovrebbe misurare il volume di aria forzata espirata a partire da un'inspirazione massima (capacità vitale forzata, CVF) e il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio massimo nel primo secondo, VEMS), quindi dovrebbe essere calcolato il rapporto tra queste due misure (VEMS/CVF). A volte, invece del rapporto VEMS/CVF, viene misurato il

TABELLA 2.3 Considerazioni utili per l'esecuzione della spirometria

Preparazione

- Lo spirometro deve essere regolarmente calibrato.
- Lo spirometro deve permettere la visualizzazione del tracciato per verificare eventuali errori tecnici o avere un'indicazione automatica degli esami insoddisfacenti e degli errori.
- Il supervisore del test ha bisogno di un adeguato addestramento per eseguire accuratamente l'esame.
- L'esecuzione del test richiede il massimo impegno da parte del paziente per evitare errori di diagnosi e condotta.

Broncodilatazione

- I possibili dosaggi da protocollo sono 400 mcg per β_2-agonisti, 160 mcg per gli anticolinergici o i due farmaci combinati[122].
  Il VEMS dovrebbe essere misurato dopo 10-15 minuti dalla somministrazione di un β_2-agonista a breve durata d'azione; 30-45 minuti dopo un anticolinergico o la combinazione.

Esecuzione

- La spirometria deve essere eseguita usando tecniche standardizzate[123].
- I tracciati espiratori volume/tempo devono essere uniformi e privi di irregolarità.
- La registrazione dovrebbe proseguire abbastanza a lungo da raggiungere un plateau del volume e può richiedere anche più di 15 secondi nella malattia grave.
- CVF e VEMS dovrebbero essere ottenuti come valore più alto di una delle 3 curve flusso/volume correttamente eseguite e i valori di CVF e VEMS in queste tre curve non dovrebbero variare più del 5% o 150 ml, qualunque sia il valore più alto.
- Il rapporto VEMS/CVF dovrebbe essere quello ottenuto dalla curva migliore che ha la somma maggiore di CVF e VEMS.

Valutazione

- Le misurazioni spirometriche sono valutate per confronto dei risultati con appropriati valori di riferimento che tengono conto dell'età, della statura, del sesso e della razza.
- La presenza di un rapporto post-broncodilatatore VEMS/CVF <0.7 conferma la presenza di ostruzione bronchiale.

rapporto tra VEMS e capacità vitale lenta (VC), VEMS/VC, che spesso porterà a valori più bassi del rapporto, soprattutto in presenza di marcata limitazione del flusso aereo; tuttavia andrebbe ancora applicato il punto limite di 0.7. Le misurazioni spirometriche vengono valutate per confronto con valori di riferimento [122] in rapporto a età, altezza, sesso e razza.

La **Figura 2.1A** mostra un normale tracciato spirometrico; la **Figura 2.1B** mostra un tracciato spirometrico di un paziente affetto da patologia ostruttiva. I pazienti affetti da BPCO mostrano tipicamente una consensuale riduzione di VEMS e CVF.

VALUTAZIONE DI GRAVITÀ DELLA MALATTIA

Gli obiettivi della valutazione di BPCO sono determinare la gravità della malattia, la sua influenza sulla qualità di vita del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per la scelta di un eventuale trattamento. Per raggiungere questi obiettivi la valutazione di gravità della BPCO deve considerare singolarmente i seguenti aspetti della malattia:

- Attuale livello dei sintomi del paziente
- Gravità dell'alterazione spirometrica
- Rischio di riacutizzazioni
- Presenza di comorbidità.

Valutazione dei sintomi

In passato la BPCO era vista come una patologia largamente caratterizzata dalla dispnea. Una semplice misura della dispnea come il questionario Modificato del *British Medical Research Council* (mMRC) era considerato adeguato per la valutazione dei sintomi, e l'mMRC correlava bene con altre misure dello stato di salute[91] e prediceva il futuro rischio di mortalità[92]. Tuttavia, è ormai riconosciuto che la BPCO ha molteplici effetti sintomatici[151]. Per questo motivo è raccomandata una valutazione completa dei sintomi piuttosto che una sola misura della dispnea.

I più complessi questionari malattia-specifici, legati alla salute, alla qualità della vita o allo stato di salute come il CRQ[236] e il SGRQ[347] sono troppo complessi da usare nella pratica clinica, ma sono stati sviluppati e sono ora disponibili due questionari più brevi e completi (COPD Assessment Test **CAT** e COPD Control Questionnaire **CCQ**).

COPD Assessment test (CAT). Il COPD Assessment Test è un questionario unidimensionale composto da 8 parti sul deterioramento dello stato di salute nella BPCO[124]. È stato sviluppato per essere utilizzato in modo universale ed esistono traduzioni validate in diverse lingue. La scala di punteggio va da 0 a 40; correla molto strettamente con lo stato di salute misurato con l'utilizzo del *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) ed è stato ampiamente documentato in molte pubblicazioni[548] (*http://www.catestonline.org*).

Clinical COPD Questionnaire (CCQ). Il CCQ è un questionario con 10 domande, autosomministrato e sviluppato per misurare il controllo clinico nei pazienti con BPCO[509,510]. Nonostante il concetto di "controllo" rimanga controverso nella BPCO, il CCQ è breve e facile da somministrare. È affidabile e responsivo, è disponibile in molte lingue ed è stato validato (*http://www.ccq.nl*).

Scelta dei *cut points*

Il CAT e il CCQ forniscono una misura dell'impatto dei sintomi della BPCO, ma non distinguono i pazienti in base ai sintomi più o meno gravi allo scopo della terapia. L'SGRQ è la misura più completa e ampiamente documentata; punteggi inferiori a 25 sono rari in pazienti con diagnosi di BPCO[131,549]

FIGURA 2.1A Spirometria: tracciato normale con definizione di VEMS e CVF

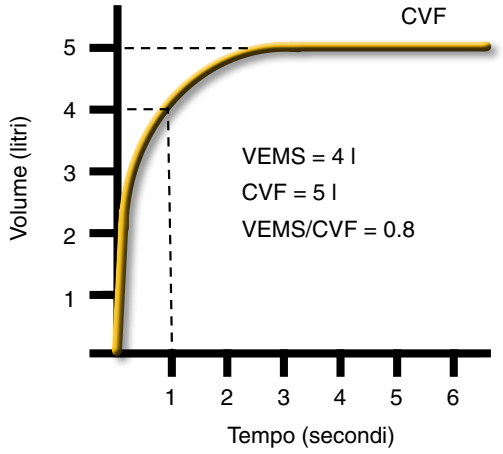


FIGURA 2.1B Spirometria: sindrome ostruttiva

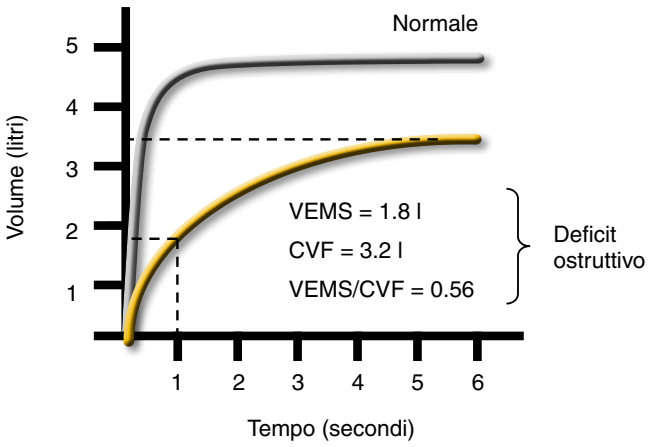


TABELLA 2.4 Questionario Modificato del *Medical Research Council* per la valutazione del grado di dispnea

PER FAVORE BARRARE LA CASELLA CHE VI RIGUARDA (UNA SOLA)

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

e punteggi maggiori o uguali a 25 sono molto rari in pazienti sani[549]. Negli studi clinici sui farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione[201,210,516,550-553] la media ponderata basale del punteggio SGRQ era 44 e una deviazione standard più sotto era 26. Quindi è raccomandato che un punteggio sintomatologico equivalente a un punteggio SGRQ ≥ 25 debba essere utilizzato come *cut-point* per considerare un trattamento regolare per sintomi quali dispnea, soprattutto dal momento che questo corrisponde al campo di gravità osservato nei pazienti reclutati per le prove che forniscono la base di conoscenze per raccomandazioni per il trattamento. Il *cut-point* equivalente per il CAT è 10[123,554]. Il *cut-point* equivalente per il CCQ deve ancora essere stabilito, ma sembra essere nell'intervallo 1.0-1.5.

Un punteggio mMRC equivalente non può essere calcolato perché uno score semplice basato sulla dispnea non può equivalere a uno score completo che tenga conto di tutti i sintomi. La grande maggioranza dei pazienti con un SGRQ di 25 o più avrà un mMRC di 2 o più, ma pazienti con mMRC <2 possono anche avere un certo numero di altri sintomi della BPCO. Mentre l'uso di un mMRC ≥2 come *cut-point* può essere adeguato per la valutazione della dispnea e categorizzerebbe un numero di pazienti con sintomi diversi dalla dispnea come aventi "pochi sintomi." Per questo motivo è raccomandato l'utilizzo di una valutazione globale dei sintomi. Comunque l'uso del mMRC è ancora diffuso, e un mMRC ≥2 è ancora incluso come un *cut-point* per separare i pazienti con "meno dispnea" da "più dispnea." Tuttavia, gli utenti sono avvertiti che è richiesta la valutazione di altri sintomi[554,555].

Valutazione spirometrica

La **Tabella 2.5** mostra la classificazione di gravità dell'ostruzione bronchiale nella BPCO. Per semplificare la lettura vengono utilizzati specifici intervalli spirometrici. Per ridurre al minimo la variabilità l'esame andrebbe eseguito dopo la somministrazione di una dose adeguata di broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria.

Esiste, tuttavia, solamente una debole correlazione tra VEMS, sintomi e riduzione della qualità della vita del paziente legata alla salute. Questo è illustrato in **Figura 2.2**, in cui la qualità di vita legata alla salute è stata disegnata graficamente rispetto al VEMS post-broncodilatatore [126,127], con la classificazione spirometrica GOLD riportata sopra. La figura mostra che, all'interno di una determinata categoria, i pazienti possono presentare qualunque stato di salute tra "relativamente ben conservato" e "molto precario". Per questo motivo diventa necessaria anche una valutazione formale dei sintomi.

TABELLA 2.5. Classificazione di gravità dell'ostruzione bronchiale nella BPCO (basata sul VEMS post-broncodilatatore)

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:

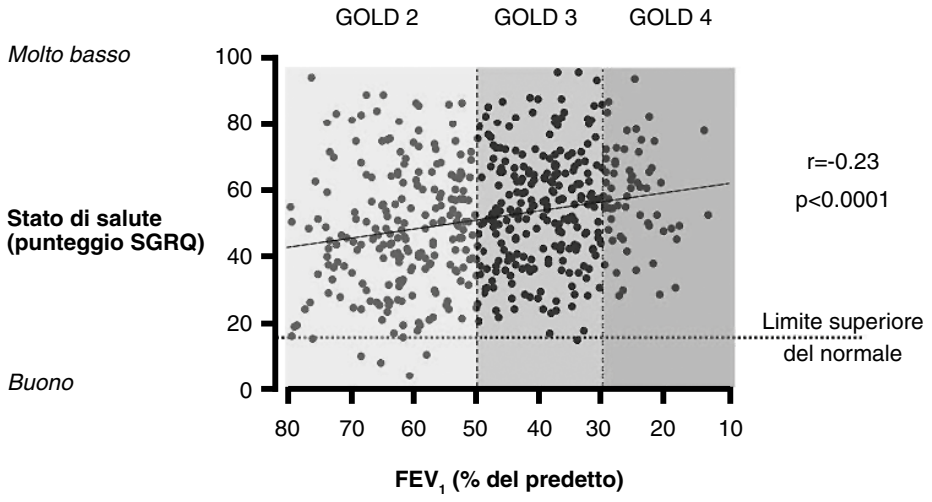
GOLD 1:	Lieve	$FEV_1 \geq 80\%$ del predetto
GOLD 2:	Moderata	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ del predetto
GOLD 3:	Grave	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ del predetto
GOLD 4:	Molto grave	$FEV_1 < 30\%$ del predetto

Valutazione del rischio di riacutizzazioni

Una riacutizzazione di BPCO viene definita come un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente, che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e porta a un cambiamento nel trattamento[128-130]. La frequenza delle riacutizzazioni varia notevolmente tra i pazienti[131-512]. Il miglior predittore di frequenti riacutizzazioni (2 o più per anno) è una storia di eventi precedenti trattati[132]. Inoltre il peggioramento della limitazione del flusso aereo si associa ad aumento di prevalenza di riacutizzazioni e rischio di morte. Una ospedalizzazione per una riacutizzazione di BPCO è associata a una prognosi scarsa e all'aumento del rischio di morte[556].

Un'ampia quantità di dati è stata raccolta in pazienti[131,152] classificati mediante il sistema di gravità spirometrica GOLD. Si è dimostrato che con il peggioramento della limitazione del flusso aereo aumenta il rischio di riacutizzazio-

FIGURA 2.2 Correlazione tra qualità di vita legata alla salute, VEMS post-broncodilatatore e classificazione spirometrica GOLD (*Adattata da Jones*[127])



ne, ricovero ospedaliero e morte. I dati presentati in **Tabella 2.6** derivano da dati raccolti prospettivamente in ampi studi clinici a medio termine[132-134]. Non sono stime precise applicabili ad ogni paziente, ma mostrano chiaramente l'aumentato rischio di riacutizzazioni e morte per livelli spirometrici. Sebbene i pazienti abbiano frequenti riacutizzazioni con necessità di antibiotici e/o corticosteroidi in modo approssimativo fino a un 20% in GOLD 2 (limitazione del flusso aereo moderata)[132], il rischio di riacutizzazioni aumenta significativamente in GOLD 3 (grave) e GOLD 4 (molto grave). Poiché le riacutizzazioni riducono la funzione polmonare e aumentano il deterioramento dello stato di salute e il rischio di morte, la valutazione del rischio di riacutizzazione può essere visto anche come valutazione del rischio di scarsi risultati clinici generali.

Valutazione delle comorbidità

Poiché la BPCO spesso si sviluppa in soggetti di mezza età fumatori di lunga data, i pazienti frequentemente presentano una varietà di altre malattie correlate al fumo o all'invecchiamento[135]. La BPCO di per sé possiede effetti extrapolmonari significativi (sistemici) tra cui la perdita di peso, le alterazioni nutrizionali e la disfunzione del muscolo scheletrico. Quest'ultima è caratterizzata sia da sarcopenia (perdita di cellule muscolari) che da anomala funzione delle cellule rimanenti[136]. Presenta cause multifattoriali (inattività, dieta povera, infiammazione, ipossia) e contribuisce alla ridotta tolleranza all'esercizio fisico e allo scadente stato di salute nei pazienti con BPCO. È importante sottolineare che la disfunzione del muscolo scheletrico è una fonte curabile di ridotta tolleranza all'esercizio fisico[137].

Le comorbidità che si riscontrano con frequenza nei pazienti con BPCO comprendono le malattie cardiovascolari, la disfunzione del muscolo scheletrico, la sindrome metabolica, l'osteoporosi, la depressione e il tumore polmonare. La presenza di BPCO può effettivamente aumentare il rischio di altre malattie e questo è particolarmente suggestivo per la BPCO e il tumore polmonare[138-141]. Non è ancora chiaro se quest'ultima associazione sia dovuta a fattori di rischio

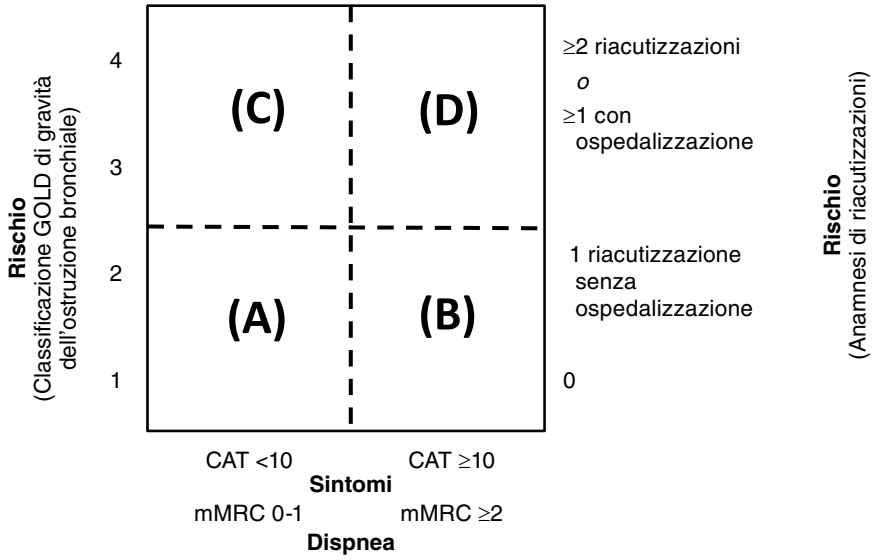
TABELLA 2.6 Rischio nella BPCO: Dati degli studi TORCH[134]*, UPLIFT[133]† ed ECLIPSE[132]≠

Livello spirometrico GOLD	Riacutizzazioni (per anno)*†≠	Ricoveri (per anno) *≠	Mortalità a 3 anni (solo dati TORCH)*†
GOLD 1: Lieve	?	?	?
GOLD 2: Moderata	0.7 - 0.9	0.11 - 0.2	11%*†
GOLD 3: Grave	1.1 - 1.3	0.25 - 0.3	15%*
GOLD 4: Molto grave	1.2 - 2.0	0.4 - 0.54	24%*

* *Toward a Revolution in COPD Health (TORCH)[134] study*
† *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT)[133] study*
≠ *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)[132] study*

FIGURA 2.3 Combinazione di sintomi, classificazione spirometrica e rischio futuro di riacutizzazioni

Progettto strategico mondiale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO: valutazione combinata di gravità della BPCO



comuni (per esempio il fumo), a coinvolgimento di geni suscettibili, oppure a ridotta *clearance* dei cancerogeni. Le comorbidità si sviluppano in pazienti con qualsiasi grado di ostruzione bronchiale[131], influenzano la mortalità e i ricoveri indipendentemente[142] e richiedono un trattamento specifico. Pertanto le comorbidità vanno indagate routinariamente e trattate in modo appropriato in ogni paziente con BPCO. Le linee guida per la diagnosi, la valutazione di gravità e il trattamento delle singole comorbidità nei pazienti con BPCO sono le stesse per tutti gli altri pazienti. Una descrizione più dettagliata del trattamento di BPCO e comorbidità viene data nel Capitolo 6.

Valutazione combinata della BPCO

Comprendere l'influenza della BPCO nel singolo paziente significa valutare insieme i sintomi con la classificazione spirometrica e/o il rischio di riacutizzazione. Questo approccio di valutazione combinata è illustrato in **Figura 2.3**.

Come già spiegato la scala CAT viene raccomandata per una valutazione complessiva dei sintomi, riportando un grado elevato di sintomi con punteggio CAT ≥10. Una valutazione più completa dell'influenza dei sintomi della malattia è da preferire, ma in mancanza di ciò i punteggi mMRC consentono una valutazione dell'impatto della dispnea. Non è necessario e anzi confondente utilizzare più di una scala.

Esistono 3 metodi per valutare il rischio di riacutizzazione, uno si basa su stime di popolazione mediante la classificazione spirometrica GOLD (**Tabella 2.5**), con il maggior rischio nelle categorie GOLD 3 o GOLD 4. Il secondo si basa sulla storia clinica di riacutizzazioni del singolo paziente[132], con maggior rischio per due o più riacutizzazioni nell'anno precedente. Il terzo è la storia di ospedalizzazioni dovute a riesacerbazioni negli anni precedenti. (Se c'è discrepanza fra questi criteri deve essere usata la valutazione che indica il rischio più alto).

Per utilizzare la **Figura 2.3** per primo si valutano i sintomi con la scala CAT (o la dispnea con mMRC) e si determina se il paziente appartiene alla parte sinistra del riquadro – Sintomi Lievi (CAT <10) o meno dispnea (mMRC grado 0-1)– oppure alla parte destra – Sintomi Gravi (CAT ≥10) o più dispnea (mMRC grado ≥2).

Successivamente si valuta il rischio di riacutizzazioni per stabilire se il paziente appartiene alla parte più bassa del riquadro – Basso Rischio – oppure alla parte superiore del riquadro – Rischio Elevato. Questo può essere svolto con uno dei tre metodi: 1) usando la spirometria per determinare il grado GOLD di limitazione del flusso aereo (le categorie GOLD 1 e GOLD 2 indicano Basso Rischio, mentre GOLD 3 e GOLD 4 indicano Rischio Elevato); 2) valutando il numero di riacutizzazioni che il paziente ha avuto nei 12 mesi precedenti (0 oppure 1 indicano Basso Rischio, mentre 2 o più riacutizzazioni indicano Rischio Elevato); 3) determinare se il paziente ha avuto una o più ospedalizzazioni per riacutizzazioni nell'anno precedente. Nei pazienti in cui non vi è corrispondenza fra questi 3 criteri, viene considerato il criterio con rischio più elevato.

Esempio: Immagina un paziente con un punteggio CAT di 18, VEMS 55% del predetto, e una storia di 3 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi. La valutazione dei sintomi utilizzando il CAT mostra che il paziente è Più Sintomatico (CAT ≥10) e rientra pertanto nel Gruppo B o nel Gruppo D. La spirometria indica Rischio Basso in quanto il paziente è GOLD 2 (moderata ostruzione bronchiale), ma poiché il paziente ha avuto 3 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi, questo indica Rischio Elevato e supera la valutazione del rischio più bas-

so basata sulla spirometria. Il paziente pertanto appartiene al gruppo D.

I gruppi possono essere riassunti come segue:

- **Paziente Gruppo A - Basso Rischio, Sintomi Lievi**
  Tipicamente GOLD 1 o GOLD 2 (lieve o moderata limitazione del flusso aereo) e/o 0-1 riacutizzazioni per anno e nessuna ospedalizzazione per riacutizzazioni; oppure punteggio CAT <10 o grado mMRC 0-1.
- **Paziente Gruppo B - Basso Rischio, Sintomi Gravi**
  Tipicamente GOLD 1 o GOLD 2 (lieve o moderata limitazione del flusso aereo) e/o 0-1 riacutizzazioni per anno e nessuna ospedalizzazione per riacutizzazioni; punteggio CAT ≥10 o grado mMRC ≥2.
- **Paziente Gruppo C – Rischio Elevato, Sintomi Lievi**
  Tipicamente GOLD 3 o GOLD 4 (grave e molto grave limitazione del flusso aereo) e/o ≥2 riacutizzazioni per anno o ≥1 ospedalizzazione per riacutizzazione; punteggio CAT <10 o grado mMRC 0-1.
- **Paziente Gruppo D – Rischio Elevato, Sintomi Gravi**
  Tipicamente GOLD 3 o GOLD 4 (grave e molto grave limitazione del flusso aereo) e/o ≥2 riacutizzazioni per anno o ≥1 ospedalizzazione per riacutizzazione; punteggio CAT ≥10 o grado mMRC ≥2.

L'evidenza che supporta questo sistema di classificazione comprende:

- I pazienti con rischio elevato di riacutizzazioni tendono ad essere nelle categorie GOLD 3 e 4 (grave e molto grave limitazione del flusso aereo, **Figura 2.3**) e possono essere identificati in modo molto affidabile dalla loro storia passata[132].
- I tassi più alti di riacutizzazione sono associati a più rapido declino del VEMS[143] e maggiore peggioramento dello stato di salute[144].
- L'ospedalizzazione per una riesacerbazione di BPCO è associata a una prognosi scarsa[556].
- I punteggi CAT ≥10 sono associati a un significativo deterioramento dello stato di salute[145].

Anche in assenza di frequenti riacutizzazioni, i pazienti nelle categorie GOLD 3 e 4 possono essere a rischio maggiore di ricovero ospedaliero e morte (**Figura 2.3**). Questo aumento importante del rischio rappresenta il razionale per includere tali pazienti nei gruppi a "Rischio Elevato".

Questo approccio, combinato con la valutazione delle potenziali comorbidità, riflette la complessità della BPCO in modo migliore rispetto all'analisi unidimensionale della limitazione del flusso aereo precedentemente utilizzata per stadiare la malattia e forma le basi per la scelta personalizzata del trattamento fornita nel Capitolo 4.

Indagini aggiuntive

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

Radiologia. La radiografia del torace non è utile per fare diagnosi di BPCO, ma serve per escludere diagnosi alternative e per stabilire la presenza di comorbidità significative come le patologie respiratorie concomitanti (fibrosi polmonare, bronchiectasie, malattie della pleura), quelle scheletriche (esempio cifoscoliosi) oppure le malattie cardiache (esempio cardiomegalia). Le alterazioni radiologiche associate alla BPCO comprendono segni di iperdistensione polmonare (appiattimento del diaframma nella proiezione latero-laterale e aumento di volume dello spazio retrosternale), l'ipertrasparenza polmonare e un rapido assottigliamento della trama vasale. La Tomografia Computerizzata (TC) del torace non è consigliata come indagine di base, tuttavia, in presenza di un dubbio diagnostico, le scansioni TC possono aiutare nella diagnosi differenziale quando sono presenti malattie concomitanti. Inoltre, se viene considerata una procedura chirurgica, come la riduzione del volume polmonare, la TC del torace è necessaria in quanto la distribuzione dell'enfisema è una delle variabili più importanti per l'indicazione chirurgica[146].

Volumi polmonari e capacità di diffusione. I pazienti affetti da BPCO presentano un intrappolamento aereo (aumento del volume residuo) fin dalle fasi iniziali della malattia e appena l'ostruzione bronchiale peggiora si sviluppa l'iperinsufflazione statica (aumento della capacità polmonare totale). Questi cambiamenti possono essere documentati per mezzo della pletismografia corporea oppure, in modo meno accurato, attraverso la misurazione dei volumi polmonari mediante metodica di diluizione dell'elio. Queste misurazioni aiutano a caratterizzare la gravità della BPCO, ma non sono essenziali per la gestione del paziente. La misurazione della capacità di diffusione (DL_{CO}) fornisce informazioni sull'impatto funzionale dell'enfisema nella BPCO ed è spesso utile in pazienti con dispnea sproporzionata rispetto al grado di limitazione del flusso aereo.

Saturimetria e misurazione dei gas arteriosi. La pulsossimetria può essere utilizzata per valutare la saturazione di ossigeno del paziente e l'eventuale necessità di ossigenoterapia. La pulsossimetria andrebbe usata per valutare tutti i pazienti stabili con valori di VEMS <35% del predetto o con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro. Se la saturimetria periferica è inferiore al 92% va eseguita un'emogasanalisi arteriosa[147].

Screening per il deficit di alfa-1 antitripsina. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che i pazienti con BPCO provenienti da zone ad alta prevalenza del deficit di alfa-1 antitripsina andrebbero sottoposti a screening per questo disordine genetico[148]. Tuttavia, in particolare, il paziente tipico tende ad essere di età più giovane (<45 anni) e con enfisema dei lobi inferiori. I membri della famiglia possono essere identificati e lo screening familiare è utile per un counselling appropriato. Una concentrazione di alfa-1 antitripsina nel siero inferiore al 15-20% dei valori normali è altamente suggestiva per un deficit omozigote di alfa-1 antitripsina.

Test da sforzo. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico misurata oggettivamente, basata sulla riduzione della distanza del cammino percorsa al proprio ritmo[149] o durante un test da sforzo incrementale in laboratorio[150], è un potente indicatore di compromissione dello stato di salute e predittore di prognosi[151]. La capacità di esercizio può crollare nell'anno prima della morte[557]. I test del cammino sono utili per

valutare il grado di invalidità e l'efficacia della riabilitazione respiratoria. Possono essere utilizzati sia il test del *cammino shuttle intervallato*[152,153] che *il test del cammino 6 minuti senza intervallo*[154]. Poiché la lunghezza del percorso ha un impatto sostanziale sulla distanza percorsa, le equazioni di riferimento stabilite su un percorso di 30 m non possono essere applicate per prevedere la distanza raggiunta in percorsi più brevi[585]. I test ergometrici di laboratorio eseguiti con bicicletta o *il tapis roulant* sono in grado di identificare condizioni coesistenti oppure condizioni alternative, per esempio le diagnosi cardiache. Monitorare l'attività fisica può essere più significativo in termini prognostici rispetto alla valutazione della capacità all'esercizio fisico[155]. Questo può essere fatto attraverso l'utilizzo di accelerometri o strumenti multisensore.

Indici misti. Numerose variabili che comprendono il VEMS, la tolleranza all'esercizio fisico misurata mediante la distanza percorsa oppure il massimo consumo di ossigeno, la perdita di peso e la riduzione della pressione di ossigeno arteriosa, identificano pazienti a maggior rischio di mortalità. È stato proposto un approccio relativamente semplice per stratificare la gravità della malattia attraverso un indice di combinazione della maggior parte delle variabili sopra-riportate. Il metodo BODE fornisce un punteggio misto (B = indice di massa corporea, O = livello di ostruzione, D = dispnea, E = tolleranza all'esercizio fisico) ed è un migliore predittore di successiva sopravvivenza rispetto alle variabili prese singolarmente[156]; le sue proprietà come strumento di misurazione sono oggetto di studio. Sono state suggerite alternative più semplici senza l'utilizzo di un test per l'esercizio fisico, ma tutti questi approcci necessitano di validazione per differenti livelli di gravità di malattia e in diversi contesti clinici per confermare il loro impiego nella pratica clinica di base[157,158].

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In alcuni pazienti con asma cronico non è possibile una chiara distinzione dalla BPCO, utilizzando le tecniche radiologiche e i test fisiologici attuali, e si assume che in questi pazienti l'asma e la BPCO coesistano. In questi casi l'attuale trattamento prevede l'uso di farmaci antiinfiammatori, mentre altri trattamenti dovranno essere personalizzati. Altre possibili diagnosi si distinguono solitamente dalla BPCO più facilmente (**Tabella 2.7**).

TABELLA 2.7 BPCO e diagnosi differenziale

Diagnosi	Caratteristiche distintive
BPCO	Esordio in soggetti di mezza età Sintomi lentamente progressivi Storia di fumo di tabacco oppure esposizione ad altri tipi di fumo
Asma Bronchiale	Esordio precoce (spesso nell'infanzia) Sintomatologia variabile a seconda dei giorni Sintomi peggiori di notte o nelle prime ore del mattino Spesso presenti allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma
Scompenso Cardiaco Congestizio	La radiografia del torace mostra aumento dell'ombra cardiaca, edema polmonare Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una sindrome restrittiva e non ostruttiva
Bronchiectasie	Espettorato abbondante e purulento Comunemente associate a infezioni batteriche La radiografia/TC del torace mostra dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali
Tubercolosi	Esordio in qualunque età La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare Esami microbiologici di conferma Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite Obliterante	Esordio in età giovanile, in soggetti non fumatori Può essere presente una storia di artrite reumatoide o esposizione acuta a fumi Si può osservare dopo trapianto di polmone e di midollo osseo La TC del torace in *espirium* mostra aree ipodense
Panbronchiolite Diffusa	Predominante nei discendenti degli asiatici La maggior parte dei pazienti sono maschi e non fumatori Quasi tutti i pazienti presentano sinusite cronica La radiografia del torace e la HRTC mostrano piccole opacità nodulari centrolobulari diffuse e iperinsufflazione

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

PUNTI CHIAVE

- Nei pazienti che fumano la cessazione del fumo è molto importante. La terapia farmacologica e la terapia sostitutiva a base di nicotina aumentano in modo effettivo i tassi di astinenza a lungo termine.
- Una terapia farmacologica adeguata può ridurre i sintomi della BPCO, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.
- Ad oggi nessuno dei farmaci disponibili per la BPCO può modificare effettivamente il declino a lungo termine della funzionalità polmonare.
- Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato sul paziente, sulla base della gravità dei sintomi, del rischio di riacutizzazioni, della disponibilità del farmaco e della risposta del paziente.
- Le vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica dovrebbero essere somministrate a tutti i pazienti con BPCO; sembrano più efficaci nei pazienti più anziani e in quelli con malattia molto grave oppure con comorbidità cardiaca.
- A tutti i pazienti che riferiscono difficoltà di respiro quando camminano a passo normale in piano andrebbe proposta la riabilitazione respiratoria; ciò può ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita e aumentare la partecipazione fisica ed emotiva del paziente alle attività quotidiane.

CESSAZIONE DEL FUMO

La cessazione del fumo è l'intervento con la maggiore capacità di influenzare la storia naturale della BPCO. La valutazione della componente cessazione del fumo in uno studio multicentrico a lungo termine indica che quando tempo e risorse efficaci vengono dedicati alla cessazione del fumo si possono ottenere tassi di astinenza a lungo termine del 25%[159].

Terapie farmacologiche per smettere di fumare

Prodotti sostitutivi della nicotina. La terapia sostitutiva nicotinica in qualsiasi forma (gomme da masticare, inalatori, spray nasali, cerotti transdermici, compresse sublinguali e pastiglie) aumenta in modo significativo i tassi di astinenza da fumo a lungo termine[160-162] ed è significativamente più efficace del placebo. I pazienti vanno informati sul corretto utilizzo delle terapie per ottimizzarne l'efficacia. Le controindicazioni mediche alla terapia sostitutiva nicotinica comprendono la coronaropatia instabile, l'ulcera peptica non trattata, un recente infarto del miocardio o un recente ictus cerebrale[163]. La continua masticazione provoca la produzione di saliva che viene deglutita piuttosto che assorbita attraverso la mucosa buccale con conseguente ridotto assorbimento e può provocare nausea. Le bevande acide, in particolare caffè, succo di frutta e bevande leggere, possono interferire con l'assorbimento di nicotina.

Farmaci. Vareniclina[164], bupropione[165] e nortriptilina hanno mostrato di aumentare i tassi di astinenza a lungo termine[161,163,166], ma andrebbero inseriti sempre come elementi di un programma di intervento di supporto piuttosto che somministrati da soli. Sebbene altri studi debbano essere condotti su questi farmaci, uno studio clinico controllato randomizzato con consulenza e supporto farmacologico ha evidenziato tassi di astinenza a un anno del 30% con il bupropione a rilascio controllato da solo e del 35% con il bupropione a rilascio controllato associato al cerotto alla nicotina[165]. L'efficacia del farmaco antiipertensivo clonidina è limitata invece dagli effetti collaterali[161].

Le raccomandazioni per trattare il consumo di tabacco e la dipendenza da fumo sono riassunte in **Tabella 3.1**.

Un programma di intervento a cinque passaggi (**Tabella 3.2**) rappresenta una strategia utile per gli operatori sanitari interessati ad aiutare i loro pazienti a smettere di fumare[160,167-169]. Poiché la dipendenza da fumo è una malattia cronica[160], i medici dovrebbero considerare che la ricaduta è normale, riflette la natura cronica della dipendenza e dell'assuefazione e non è un fallimento da parte del medico o del paziente.

La consulenza effettuata dai medici e da altri professionisti sanitari aumenta in modo significativo il tasso di cessazione rispetto alle strategie iniziate in modo individuale[170] (**Evidenza A**). Anche un breve momento di consulenza (3 minuti) per stimolare un fumatore a smettere mostra tassi di cessazione del fumo del 5-10%[171]. Esiste un significativo rapporto dose-risposta tra l'intensità della consulenza e il successo della cessazione[172,173]. Modi per intensificare il trattamento comprendono l'aumento di durata della seduta di trattamento, il numero delle sedute e il numero di settimane in cui il trattamento viene rilasciato. Tassi costanti di cessazione del 10.9% a 6 mesi si ottengono quando seminari medici e riscontri vengono abbinati a sedute di consulenza[174]. Con interventi più complessi possono essere raggiunti tassi di astinenza del 20-30% [172]. In uno studio clinico multicentrico controllato, la combinazione di consigli medici, supporto di gruppo, competenze di formazione e terapia sostitutiva nicotinica ha raggiunto un tasso di astinenza del 35% a 1 anno e un tasso costante di astinenza a 5 anni del 22%[159].

TABELLA 3.1 Trattamento del consumo di tabacco e della dipendenza da fumo: Linea guida di pratica clinica – Principali risultati e raccomandazioni[160]

1. La dipendenza dal fumo è una condizione cronica che giustifica un trattamento ripetuto finché viene ottenuta un'astinenza a lungo termine o permanente.
2. I trattamenti efficaci per la dipendenza da fumo esistono e andrebbero proposti a tutti i fumatori.
3. I medici e le strutture sanitarie devono formalizzare la costante identificazione, la documentazione e il trattamento di ogni fumatore ad ogni visita.
4. Una breve consulenza sulla cessazione del fumo è efficace e andrebbe proposta a ogni fumatore durante ogni contatto con gli operatori sanitari.
5. Esiste una forte relazione dose-risposta tra l'intensità della consulenza sulla dipendenza da fumo e la sua efficacia.
6. Tre tipi di consulenza sono risultati particolarmente efficaci: consulenza pratica, supporto sociale come parte del trattamento, supporto sociale organizzato al di fuori del trattamento.
7. Le terapie farmacologiche di prima linea per la dipendenza da fumo - vareniclina, bupropione a rilascio controllato, gomma alla nicotina, inalatore alla nicotina, spray nasale alla nicotina e cerotto alla nicotina – sono efficaci e almeno uno di questi farmaci dovrebbe essere prescritto in assenza di controindicazioni.
8. I trattamenti per la dipendenza da fumo sono costo-efficaci rispetto ad altri interventi medici e preventivi di malattia.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE

Generalità sui farmaci

La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. Oggi nessuno dei farmaci disponibili per la BPCO si è dimostrato capace di modificare effettivamente il declino a lungo termine della funzionalità polmonare, quando questo viene considerato obiettivo primario o secondario negli studi clinici[126,159,175,176]. Evidenza *post-hoc* di un tale effetto con i broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o i corticosteroidi[133,143] inalatori richiede ulteriore conferma in studi clinici disegnati in modo specifico.

Le classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento della BPCO sono mostrate in **Tabella 3.3.** La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla sua disponibilità, dal costo del farmaco e dalla risposta del paziente. Ogni regime terapeutico deve essere personalizzato sul paziente poiché la relazione tra la gravità dei sintomi, la gravità dell'ostruzione bronchiale e la gravità delle riacutizzazioni varia tra i pazienti.

Quando viene prescritto un trattamento per via inalatoria, è essenziale porre attenzione sull'effettiva efficacia del farmaco ed eseguire un training sulle modalità di utilizzo[177]. La scelta tra i vari dispositivi inalatori dipenderà dalla disponibilità, dai costi, dal medico prescrittore, dalle capacità e

TABELLA 3.2 Brevi strategie per aiutare il paziente intenzionato a smettere[160,167-169]

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

TABELLA 3.3 Formulazioni e dosaggi abituali dei farmaci per la BPCO*

Farmaco	Inalatore (mcg)	Soluzione da nebulizzare (mg/ml)	Orale	Fiale per iniezione (mg)	Durata d'azione (ore)
β_2-agonisti					
A breve durata d'azione					
Fenoterolo	100-200 (MDI)	1	0.05% (sciroppo)		4-6
Levalbuterolo	45-90 (MDI)	0.21, 0.42			6-8
Salbutamolo o (albuterolo)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg (cpr), 0.024% (sciroppo)	0.1, 0.5	4-6
Terbutalina	400, 500 (DPI)		2.5, 5 mg (cpr)		4-6
A lunga durata d'azione					
Formoterolo	4.5-12 (MDI & DPI)	0.01¶			12
Arformoterolo		0.0075			12
Indacaterolo	75-300 (DPI)				24
Salmeterolo	25-50 (MDI & DPI)				12
Tulobuterolo			2 mg (transdermico)		24
Anticolinergici					
A breve durata d'azione					
Ipratropio bromuro	20, 40 (MDI)	0.25-0.5			6-8
Oxitropio bromuro	100 (MDI)	1.5			7-9
A lunga durata d'azione					
Aclidinio bromuro	322 (DPI)				12
Glicopirronio bromuro	44 (DPI)				24
Tiotropio	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Umeclidinio	62.5 (DPI)				24
Combinazione di β_2-agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Fenoterolo/Ipratropio	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamolo/Ipratropio	100/20 (SMI)				6-8
Combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Formoterolo/Aclidinio	12/340 (DPI)				12
Indacaterolo/Glicopirronio	83/43 (DPI)				24
Vilanterolo/Umeclidinio	25/62,5 (DPI)				24
Metilxantine					
Aminofillina			200-600 mg (cpr)	240	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			100-600 mg (cpr)		Variabile, fino a 24 ore
Corticosteroidi inalatori					
Beclometasone	50-400 (MDI & DPI)	0.2-0.4			
Budesonide	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI & DPI)				
Combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi in un unico inalatore					
Formoterolo/Beclometasone	6/100 (MDI)				
Formoterolo/Budesonide	4.5/160 (MDI), 9/320 (DPI)				
Formoterolo/Mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterolo/Fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI)				
Vilanterolo/Fluticasone furoato	25/100 DPI [in Italia: Fluticasone furoato/Vilanterolo 92/22 DPI]				
Corticosteroidi sistemici					
Prednisone			5-60 mg (cpr)		
Metilprednisolone			4, 8, 16 mg (cpr)		
Inibitori fosfodiesterasi-4					
Roflumilast			500 mcg (cpr)		24

MDI = inalatore predosato; DPI = inalatore a polvere secca; SMI = inalatore con emissione a nebbiolina.
* Non tutte le specialità medicinali sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi possono essere utilizzate altre formulazioni.
¶ La soluzione nebulizzata di Formoterolo è un flacone monodose contenente 20 mcg in un volume di 2.0 ml.

dall'abilità del paziente. Poiché i pazienti con BPCO possono avere problemi nella coordinazione e avere difficoltà nell'uso di uno spray predosato (MDI), è essenziale assicurarsi che la tecnica inalatoria sia corretta e ricontrollata a ogni visita.

Sono disponibili dispositivi alternativi attivati dal respiro o distanziatori. In generale, nella BPCO la deposizione di particelle da inalatori a polvere secca (DPI) tenderà ad essere più centrale in presenza di limitazione fissa al flusso aereo e valori ridotti di flusso inspiratorio[178,179]. Tuttavia, come è stato

dimostrato nell'asma, i pazienti probabilmente trovano difficile l'utilizzo di alcuni inalatori a polvere secca. Per gli spray predosati (MDI), l'aggiunta di uno spaziatore di grande o piccolo volume spesso risolve i problemi di coordinazione, e migliora la deposizione nelle vie aeree inferiori e il beneficio clinico. Molti farmaci sono disponibili come soluzioni da nebulizzare e i pazienti con grave iperinsufflazione e di conseguenza valori molto bassi di flusso inspiratorio possono essere avvantaggiati dall'uso del nebulizzatore. Tuttavia, esistono pochi studi randomizzati sul loro beneficio rispetto ad altri dispositivi e l'utilizzo di nebulizzatori dipenderà spesso da preferenze personali, dalla disponibilità e dal prezzo. Il beneficio andrebbe verificato mediante il livello dei sintomi, dal momento che i cambiamenti della funzionalità polmonare possono essere minimi ed entro limiti di ripetibilità. Il trattamento nebulizzato andrebbe continuato solo se il paziente riferisce un chiaro beneficio sulla sintomatologia, che non si ottiene con alternative più semplici, più economiche e più facilmente trasportabili.

Broncodilatatori

I farmaci che aumentano il VEMS o modificano altri parametri spirometrici generalmente agendo sul tono della muscolatura liscia bronchiale sono denominati broncodilatatori[180], in quanto il miglioramento del flusso espiratorio è riconducibile alla dilatazione delle vie aeree piuttosto che a modificazioni del ritorno elastico polmonare. Questi farmaci migliorano lo svuotamento dei polmoni, tendono a ridurre l'iperinsufflazione dinamica a riposo e durante lo sforzo[181,182], e migliorano la prestazione fisica. L'entità di questi miglioramenti, soprattutto nei pazienti gravi e molto gravi, non è facilmente correlabile al miglioramento del VEMS[183,184].

Le relazioni dose-risposta, prendendo il VEMS come risultato, sono relativamente uniformi con tutte le classi di broncodilatatori[185-188]. La tossicità è dose-dipendente. Aumentare la dose di un ordine di grandezza di un β_2-agonista o di un anticolinergico, soprattutto quando somministrati per nebulizzazione, sembra fornire un beneficio soggettivo negli episodi acuti[189] ma non sempre è utile nella malattia stabile[190].

I farmaci broncodilatatori si somministrano al bisogno o regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi[185-188] (**Evidenza A**) (**Tabella 3.4**).

β_2-agonisti. L'azione principale dei β_2-agonisti è il rilasciamento della muscolatura liscia delle vie aeree mediante la stimolazione dei recettori β_2-adrenergici, che aumenta l'AMP ciclico e determina un antagonismo funzionale alla broncocostrizione. Gli effetti broncodilatatori dei β_2-agonisti a breve durata d'azione solitamente si esauriscono in 4-6 ore[191,192]. L'utilizzo regolare e al bisogno di β_2-agonisti a breve durata d'azione migliora il VEMS e i sintomi (**Evidenza B**)[193]. L'utilizzo di alte dosi di β_2-agonisti a breve durata d'azione al bisogno, nei pazienti già trattati con broncodilatatori a lunga durata d'azione, non è supportato dall'evidenza, può essere limitato da effetti collaterali e non è raccomandato. Per dose singola, come uso al bisogno nella BPCO, non sembra esserci vantaggio nell'uso del levalbuterolo rispetto ai broncodilatatori convenzionali[194].

I β_2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione possiedono una durata d'azione di 12 o più ore. Il formoterolo e il salmeterolo migliorano significativamente il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, la qualità di vita legata alla salute e il tasso di riacutizzazioni[195-200] (**Evidenza A**), ma non hanno alcun effetto sulla mortalità e sul declino della funzione polmonare. Una revisione sistematica degli studi su salmeterolo e formoterolo ha evidenziato una significativa riduzione del numero di pazienti che necessitano trattamento per le riacutizzazioni e che richiedono ospedalizzazione[586]. Il salmeterolo riduce il tasso di ricoveri ospedalieri[195] (**Evidenza B**). L'indacaterolo è un β_2-stimolante da somministrare una volta al giorno in quanto ha durata d'azione superiore a 24 ore[201,202]. L'effetto del broncodilatatore è significativamente superiore a quello di formoterolo, salmeterolo e simile al tiotropium (*Livello di evidenza A*). L'indacaterolo ha effetti significativi sulla dispnea, sullo stato di salute e sul numero di riacutizzazioni (**Livello di evidenza B).** Il suo profilo di sicurezza è simile al placebo; nei trial clinici un alto numero di pazienti (24% *vs* 7%) ha riportato tosse in seguito all'inalazione di indacaterolo[513-516].

Effetti collaterali. La stimolazione dei recettori β_2-adrenergici può dare tachicardia sinusale a riposo e può indurre in pazienti suscettibili alterazioni del ritmo cardiaco, nonostante ciò sembri avere ridotte implicazioni cliniche. Un tremore corporeo eccessivo risulta fastidioso in alcuni pazienti più anziani trattati con alte dosi di β_2-agonisti, indipendentemente dalla modalità di somministrazione, e questo limita la dose tollerata. Sebbene possa insorgere ipopotassiemia,

TABELLA 3.4 Broncodilatatori nella BPCO stabile

- I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO.
- La terapia inalatoria è preferibile.
- La scelta fra β_2-agonisti, anticolinergici, teofillinici o la terapia di combinazione dipende dalla disponibilità dei farmaci e dalla risposta individuale del paziente in termini di sollievo dai sintomi e di effetti collaterali.
- I broncodilatatori si prescrivono al bisogno oppure regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi.
- I broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione sono convenienti e più efficaci nel produrre un sollievo prolungato dai sintomi rispetto ai broncodilatatori a breve durata d'azione.
- Combinare broncodilatatori di classi farmacologiche diverse può migliorarne l'efficacia e ridurre il rischio di effetti collaterali rispetto alla strategia di aumentare la dose di un singolo broncodilatatore.

soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici[203], e possa aumentare il consumo di ossigeno in condizioni di riposo[204], questi effetti metabolici mostrano tachifilassi a differenza degli effetti broncodilatatori. Lievi cadute nella PaO_2 possono comparire dopo somministrazione di β_2-agonisti a breve e a lunga durata d'azione[205,206], ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio. Nonostante i timori nati alcuni anni fa e legati ai β_2-agonisti nel trattamento dell'asma, ulteriori studi dettagliati non hanno trovato correlazione tra l'uso dei β_2-agonisti e l'accelerato declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO.

Anticolinergici. Nei pazienti con BPCO, il più importante effetto dei farmaci anticolinergici, come l'ipratropio, l'oxitropio e il tiotropio bromuro, sembra essere il blocco degli effetti dell'acetilcolina sui recettori muscarinici. I farmaci a breve durata d'azione che oggi si utilizzano bloccano i recettori M2 ed M3 e modificano la trasmissione a livello pregangliare, anche se tali effetti sembrano avere un ruolo minore nella BPCO[207]. Il tiotropio, anticolinergico a lunga durata d'azione, possiede selettività farmacocinetica per i recettori M3 ed M1[208]. Gli effetti broncodilatatori degli anticolinergici inalatori a breve durata d'azione persistono più a lungo di quelli dei β_2-agonisti a breve durata d'azione, con una broncodilatazione che dura generalmente fino a 8 ore dalla loro somministrazione[191].
Fra gli anticolinergici a lunga durata l'aclidinio[552] dura almeno 12 ore mentre il tiotropio e il glicopirronio durano più di 24 ore[209-211.] Il tiotropio riduce le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri conseguenti, migliora i sintomi e lo stato di salute[212,587] (**Evidenza A**), e aumenta l'efficacia della riabilitazione respiratoria[213] (**Evidenza B**). In un ampio studio clinico a lungo termine su pazienti con BPCO, non si è riscontrato effetto del tiotropio aggiunto ad altre terapie standard sul tasso di declino della funzione polmonare e non si è evidenziato rischio cardiovascolare[214]. In un altro ampio studio clinico il tiotropio è risultato superiore al salmeterolo nel ridurre le riacutizzazioni, anche se con una differenza piccola[215-517]. Gli anticolinergici a lunga durata d'azione, aclidinio[588] e glicopirronio, sembrano avere funzione simile al tiotropio sulla dispnea, mentre sono disponibili molti meno dati su altri outcomes[552, 558].

Effetti collaterali. I farmaci anticolinergici vengono poco assorbiti, il che limita gli effetti sistemici problematici osservati con l'atropina[216]. L'impiego diffuso di questa classe di farmaci inalatori, a dosaggi diversi e in contesti clinici differenti, ha dimostrato che sono molto sicuri. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci. Ventuno giorni d'inalazione di tiotropio, 18 µg/die come polvere secca, non ritardano la *clearance* del muco dai polmoni[144]. Nonostante siano stati riportati occasionalmente disturbi prostatici, non esistono dati a prova di un reale rapporto causale. Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. In pazienti con BPCO trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un inaspettato, lieve incremento di eventi cardiovascolari, che necessita di ulteriore approfondimento[217,218]. Il tiotropio distribuito mediante Respimat® inalatore di nebulizzazione "soft" senza propellente è associato a un aumento del rischio di mortalità rispetto al placebo nella meta-analisi[519]; tuttavia i risultati dei trial di TIOSPIR® mostrano che non c'è differenza di mortalità o del numero delle riacutizzazioni quando si confrontano il tiotropio in un inalatore a polvere secca con l'inalatore Respimat®[559]. L'uso della soluzione con maschera facciale è stata riferita precipitare il glaucoma acuto, probabilmente per il contato diretto con gli occhi.

Metilxantine. Gli effetti precisi dei derivati xantinici sono ancora controversi. Possono agire come inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, ma possiedono anche una serie di effetti non broncodilatatori, il cui significato è ancora oggetto di discussione[220-224]. Nella BPCO sono carenti i dati sulla durata d'azione delle xantine nelle preparazioni convenzionali e in quelle a lento rilascio.

La teofillina, la metilxantina più frequentemente usata, è metabolizzata dalle ossidasi a funzione mista del citocromo P450. L'eliminazione del farmaco diminuisce con l'età. Molte altre variabili fisiologiche e molti farmaci modificano il metabolismo della teofillina. In pazienti trattati con teofillina si sono osservati cambiamenti della funzionalità dei muscoli inspiratori[220], ma non è chiaro se questi riflettano cambiamenti a livello spirometrico o un effetto primitivo sulla muscolatura. Tutti gli studi che hanno mostrato l'efficacia della teofillina nella BPCO sono stati eseguiti con preparazioni a lento rilascio.

La teofillina è meno efficace e meno ben tollerata dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione[225] e non è raccomandata quando questi farmaci sono disponibili e convenienti. Tuttavia, esiste evidenza di un modesto effetto broncodilatatore rispetto al placebo nella BPCO stabile[226] (**Evidenza A**). Ci sono anche alcune evidenze di un beneficio sintomatico rispetto al placebo[227]. L'aggiunta della teofillina al salmeterolo determina miglioramento del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo[228] (**Evidenza B**). Bassi dosaggi di teofillina riducono le riacutizzazioni ma non migliorano la funzionalità polmonare post-broncodilatatore[227] (**Evidenza B**).

Effetti collaterali. La tossicità è dose-dipendente, e questo costituisce un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche[221,223,229]. Le metilxantine sono inibitori non specifici di tutte le sottoclassi di enzimi fosfodiesterasici e questo spiega l'ampia varietà degli effetti tossici. I problemi includono lo sviluppo di aritmie atriali e ventricolari (potenzialmente fatali), attacchi epilettici di grande mole (che possono comparire a prescindere da una precedente storia di epilessia). Altri effetti collaterali comprendono cefalea, insonnia, nausea ed epigastralgia, che possono insorgere entro l'intervallo terapeutico della teofillina sierica. Questi farmaci hanno anche significative interazioni con farmaci comunemente utilizzati, come ad esempio la digitale, il coumadin, etc. A differenza delle altre classi di broncodilatatori, i derivati delle xantine sono soggetti a rischio di sovradosaggio (intenzionale o accidentale).

Terapia di combinazione con broncodilatatori. Combinare broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione può aumentare l'entità della broncodilatazione, a parità o riduzione di effetti collaterali[230]. Per esempio, l'associazione di un β_2-agonista a breve durata d'azione e di

un anticolinergico determina un incremento maggiore e più prolungato del VEMS rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente e non determina evidenza di tachifilassi dopo 90 giorni di trattamento[191,231,232]. L'associazione di un β_2-agonista, di un anticolinergico e/o di teofillina può produrre un ulteriore miglioramento della funzione respiratoria[191,224,228,231-235] e dello stato di salute[191,236]. Una breve terapia di combinazione a breve termine con formoterolo e tiotropio rispetto a una monoterapia ha dimostrato di avere un'influenza maggiore sul VEMS[237,238] (**Evidenza B**). La combinazione di β_2-agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici è risultata superiore rispetto alla monoterapia in termini di VEMS e di sintomi[231] (**Evidenza B**). La combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici a lunga durata d'azione ha mostrato un significativo aumento della funzionalità polmonare nonostante l'impatto riportato sul paziente sia ancora limitato[560,589]. Ci sono ancora troppo poche evidenze per determinare se per prevenire le riacutizzazioni la combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace dell'anticolinergico a lunga durata usato da solo[561].

Corticosteroidi

Corticosteroidi inalatori. Non sono ancora note le relazioni dose-risposta e la sicurezza a lungo termine dei corticosteroidi inalatori nella BPCO. Negli studi clinici a lungo termine sono stati utilizzati solo dosaggi medi oppure elevati. Nell'asma, l'efficacia e gli effetti collaterali dei corticosteroidi inalatori dipendono dalla dose e dal tipo di corticosteroide[239], ma non è chiaro se questo valga anche per la BPCO. Gli effetti dei corticosteroidi sull'infiammazione polmonare e sistemica nei pazienti affetti da BPCO sono controversi e il loro ruolo nel trattamento della BPCO stabile è limitato a specifiche indicazioni.

Il regolare trattamento con corticosteroidi inalatori migliora la sintomatologia, la funzionalità polmonare e la qualità di vita e riduce la frequenza delle riacutizzazioni[144] nei pazienti affetti da BPCO con VEMS <60% del predetto[195,240-244] (**Evidenza A**). La sospensione del trattamento con steroidi inalatori può determinare un aumento delle riacutizzazioni in alcuni pazienti[245]; al contrario un altro studio con pazienti BPCO gravi e molto gravi, dimostra che i corticosteroidi per via inalatoria possono essere gradualmente sospesi nell'arco di tre mesi senza aumentare il rischio a medio termine di riacutizzazioni, sebbene la funzione polmonare sia peggiorata significativamente[590].

Effetti collaterali. L'impiego di corticosteroidi per via inalatoria è associato a maggiore incidenza di candidosi orale, voce rauca ed ecchimosi[126,175]. Il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria è associato a maggior rischio di polmonite[195,246-248,591]. Mentre il trattamento a lungo termine con triamcinolone acetonide è associato a maggior rischio di riduzione della densità ossea, restano controversi i dati per gli altri corticosteroidi inalatori. Uno studio a lungo termine non ha mostrato alcun effetto della budesonide sulla densità ossea e sul tasso di fratture[175,249], e il trattamento per oltre tre anni con 500 µg due volte al giorno di fluticasone propionato da solo o in combinazione con salmeterolo non è associato a ridotta densità minerale ossea in una popolazione di pazienti con BPCO ad alta prevalenza di osteoporosi[250].

Terapia combinata con corticosteroidi inalatori/broncodilatatori. La combinazione di un corticosteroide inalatorio con un β_2-agonista a lunga durata d'azione è più efficace rispetto ai singoli componenti nel migliorare la funzione polmonare e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con BPCO da moderata (**Evidenza B**) a molto grave[195,240,243,244,246,251-253,521,522] (**Evidenza A**). Un ampio studio clinico prospettico non è riuscito a dimostrare un effetto statisticamente significativo della terapia di combinazione sulla mortalità[195], ma una successiva meta-analisi ha concluso che la terapia di combinazione può ridurre la mortalità con un numero necessario da trattare (NNT) di 36[254](**Evidenza B**). La terapia di combinazione è associata a maggior rischio di polmonite[255], ma a nessun altro effetto collaterale significativo (**Evidenza A**). L'aggiunta del tiotropio alla combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori migliora la funzionalità polmonare e la qualità di vita[256,257] e può ulteriormente ridurre le riacutizzazioni (**Evidenza B**), tuttavia sono necessari altri studi sulla triplice terapia[258].

Corticosteroidi orali. I corticosteroidi orali hanno numerosi effetti collaterali[592]. Un importante effetto del trattamento a lungo termine nella BPCO con corticosteroidi per via sistemica è la miopatia da steroidi[259-261], che contribuisce alla debolezza muscolare, alla riduzione della funzionalità e all'insufficienza respiratoria nei soggetti con BPCO molto grave. A causa della ben nota tossicità del trattamento a lungo termine con corticosteroidi orali, gli studi prospettici sugli effetti a lungo termine di questi farmaci nella BPCO sono limitati[262,263].

Inibitori della fosfodiesterasi-4

L'attività principale degli inibitori della fosfodiesterasi-4 è quello di ridurre l'infiammazione attraverso l'inibizione intracellulare della degradazione dell'AMP ciclico[264,265]. È un farmaco somministrato per via orale una volta al giorno, senza attività diretta di broncodilatazione, sebbene sia stato dimostrato un miglioramento del VEMS in pazienti trattati con salmeterolo o tiotropio[264]. Il roflumilast è in grado di ridurre le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi per il 15-20% in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave e molto grave e storia di riacutizzazioni [266] (**Evidenza A**). Gli effetti sulla funzionalità polmonare si apprezzano anche quando il roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione[266] (**Evidenza A**). Non sono disponibili studi di confronto o di terapia aggiuntiva tra roflumilast e corticosteroidi per via inalatoria. Gli inibitori della fosfodiesterasi-4 dovrebbero essere sempre usati in associazione con almeno un broncodilatatore a lunga durata d'azione.

Effetti collaterali. Gli inibitori della fosfodiesterasi-4 hanno più effetti collaterali rispetto agli altri farmaci utilizzati per via inalatoria nella BPCO[264-266]. I più frequenti effetti collaterali sono nausea, riduzione dell'appetito, dolori addominali, diarrea, disturbi del sonno e cefalea. Gli effetti collaterali hanno portato a maggior ritiro negli studi clinici da parte del gruppo di pazienti in terapia con roflumilast. Gli effetti collaterali sembrano verificarsi precocemente durante il trattamento, sono reversibili e si riducono nel tempo pro-

seguendo il trattamento. In studi controllati è stato visto un inaspettato calo ponderale medio di 2 kg, per cui se da una parte viene consigliato un controllo del peso durante il trattamento, dall'altra dovrebbe essere evitata la terapia con roflumilast nei pazienti sottopeso. Il roflumilast andrebbe anche utilizzato con cautela nei pazienti con depressione. Il roflumilast e la teofillina non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente.

Altri trattamenti farmacologici

Vaccini. I vaccini anti-influenzali possono ridurre il rischio di malattie gravi (come le infezioni del tratto respiratorio inferiore che richiedono ricovero ospedaliero[267]) e di morte in pazienti con BPCO[268-270] (**Evidenza A**). I vaccini che contengono virus vivi o attenuati, sono raccomandati[271] in quanto sono più efficaci in pazienti anziani con BPCO[272]. I ceppi vengono modificati ogni anno per adeguata efficacia e andrebbero somministrati una volta ogni anno[273]. Il vaccino polisaccaridico pneumococcico è raccomandato in pazienti con BPCO di 65 anni e oltre, e anche in pazienti più giovani con significative comorbidità come le malattie cardiache[274-276]. Inoltre, questo vaccino ha mostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO più giovani di 65 anni con un VEMS <40% del predetto[277] (**Evidenza B**).

Terapia di aumento della alfa1-antitripsina. I giovani pazienti con grave deficit ereditario di alfa1-antitripsina ed enfisema conclamato possono essere candidati alla terapia di aumento della alfa1-antitripsina (**Evidenza C**). Tuttavia, questa terapia è molto costosa, è disponibile solo in pochi Paesi e non è raccomandata in pazienti con BPCO non correlata al deficit di alfa1-antitripsina.

Antibiotici. In studi precedenti la prevenzione, con l'uso continuo di antibiotici non aveva mostrato effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni nella BPCO[278-280] e uno studio, che ha esaminato l'efficacia della chemioprofilassi somministrata nei mesi invernali per un periodo di 5 anni, ha concluso che non esiste beneficio[281]. Sebbene recenti studi abbiano mostrato qualche effetto degli antibiotici sul tasso di riacutizzazione[282,283], il ruolo di questo trattamento non è chiaro. Un recente studio clinico con azitromicina somministrata quotidianamente ha mostrato efficacia sugli obiettivi di riacutizzazione con scarsa evidenza di efficacia nel trattamento tra i fumatori[593]; tuttavia, il trattamento non viene raccomandato a causa di un bilancio sfavorevole tra benefici ed effetti collaterali [284]. Pertanto, oggi l'impiego di antibiotici non è indicato[285,286] (**Evidenza B**), tranne che per trattare le riacutizzazioni infettive di BPCO e altre infezioni batteriche.

Agenti mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e Agenti antiossidanti (ambroxol, erdosteina, carbocisteina, glicerolo iodinato). Il regolare utilizzo di mucolitici nella BPCO è stato valutato in studi a lungo termine con risultati controversi[287-289]. Sebbene pochi pazienti con escreato viscoso possano avere beneficio dai mucolitici[290,291], il beneficio complessivo sembra essere molto scarso; l'impiego diffuso di questi agenti oggi non può essere raccomandato (**Evidenza D**). Farmaci come la *N*-acetilcisteina possono avere effetti antiossidanti, per cui si discute sul loro possibile ruolo nel trattamento dei pazienti con riacutizzazioni ricorrenti[292-295,562] (**Evidenza B**). Nei pazienti trattati sia con che senza corticosteroidi inalatori, alte dosi di *N*-acetilcisteina hanno significativamente ridotto i tassi di riacutizzazione, ma solo nei pazienti in stadio GOLD 2[594]. Esiste qualche evidenza, tuttavia, che in pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia con mucolitici come la carbocisteina e la *N*-acetilcisteina possa ridurre le riacutizzazioni[296,297,562] (**Evidenza B**), sebbene la Cochrane Review abbia dimostrato effetti limitati o nulli sulla qualità della vita[523].

Immunoregolatori (immunostimolanti, immunomodulatori). Studi sull'utilizzo di immunoregolatori nella BPCO mostrano un decremento nella gravità e nella frequenza delle riacutizzazioni[298,299], tuttavia, sono necessari studi ulteriori per esaminare gli effetti a lungo termine di questa terapia. Oggi il loro uso regolare non è raccomandato[300].

Sedativi della tosse. Sebbene talvolta sia un sintomo fastidioso nella BPCO, la tosse ha un significativo ruolo protettivo[301]. Pertanto l'utilizzo regolare di sedativi della tosse non è raccomandato nella BPCO stabile (**Evidenza D**).

Vasodilatatori. L'opinione che l'ipertensione polmonare nella BPCO sia associata a una scarsa prognosi ha stimolato molti tentativi per ridurre il postcarico del ventricolo dx, aumentare la gittata cardiaca e migliorare il rilascio di ossigeno e l'ossigenazione dei tessuti. Molti agenti sono stati valutati, incluso l'ossido nitrico inalatorio, ma i risultati sono stati complessivamente deludenti. In pazienti con BPCO, in cui l'ipossiemia è causata principalmente dallo squilibrio ventilazione-perfusione più che dall'aumentato shunt intrapolmonare (come nell'edema polmonare non cardiogeno), l'ossido nitrico inalatorio può peggiorare lo scambio dei gas per alterata regolazione ipossica dell'equilibrio ventilazione-perfusione[302,303]. In base alle evidenze disponibili, pertanto, l'ossido nitrico è controindicato nella BPCO stabile. Analogamente, le linee guida sul trattamento dell'ipertensione polmonare non raccomandano l'utilizzo degli agenti modulatori dell'endotelio per il trattamento dell'ipertensione polmonare associata alla BPCO, finché non siano disponibili dati sulla loro efficacia e sicurezza in tale condizione[304].

Narcotici (morfina). Gli oppioidi per via orale e parenterale sono efficaci nel trattare la dispnea in pazienti con BPCO con malattia molto grave. Esistono dati insufficienti per concludere se gli oppioidi nebulizzati siano efficaci[305]. Tuttavia, alcuni studi clinici suggeriscono che la morfina utilizzata per controllare la dispnea può avere seri effetti avversi e che i suoi benefici possono essere limitati a pochi soggetti sensibili[306-310].

Altri. Il nedocromile e gli antileucotrieni non sono stati sufficientemente testati nei pazienti con BPCO e non possono essere raccomandati. Non esiste evidenza di beneficio - anzi qualche evidenza di danno (neoplasie maligne e polmoniti) - per un anticorpo anti-TNF-alfa (infliximab) studiato nella BPCO da moderata a grave[311]. Non esiste evidenza dell'efficacia di erbe medicinali nel trattamento della BPCO [312] e non sono stati adeguatamente valutati altri metodi di cura alter-

nativi (esempio agopuntura e omeopatia). È stato dimostrato che sildenafil non migliora gli outcome della riabilitazione in pazienti con BPCO e che provoca un aumento moderato della pressione arteriosa polmonare[595]. In un gruppo di pazienti non selezionati c'è evidenza che l'integrazione con vitamina D ha un impatto positivo sulle riacutizzazioni[596].

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Riabilitazione

I principali obiettivi della riabilitazione respiratoria sono la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita e l'incremento della partecipazione fisica ed emotiva del paziente alle attività quotidiane[313,314]. Per realizzare questi obiettivi, la riabilitazione respiratoria comprende un insieme di problemi non polmonari non adeguatamente affrontati dalla terapia medica della BPCO, inclusi il decondizionamento all'esercizio fisico, il relativo isolamento sociale, l'alterazione degli stati d'umore (soprattutto la depressione), la perdita di massa muscolare e il calo ponderale. La riabilitazione respiratoria è stata attentamente valutata in un ampio numero di studi clinici e ha mostrato di aumentare il picco del carico di lavoro, il picco del consumo di ossigeno e il tempo di resistenza[315]. I benefici sono stati riscontrati in programmi di riabilitazione condotti su pazienti ricoverati, pazienti ambulatoriali e pazienti a domicilio[315,316]; la considerazione sui costi e sulla disponibilità molto spesso determina la scelta dell'ambito. I vari benefici della riabilitazione respiratoria sono riassunti in **Tabella 3.5**[313,314,317-320]. Comunque l'aumento della capacità di esercizio può non necessariamente trasformarsi in un aumento dell'attività fisica quotidiana[563].

La durata minima di un efficace periodo di riabilitazione è di 6 settimane; più a lungo continua il programma, più sono efficaci i risultati[321-323]. Tuttavia, finora, nessun programma efficace è stato sviluppato per mantenere gli effetti nel tempo[324]. Ai pazienti impossibilitati a partecipare a un programma strutturato, molti medici suggeriscono di fare esercizio fisico per conto proprio (esempio camminare per 20 minuti al giorno). I benefici di questo consiglio generico non sono stati testati, tuttavia, grazie a studi osservazionali che hanno riportato significativi benefici con l'attività fisica[325,326] e per il fatto che l'attività fisica fa bene per tanti altri motivi, è ragionevole offrire ai pazienti tale suggerimento se non può essere condotto un programma formale.

Componenti dei programmi di riabilitazione respiratoria

I componenti dei programmi di riabilitazione respiratoria possono variare ampiamente, tuttavia, un programma completo comprende allenamento fisico, cessazione del fumo, consulenza nutrizionale ed educazione.

Allenamento fisico. La tolleranza all'esercizio fisico può essere valutata sia con prova da sforzo su cicloergometro che su *tapis roulant* con misura di un numero di variabili fisiologiche, tra cui il massimo consumo di ossigeno, la massima frequenza cardiaca e il massimo lavoro eseguito. Un approccio meno complesso è quello di utilizzare un test del cammino al proprio passo a tempo, (esempio il test del cammino 6 minuti). Questi test richiedono almeno una seduta pratica prima che i dati possano essere interpretati. I test del cammino chiamati *shuttle test* offrono invece un compromesso: forniscono informazioni più complete di un test completamente al proprio passo, ma sono più semplici da eseguire rispetto a una prova da sforzo su tapis roulant[153].

L'allenamento fisico varia con frequenza da quotidiana a settimanale, con durata tra i 10 e i 45 minuti per seduta e con intensità dal 50% del picco di consumo di ossigeno (VO_2 max) al massimo tollerato[253]. La lunghezza ottimale di un programma di esercizio non è stata esaminata in studi clinici randomizzati controllati, ma la maggior parte degli studi con meno di 28 sedute di esercizio mostrano risultati inferiori rispetto a quelli con periodi di trattamento più lunghi[327]. In pratica, la durata dipende dalle risorse disponibili e generalmente varia dalle 4 alle 10 settimane, con conseguenti effetti maggiori per i programmi più lunghi rispetto ai programmi più corti[318].

In molti programmi, soprattutto quelli che utilizzano un semplice corridoio per l'esercizio fisico, il paziente è incoraggiato a camminare fino alla massima limitazione data dai sin-

TABELLA 3.5 Benefici della riabilitazione respiratoria nella BPCO

- Migliora la capacità di esercizio fisico (**Evidenza A**)
- Riduce la percezione di intensità della dispnea (**Evidenza A**)
- Migliora la qualità di vita legata alla salute (**Evidenza A**)
- Riduce il numero di ricoveri ospedalieri e i giorni di ricovero (**Evidenza A**)
- Riduce l'ansia e la depressione associate alla BPCO (**Evidenza A**)
- L'allenamento di forza e resistenza degli arti superiori migliora la funzione delle braccia (**Evidenza B**)
- I benefici si estendono ben oltre l'immediato periodo di allenamento (**Evidenza B**)
- Migliora la sopravvivenza (**Evidenza B**)
- L'allenamento dei muscoli respiratori è di beneficio, specialmente se combinato con un allenamento fisico generico (**Evidenza C**)
- Migliora la ripresa dopo ricovero per una riacutizzazione (**Evidenza A**)[524]
- Aumenta l'effetto dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza B**)

tomi, a riposarsi, e poi a riprendere a camminare finché non è stato completato un esercizio di 20 minuti. Quando possibile, è preferibile un esercizio fisico di resistenza al 60-80% della massima limitazione data dai sintomi. L'allenamento di resistenza può essere compiuto mediante programmi di esercizio continui oppure a intervalli. Quest'ultimo porta il paziente a fare lo stesso lavoro totale ma intervallato in periodi più brevi di esercizio ad alta intensità, modalità utile soprattutto quando la prestazione è limitata da altre comorbidità[328,329]. L'utilizzo di un semplice deambulatore con le ruote sembra migliorare la distanza percorsa durante la camminata e diminuire la sensazione di dispnea in pazienti BPCO marcatamente disabili[330-332]. Altri approcci per migliorare i risultati come utilizzare l'ossigeno durante l'esercizio[333], fare esercizio respirando miscele di gas elio[334], scaricare i muscoli respiratori durante l'attività fisica, rimangono al momento ancora sperimentali.

Alcuni programmi includono anche esercizi degli arti superiori, di solito coinvolgendo un ergometro per arti superiori oppure un allenamento resistivo con pesi. Non esistono dati da studi clinici randomizzati per supportare l'inserimento di base di questi esercizi, ma possono essere di aiuto in pazienti con comorbidità che limitano altre forme di esercizio e quelli con evidenza di debolezza dei muscoli respiratori [335]. In contrasto, l'allenamento dei muscoli inspiratori sembra offrire ulteriori benefici se inserito in un programma completo di riabilitazione[336-338]. L'aggiunta di esercizi degli arti superiori oppure di altri esercizi di forza all'allenamento aerobico è efficace nel migliorare la forza, ma non migliora la qualità di vita oppure la tolleranza allo sforzo[339].

I punti seguenti riassumono le conoscenze attuali sugli aspetti ritenuti importanti nella scelta dei pazienti per la riabilitazione respiratoria:

Stato funzionale. Benefici sono stati osservati in pazienti con un'ampia serie di disabilità, sebbene quelli che sono costretti a restare seduti sembrano avere meno probabilità di rispondere anche a programmi di visite domiciliari [340] (**Evidenza B**).

Gravità della dispnea. La stratificazione per intensità della dispnea in base al questionario mMRC può essere di aiuto nel selezionare i pazienti che probabilmente beneficiano di più dalla riabilitazione. Quelli con grado di dispnea 4 all'mMRC possono non avere beneficio[340] (**Evidenza B**).

Motivazione. È soprattutto importante selezionare i partecipanti molto motivati in caso di programmi per pazienti ambulatoriali[341].

Abitudine al fumo. Non esiste evidenza che i fumatori abbiano meno beneficio rispetto ai non fumatori, sebbene i fumatori abbiano minor probabilità di completare i programmi di riabilitazione respiratoria rispetto ai non fumatori[341] (**Evidenza B**).

Educazione. La maggior parte dei programmi di riabilitazione respiratoria comprende una componente educazionale. Gli argomenti più appropriati per un programma educazionale sono: cessazione del fumo, notizie di base sulla BPCO, approccio generico alla terapia e aspetti specifici di trattamento medico, competenze di autogestione, strategie per aiutare a ridurre la dispnea, consigli su quando cercare aiuto, autogestione e capacità di prendere decisioni durante le riacutizzazioni, direttive anticipate e problemi di fine vita.

L'intensità e il contenuto di questi messaggi educazionali dovrebbe variare in base alla gravità di malattia del paziente, sebbene non sia chiaro il contributo specifico dell'educazione ai miglioramenti visti dopo riabilitazione respiratoria. Gli studi indicano che l'educazione del paziente da sola non migliora la capacità di esercizio o la funzione polmonare[342-345], ma può svolgere un ruolo nel migliorare le competenze, la capacità di gestire la malattia e lo stato di salute[346]. Questi risultati non sono tradizionalmente misurati negli studi clinici, ma possono essere più importanti nella BPCO, dove perfino gli interventi farmacologici generalmente conferiscono solo un piccolo beneficio in termini di funzionalità polmonare.

I pazienti con BPCO grave spesso esprimono il desiderio di discutere le cure di fine-vita con i medici, ma queste conversazioni raramente avvengono nella pratica clinica. Semplici, strutturati approcci atti a facilitare queste conversazioni possono aiutare a migliorare la presenza e la qualità della comunicazione dal punto di vista dei pazienti[525]. In particolare, i pazienti affetti da malattia cronica terminale come la BPCO, o i loro familiari, se le condizioni si aggravassero, dovrebbero essere informati sul fatto che ci potrebbe essere bisogno di decidere: a) se un ciclo di terapia intensiva fosse in grado di raggiungere i loro obiettivi personali di cura e b) se possano essere disposti ad accettare gli oneri di tale trattamento. La comunicazione delle cure di fine-vita e la pianificazione anticipata delle cure dà ai pazienti la possibilità di prendere decisioni informate circa il tipo di cura che vogliono ed assicurare che la loro famiglia ed i medici capiscano i loro valori, obiettivi e prospettive[526]. I medici dovrebbero sviluppare e implementare i metodi per aiutare i pazienti e le loro famiglie per fare scelte consapevoli e coerenti con i loro valori. Tali metodi hanno il potenziale di migliorare la qualità delle cure e, contemporaneamente, possono contribuire agli sforzi per ridurre i costi di assistenza sanitaria, garantendo ai pazienti di ricevere cure coerenti con i propri obiettivi e valori[527,528].

Valutazione e follow-up. Le valutazioni di base e dei risultati per ogni partecipante a un programma di riabilitazione respiratoria dovrebbero essere fatte per quantificare i vantaggi individuali e segnare le aree di miglioramento. Le valutazioni dovrebbero comprendere:

- Anamnesi dettagliata ed esame obiettivo
- Misurazione della spirometria prima e dopo broncodilatatore
- Valutazione della capacità allo sforzo
- Misurazione dello stato di salute e impatto della dispnea (per esempio scale CAT e mMRC)
- Valutazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori e della forza degli arti inferiori (esempio il quadricipite) in pazienti con perdita muscolare.

Le prime due valutazioni sono importanti per stabilire l'idoneità di entrata e la condizione basale ma non vengono utilizzate nella valutazione dei risultati. Le ultime tre valutazioni sono misure basali e di esito. Numerosi questionari detta-

gliati per valutare lo stato di salute sono disponibili e alcuni sono disegnati in modo specifico per pazienti con malattie respiratorie (esempio il *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*[236], il *St. George's Respiratory Questionnaire*[347], il *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*[124]), e sembra evidenza crescente che tali questionari siano utili in ambito clinico. Lo stato di salute può anche essere valutato da questionari generici, come il *Medical Outcomes Study Short Form (SF36)*[348], per consentire un confronto della qualità di vita in diverse malattie. L' *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*[349] e il *Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Patient Questionnaire*[350] sono stati utilizzati per identificare e trattare meglio i pazienti ansiosi e depressi.

Supporto nutrizionale. Evidenze di qualità bassa-moderata suggeriscono che il supporto nutrizionale promuove un significativo aumento di peso e di massa magra nei pazienti con BPCO, soprattutto se malnutriti. Inoltre è stato osservato un significativo aumento rispetto al basale dei pazienti così supportati del test del cammino di 6 minuti, della forza dei muscoli respiratori e (solo nei pazienti malnutriti) dell'HRQoL complessivo misurato con SGRQ. Gli effetti positivi sono stati osservati se il supplemento nutrizionale veniva proposto da solo o come un'aggiunta all'attività fisica. La quantità e la durata ottimale del trattamento non sono stati ancora chiariti[564].

ALTRI TRATTAMENTI

Ossigenoterapia

La somministrazione dell'ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha mostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo[359] (**Evidenza B**). L'ossigenoterapia a lungo termine è indicata per pazienti che hanno:

- PaO_2 uguale o inferiore a 7.3 KPa (55 mmHg) oppure saturazione O_2 uguale o inferiore a 88%, con o senza ipercapnia, confermati due volte in un periodo di tre settimane (**Evidenza B**); oppure
- PaO_2 tra 7.3 KPa (55 mmHg) e 8.0 KPa (60 mmHg), oppure saturazione O_2 uguale a 88%, in presenza di ipertensione polmonare, edema periferico suggestivo per scompenso cardiaco congestizio oppure policitemia (ematocrito >55%) (**Evidenza D**).

La prescrizione di ossigeno a lungo termine dovrebbe essere basata sui valori di PaO_2 o di saturazione a riposo ricontrollati due volte in tre settimane nel paziente stabile. I dati attuali non supportano l'utilizzo dell'ossigeno ambulatoriale in popolazioni di pazienti che non rispettano i criteri sopra riportati[360].

Sebbene il viaggio aereo sia sicuro per la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica in ossigenoterapia[529] a lungo termine, i pazienti dovrebbero idealmente mantenere una PaO_2 in volo di almeno 6.7 KPa (50 mmHg). Studi indicano che questo può essere ottenuto in pazienti con ipossiemia da moderata a grave a livello del mare, con supplemento di ossigeno di 3 L/minuto mediante cannule nasali oppure maschere facciali di Venturi al 31%[361]. Per i pazienti con PaO_2 a riposo >9.3 KPa (70 mmHg) a livello del mare è sicuro volare senza supplemento di ossigeno [362,363], tuttavia, va sottolineato che una PaO_2 a riposo >9.3 KPa (70 mmHg) a livello del mare non esclude la comparsa di grave ipossiemia mentre si viaggia in aereo (**Evidenza C**). Un'attenta considerazione deve essere fatta anche per qualsiasi comorbidità che possa interferire con il rilascio di ossigeno ai tessuti (per esempio insufficienza cardiaca, anemia). Inoltre, camminare lungo il corridoio può aggravare significativamente l'ipossiemia[364].

Supporto ventilatorio

L'impiego della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è in aumento nei pazienti con BPCO stabile molto grave. Trials di controllo randomizzati forniscono risultati contraddittori per quanto riguarda i benefici clinici a lungo termine della NIV in pazienti con BPCO e ipercapnia cronica, soprattutto in termini di stato di salute e di sopravvivenza[597-599]. Quindi, vi sono evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni. In un sottogruppo selezionato di pazienti, in particolare in quelli con significativa ipercapnia diurna[365], risulta utile la combinazione della NIV con l'ossigenoterapia a lungo termine. È in grado di migliorare la sopravvivenza ma non la qualità di vita[365]. Tuttavia, in pazienti con BPCO e sindrome della apnee ostruttive, esistono chiari benefici con l'utilizzo della ventilazione continua a pressione positiva delle vie aeree (CPAP) sia in termini di sopravvivenza, sia di rischio di ricovero ospedaliero[366].

Terapie chirurgiche

Chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS). La LVRS è una procedura chirurgica in cui parti del polmone vengono resecate per ridurre l'iperinsufflazione[367], e rendere i muscoli respiratori generatori di pressione più efficaci migliorando la loro efficienza meccanica (come misurato dal rapporto lunghezza/tensione, dalla curvatura del diaframma, dall'area di apposizione)[368,369]. Inoltre, la LVRS aumenta la pressione di ritorno elastico del polmone e quindi migliora il tasso di flusso espiratorio e riduce le riacutizzazioni[370]. Il vantaggio della chirurgia sulla terapia medica è più significativo tra i pazienti con enfisema predominante ai lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico prima del trattamento. Un'analisi economica prospettica ha indicato che la LVRS è costosa rispetto ad altri programmi di cura sanitaria che non includono la chirurgia[371]. Rispetto al trattamento medico, la LVRS risulta in un miglioramento della sopravvivenza (54% verso 39.7%) in pazienti con grave enfisema del lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione[372] (**Evidenza A**). In pazienti simili ma con grande capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione, non veniva invece osservata alcuna differenza in termini di sopravvivenza dopo la LVRS, sebbene migliorassero la qualità di vita legata alla salute e la capacità all'esercizio fisico. La LVRS ha mostrato una più elevata mortalità rispetto al trattamento medico nei pazienti con grave enfisema con VEMS ≤20% del predetto, e con enfisema omogeneo alla TC torace ad alta risoluzione oppure DL_{CO} ≤20% del predetto[373].

Riduzione broncoscopica del volume polmonare (BLVR). In un'analisi *post-hoc*, in pazienti con BPCO con

grave limitazione del flusso aereo (VEMS 15-45% del predetto), enfisema eterogeneo alle scansioni TC e iperinsufflazione (Capacità Polmonare Totale, CPT, >100% del predetto e Volume Residuo, VR, >150% del predetto), la BLVR ha mostrato di offrire modesti miglioramenti della funzione polmonare, della tolleranza allo sforzo e dei sintomi a costo di più frequenti riacutizzazioni di BPCO, polmoniti ed emottisi dopo l'impianto [374]. Dati ulteriori sono necessari per definire la tecnica ottimale e la selezione dei pazienti. Sono state sperimentate diverse tecniche broncoscopiche di riduzione volumetrica polmonare (es. valvole, colle, coils). Tuttavia, le evidenze dimostrate non sono ancora sufficienti per determinare rapporti rischio-beneficio, costo-efficacia ed i possibili ruoli nella strategia terapeutica dei pazienti con enfisema. Queste tecniche non dovrebbero essere utilizzate al di fuori di studi clinici finché non saranno disponibili maggiori dati ed evidenze.

Trapianto polmonare. In pazienti opportunamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare la qualità di vita e la capacità funzionale[375,376]. Le complicanze comuni osservate in pazienti con BPCO dopo trapianto polmonare, a parte la mortalità post-operatoria, sono il rigetto acuto, la bronchiolite obliterante, le infezioni da opportunisti come le infezioni da CMV, le infezioni fungine (*Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis*) oppure batteriche (*Pseudomonas*, specie di *Staphylococcus*) e la malattia linfoproliferativa[377]. Il trapianto polmonare è limitato dalla scarsità di donatori di organi e dal suo costo. I criteri di riferimento per il trapianto polmonare comprendono la BPCO con un indice BODE superiore a 5. I criteri raccomandati per l'inserimento nella lista di attesa includono un indice BODE di 7-10 e almeno uno dei criteri seguenti: storia di riacutizzazione con ipercapnia acuta [$PaCO_2$ >6.7 KPa (50 mmHg)]; ipertensione polmonare, cuore polmonare, oppure entrambi nonostante l'ossigenoterapia; VEMS <20% del predetto con DL_{CO} ≤20% del predetto oppure distribuzione omogenea dell'enfisema[378] (**Evidenza C**).

La BPCO è una malattia complessa che richiede la partecipazione di molteplici operatori sanitari che integrino le loro conoscenze ed il loro lavoro. In linea di principio, si consiglia l'uso di un programma strutturato che indichi come ogni componente debba fornire la cura più efficiente ed efficace, anche se le evidenze su questo punto sono contraddittorie. Una meta-analisi di piccoli Trials evidenzia che un programma di cura integrato migliora diversi outcome clinici, ma non mortalità[600]. Al contrario, un ampio studio multicentrico condotto all'interno di un sistema di assistenza ben organizzato non ha confermato quanto suddetto[601]. La conclusione pragmatica è che un sistema ben organizzato di assistenza sanitaria è importante, ma possono anche non esserci vantaggi nella strutturazione di programma formale.

Bullectomia. La bullectomia è una vecchia procedura chirurgica utilizzata per l'enfisema bolloso. La rimozione di una bolla ampia che non contribuisce allo scambio dei gas decomprime il parenchima polmonare adiacente. L'ipertensione polmonare, l'ipercapnia e il grave enfisema non rappresentano controindicazioni assolute alla bullectomia.

Cure palliative, cure di fine-vita e hospice

La storia naturale della malattia nella BPCO è generalmente caratterizzata da un graduale declino dello stato di salute e dall'aumento dei sintomi, marcato da riacutizzazioni associate ad un rischio di morte più alto[530]. Anche se la mortalità a seguito di ricovero in ospedale per riacutizzazione di BPCO sta diminuendo[531], varia ancora tra il 23%[532] e l'80%[533]. La progressiva insufficienza respiratoria, malattie cardiovascolari, tumori e altre malattie sono la prima causa di morte nei pazienti con BPCO ricoverati in ospedale per riacutizzazione[533]. Per tutti questi motivi le cure palliative, cure di fine-vita, e Case di cura per malati terminali sono componenti importanti della cura dei pazienti con BPCO avanzata.

Le cure palliative sono le più ampie e comprendono (ma non sono limitate a) sia l'assistenza di fine vita (la cura per coloro che stanno morendo), sia l'assistenza in hospice (un modello per la prestazione delle cure di fine vita per i pazienti che sono malati terminali e si prevede abbiano meno di 6 mesi di vita). L'obiettivo delle cure palliative è quello di prevenire e alleviare la sofferenza, di sostenere la migliore qualità di vita possibile per i pazienti e le loro famiglie, indipendentemente dallo stadio della malattia o la necessità di altre terapie[534]. Pertanto, le cure palliative sono una componente importante nella gestione di tutti i pazienti con BPCO grave e dovrebbero iniziare al momento della diagnosi di una malattia altamente limitante per la qualità di vita come la BPCO; ma i pazienti con BPCO hanno meno probabilità di ricevere tali servizi rispetto ai pazienti con cancro al polmone[535,536]. Le cure palliative espandono il modello di trattamento medico tradizionale per aumentare il focus sugli obiettivi di miglioramento della qualità della vita, per ottimizzare la funzione, per supportare il processo decisionale di cure di fine-vita, per fornire sostegno emotivo e spirituale ai pazienti e alle loro famiglie[534]. Sempre più spesso, i team delle cure palliative sono disponibili per la consultazione con i pazienti ricoverati e tali team sono in rapido aumento per numero e capacità[537]. La disponibilità di cure palliative ambulatoriali è meno comune, ma ha dimostrato di migliorare la qualità della vita, ridurre i sintomi e anche prolungare la sopravvivenza per alcuni pazienti, come quelli con cancro al polmone avanzato[536]. I medici che assistono i pazienti con BPCO dovrebbero aiutare ad identificare i pazienti che potrebbero beneficiare dei servizi di cure palliative e di individuare le risorse disponibili per tali cure, all'interno della loro comunità.

Per i pazienti con malattia più avanzata e terminale, i servizi di hospice possono fornire benefici aggiuntivi. Spesso i servizi di queste strutture si concentrano su pazienti con grave disabilità o sintomi importanti e possono essere forniti sia a casa del paziente, nei letti dell' hospice, o in altri istituti come ospedali o case di cura tradizionali. Il National Hospice and Palliative Care Organization (http://www.nhpco.org) fornisce una guida per la selezione dei pazienti con malattie che non siano cancro, come la BPCO, per l'accesso ai servizi di cure palliative (per esempio, la dispnea disabilitante a riposo, che è scarsamente sensibile ai broncodilatatori e la progressione della malattia avanzata con crescenti ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso)[535,536]. Queste linee guida discutono le difficoltà di prevedere con precisione la prognosi dei pazienti con BPCO avanzata, ma riconoscono l'opportunità di fornire servizi di cure palliative per alcuni di essi[534].

CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

PUNTI CHIAVE

- L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio sono misure importanti nella prevenzione e nel trattamento della BPCO. Tutti i soggetti che fumano dovrebbero essere incoraggiati a smettere.
- Il livello di VEMS descrive in modo inadeguato l'impatto della malattia sui pazienti e per tale ragione dovrebbe essere inserita una valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazioni nella strategia terapeutica della BPCO stabile.
- La terapia farmacologica è utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. I farmaci esistenti per la BPCO non hanno mostrato di modificare il declino della funzione polmonare a lungo termine che rappresenta il segno distintivo della malattia.
- Sia per i β_2-agonisti che per gli anticolinergici, le molecole a lunga durata d'azione sono da preferire alle molecole a breve durata d'azione. In base all'efficacia e agli effetti collaterali i broncodilatatori inalatori sono da preferire ai broncodilatatori orali.
- Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi inalatori in aggiunta ai broncodilatatori a lunga durata d'azione è raccomandato in pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni.
- La monoterapia a lungo termine con corticosteroidi orali o inalatori non è raccomandata nella BPCO.
- L'inibitore della fosfodiesterasi 4, roflumilast, può essere utilizzato per ridurre le riacutizzazioni in pazienti con VEMS <50% del predetto, bronchite cronica e frequenti riacutizzazioni.
- I vaccini anti-influenzali possono ridurre il rischio di malattie gravi (come il ricovero ospedaliero dovuto a infezioni del tratto respiratorio inferiore) e morte in pazienti con BPCO.
- Attualmente l'impiego di antibiotici non è indicato nella BPCO, tranne che per trattare riacutizzazioni infettive di BPCO e altre infezioni batteriche.
- Tutti i pazienti con BPCO che presentano difficoltà respiratoria quando camminano a passo normale in piano sembrano trarre beneficio dalla riabilitazione respiratoria e dal mantenimento dell'attività fisica, migliorando la loro tolleranza allo sforzo e la loro qualità di vita, con riduzione dei sintomi di dispnea e fatica.

INTRODUZIONE

Una volta che la BPCO è stata diagnosticata, il trattamento efficace della BPCO dovrebbe basarsi su una valutazione personalizzata della malattia per ridurre sia i sintomi correnti che i rischi futuri (**Tabella 4.1**). Questo scopo andrebbe raggiunto con minimi effetti collaterali dovuti al trattamento, obiettivo difficile nei pazienti con BPCO che comunemente presentano comorbidità che devono essere attentamente identificate e trattate.

È fondamentale per i pazienti con BPCO comprendere la natura della loro malattia, i fattori di rischio di progressione della malattia, il loro ruolo e il ruolo dei sanitari nel conseguire una gestione ottimale e i risultati clinici. Il tipo di operatori sanitari e la frequenza delle visite dipenderà dal sistema sanitario. Il monitoraggio continuo dovrebbe garantire il raggiungimento degli obiettivi del trattamento e dovrebbe continuare a valutare l'esposizione ai fattori di rischio, la progressione di malattia, l'effetto del trattamento e i possibili effetti collaterali, la storia di riacutizzazioni e le comorbidità. Inoltre, i pazienti con BPCO dovrebbero ricevere consigli generali per vivere in modo sano, con suggerimenti nutrizionali e incoraggiamento a fare attività fisica.

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio sono importanti nel trattamento e nella prevenzione della BPCO. Poiché il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più comunemente riscontrato e più facilmente identificabile, la cessazione del fumo andrebbe incoraggiata in tutti i soggetti che fumano. La riduzione dell'esposizione totale individuale alle polveri professionali, ai fumi, ai gas e agli inquinanti atmosferici interni ed esterni, potrebbe risultare invece più difficile ma andrebbe ugualmente tentata.

TABELLA 4.1 Obiettivi del trattamento della BPCO stabile

• Sollievo dai sintomi • Miglioramento della tolleranza allo sforzo • Miglioramento dello stato di salute	RIDURRE I SINTOMI
e	
• Prevenzione della progressione della malattia • Prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni • Riduzione della mortalità	RIDURRE IL RISCHIO

IDENTIFICAZIONE E RIDUZIONE DELL'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

Fumo di tabacco

La cessazione del fumo è l'intervento fondamentale per tutti i pazienti con BPCO che continuano a fumare (**Evidenza A**). Gli operatori sanitari rappresentano una figura importante per rilasciare messaggi e interventi per la cessazione del fumo e dovrebbero incoraggiare tutti i pazienti che fumano a smettere, anche quando i pazienti hanno un contatto con i professionisti sanitari per motivi non legati alla BPCO o a problemi respiratori.

Esposizioni professionali

Sebbene al momento non siano ancora stati fatti studi per dimostrare se gli interventi per diminuire l'esposizione professionale riducano anche l'impatto della BPCO, sembra di buon senso consigliare ai pazienti di evitare esposizioni continue a potenziali fattori aggravanti, quando possibile (**Evidenza D**).

Inquinamento atmosferico interno ed esterno

Ridurre il rischio di inquinamento atmosferico interno ed esterno è fattibile e richiede insieme interventi di politica pubblica, impiego di risorse locali e nazionali, variazioni culturali e misure di protezione adottate dai singoli pazienti. La diminuzione dell'esposizione al fumo da combustibili di biomassa, in particolare tra le donne e i bambini, rappresenta un obiettivo cruciale per ridurre la prevalenza della BPCO nel mondo. Sistemi di ventilazione efficienti, stufe per cucinare non-inquinanti, utilizzo di canne fumarie e interventi simili sono fattibili e dovrebbero essere raccomandati [379,380] (**Evidenza B**).

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

Nelle versioni precedenti del documento GOLD, le raccomandazioni del trattamento della BPCO si basavano solamente sulla spirometria. Questo era in accordo con il fatto che la maggior parte delle evidenze dagli studi clinici sull'efficacia del trattamento nella BPCO era orientata sul VEMS. Tuttavia, il VEMS da solo descrive in modo insufficiente lo stato di malattia e per questo motivo la strategia terapeutica per la BPCO stabile dovrebbe considerare anche i sintomi e il rischio futuro di riacutizzazioni del singolo paziente. Questo approccio personalizzato è descritto in **Tabella 4.2**.

Dagli studi clinici alle raccomandazioni della pratica clinica - Considerazioni

La guida per la pratica clinica descritta sotto si basa sull'evidenza di studi clinici, come espresso in dettaglio nella discussione sui Livelli di Evidenza all'inizio di questo documento. Tuttavia, è importante notare che tutti gli studi clinici hanno reclutato ristretti gruppi di pazienti, che limitano la loro generalizzazione. Nella BPCO i criteri principali di inclusione sono: VEMS basale, reversibilità da somministrazione acuta di broncodilatatore, storia di fumo, sintomi e una storia pregressa di riacutizzazioni. Alcune considerazioni generali legate a questi criteri di inclusione vengono discusse sotto.

VEMS basale. L'evidenza per il trattamento farmacologico della BPCO si basa principalmente sulla gravità della limitazione del flusso aereo (VEMS % del predetto) e la classificazione spirometrica GOLD è stata spesso usata come criterio di inclusione degli studi clinici. Non esiste quasi nessuna evidenza sull'efficacia dei trattamenti della BPCO nei pazienti con VEMS >70% del predetto (GOLD 1) e nessuna evidenza riguardo al trattamento antinfiammatorio nei pazienti con VEMS >60% del predetto. Molti studi sulle combinazioni farmacologiche (corticosteroidi e β_2-agonisti a lunga durata d'azione inalatori) si sono limitati ai pazienti GOLD 3-4 (limitazione del flusso aereo grave-molto grave). Poiché non sono stati condotti studi clinici specificatamente in pazienti GOLD 2, l'evidenza dell'efficacia del trattamento di combinazione in questo gruppo è derivata da studi che hanno coinvolto tali pazienti come sottogruppo dei partecipanti totali. Studi ampi come il TORCH[195] e l'UPLIFT[214] hanno reclutato ognuno oltre 2000 pazienti in GOLD 2, anche se nella fascia più bassa del GOLD 2 (VEMS <60% del predetto). In generale, è importante tracciare una distinzione tra l'assenza di evidenza che un trattamento funzioni e la presenza di evidenza che un trattamento non funzioni.

Reversibilità da somministrazione acuta di broncodilatatore. Molti studi clinici sulla BPCO hanno utilizzato tra i criteri di inclusione la ridotta reversibilità dell'ostruzione bronchiale. La reversibilità acuta non è una misurazione affidabile[381] e in generale risulta essere un debole predittore del beneficio di un trattamento sul VEMS a un anno[382]. Pertanto, questo comune criterio di inclusione ha un impatto limitato sull'affidabilità delle raccomandazioni terapeutiche.

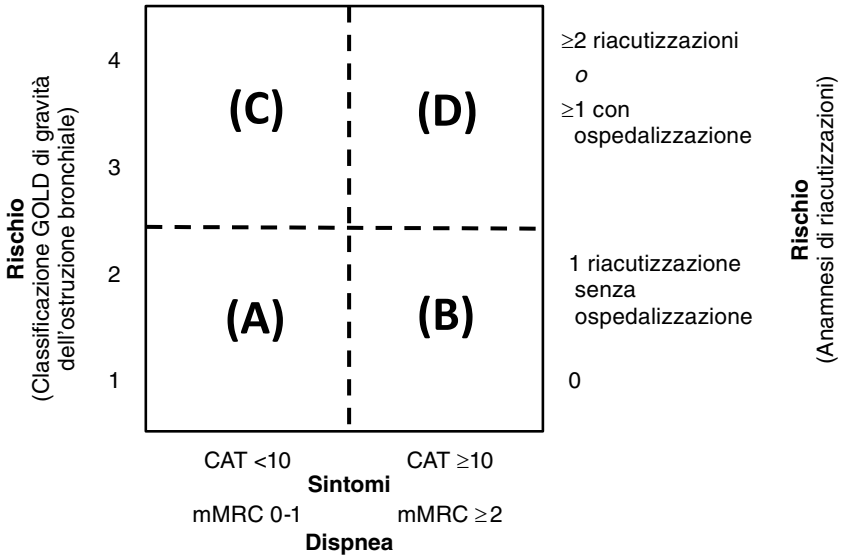
Sintomi. Quasi tutti gli studi hanno reclutato pazienti con sintomi respiratori; non esistono dati in pazienti asintomatici. Nessuno studio ha riportato risultati basati sulla stratificazione di gravità dei sintomi.

Prevenzione della riacutizzazione. Gli studi che hanno come principale valutazione le riacutizzazioni spesso "arricchiscono" la popolazione dei pazienti in studio richiedendo un storia di frequenti riacutizzazioni nell'anno precedente, poiché spesso è più facile dimostrare un effetto del trattamento per prevenire le riacutizzazioni se le riacutizzazioni si verificano realmente. Tuttavia, ampi studi clinici, senza questo criterio di inclusione, hanno constatato riduzione delle riacutizzazioni anche in pazienti con limitazione del flusso aereo meno grave[195,214]. La storia personale di riacutizzazioni del paziente sembra essere il più potente predittore di future riacutizzazioni[132], per questo motivo il gruppo GOLD ha dichiarato sicuro estrapolare dagli studi clinici le prove di efficacia per pazienti adeguati nella pratica clinica di base, indipendentemente dai criteri di inclusione dello studio clinico che riguardano la precedente storia di riacutizzazioni.

Analisi di sottogruppo. I risultati degli studi clinici possono applicarsi a tutti i soggetti di una popolazione con intento di

TABELLA 4.2 Modello sintomi/rischio di valutazione della BPCO

Quando valuti il rischio, scegli il rischio più alto secondo il grado di BPCO o lo storico delle riacutizzazioni (Uno o più ricoveri in ospedale per riacutizzazione deve essere considerato "ad alto rischio")



Tipo	Caratteristiche	Classificazione spirometrica	Riacutizzazioni per anno	CAT	mMRC
A	Basso rischio, Sintomi lievi	GOLD 1-2	≤1	<10	0-1
B	Basso rischio, Sintomi gravi	GOLD 1-2	≤1	≥10	≥2
C	Rischio elevato, Sintomi lievi	GOLD 3-4	≥2	<10	0-1
D	Rischio elevato, Sintomi gravi	GOLD 3-4	≥2	≥10	≥2

cura, sia che essi si trovino al centro della distribuzione di gravità, sia agli estremi.
Le analisi di sottogruppo, pre-specificate o meno, devono essere utilizzate con cautela. Per esempio, se un trattamento non ha effetto nella popolazione con intento di cura, ma sembra avere un effetto confinato ad un unico sottogruppo, esiste una forte probabilità che uno degli altri gruppi peggiorerebbe con il trattamento.
Al contrario, l'analisi di sottogruppo è utile se mostra che l'effetto di un trattamento è analogo per grandezza e tendenza in un ampio gruppo di pazienti reclutati per lo studio. In conclusione, l'analisi di sottogruppo non offre una robusta evidenza che un trattamento funzioni in uno specifico sottogruppo, ma fornisce solidità che i risultati derivanti dalla popolazione con intento di cura si applichino a pazienti con gli stessi criteri di inclusione.
L'analisi di sottogruppo può anche generare ipotesi da testare in studi clinici successivi.

Trattamento non farmacologico

Il trattamento non farmacologico della BPCO in accordo con la valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni è mostrato in **Tabella 4.3**.

TABELLA 4.3 Trattamento non farmacologico della BPCO

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

Cessazione del fumo

La cessazione del fumo è considerato l'intervento più importante per tutti i pazienti con BPCO che fumano, indipendentemente dal livello di gravità della malattia.

Attività fisica

L'attività fisica è raccomandata a tutti i pazienti con BPCO. Esiste un'evidenza molto debole specifica per la BPCO per raccomandare l'attività fisica, a parte gli studi sulla riabilitazione respiratoria (si ritiene che la componente esercizio fisico offra il maggior beneficio). Tuttavia, dati i benefici generici dell'attività fisica sulla popolazione e il suo ruolo nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, sembra di buon senso raccomandare l'attività fisica quotidiana.

Riabilitazione respiratoria

Sebbene più informazioni siano necessarie sui criteri di selezione dei pazienti per i programmi di riabilitazione respiratoria, tutti i pazienti con BPCO sembrano trarre beneficio dalla riabilitazione e dal mantenimento dell'attività fisica, migliorando la loro tolleranza allo sforzo e constatando la riduzione di dispnea e stanchezza[383] (**Evidenza A**). Numerosi studi hanno documentato un effetto della riabilitazione respiratoria in pazienti con dispnea, solitamente mMRC >1, e dopo riacutizzazione. I dati suggeriscono che questi benefici possono essere mantenuti anche dopo un singolo programma di riabilitazione respiratoria[341,384,385]. Il beneficio cala dopo che un programma di riabilitazione respiratoria finisce, ma se l'allenamento fisico viene mantenuto a domicilio lo stato di salute del paziente resta al di sopra dei livelli pre-riabilitazione (**Evidenza B**).

Vaccini

La decisione in merito alla vaccinazione nei pazienti con BPCO dipende dalle politiche locali, dalla disponibilità e dal costo.

Trattamento farmacologico

La terapia farmacologica è utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e migliorare la tolleranza allo sforzo. I farmaci disponibili per la BPCO non sono risultati in grado di modificare il declino della funzione polmonare a lungo termine che rappresenta il segno distintivo della malattia[126,159,175,176].

Le classi di farmaci comunemente usate nel trattamento della BPCO solo illustrate in **Tabella 3.3** e una descrizione dettagliata degli effetti di questi farmaci viene fornita nel Capitolo 3. La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla disponibilità del farmaco e dalla risposta del paziente.

La proposta di un modello iniziale di trattamento farmacologico della BPCO in accordo alla valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni è mostrata in **Tabella 4.4**.

I pazienti del Gruppo A presentano sintomi lievi e un rischio basso di riacutizzazioni. Non sono disponibili evidenze specifiche dell'efficacia dei trattamenti farmacologici per pazienti con VEMS >80% del predetto (GOLD 1). Tuttavia, per tutti i pazienti del Gruppo A viene raccomandato un broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno come prima scelta basata sul suo effetto, sulla funzione polmonare e sulla dispnea[565]. La seconda scelta è una combinazione di broncodilatatori a breve durata d'azione oppure l'inserimento di un broncodilatatore a lunga durata d'azione. L'evidenza a supporto di questo passaggio è scarsa; esistono pochi studi sulla combinazione[191,386] e quasi tutti gli studi clinici sulla terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione sono stati condotti in pazienti con limitazione più grave del flusso aereo[212,387].

I pazienti del Gruppo B hanno sintomi più significativi ma ancora un rischio basso di riacutizzazioni. I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono superiori ai broncodilatatori a breve durata d'azione (presi al bisogno) e sono quindi raccomandati[212,387]. Non esiste evidenza per raccomandare una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto ad un'altra nel trattamento iniziale. La scelta dipende dalla percezione del sollievo dei sintomi del singolo paziente. Per pazienti con grave dispnea, la seconda scelta è una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione[237,238]. Sono stati condotti solo studi a breve termine per questa opzione di trattamento; i pazienti andrebbero attentamente seguiti per la combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione, valutandone anche l'effetto. Scelte alternative comprendono i broncodilatatori a breve durata d'azione e la teofillina, la quale può essere utilizzata se i broncodilatatori non sono disponibili o sono troppo costosi.

I pazienti del Gruppo C presentano sintomi lievi ma un elevato rischio di riacutizzazioni. Come prima scelta è raccomandata una combinazione fissa di corticosteroidi inalatori/β_2-agonisti a lunga durata d'azione oppure un anticolinergico a lunga durata d'azione[195,212,214,240,244,251,388]. Sfortunatamente esiste un unico studio che confronta direttamente questi trattamenti, per cui è difficile differenziarli[389]. Come seconda scelta può essere utilizzata una combinazione di due broncodilatatori a lunga durata d'azione oppure la combinazione di corticosteroidi inalatori/anticolinergico a lunga durata d'azione. Sia gli anticolinergici a lunga durata d'azione che i β_2-agonisti a lunga durata d'azione riducono il rischio di riacutizzazioni[212,387] e, pur in mancanza di validi studi a lungo termine, questo trattamento di combinazione sembra buono (anche se costoso in molti Paesi). La raccomandazione di una combinazione tra corticosteroide inalatorio e anticolinergico a lunga durata d'azione non è basata sull'evidenza, ma la carenza di evidenza sembra dovuta a uno scarso interesse da parte dell'industria farmaceutica piuttosto che a dubbi sul razionale. Potrebbe essere considerato l'uso di un inibitore della fosfodiesterasi-4 in combinazione con almeno un broncodilatatore a lunga durata d'azione se il paziente ha bronchite cronica[264,266]. Scelte alternative comprendono broncodilatatori a breve durata d'azione e teofillina, se i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione non sono disponibili o sono troppo costosi.

TABELLA 4.4 Trattamento farmacologico iniziale della BPCO*

Gruppo di pazienti	Prima scelta raccomandata	Scelta alternativa	Altri possibili trattamenti**
A	Anticolinergico a breve durata d'azione al bisogno *oppure* β_2-agonista a breve durata d'azione al bisogno	Anticolinergici a lunga durata d'azione *oppure* β_2-agonista a lunga durata d'azione *oppure* β_2-agonista a breve durata d'azione e anticolinergico a breve durata d'azione	Teofillina
B	Anticolinergico a lunga durata d'azione *oppure* β_2-agonista a lunga durata d'azione	Anticolinergici a lunga durata d'azione e β_2-agonista a lunga durata d'azione	β_2-agonista a breve durata d'azione *e/o* Anticolinergico a breve durata d'azione Teofillina
C	Corticosteroidi inalatori + β_2-agonista a lunga durata d'azione *oppure* Anticolinergico a lunga durata d'azione	Anticolinergici a lunga durata d'azione e β_2-agonista a lunga durata d'azione *o* Anticolinergici a lunga durata d'azione e Inibitore della fosfodiesterasi-4 *o* β_2-agonisti a lunga durata d'azione e Inibitore della fosfodiesterasi-4	β_2-agonista a breve durata d'azione *e/o* Anticolinergico a breve durata d'azione Teofillina
D	Corticosteroidi inalatori + β_2-agonisti a lunga durata d'azione *e/o* Anticolinergici a lunga durata d'azione	Corticosteroidi inalatori + β_2-agonista a lunga durata d'azione e Anticolinergico a lunga durata d'azione *oppure* Corticosteroidi inalatori + β_2-agonista a lunga durata d'azione e Inibitore della fosfodiesterasi-4 *oppure* Anticolinergico a lunga durata d'azione *e* β_2-agonista a lunga durata d'azione *oppure* Anticolinergico a lunga durata d'azione e Inibitore della fosfodiesterasi-4	Carbocisteina N-acetilcisteina β_2-agonista a breve durata d'azione *e/o* Anticolinergico a breve durata d'azione Teofillina

*I farmaci di ogni riquadro sono menzionati in ordine alfabetico (secondo originale inglese) e pertanto non necessariamente in ordine di preferenza.
**I farmaci in questa colonna possono essere utilizzati da soli oppure in combinazione con altre opzioni nella prima e nella seconda colonna.

I **pazienti del Gruppo D** hanno molti sintomi e un rischio elevato di riacutizzazioni. La terapia di prima scelta è corticosteroidi per via inalatoria in associazione con β_2-stimolante a lunga durata d'azione o un anticolinergico a lunga durata d'azione. È raccomandata, tuttavia, anche una combinazione di tutte e tre le classi di farmaci (corticosteroidi inalatori/β_2-agonisti a lunga durata d'azione/anticolinergico a lunga durata d'azione) anche se ci sono risultati contrastanti circa questo trattamento[257], e il suo principale supporto proviene da studi a breve termine[257,538,539] (**Evidenza B**).

È anche possibile aggiungere un inibitore della fosfodiesterasi-4 al trattamento scelto come prima opzione, a patto che il paziente abbia bronchite cronica[266]. Un inibitore della fosfodiesterasi-4 è efficace quando è aggiunto a un broncodilatatore a lunga durata d'azione[264], mentre l'evidenza del suo beneficio quando aggiunto ai corticosteroidi inalatori proviene da analisi secondarie meno valide. Scelte alternative comprendono broncodilatatori a breve durata d'azione, mentre teofillina o carbocisteina[296] possono essere utilizzate se i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione non sono disponibili o sono troppo costosi.

Broncodilatatori – Raccomandazioni

- Sia per i β_2-agonisti che per gli anticolinergici, le molecole a lunga durata d'azione sono da preferire alle molecole a breve durata d'azione (**Evidenza A**).
- Può essere considerato l'uso combinato di β_2-agonisti e anticolinergici a breve o a lunga durata d'azione se i sintomi non sono migliorati con i singoli componenti[602] (**Evidenza B**).
- In base all'efficacia e agli effetti collaterali i broncodilatatori inalatori sono da preferire ai broncodilatatori orali (**Evidenza A**).
- Per l'evidenza di scarsa efficacia e la presenza di numerosi effetti collaterali, il trattamento con teofillina non è raccomandato, a meno che altri broncodilatatori per il trattamento a lungo termine non sono disponibili o sono troppo costosi (**Evidenza B**).

Corticosteroidi e inibitori della fosfodiesterasi 4 – Raccomandazioni

- Non è supportata da evidenza la raccomandazione di tentare una terapia a breve termine con corticosteroidi orali in pazienti con BPCO allo scopo di identificare quelli che risponderanno ai corticosteroidi inalatori o ad altri farmaci.
- Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi inalatori è raccomandato in pazienti con limitazione al flusso aereo grave e molto grave e in pazienti con frequenti riacutizzazioni, che non sono adeguatamente controllati dai broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**).
- La monoterapia a lungo termine con corticosteroidi orali non è raccomandata nella BPCO (**Evidenza A**).
- La monoterapia a lungo termine con corticosteroidi inalatori non è raccomandata nella BPCO in quanto è meno efficace della combinazione di corticosteroidi inalatori con β_2-agonisti a lunga durata d'azione (**Evidenza A**).
- La terapia a lungo termine con i corticosteroidi inalatori non dovrebbe essere prescritta al di fuori delle sue indicazioni, in quanto il loro uso prolungato è associato ad un aumentato rischio di polmonite e ad un aumento del rischio di fratture[540].
- L'inibitore della fosfodiesterasi-4, roflumilast, può anche essere utilizzato per ridurre le riacutizzazioni in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave e molto grave e frequenti riacutizzazioni, che non sono adeguatamente controllati dai broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza B**).

Monitoraggio e follow-up

Il follow-up routinario è essenziale nella BPCO. La funzione polmonare è destinata a peggiorare nel tempo, anche con la miglior cura disponibile. I sintomi e le misure obiettive dell'ostruzione bronchiale dovrebbero essere monitorate per decidere quando modificare la terapia e identificare l'insorgenza di qualsiasi complicazione. Come per la valutazione iniziale, le visite di follow-up dovrebbero includere una discussione sui sintomi, nuovi o peggiorati nel tempo, e un esame obiettivo. L' autogestione completa o il monitoraggio di routine non sembrano mostrare benefici a lungo termine in termini di qualità della vita o di autoefficacia rispetto alle sole solite cure dei pazienti con BPCO nella medicina generale[566].

Monitoraggio della progressione di malattia e dello sviluppo di complicanze

Misurazioni. Il declino della funzione polmonare viene monitorato meglio con la spirometria eseguita almeno una volta l'anno per identificare i pazienti con rapida riduzione della funzione polmonare. Questionari come il *COPD Assessment Test (CAT)*[124] possono essere somministrati ogni due-tre mesi, per valutarne soprattutto i cambiamenti, piuttosto che la misura singola.

Sintomi. In tutte le visite va indagata la variazione dei sintomi di tosse ed escreato, dispnea, fatica, limitazione delle attività e disturbi del sonno, rispetto alla visita precedente.

Abitudine tabagica. In tutte le visite va controllata l'abitudine tabagica corrente e l'esposizione al fumo; va incoraggiata fortemente la partecipazione a programmi per la riduzione e l'eliminazione dell'esposizione ai fattori di rischio per la BPCO.

Monitoraggio della terapia farmacologica e di altri trattamenti medici

Per aggiustare la terapia in modo appropriato quando la malattia progredisce, ogni visita di follow-up dovrebbe includere una discussione sul regime terapeutico in corso. Andrebbero monitorati i dosaggi dei vari farmaci, l'aderenza al trattamento, la tecnica inalatoria, l'efficacia del trattamento corrente sul controllo dei sintomi e i suoi effetti collaterali. Le modifiche del trattamento dovrebbero essere raccomandate se appropriate, facendo attenzione a evitare una politerapia non necessaria.

Nel singolo paziente, misurazioni come il VEMS e questionari come il CAT sono utili ma non completamente affidabili, in quanto la misura di una risposta clinica importante è minore rispetto alla variabilità tra le valutazioni. Per questo motivo, le seguenti domande possono essere di aiuto per decidere se un paziente ha avuto una risposta sintomatica al trattamento:

- Ha notato differenza da quando ha iniziato questo trattamento?
- Se si sente meglio:
  - Ha minor difficoltà respiratoria?
  - Riesce a fare di più?
  - Riesce a dormire meglio?
  - Descriva quale differenza Le ha portato.
- È utile questo cambiamento per lei?

Monitoraggio della storia di riacutizzazioni

Valutare la frequenza, la gravità e le probabili cause di qualsiasi riacutizzazione[391]. Andrebbero riportati l'incremento della quantità di escreato, il peggioramento acuto della dispnea e la presenza di espettorato purulento. Sono anche

importanti le richieste specifiche di visite sanitarie non programmate, le chiamate telefoniche per l'assistenza e l'utilizzo di strutture sanitarie di emergenza-urgenza. La gravità può essere stimata dall'aumentata necessità di farmaci broncodilatatori oppure di corticosteroidi e dalla necessità di trattamento antibiotico. I ricoveri ospedalieri andrebbero documentati, così come la struttura sanitaria, la durata del ricovero e qualsiasi utilizzo di terapia intensiva o di supporto ventilatorio meccanico.

Monitoraggio delle comorbidità

Le comorbidità sono comuni nella BPCO, aggravano la disabilità associata alla BPCO e possono potenzialmente complicare il suo trattamento. Fin quando non sarà disponibile una guida più completa sulla gestione della malattia per problemi specifici di comorbidità, andrebbero attentamente identificati e trattati i singoli problemi individuali in base alle linee guida locali di trattamento (Vedi anche Capitolo 6).

Trattamenti chirurgici nel paziente con BPCO

Le complicanze polmonari postoperatorie sono tanto importanti e comuni quanto le complicanze cardiache postoperatorie e di conseguenza sono una componente essenziale dell'aumentato rischio chirurgico nei pazienti con BPCO [392]. I principali fattori che possono contribuire al rischio comprendono il fumo, lo stato di salute generale scadente, l'età, l'obesità e la gravità della BPCO. Una definizione completa delle complicanze polmonari postoperatorie dovrebbe includere solo le complicanze polmonari maggiori, come le infezioni respiratorie, l'atelettasia e/o l'aumento dell'ostruzione bronchiale, tutte potenzialmente in grado di dare insufficienza respiratoria acuta e di aggravare la BPCO sottostante[291,393-395].

L'aumentato rischio di complicanze polmonari postoperatorie nei pazienti con BPCO può variare con la gravità della BPCO, anche se la sede chirurgica resta il più importante predittore; il rischio aumenta tanto più l'incisione si avvicina al diaframma[394]. Molti lavori concludono che l'anestesia epidurale o spinale presenta un rischio più basso rispetto all'anestesia generale, sebbene i risultati non siano completamente univoci.

Per la resezione polmonare, i fattori di rischio del singolo paziente andrebbero identificati con un'attenta anamnesi, con l'esame obiettivo, con la radiografia del torace e con gli esami funzionali respiratori. Sebbene il valore degli esami funzionali respiratori rimanga controverso, esiste consenso sul fatto che tutti i candidati con BPCO alle resezione polmonare andrebbero sottoposti a una serie di esami, compresi la spirometria con risposta al broncodilatatore, i volumi polmonari statici, la capacità di diffusione e l'emogasanalisi arteriosa a riposo[396,397]. I pazienti con BPCO ad alto rischio per complicanze chirurgiche per la scarsa funzione polmonare dovrebbero essere sottoposti a ulteriore valutazione funzionale polmonare, per esempio a studio della distribuzione regionale della perfusione e a un test di capacità all'esercizio fisico[396,397].

Il rischio di complicanze postoperatorie da resezione polmonare sembra aumentare in pazienti con ridotta funzione respiratoria predetta postoperatoria (VEMS oppure DL_{CO} <30-40% del predetto) oppure ridotta capacità all'esercizio fisico (picco VO_2 <10 ml/kg/min oppure 35% del predetto). La decisione finale di procedere alla chirurgia andrebbe presa dopo discussione con il chirurgo, con il primario clinico e con il paziente. Per prevenire le complicanze polmonari postoperatorie, i pazienti con BPCO stabile, clinicamente sintomatici e/o con limitata capacità allo sforzo, prima della chirurgia dovrebbero essere trattati in modo intensivo, con tutte le misure già ben definite per i pazienti con BPCO stabile non candidati all'intervento chirurgico. La chirurgia va rimandata se è in atto una riacutizzazione.

CAPITOLO 5. TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

- *Una riacutizzazione di BPCO è un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e porta a un cambiamento nel trattamento.*
- Le riacutizzazioni di BPCO possono avvenire per numerose cause, tra cui le più comuni sono le infezioni virali del tratto respiratorio superiore e le infezioni dell'albero tracheo-bronchiale.
- La diagnosi di una riacutizzazione è affidata esclusivamente alla presentazione clinica del paziente che lamenta un cambiamento acuto dei sintomi (dispnea basale, tosse e/o produzione di escreato), che va oltre la normale variazione giornaliera.
- L'obiettivo del trattamento nelle riacutizzazioni di BPCO è minimizzare l'impatto della riacutizzazione in atto e prevenire lo sviluppo di riacutizzazioni successive.
- I β_2-agonisti inalatori a breve durata d'azione associati o meno agli anticolinergici a breve durata d'azione sono solitamente i broncodilatatori da preferire per il trattamento di una riacutizzazione.
- I corticosteroidi sistemici e gli antibiotici riducono la durata della convalescenza, migliorano la funzione polmonare (VEMS) e l'ipossiemia arteriosa (PaO_2), riducendo il rischio di recidiva precoce, fallimento del trattamento e durata della degenza ospedaliera.
- Le riacutizzazioni di BPCO possono essere prevenute. La cessazione del fumo, i vaccini anti-influenzale e anti-pneumococcico, conoscere bene la terapia in corso e la tecnica inalatoria, il trattamento con broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione associati o meno ai corticosteroidi inalatori, il trattamento con un inibitore della fosfodiesterasi-4, sono tutti interventi che riducono il numero delle riacutizzazioni e dei ricoveri ospedalieri.

DEFINIZIONE

Una riacutizzazione di BPCO è *un evento acuto caratterizzato dal peggioramento dei sintomi respiratori del paziente, che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e porta a un cambiamento nel trattamento*[128-130].

Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi importanti nel corso della malattia in quanto:

- Influenzano negativamente la qualità di vita del paziente[144,391]
- Hanno effetti sui sintomi e sulla funzione polmonare che richiedono diverse settimane per risolversi[398]
- Accelerano il tasso di declino della funzione polmonare[399,400]
- Sono associate a significativa mortalità, in particolare quelle che richiedono ricovero ospedaliero
- Presentano elevati costo socio-economici[401].

La mortalità intraospedaliera di pazienti ammessi per una riacutizzazione con ipercapnia e acidosi è approssimativamente del 10%[402]. Raggiunge il 40% a 1 anno dopo la dimissione nei pazienti che necessitano di supporto meccanico; la mortalità per tutte le cause 3 anni dopo il ricovero ospedaliero arriva al 49%[401-405]. La prevenzione, la diagnosi precoce e il precoce intervento di una riacutizzazione sono di vitale importanza per ridurre l'impatto della BPCO[406].

Le riacutizzazioni di BPCO possono avvenire per numerose cause, tra cui le più comuni sono le infezioni delle vie respiratorie (virali o batteriche). Studi broncoscopici hanno mostrato che almeno il 50% dei pazienti presentano batteri nelle loro vie aeree inferiori durante le riacutizzazioni di BPCO[407-409], ma una proporzione significativa di questi pazienti ha colonie di batteri nelle vie aeree inferiori anche nella fase stabile della malattia. D'altra parte, esiste qualche indicazione che la carica batterica aumenti durante alcune riacutizzazioni di BPCO[410-412] e che l'acquisizione di ceppi batterici nuovi per il paziente sia associata a riacutizzazioni di BPCO[413]. Anche l'inquinamento atmosferico può causare riacutizzazioni di BPCO[414-416] ed incrementare le ospedalizzazioni e la mortalità[603]. Tuttavia la causa di circa un terzo di gravi riacutizzazioni di BPCO non può essere identificata. Alcuni pazienti sembrano particolarmente suscettibili a soffrire di riacutizzazioni di BPCO mentre altri non lo sono. I pazienti che riportano due o più riacutizzazioni di BPCO all'anno sono spesso definiti "frequenti riacutizzatori"[132] e questo fenotipo sembra stabile nel tempo.

Oltre alle infezioni e all'esposizione agli inquinanti, nei pazienti con BPCO le riacutizzazioni di sintomi respiratori (soprattutto la dispnea) possono essere dovute a differenti meccanismi sovrapposti. Condizioni che possono simulare e/o aggravare le riacutizzazioni, come la polmonite, l'embolia polmonare, lo scompenso cardiaco congestizio, le aritmie cardiache, il pneumotorace e i versamenti pleurici, devono essere considerate nella diagnosi differenziale e trattate se presenti[128,291,398,417]. Anche l'interruzione della terapia di mantenimento può portare a riacutizzazione.

DIAGNOSI

Oggi la diagnosi di una riacutizzazione è basata esclusivamente sulla presentazione clinica del paziente che lamenta un cambiamento acuto dei sintomi (dispnea di base, tosse

e/o produzione di escreato) che va oltre la normale variazione giorno per giorno. In futuro, sarebbe auspicabile un biomarcatore oppure un gruppo di biomarcatori che permetta una diagnosi eziologica più precisa.

VALUTAZIONE

La valutazione di gravità di una riacutizzazione è basata sull'anamnesi del paziente, sui segni clinici di gravità (**Tabelle 5.1 e 5.2**) e su alcuni esami di laboratorio, se disponibili.

I seguenti esami possono essere considerati nella valutazione di gravità di una riacutizzazione:

- La *pulsossimetria* è utile per monitorare e/o aggiustare il supplemento di ossigenoterapia. La misura dei gas nel sangue arterioso è di vitale importanza se viene sospettata la coesistenza di insufficienza respiratoria acuta oppure acuta su cronica [PaO_2 <8.0 kPa (60 mmHg) con o senza $PaCO_2$ >6.7 kPa (50 mmHg) con respiro in aria ambiente)]. La valutazione dello stato acido-base è necessario prima di iniziare la ventilazione meccanica[291,418].
- Le *radiografie del torace* sono utili per escludere diagnosi alternative.
- Un *ECG* può essere di aiuto nella diagnosi di coesistenti problemi cardiaci.
- La *conta su sangue intero* può identificare la policitemia (ematocrito >55%), l'anemia oppure una leucocitosi.
- La presenza di *espettorato purulento* durante una riacutizzazione può essere un'indicazione sufficiente per iniziare un trattamento antibiotico empirico[114]. L'*Haemophilus influenzae,* lo *Streptococcus pneumoniae* e la *Moraxella catarrhalis* sono i patogeni batterici più comuni coinvolti in una riacutizzazione[409]; nei pazienti in GOLD 3 e 4 diventa importante anche *Pseudomonas aeruginosa*. Se una riacutizzazione infettiva non risponde al trattamento antibiotico iniziale, dovrebbe essere eseguito un esame colturale dell'espettorato e un antibiogramma[291].
- Le *anomalie degli esami biochimici* comprese le alterazioni elettrolitiche e l'iperglicemia possono essere associate alle riacutizzazioni. Tuttavia, queste anomalie possono essere dovute anche alle comorbidità associate.

La spirometria non è raccomandata durante una riacutizzazione in quanto può essere difficile da eseguire e le misurazioni non sono sufficientemente accurate.

TABELLA 5.1 Valutazione delle riacutizzazioni di BPCO: anamnesi

- Gravità della BPCO basata sulla limitazione del flusso aereo
- Durata del peggioramento oppure nuovi sintomi
- Numero di precedenti episodi (totali/ricoveri ospedalieri)
- Comorbidità
- Regime terapeutico in atto
- Precedente uso di ventilazione meccanica

TABELLA 5.2 Valutazione delle riacutizzazioni di BPCO: segni di gravità

- Uso di muscoli respiratori accessori
- Movimenti paradossi della parete toracica
- Peggioramento oppure cianosi centrale di nuova insorgenza
- Sviluppo di edema periferico
- Instabilità emodinamica
- Stato mentale deteriorato

OPZIONI TERAPEUTICHE

Ambito di cura

Gli obiettivi del trattamento nelle riacutizzazioni di BPCO sono minimizzare l'impatto della riacutizzazione in corso e prevenire lo sviluppo di riacutizzazioni successive[419]. In base alla gravità della riacutizzazione e/o alla gravità della malattia sottostante, una riacutizzazione può essere gestita in ambito ospedaliero oppure ambulatoriale. Oltre l'80% delle riacutizzazioni può essere trattato in ambulatorio[132,143,214] con terapie farmacologiche comprendenti i broncodilatatori, i corticosteroidi e gli antibiotici.

La **Tabella 5.3** mostra le indicazioni per la gestione ospedaliera e l'eventuale ricovero di un paziente con una riacutizzazione di BPCO. Quando un paziente arriva al reparto di emergenza le prime azioni da fare sono fornire supplemento di ossigenoterapia e determinare se la riacutizzazione è pericolosa per la vita (**Tabella 5.4**). Se è così, il paziente dovrebbe essere ricoverato immediatamente in Unità di Terapia Intensiva. In caso contrario, il paziente può essere

TABELLA 5.3 Possibili indicazioni per la valutazione ospedaliera o il ricovero*

- Aumento marcato della intensità dei sintomi, come la comparsa improvvisa di dispnea a riposo
- Grave BPCO sottostante
- Comparsa di nuovi segni obiettivi (esempio, cianosi, edema periferico)
- Insuccesso di risposta della riacutizzazione all'iniziale trattamento medico
- Presenza di gravi comorbidità (esempio, scompenso cardiaco oppure aritmie di nuova insorgenza)
- Frequenti riacutizzazioni
- Età avanzata
- Supporto domiciliare insufficiente

* Vanno considerate le risorse locali.

TABELLA 5.4 Trattamento delle riacutizzazioni gravi ma senza pericolo di vita*

- Valutare gravità di sintomi, emogasanalisi, radiografia del torace
- Somministrare supplemento di ossigenoterapia ed eseguire emogasanalisi ripetute
- Broncodilatatori:
  - Aumentare la dose e/o la frequenza dei broncodilatatori a breve durata d'azione
  - Associare β_2-agonisti e anticolinergici a breve durata d'azione
  - Utilizzare distanziatori oppure nebulizzatori ad aria compressa
- Aggiungere corticosteroidi orali o per endovena
- Considerare gli antibiotici (per via orale oppure occasionalmente per endovena) in caso di segni di infezione batterica
- Considerare la ventilazione meccanica non invasiva
- In ogni momento:
  - Monitorare il bilancio liquido e la nutrizione
  - Considerare l'eparina sottocute oppure l'eparina a basso peso molecolare
  - Identificare e trattare le condizioni associate (esempio, scompenso cardiaco, aritmie)
  - Monitorare attentamente la condizione del paziente

* Vanno considerate le risorse locali.

gestito nel reparto di emergenza oppure in ospedale, come riportato in **Tabella 5.5**. In aggiunta al trattamento farmacologico, la terapia ospedaliera delle riacutizzazioni comprende il supporto respiratorio (ossigenoterapia, ventilazione), come mostrato in dettaglio in **Tabella 5.5**. La prognosi a lungo termine in seguito a ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO è sfavorevole, si riscontra infatti un tasso di mortalità a cinque anni di circa il 50%[604]. Fattori indipendenti associati a scarsi outcome comprendono l'età avanzata, un indice di massa corporea basso, le comorbilità (per esempio, cardiovascolari, malattie polmonari o tumori), i pregressi ricoveri per riacutizzazioni di BPCO, la gravità clinica associata al numero di riacutizzazioni e la necessità di ossigenoterapia a lungo termine[605,606]. Pazienti caratterizzati da una maggiore prevalenza e gravità dei sintomi respiratori, da una scarsa qualità di vita, da una funzionalità polmonare peggiore, da una minore capacità di esercizio fisico, da un immagine TC caratterizzata da bassa densità del parenchima polmonare e da pareti bronchiali ispessite sono associate ad un rischio di ridotta sopravvivenza a lungo termine in seguito a riacutizzazioni di BPCO[607].

TABELLA 5.5 Componenti terapeutici della gestione ospedaliera

SUPPORTO RESPIRATORIO
- Ossigenoterapia
- Supporto ventilatorio
  - Ventilazione meccanica non invasiva
  - Ventilazione meccanica invasiva

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
- Broncodilatatori
- Corticosteroidi
- Antibiotici
- Terapie aggiuntive

Trattamento farmacologico

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

Broncodilatatori a breve durata d'azione. Sebbene manchino studi clinici controllati, i β_2-agonisti inalatori a breve durata d'azione con o senza gli anticolinergici a breve durata d'azione sono solitamente i broncodilatatori preferiti per il trattamento di una riacutizzazione[290,291] (**Evidenza C**). Non sono disponibili studi clinici che hanno valutato l'utilizzo di broncodilatatori a lunga durata d'azione inalatori (sia β_2-agonisti che anticolinergici) con o senza corticosteroidi inalatori durante una riacutizzazione. Una revisione sistematica della via di somministrazione dei broncodilatatori a breve durata d'azione non ha trovato differenze significative nel VEMS tra gli inalatori predosati (con o senza distanziatore) e i nebulizzatori[420], sebbene gli ultimi possano essere più convenienti per i pazienti più malati. Le metilxantine per endovena (teofillina o aminofillina) sono considerate una terapia di seconda linea, da usarsi solamente in casi selezionati quando esiste una risposta insufficiente o inadeguata ai broncodilatatori a breve durata d'azione[421-425] (**Evidenza B**). Gli effetti collaterali delle metilxantine sono significativi e i possibili effetti benefici in termini di funzione polmonare e di obiettivi clinici sono modesti e inconsistenti[426,427].

Corticosteroidi. Dati di studi in ambito sanitario secondario indicano che nelle riacutizzazioni di BPCO i corticosteroidi sistemici riducono la durata della convalescenza, migliorano la funzione polmonare (VEMS) e l'ipossiemia arteriosa (PaO_2)[428-431] (**Evidenza A**), e riducono il rischio di recidiva precoce, fallimento del trattamento[541] e durata della degenza ospedaliera[428,430,432]. È raccomandata una dose di 40 mg di prednisone per 5 giorni (evidenza B)[567] anche se non ci sono dati sufficienti per fornire conclusioni definitive riguardanti la durata ottimale della terapia con corticosteroidi nelle riacutizzazioni della BPCO[542.]. La terapia con prednisolone orale è da preferire[433]. La budesonide per nebulizzazione da sola può essere un'alternativa (sebbene più costosa) ai corticosteroidi orali nel trattamento delle riacutizzazioni[429,434,435]. Il magnesio nebulizzato come adiuvante al trattamento con salbutamolo nella riacutizzazione acuta di BPCO non ha effetto sul FEV_1[568].

Antibiotici. Sebbene gli agenti infettivi nelle riacutizzazioni di BPCO possano essere virali o batterici[273,436], l'impiego di antibiotici nelle riacutizzazioni resta controverso. Le incertezze derivano da studi che non hanno fatto distinzione tra bronchite (acuta o cronica) e le riacutizzazioni di BPCO,

studi non controllati con placebo e/o studi senza radiografia del torace, in cui non era chiaro se i pazienti avevano o meno segni di polmonite. Esiste evidenza a supporto dell'utilizzo di antibiotici nelle riacutizzazioni se i pazienti presentano segni clinici di infezione batterica, per esempio l'aumento della purulenza dell'espettorato[114]. Una revisione sistematica degli esigui studi disponibili controllati con placebo ha mostrato che gli antibiotici riducono il rischio di mortalità a breve termine del 77%, di insuccesso terapeutico del 53% e della purulenza dell'espettorato del 44%. Questa revisione è a supporto degli antibiotici nei pazienti solo moderatamente o gravemente malati con riacutizzazioni di BPCO con aumento della tosse e della purulenza dell'espettorato[437,438]. Nei pazienti ambulatoriali, l'esame colturale dell'escreato non è fattibile perché richiede troppo tempo (almeno due giorni) e spesso non fornisce risultati affidabili per motivi tecnici, per esempio l'intercorrere di più di 4 ore tra il momento dell'espettorazione di muco e l'analisi nel laboratorio di microbiologia. La procalcitonina III, un marcatore specifico per le infezioni batteriche, può essere valida per decidere se utilizzare gli antibiotici[439], ma è costosa e non ampiamente consolidata. Uno studio in pazienti con riacutizzazione di BPCO con necessità di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) ha indicato che, quando non si somministrano antibiotici, aumenta la mortalità e l'incidenza di polmoniti nosocomiali secondarie[440].

In conclusione, gli antibiotici andrebbero somministrati ai pazienti con riacutizzazione di BPCO che presentano tre sintomi cardinali – aumento della dispnea, della quantità di escreato e purulenza dell'espettorato (**Evidenza B**); hanno due su tre dei sintomi cardinali, se l'aumentata purulenza dell'espettorato è uno dei due sintomi (**Evidenza C**); oppure richiedono ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) (**Evidenza B**)[273,351]. La durata raccomandata della terapia antibiotica è solitamente di 5-10 giorni (**Evidenza D**).

La scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sulla resistenza batterica locale. Solitamente il trattamento antibiotico iniziale è un'aminopenicillina con o senza acido clavulanico, un macrolide oppure una tetraciclina. In pazienti con frequenti riacutizzazioni, grave ostruzione bronchiale[417,441] e/o riacutizzazioni che richiedono ventilazione meccanica[412], andrebbero eseguiti esami colturali sull'espettorato o su altro materiale proveniente dal polmone, poiché possono essere presenti batteri Gram negativi (esempio, *le specie di Pseudomonas*) oppure patogeni resistenti non sensibili agli antibiotici sopra menzionati. La via di somministrazione (orale o endovenosa) dipende dalla capacità del paziente a deglutire e dalla farmacocinetica dell'antibiotico, anche se è da preferire la somministrazione orale. Miglioramenti della dispnea e della purulenza dell'espettorato indicano il successo clinico.

Terapie aggiuntive. In base alla condizione clinica del paziente, vanno considerati un appropriato bilancio di liquidi con particolare attenzione alla somministrazione di diuretici, anticoagulanti, il trattamento delle comorbidità e gli aspetti nutrizionali. In qualsiasi momento, inoltre, gli operatori sanitari dovrebbero fermamente applicare misure restrittive contro il fumo di sigaretta. Dato che i pazienti ricoverati in ospedale a causa di esacerbazioni di BPCO sono ad aumentato rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare[570,571], dovrebbero essere rafforzate le misure di tromboprofilassi[572-574].

TABELLA 5.6 Indicazioni per il ricovero in UTI*

- Grave dispnea che non risponde in modo adeguato alla terapia iniziale di emergenza
- Cambiamenti dello stato mentale (confusione, letargia, coma)
- Ipossiemia persistente o in peggioramento (PaO_2 <5.3 kPa, 40 mmHg) e/o acidosi respiratoria grave/in peggioramento (pH <7.25), nonostante il supplemento di ossigeno e la ventilazione non invasiva
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Instabilità emodinamica – necessità di vasopressori

* Vanno considerate le risorse locali.

Supporto respiratorio

Ossigenoterapia. Rappresenta una componente fondamentale del trattamento ospedaliero di una riacutizzazione. Il supplemento di ossigeno dovrebbe essere titolato per migliorare l'ipossiemia del paziente e raggiungere una saturazione dell'88-92%[442]. Una volta iniziato l'ossigeno, l'emogasanalisi dovrebbe essere controllata 30-60 minuti dopo per garantire un'ossigenazione soddisfacente senza ritenzione di anidride carbonica oppure acidosi. Le maschere di Venturi (dispositivi ad alto flusso) offrono un'erogazione più accurata e controllata di ossigeno rispetto alle cannule nasali, ma è meno probabile che siano tollerate dal paziente[291].

Supporto ventilatorio. Alcuni pazienti necessitano di ricovero immediato in Unità di Terapia Intensiva (UTI) (**Tabella 5.6**). Il ricovero di pazienti con gravi riacutizzazioni in unità di cura intermedia o respiratoria speciale può essere appropriata se sono disponibili il personale, le competenze e l'attrezzatura per identificare e trattare con successo l'insufficienza respiratoria acuta.

Il supporto ventilatorio in una riacutizzazione può essere fornito con la ventilazione non invasiva (con maschera nasale o facciale) oppure con la ventilazione invasiva (con tubo oro-tracheale oppure tracheostomia). Gli stimolanti respiratori non sono raccomandati nell'insufficienza respiratoria acuta[290].

Ventilazione meccanica non invasiva. L'utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è aumentato significativamente nel tempo tra i pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO. La NIV è stata studiata attraverso studi randomizzati controllati, dimostrando una percentuale di successo dell'80-85%[443-446,543]. È stato dimostrato che la NIV migliora l'acidosi respiratoria acuta (aumenta il pH e diminuisce la $PaCO_2$), diminuisce la frequenza respiratoria, il lavoro respiratorio, la gravità della dispnea, le complicazioni come le polmoniti associate al ventilatore e la durata della degenza **(Evidenza A).**

TABELLA 5.7 Indicazioni per la ventilazione meccanica non invasiva[291,445,451,452]

Almeno uno dei seguenti:

- Acidosi respiratoria (pH arterioso ≤7.35 e/o $PaCO_2$≥6.0 kPa, 45 mmHg)
- Grave dispnea con segni clinici suggestivi di fatica dei muscoli respiratori, aumento del lavoro respiratorio, oppure entrambi, come utilizzo di muscoli respiratori accessori, movimento paradosso addominale oppure retrazione degli spazi intercostali

È molto importante notare che la mortalità e il tasso di intubazione sono ridotte da questo intervento[444,447-449] **(Evidenza A).** La **Tabella 5.7** riassume le indicazioni per la NIV[443].

Ventilazione meccanica invasiva. Le indicazioni per iniziare la ventilazione meccanica invasiva durante una riacutizzazione sono mostrate in **Tabella 5.8** e comprendono il fallimento di un tentativo iniziale di NIV[450]. Poiché si è maturata esperienza con l'impiego clinico diffuso della NIV nella BPCO, numerose indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva vengono trattate con successo con la NIV, ed escluse poche situazioni, in tutte le altre vale la pena fare un tentativo di ventilazione non invasiva[450]. L'utilizzo della ventilazione invasiva nei pazienti con BPCO molto grave è influenzato dalla probabilità di reversibilità dell'evento precipitante, dai desideri del paziente e dalla disponibilità delle strutture di terapia intensiva. Quando possibile, una chiara dichiarazione sui desideri di trattamento propri del paziente - una direttiva avanzata o "testamento biologico" - rende queste difficili decisioni molto più facili da prendere. I pericoli maggiori includono il rischio di polmonite associata al ventilatore (soprattutto quando sono prevalenti gli organismi multi-resistenti), di barotrauma e di fallimento allo svezzamento al respiro spontaneo. Contrariamente ad alcune opinioni, la mortalità acuta tra i pazienti BPCO con insufficienza respiratoria è minore rispetto alla mortalità tra pazienti ventilati per cause diverse dalla BPCO[453]. Nonostante questo, esiste evidenza che a pazienti che potrebbero sopravvivere può essere negato il ricovero in terapia intensiva per l'intubazione a causa di un ingiustificato pessimismo prognostico[454]. Uno studio su un ampio numero di pazienti con BPCO con insufficienza respiratoria acuta ha riportato una mortalità intraospedaliera del 17-49%[403]. Ulteriori decessi sono stati riportati nei successivi 12 mesi, in particolare tra quei pazienti che avevano scarsa funzione polmonare prima della ventilazione invasiva (VEMS <30% del predetto), che avevano una comorbidità non respiratoria oppure erano costretti a stare a casa. I pazienti che non avevano una comorbidità precedentemente diagnosticata, che presentavano insufficienza respiratoria dovuta a una causa potenzialmente reversibile (come un'infezione) oppure che erano relativamente instabili e non usavano ossigenoterapia a lungo termine, andavano sorprendentemente bene con il supporto ventilatorio.

Lo svezzamento o la discontinuazione dalla ventilazione meccanica possono essere particolarmente difficili e pericolosi in pazienti con BPCO. Il determinante più influente sulla dipendenza da ventilazione meccanica in questi pazienti è l'equilibrio tra il carico respiratorio e la capacità dei muscoli respiratori a far fronte a questo carico[455]. In contrasto, lo scambio dei gas polmonari da solo non rappresenta un'importante difficoltà nei pazienti con BPCO[456-458]. Svezzare i pazienti dal ventilatore può essere un processo molto difficile e prolungato e il miglior metodo (pressione di supporto oppure una prova con raccordo a T) rimane oggetto di dibattito[459-461]. Nei pazienti BPCO in cui fallisce l'estubazione, la NIV facilita lo svezzamento, previene la reintubazione e riduce la mortalità[451,462]. La NIV precoce dopo l'estubazione riduce il rischio di insufficienza respiratoria e diminuisce la mortalità a 90 giorni nei pazienti con ipercapnia durante la prova a respiro spontaneo[457,462].

TABELLA 5.8 Indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva

- Incapacità a tollerare la NIV oppure insuccesso della NIV
- Arresto respiratorio o cardiaco
- Pause respiratorie con perdita di coscienza oppure respiro ansimante
- Riduzione dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria non adeguatamente controllata dai sedativi
- Aspirazione massiva
- Impossibilità persistente a rimuovere le secrezioni respiratorie
- Frequenza cardiaca <50 $minuto^{-1}$ con perdita dello stato di vigilanza
- Grave instabilità emodinamica senza risposta ai fluidi e ai farmaci vasoattivi
- Gravi aritmie ventricolari
- Ipossiemia pericolosa per la vita in pazienti instabili per tollerare la NIV

DIMISSIONE OSPEDALIERA E FOLLOW-UP

Esistono dati clinici insufficienti per stabilire quale sia la durata ottimale di ricovero ospedaliero nei singoli pazienti con riacutizzazione di BPCO[463-465], sebbene le unità con molti specialisti pneumologi e una migliore qualità di cura organizzata presentino più bassa mortalità e ridotta durata della degenza ospedaliera dopo un ricovero per riacutizzazione [466]. In ospedale prima della dimissione, i pazienti dovrebbero iniziare i broncodilatatori a lunga durata d'azione, β_2-agonisti e/o anticolinergici con o senza corticosteroidi inalatori. Consenso e dati limitati supportano i criteri di dimissione elencati in **Tabella 5.9.** La **Tabella 5.10** fornisce una lista di elementi da valutare al momento della dimissione e la **Tabella 5.11** mostra aspetti da valutare al follow-up di 4-6 settimane dopo la dimissione dall'ospedale. Il follow-up è il medesimo che per la BPCO stabile: valutare la cessazione del fumo, monitorare l'efficacia di ogni farmaco ed osservare le variazioni dei parametri spirometrici[467]. I fattori

TABELLA 5.9 Criteri di dimissione

- Capacità a utilizzare i broncodilatatori a lunga durata d'azione, β_2-agonisti e/o anticolinergici con o senza corticosteroidi inalatori
- La terapia con β_2-agonisti inalatori a breve durata d'azione viene richiesta con una frequenza non più di ogni 4 ore
- Il paziente è in grado di camminare per la stanza, se deambulava in precedenza
- Il paziente è in grado di mangiare e dormire senza risvegli frequenti dovuti alla dispnea
- Il paziente è clinicamente stabile da 12-24 ore
- L'emogasanalisi è stabile da 12-24 ore
- Il paziente (oppure l'assistente domiciliare) comprende pienamente l'uso corretto dei farmaci
- L'organizzazione del follow-up e delle cure domiciliari è stata completata (esempio, le visite infermieristiche, la somministrazione di ossigeno, le provviste dei pasti)
- Il paziente, la famiglia e il medico sono sicuri che il paziente può gestirsi con successo a domicilio

TABELLA 5.10 Lista di elementi da valutare al momento della dimissione ospedaliera

- Garanzia di efficace regime farmacologico di mantenimento a domicilio
- Rivalutazione della tecnica inalatoria
- Educazione riguardo al ruolo del regime di mantenimento
- Istruzioni riguardo al completamento della terapia steroidea e degli antibiotici, se prescritti
- Valutazione sulla necessità di ossigenoterapia a lungo termine
- Garanzia di visite di follow-up in 4-6 settimane
- Formulazione di un piano di trattamento delle comorbidità e loro follow-up

predittivi di riammissione in ospedale sono il precedente ricovero ospedaliero, i corticosteroidi orali, l'utilizzo di ossigenoterapia a lungo termine, la scarsa qualità di vita associata alla salute e la ridotta attività fisica di base[468].

Le visite domiciliari da parte di infermieri consentono di dimettere prima i pazienti ricoverati per una riacutizzazione, senza aumentare i tassi di riammissione in ospedale[291,469-472]. L'utilizzo di un piano d'azione scritto aumenta gli interventi terapeutici appropriati per una riacutizzazione, senza ridurre l'impiego delle risorse sanitarie[473] (**Evidenza B**), ma abbreviando la durata della convalescenza[474].

Per pazienti ipossiemici durante la riacutizzazione, l'emogasanalisi e/o la pulsossimetria andrebbero rivalutate prima della dimissione ospedaliera e nei successivi 3 mesi. Se il paziente rimane ipossiemico, può essere necessario il supplemento di ossigenoterapia a lungo termine.

TABELLA 5.11 Elementi da valutare alle visite di follow-up 4-6 settimane dopo la dimissione ospedaliera

- Capacità di far fronte all'ambiente abituale
- Misura del VEMS
- Rivalutazione della tecnica inalatoria
- Comprensione del regime terapeutico raccomandato
- Rivalutazione della necessità di ossigenoterapia a lungo termine e/o del nebulizzatore a domicilio
- Capacità a svolgere attività fisica e attività di vita quotidiana
- CAT oppure mMRC
- Stato delle comorbidità

TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLE RIACUTIZZAZIONI

Il rischio di morte per una riacutizzazione di BPCO è strettamente legato allo sviluppo di acidosi respiratoria, alla presenza di comorbidità significative e alla necessità di supporto ventilatorio[402]. I pazienti senza queste caratteristiche non sono ad alto rischio di morte. Quattro studi clinici randomizzati hanno mostrato che la cura domiciliare somministrata dall'infermiera (nota anche come "ospedale a casa") rappresenta un'alternativa efficace e pratica al ricovero ospedaliero in pazienti selezionati, con riacutizzazioni di BPCO senza insufficienza respiratoria con acidosi[467-470,544] (**Evidenza A**). Tuttavia, i criteri precisi per questo approccio, al contrario di un trattamento ospedaliero, rimangono incerti e variano in base all'ambito sanitario [469,470]. Le raccomandazioni di trattamento sono le stesse dei pazienti ricoverati. L' autogestione guidata non ha effetti sul rischio di ricadute e ricoveri successivi, né sulla mortalità in pazienti con BPCO[545]. Dati accumulati da una varietà di studi indicano che la telemedicina in una qualsiasi delle sue forme attuali non ha dimostrato benefici per i pazienti con BPCO, quindi, la telemedicina non è raccomandata nei pazienti con BPCO[575-577].

PREVENZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO

Le riacutizzazioni di BPCO possono essere prevenute. La cessazione del fumo, i vaccini anti-influenzale e anti-pneumococcico, conoscere la terapia in corso e la tecnica inalatoria, il trattamento con i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione, con o senza corticosteroidi inalatori, e possibilmente inibitori della fosfodiesterasi-4, sono tutti interventi che riducono il numero di riacutizzazioni e di ricoveri ospedalieri[133,134,195,214,264,266]. Un grande studio multicentrico ha indicato che la simvastatina non ha alcun impatto sulla frequenza di esacerbazioni[608]. La precoce riabilitazione respiratoria in regime ambulatoriale dopo il ricovero ospedaliero per una riacutizzazione è sicura e porta a miglioramenti clinici significativi nella capacità all'esercizio fisico e nello stato di salute a 3 mesi[475]. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere l'attività fisica, mentre i problemi sociali, quelli di ansia e depressione andrebbero discussi. Se il paziente presenta una significativa disabilità persistente, andrebbero identificati i principali assistenti di cura.

CAPITOLO 6. BPCO E COMORBIDITÀ

PUNTI CHIAVE

- La BPCO spesso coesiste con altre malattie (comorbidità) che hanno una significativa influenza sulla prognosi.
- In generale, la presenza di comorbidità non dovrebbe modificare il trattamento della BPCO e le comorbidità dovrebbero essere trattate come se il paziente non avesse la BPCO.
- La malattia cardiovascolare è una principale patologia concomitante nella BPCO e probabilmente la malattia più frequente e più importante che coesiste con la BPCO.
- Anche l'osteoporosi e la depressione sono principali comorbidità della BPCO, spesso sono sotto-diagnosticate e associate a stato di salute e prognosi scadenti.
- Il tumore polmonare viene osservato spesso nei pazienti con BPCO e sembra la causa più frequente di morte nei pazienti con BPCO lieve.
- Il reflusso gastroesofageo (MRGE) è associato ad un aumento del rischio di esacerbazioni e ad un peggioramento dello stato di salute

INTRODUZIONE

La BPCO spesso coesiste con altre malattie (comorbidità) che hanno una significativa influenza sulla prognosi[100,135,142,476,578,609]. Alcune di queste esistono indipendentemente dalla BPCO, mentre altre possono essere correlate per causa, sia per fattori di rischio comuni sia perché una malattia aumenta il rischio di un'altra. È possibile che caratteristiche della BPCO, come l'infiammazione sistemica, vengano condivise con altre patologie e che tale meccanismo rappresenti un collegamento tra la BPCO e alcune delle sue comorbidità[477]. Il rischio di comorbidità può essere aumentato dalle conseguenze della BPCO (per esempio, la ridotta attività fisica). Se la BPCO e le comorbidità siano o meno correlate, la gestione del paziente con BPCO deve comprendere l'identificazione e il trattamento delle sue comorbidità. È importante notare che possono essere trascurate quelle comorbidità con sintomi associati anche alla BPCO; per esempio, lo scompenso cardiaco e il tumore polmonare (dispnea) oppure la depressione (fatica e ridotta attività fisica). Le comorbidità frequenti e trattabili dovrebbero avere la priorità.

Le comorbidità sono comuni a qualsiasi grado di gravità della BPCO[131] e la diagnosi differenziale può essere spesso difficoltosa. Per esempio, in un paziente con BPCO e scompenso cardiaco una riacutizzazione di BPCO può essere accompagnata da peggioramento dello scompenso cardiaco.

Sotto è riportata una breve guida per il trattamento della BPCO e di alcune comorbidità nella malattia stabile. Le raccomandazioni possono non essere sufficienti per trattare tutti i pazienti e non possono sostituire l'uso delle linee guida per il trattamento di ogni singola comorbidità.

Malattie cardiovascolari

La malattia cardiovascolare è una principale patologia concomitante nella BPCO e probabilmente la malattia più frequente e più importante che coesiste con la BPCO[135,477]. Sono considerate quattro definite entità all'interno delle malattie cardiovascolari: cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ipertensione.

Cardiopatia ischemica (CI). La CI è aumentata nella BPCO, in certa misura a causa di un profilo di rischio svantaggioso nei pazienti con BPCO[478,479]. Esiste evidenza che nei pazienti con BPCO concomitante aumenta il rischio di morbilità e mortalità[610] e che il danno miocardico sia trascurato e pertanto la CI sotto-diagnosticata nei pazienti con BPCO[480].

Trattamento della CI nei pazienti con BPCO. La CI dovrebbe essere trattata in accordo alle comuni linee guida della CI, poiché non esiste evidenza che la CI debba essere trattata diversamente in presenza di BPCO. In una proporzione significativa di pazienti con CI è indicato un β-bloccante, sia per trattare l'angina che per il trattamento dopo l'infarto miocardico. Il trattamento con β_1-bloccanti selettivi è considerato sicuro[481,546,579,580] ma questo si basa su pochi studi a breve termine. I benefici dei β_1-bloccanti selettivi, quando indicato nella CI, sono tuttavia considerevolmente maggiori rispetto ai possibili rischi associati al trattamento, anche in pazienti con BPCO grave.

Trattamento della BPCO nei pazienti con CI. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO debba essere trattata diversamente in presenza di CI. Questo si basa su risultati di ampi studi a lungo termine nella BPCO da sola[195,214,482], mentre non sono disponibili studi ampi a lungo termine nei pazienti con BPCO e concomitante CI. Sebbene non esistano studi sui farmaci della BPCO in pazienti con angina instabile, sembra ragionevole evitare in particolare alte dosi di β-agonisti.

Scompenso cardiaco (SC). Lo scompenso cardiaco è una comune comorbidità nella BPCO. Approssimativamente il 30% dei pazienti con BPCO stabile presenta un certo grado di SC[483] e il peggioramento di SC entra in diagnosi differen-

ziale con la riacutizzazione di BPCO. Circa il 30% dei pazienti in un ambulatorio di SC ha BPCO[484] e la coesistente BPCO è spesso la causa di ricovero per SC acuto[485] – con significative implicazioni sulla prognosi in quanto il VEMS è un forte predittore di mortalità nello SC[486]. Scompenso cardiaco, BPCO e asma bronchiale possono essere confusi a causa del comune sintomo cardinale della dispnea ed è giustificato porre attenzione per la diagnosi e il trattamento di queste comorbidità.

Trattamento dello SC in pazienti con BPCO. Lo SC dovrebbe essere trattato in accordo alle linee guida abituali dello SC, poiché non esiste evidenza che lo SC debba essere trattato diversamente in presenza di BPCO. Il trattamento con β_1-bloccanti selettivi ha un'influenza significativa sulla sopravvivenza dello SC e la presenza di BPCO è il motivo più importante per cui i pazienti non ricevono terapia adeguata[487]. Tuttavia, come per la CI, il trattamento con β_1-bloccanti selettivi è considerato sicuro per pazienti con SC che abbiano anche BPCO[481,579,580]. Studi hanno dimostrato che il trattamento con bisoprololo nello SC con BPCO concomitante riduce il VEMS ma senza effetti deleteri sui sintomi e sulla qualità di vita[488], e che un β_1-bloccante selettivo sia realmente preferibile rispetto a un β-bloccante non selettivo nello SC con BPCO[489]. In uno studio di pazienti con ostruzione moderato-grave e insufficienza cardiaca (NYHA II), il trattamento con bisoprololo e carvedilolo era ben tollerato ed aveva effetti positivi sulla funzionalità respiratoria[547]. Il bisoprololo era superiore al carvedilolo per quanto riguarda i parametri respiratori[547]. I benefici del trattamento con β_1-bloccante selettivo nello SC superano chiaramente qualsiasi rischio possibile associato alla terapia anche in pazienti con grave BPCO.

Trattamento della BPCO in pazienti con SC. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza diretta che la BPCO debba essere trattata diversamente in presenza di SC. Come per la CI questo si basa su risultati di ampi studi a lungo termine in pazienti con SC e BPCO concomitante[195,214,482]. Uno studio osservazionale ha evidenziato un aumentato rischio di morte e di ricoveri ospedalieri tra pazienti con SC trattati con β-agonisti inalatori[490], indicando la necessità di uno stretto follow-up nei pazienti con grave SC in terapia con questo trattamento per la BPCO.

Fibrillazione atriale (FA). La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia cardiaca e i pazienti con BPCO presentano un'aumentata incidenza di FA[491]. La BPCO associata a FA può mettere in difficoltà i clinici, in quanto la dispnea e la disabilità risultano dalla loro coesistenza.

Trattamento della FA nei pazienti con BPCO. La FA dovrebbe essere trattata in accordo alle linee guida abituali della FA, poiché non esiste evidenza che i pazienti con BPCO debbano essere trattati diversamente da tutti gli altri pazienti. Se sono utilizzati i β-bloccanti, sono da preferire i farmaci β_1-selettivi (vedere le considerazioni sopra riguardo CI e SC).

Trattamento della BPCO in pazienti con FA. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito; tuttavia, non esistono dati sicuri sull'impiego dei farmaci della BPCO nei pazienti con FA, che sono stati spesso esclusi dagli studi clinici. Va quindi prestata attenzione quando si usano alte dosi di β_2-agonisti poiché risulta più difficile ottenere un adeguato controllo della frequenza cardiaca.

Ipertensione arteriosa. L'ipertensione è probabilmente la comorbidità che si verifica più frequentemente nella BPCO e ha implicazioni per la prognosi[477].

Trattamento dell'ipertensione nei pazienti con BPCO. L'ipertensione dovrebbe essere trattata in base alle linee guida abituali per l'ipertensione, poiché non esiste evidenza che l'ipertensione debba essere trattata diversamente in presenza di BPCO. Il ruolo del trattamento con β-bloccanti selettivi ha meno rilevanza nelle recenti linee guida sull'ipertensione; se questi farmaci sono utilizzati in pazienti con BPCO, dovrebbe essere scelto un β_1-bloccante selettivo.

Trattamento della BPCO in pazienti con ipertensione. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO debba essere trattata diversamente in presenza di ipertensione.

Osteoporosi

L'osteoporosi è una principale comorbidità nella BPCO[135,477], è spesso sotto-diagnosticata[492] ed è associata a stato di salute e prognosi scadenti. L'osteoporosi può essere più strettamente associata all'enfisema rispetto agli altri sottogruppi di BPCO[493]. È spesso associata a un ridotto indice di massa corporea[494] e a ridotta massa magra[495].

Trattamento dell'osteoporosi in pazienti con BPCO. L'osteoporosi dovrebbe essere trattata in accordo alle linee guida abituali sull'osteoporosi. Non esiste evidenza che l'osteoporosi dovrebbe essere trattata diversamente in presenza di BPCO.

Trattamento della BPCO in pazienti con osteoporosi. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO stabile debba essere trattata diversamente in presenza di osteoporosi. Il triamcinolone inalatorio è stato associato ad aumentata perdita di massa ossea nel Lung Health Study II[496], mentre questo non si è verificato per la budesonide inalatoria nel trial EUROSCOP[175] oppure per il fluticasone propionato inalatorio nello studio TORCH[250]. È stata trovata un'associazione tra i corticosteroidi inalatori e le fratture in studi farmaco-epidemiologici; tuttavia questi studi non hanno completamente considerato la gravità della BPCO oppure le riacutizzazioni e il loro trattamento.

I corticosteroidi sistemici aumentano significativamente il rischio di osteoporosi e cicli periodici di corticosteroidi sistemici, nelle riacutizzazioni di BPCO, dovrebbero essere possibilmente evitati.

Ansia e depressione

Ansia e depressione sono principali comorbidità della BPCO[117,497-499] e sono entrambe associate a prognosi scadente[498,500]. Entrambe sono spesso associate alla giovane età, al sesso femminile, al fumo, al ridotto VEMS, alla tosse, a un punteggio più alto del SGRQ e a una storia di malattia cardiovascolare[117,499].

Trattamento di ansia e depressione nei pazienti con BPCO. Entrambi i disturbi dovrebbero essere trattati in accordo alle linee guida abituali, poiché non esiste evidenza che ansia e depressione debbano essere trattate diversamente in presenza di BPCO. Dato l'ampio numero di pazienti con depressione e BPCO, è necessario condurre studi di ricerca sul trattamento della depressione nei pazienti con BPCO[501].

Trattamento della BPCO nei pazienti con ansia e depressione. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO stabile debba essere trattata diversamente in presenza di ansia e depressione. Dovrebbe essere rimarcata la possibile influenza della riabilitazione respiratoria, poiché studi hanno dimostrato che l'attività fisica ha un effetto benefico sulla depressione in generale[502].

Tumore polmonare

Il tumore polmonare si osserva spesso nei pazienti con BPCO e sembra la causa più frequente di morte nei pazienti con BPCO lieve[217].

Trattamento del tumore polmonare nei pazienti con BPCO. Il tumore polmonare dovrebbe essere trattato in accordo alle linee guida abituali per il tumore polmonare, poiché non esiste evidenza che il tumore polmonare debba essere trattato diversamente in presenza di BPCO. Tuttavia, spesso la ridotta funzione polmonare è un fattore limitante per la terapia chirurgica del tumore polmonare.

Trattamento della BPCO nei pazienti con tumore polmonare. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO stabile debba essere trattata diversamente in presenza di tumore polmonare.

Infezioni

Le infezioni gravi, soprattutto le infezioni respiratorie, si osservano frequentemente nei pazienti con BPCO[503].

Trattamento delle infezioni nei pazienti con BPCO. I macrolidi aumentano la concentrazione sierica della teofillina. A parte questo, non esiste evidenza che le infezioni dovrebbero essere trattate diversamente in presenza di BPCO. Tuttavia, ripetuti cicli di antibiotici per le riacutizzazioni possono aumentare il rischio di ceppi batterici resistenti, e sono giustificate colture più estese nelle infezioni gravi.

Trattamento della BPCO nei pazienti con infezioni. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza che la BPCO stabile debba essere trattata diversamente in presenza di infezioni. In pazienti con polmoniti recidivanti sotto trattamento con corticosteroidi inalatori, questi farmaci possono essere interrotti per osservare se questa terapia può essere la causa delle ripetute infezioni.

Sindrome metabolica e diabete

Studi hanno dimostrato che la sindrome metabolica e il diabete conclamato sono più frequenti nella BPCO e quest'ultimo probabilmente ne influenza la prognosi[142].

Trattamento del diabete nei pazienti con BPCO. Il diabete dovrebbe essere trattato in accordo alle linee guida abituali per il diabete, poiché non esiste evidenza che il diabete debba essere trattato diversamente in presenza di BPCO. Tuttavia, per pazienti con grave BPCO non è consigliabile raggiungere un indice di massa corporea inferiore a 21 kg/m^2.

Trattamento della BPCO in pazienti con diabete. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito poiché non esiste evidenza che la BPCO stabile debba essere trattata diversamente in presenza di diabete.

Il reflusso gastroesofageo (MRGE) è un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni ed è associato a stato di salute peggiore. Quindi, le comorbilità sistemiche possono avere impatto significativo sulla malattia polmonare. I meccanismi responsabili di un aumento del rischio di riacutizzazioni non sono ancora completamente definiti e possono non essere limitati al solo reflusso acido. Gli inibitori di pompa protonica sono spesso utilizzati per il trattamento della MRGE, ma il trattamento più efficace per questa condizione, nei pazienti con BPCO, deve essere ancora stabilito[611].

Bronchiectasie

Una persistente ostruzione delle vie aeree è una caratteristica conosciuta di alcuni pazienti con una diagnosi primaria di bronchiectasie. Tuttavia, con il crescente utilizzo della tomografia assiale computerizzata nella valutazione dei pazienti con BPCO, vengono identificate[581] le bronchiectasie non precedentemente diagnosticate radiograficamente. Questo varia da bronchiectasie lievi tubulari, fino a quadri più severi di tipo varicoso, anche se il rilievo di bronchiectasie cistiche è raro. Se questa alterazione radiologica ha lo stesso impatto nei pazienti con una diagnosi primaria di bronchiectasie rimane sconosciuto allo stato attuale, anche se è associato con esacerbazioni[582] più durature e aumento della mortalità[583].

Trattamento delle bronchiectasie nei pazienti con BPCO. Il trattamento deve essere conforme alle linee guida convenzionali per bronchiectasie con l'aggiunta di strategie per la BPCO dove indicato. Se la prevenzione delle riacutizzazioni richiede un uso più a lungo termine di antibiotici per via orale o inalatoria, l'uso di broncodilatatori o corticosteroidi per via inalatoria rimane sconosciuto.

Trattamento della BPCO nei pazienti con bronchiectasie. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, anche se alcuni pazienti possono avere bisogno di una terapia antibiotica più aggressiva e prolungata.

Alterata funzione cognitiva

La funzione cognitiva alterata è una caratteristica della BPCO[612], infatti la BPCO aumenta significativamente il rischio di sviluppare un lieve deterioramento cognitivo[613]. Attualmente non ci sono evidenze riguardo i benefici del trattamento di questi pazienti, ma dovrebbero essere comunque valutati e trattati allo stesso modo dei pazienti con demenza primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. *World Health Report*. Geneva: *World Health Organization*. Available from URL: http://www.who.int/whr/2000/en/ statistics.htm; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Lawrence RS, Mickalide AD, Kamerow DB, Woolf SH. Report of the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 1990;263:436-7.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
7. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
9. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
10 Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
11 Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
12 Schirnhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
13 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50..
14 Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
15 Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60- 7.
16 Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
17 European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, *European Respiratory Society Journals, Ltd*; 2003.
18 National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm; 2009.
19 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
20 Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: *Harvard University Press*; 1996.
21 Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
22 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;118:1364-72.
23 Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
24 Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
25 Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
26 Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
27 McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
28 Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
29 Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
30 Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
31 Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
32 Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
33 Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429.
34 Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- -United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
35 Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
36 Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1034-41.
37 Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Genderrelated differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
38 Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
39 Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
40 Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
41 Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
42 Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
43 Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
44 Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3- 10.
45 Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
46 Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
47 WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. *World Health Organization* Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
48 Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
49 The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: *A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US*; 2006.
50 Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
51 Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
52 Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
53 Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
54 Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977- 83.
55 Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
56 Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
57 Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
58 Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
59 Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
60 Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
61 Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
62 Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
63 Oroczo-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez- Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
64 Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.

65 Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor airpollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: *World Health Organization,* 2004.

66 Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004:URL: *http://www.itdgpublishing.org.uk*.

67 Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.

68 Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.

69 Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.

70 Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.

71 Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.

72 Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15- year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.

73 de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.

74 Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.

75 Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. A*m Rev Respir Dis* 1987;136:62-8.

76 Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.

77 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.

78 Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.

79 Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, F.D. M. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.

80 de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.

81 Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.

82 Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*;137:593-600.

83 Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.

84 Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-8.

85 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.

86 Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.

87 Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.

88 Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.

89 Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:592- 604.

90 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.

91 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.

92 Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.

93 O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225- 36.

94 O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23.

95 Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.

96 Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.

97 Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.

98 Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.

99 Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.

100. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.

101. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.

102. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-5; discussion 5-6.

103. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.

104. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529- 34.

105. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.

106. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.

107. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV(1)/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.

108. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencl V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. A*m Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.

109. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. A*m Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.

110. Georgopoulas D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Toronto: *WB Saunders* Co; 1991:357- 63.

111. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of aiways obstruction. A*m Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.

112. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.

113. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:893-8.

114. 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;117:1638-45.

115. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. A*m Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.

116. Schols AM, 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;157:1791-7.

117. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.

118. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.

119. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.

120. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. A*m Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.

121. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.

122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

123. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.

124. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.

125. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.

126. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.

127. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.

128. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.

129. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* Suppl 2003;41:46s-53s.

130. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.

131. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
132. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
133. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 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;374:1171-8.
134. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
135. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
136. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
137. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
138. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. A*m Rev Respir Dis* 1990;141:613-7.
139. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
140. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-25.
141. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
142. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
143. 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;178:332-8.
144. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
145. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
146. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
147. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory medicine* 2001;95:336-40.
148. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
149. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
150. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
151. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
152. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
153. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
154. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
155. Waschki B KA, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011.
156. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
157. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
158. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
160. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
161. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
162. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
163. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: *US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention*; 1996.
164. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
165. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
166. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685- 91.
167. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: *American Medical Association*; 1994.
168. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A Nattional Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: *US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute*; 1990.
169. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
170. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
171. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-21.
172. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.
173. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991;6:1-8.
174. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
175. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
176. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
177. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007;101:2395-401.
178. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995;8:1886-93.
179. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:899-905.
180. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: *Chapman and Hall*; 1995:419- 45.
181. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
182. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
183. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. A*m Rev Respir Dis* 1988;138:624-9.
184. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
185. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-10.
186. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. A*m Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
187. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
188. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. A*m Rev Respir Dis* 1988;138:850- 5.
189. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317-25.
190. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-7.
191. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
192. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
193. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. J Aerosol Med 2006;19:127-36.
194. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003;124:844-9.
195. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

196. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
197. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
198. 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;121:1058-69.
199. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
200. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
201. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
202. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J 2011;37:273-9.
203. 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;98:811-5.
204. 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.
205. 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;160:1028-30.
206. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, et al. Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:350-5.
207. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: *Chapman and Hall*; 1995:391- 417.
208. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
209. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
210. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
211. 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- 24.
212. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
213. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
214. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
215. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
216. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
217. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
218. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium– the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.
219. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
220. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
221. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
222. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
223. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
224. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry R, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
225. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-58.
226. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD003902.
227. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study of low-dose, slowrelease theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
228. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
229. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pum Med* 2006;12:132-9.
230. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
231. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
232. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-62.
233. 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). *Respir Med* 2002;96:881-9.
234. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
235. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
236. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
237. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
238. 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 Respir J* 2005;26:214-22.
239. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2014. Available from http://www.ginasthma.org.
240. 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;361:449-56.
241. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
242. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
243. 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(8):1084-91.
244. 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.
245. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
246. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
247. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
248. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
249. 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;19:1058-63.
250. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
251. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
252. 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;124:834-43.
253. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
254. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 4. Art. No.: CD003794.
255. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
256. Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
257. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545- 55.
258. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
259. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.

260. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
261. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. A*m Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
262. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
263. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
264. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
265. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
266. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
267. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
268. 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;331:778-84.
269. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
270. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
271. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
272. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
273. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
274. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
275. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 http://www.cdc.gov/ mmwr/preview/ mmwrhtml/00047135.htm.
276. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
277. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
278. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracylcline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
279. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and teracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Assoication by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
280. 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 chemotherpay in early chronic bronchitis. In: *BMJ;* 1966:1317-22.
281. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:265-9.
282. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
283. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respiratory research* 2010;11:10.
284. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
285. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. Respiratory infections: a scientific basis for management. London: *WB Saunders;* 1994:621-33.
286. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
287. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double- blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
288. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
289. 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.
290. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *http:// guidanceniceorguk/CG101/ Guidance/pdf/English* 2010.
291. Celli BR, MacNee W. 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.
292. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general wellbeing in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.
293. 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.
294. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. 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.
295. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N- acetylcysteine controlledrelease tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-5.
296. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
297. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
298. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1719-24.
299. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:828-34.
300. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1713-4.
301. 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;114:133S-81S.
302. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
303. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
304. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
305. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
306. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:926-31.
307. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
308. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305:1611-6.
309. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. Br J Dis *Chest* 1987;81:287-92.
310. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustainedrelease morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877-80.
311. 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;175:926-34.
312. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:330-8.
313. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
314. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
315. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2002:CD003793.
316. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of homebased pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
317. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
318. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
319. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2009:CD005305.
320. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2006:CD003793.

321. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1184- 91.
322. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-10.
323. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
324. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-8.
325. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. Eur Respir J 2010;36:292- 300
326. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
327. 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.
328. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
329. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:12-9.
330. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:63-7.
331. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ. The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Age *Ageing* 1998;27:703-6.
332. Yohannes AM, Connolly MJ. Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rehabil* 2003;17:465-71.
333. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-42.
334. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97:1637- 42.
335. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9.
336. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:570-6.
337. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007;101:1500-5.
338. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
339. 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.
340. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363-9.
341. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29:59-65.
342. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46:23-7.
343. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16:199-202.
344. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. Pulmonary function testing: guidelines and controversies. New York: *Academic Press;* 1982.
345. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9:237-52.
346. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
347. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A selfcomplete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7
348. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
349. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114:447-9.
350. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008;38:385-96.
351. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
352. Reference deleted
353. Reference deleted
354. Reference deleted
355. Reference deleted
356. Reference deleted
357. Reference deleted
358. Reference deleted
359. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
360. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
361. 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.
362. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101:1104-13.
363. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxiaaltitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. A*m Rev Respir Dis* 1984;130:980-6.
364. 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;15:635-9.
365. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal noninvasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
366. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
367. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
368. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
369. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
370. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
371. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007;131:823-32.
372. 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.
373. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
374. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
375. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report–2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
376. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
377. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
378. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update–a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
379. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
380. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
381. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
382. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.
383. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
384. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
385. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355:362-8.
386. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
387. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001104.
388. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
389. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. 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.

390. Reference deleted
391. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
392. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. Expert Rev *Respir Med* 2010;4:97- 113.
393. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.
394. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
395. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85:1129-39.
396. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
397. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidencedbased clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-77S.
398. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
399. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
400. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) 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;164:358-64.
401. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
402. 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;154:959-67.
403. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
404. 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.
405. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
406. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
407. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.
408. 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;53:262-7.
409. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
410. 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. A*m Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
411. 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;152:1316-20.
412. 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;157:1498-505.
413. 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;169:448-53.
414. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009;4:233-43.
415. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhalation toxicology* 2008;20:25-9.
416. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
417. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
418. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523-7.
419. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:101-24.
420. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
421. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A*m Rev Respir Dis* 1992;145:1328-33.
422. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8:289-92.
423. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.
424. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
425. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-53.
426. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
427. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-7.
428. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
429. 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.
430. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
431. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
432. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
433. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
434. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7.
435. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallelgroup, multicentre study. *Respir Res* 2009;10:11.
436. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
437. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2006:CD004403.
438. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
439. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
440. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
441. Miravitlles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
442. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
443. 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;116:521-34.
444. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
445. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
446. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
447. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
448. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
449. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.

450. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
451. International Consensus Conferences in *Intensive Care Med*icine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
452. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
453. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
454. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007;335:1132.
455. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23.
456. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.
457. 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.
458. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. A*m Rev Respir Dis* 1989;140:1246-50.
459. 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.
460. 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.
461. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
462. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.
463. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
464. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
465. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105:366-72.
466. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-42.
467. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
468. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation- -systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
469. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
470. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325:938.
471. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284:2877-85.
472. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
473. Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006;11:619-26.
474. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011;66:26-31.
475. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329:1209.
476. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245- 57.
477. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
478. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
479. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10.
480. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7.
481. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566.
482. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
483. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887- 94.
484. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-8.
485. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-9.
486. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-91.
487. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
488. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-90.
489. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
490. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-9.
491. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012- 6.
492. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
493. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.
494. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651- 7.
495. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
496. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
497. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
498. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
499. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
500. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
501. National Institute of Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: full guideline. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ CG91FullGuideline.pdf. 2009.
502. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, Hind D, Malpass A, Dickens C. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Apr 5;8(4):e60532.
503. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46- 53.
504. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med* 2012 Apr;106(4):515-21.
505. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2011 Aug 15;195(4):168-71.
506. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012 Aug;67(8):701-8.
507. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola, M, Vogelmeier, C, Leynaud, D, Ostinelli, J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European crosssectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72.

508. Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J, Miravitlles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:3-7.
509. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire.*Health Qual Life Outcomes.* 2003 Apr 28;1:13
510. Reda AA, Kotz D, Kocks JW, Wesseling G, van Schayck CP. Reliability and validity of the clinical COPD questionniare and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med* 2010 Nov;104(11):1675-82.
511. Trappenburg JC, Touwen I, de Weert-van Oene GH, Bourbeau J, Monninkhof EM, Verheij TJ, et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2010 Sep 16;8:102
512. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012 Mar;67(3):238-43.
513. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
514. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2- agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
515. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B; INTENSITY study investigators. Blinded 12- week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
516. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β2-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
517. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Sep 12;9:CD009157.
518. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Jul 11;7:CD009285.
519. Beasley R, Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012 Nov 9;345:e7390.
520. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Jul 11;7:CD002991.
521. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, Staudinger H. Effects of mometasone furoate/ formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderateto- very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:57-71.
522. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Sep 12;9:CD006829.
523. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Aug 15;8:CD001287
524. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2011 Oct 5;(10):CD005305.
525. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, Diehr PH, Bryson CL, Reinke LF, Curtis JR. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012 Mar;141(3):726-35.
526. Sudore RL, Fried TR. Redefining the "planning" in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. *Ann Intern Med* 2010 Aug 17;153(4):256-61.
527. Curtis JR, Engelberg RA, Bensink ME, Ramsey SD. End-of-Life Care in the Intensive Care Unit: Can We Simultaneously Increase Quality and Reduce Costs? *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Oct 1;186(7):587-92.
528. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, Worth A, Levack P, Porter M, MacNee W, Sheikh A. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multiperspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011 Jan 24;342:d142.
529. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011 Sep;66 Suppl 1:i1-30.
530. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ.* 2005;330:1007-11.
531. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010 Oct;4(4):208- 14.
532. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
533. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, Janson C. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:571-6.
534. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004;7(5):611-27.
535. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(3):326-31.
536. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalai S, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012 Oct1;10(10):1284-309.
537. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005 Dec; 8(6):1127-34.
538. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012 Jan;106(1):91-101.
539. Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Oct 15;180(8):741-50.
540. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011 Aug;66(8):699-708.
541. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011 Nov 28;171(21):1939-46.
542. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev. 2011 Oct 5;(10):CD006897.
543. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jan 15;185(2):152-9.
544. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, Wedzicha JA, Wright JJ, Greenstone M, Walters JA. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 May 16;5:CD003573
545. Bucknall CE, Miller G, Lloyd SM, Cleland J, McCluskey S, Cotton M, et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Mar 6;344:e1060.
546. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):258-63.
547. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med* 2011 Oct;105 Suppl 1:S44-9.
548. Jones PW. COPD assessment test –rationale, development, validation and performance. *J COPD* 2013;10(2):269-71.
549. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran- Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64(10):863-8.
550. D'Urzo A, Ferguson G, van Noord J, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011;12(1):156.
551. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Gil EG, Caracta CF. Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Aclidinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). *J COPD.* 2012;9(2):90-101.
552. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40(4):830-6.
553. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *The Lancet Respir Med.* 2013;1(1):51-60.
554. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. *BMC Pul Med.* 2011;11(1):42.
555. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013;42:647-54.
556. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, P. RS, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
557. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto- Plata V, Vestbo J, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir* Crit Care Med 2013 Feb 15;187(4):382-6.
558. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012 Nov;40(5):1106-14.
559. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al for the TIOSPIR Investigators. Tiotripium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013 Oct 17;369(16):1491-1501.
560. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 Dec;42(6):1484-94.
561. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, SandstroÅNm T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallelgroup study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199–209
562. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebocontrolled HIACE study. *Chest* 2013 Jul;144(1):106-18.
563. Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit MA, Costello RW. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1671-9.

564. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst* Rev 2012 Dec 12;12:CD000998.
565. Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, Martel S, Maltais F. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1695-705.
566. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Nov 28;345:e7642.
567. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al.. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5;309(21):2223-31.
568. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, Beasley R; Magnesium COPD Study Team. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 Apr;68(4):338-43.
569. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia- Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. C*ochrane Database Syst* Rev 2012 Dec 12;12:CD010257.
570. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009 Mar;135(3):786-93.
571. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35(6):1243-8.
572. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011 Nov 1;155(9):625-32.
573. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S.
574. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, Martin M, Casado I, Riera-Mestre A, Monreal M; RIETE Investigators. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013 Jul 18;14:75.
575. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, Beynon M, Doll H, Bower P, et al; Whole Systems Demonstrator Evaluation Team. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Feb 26;346:f653.
576. Henderson C, Knapp M, Fernández JL, Beecham J, Hirani SP, Cartwright M, et al; Whole System Demonstrator evaluation team. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Mar 20;346:f1035.
577. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Oct 17;347:f6070.
578. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012 Nov;142(5):1126-33.
579. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):258-63
580. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012 Nov;67(11):977-84.
581. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;558:635-642
582. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;1704:400-407
583. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, Ballestín J, Sánchez IV, Selma Ferrer MJ, Dalfo AR, Valdecillos MB. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Apr 15;187(8):823-31
584. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013 Sep;22(3):338-43.
585. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, Klaassen MP, Gosselink R, van Schayck OC, de Bie RA. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013 Sep;59(3):169-76.
586. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2- agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 15;10:CD010177.
587. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Sep 16;9:CD009552.
588. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013 Aug;10(4):511-22.
589. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013 Oct;107(10):1538-46.
590. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Finnigan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EF, Calverley PM; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014 Oct 2;371(14):1285-94.
591. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar10;3:CD010115.
592. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014 Apr 3;15:37.
593. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Jun 15;189(12):1503-8. Sep;42(3):636-46.
594. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al; PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014 Mar;2(3):187-94.
595. Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno- Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013 Oct;42(4):982-92.
596. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2012 Jan 17;156(2):105-14.
597. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014 Sep;69(9):826-34.
598. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014 Feb;108(2):329-37.
599. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014 Sep;2(9):698-705
600. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Boland MRS, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD009437.
601. Kruis AL, Boland MRS, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Tsiachristas A, Stijnen T, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014;349:g5392
602. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of co-administration of oncedaily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J COPD* 2014 Feb 24;9:215-28.
603. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al; EpiAir Collaborative Group. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J* 2013 Aug;42(2):304-13.
604. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 508–515.
605. Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, French College of General Hospital Respiratory Physicians (CPHG). High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 946–955.
606. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 81–89.
607. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437.
608. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al; COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014 Jun 5;370(23):2201-10.
609. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013 Sep;107(9):1376-84.
610. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013 Sep;144(3):750-7.
611. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al.; COPDGene Investigators. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014 Jun 3;15:62.
612. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010;35(4):913-22.
613. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol* 2014 May;71(5):581-8.

APPENDICE.
DIAGNOSI DELLE MALATTIE CON LIMITAZIONE CRONICA AL FLUSSO AEREO: ASMA, BPCO E SINDROME DA SOVRAPPOSIZIONE ASMA-BPCO (ACOS)

PROGETTO CONGIUNTO DI GINA E GOLD[#]

- Distinguere l'asma dalla BPCO può risultare difficile, particolarmente in adulti più anziani e fumatori
- La ACOS si identifica per le caratteristiche presenti nello stesso paziente sia di asma che di BPCO.
- Si consiglia un approccio graduale alla diagnosi, che comprende il riconoscimento della presenza di una malattia cronica delle vie aeree, una categorizzazione sindromica come asma, BPCO o ACOS (sovrapposizione tra asma e BPCO), una conferma con spirometria e, ove necessario, rinvio ad indagini specialistiche.
- Anche se il riconoscimento ed il trattamento iniziale della ACOS possono iniziare in medicina generale, è consigliato il rinvio per le indagini di conferma specialistiche, poiché gli outcomes per la ACOS sono spesso peggiori rispetto a quelli per l'asma o la BPCO.
- Il trattamento iniziale dovrebbe garantire che:
  - I pazienti con le caratteristiche dell'asma ricevano una terapia di controllo adeguata inclusi corticosteroidi per via inalatoria, ma non broncodilatatori a lunga durata d'azione (in monoterapia), e
  - I pazienti affetti da BPCO ricevano un adeguato trattamento sintomatico con broncodilatatori o terapia combinata, ma non esclusivamente corticosteroidi per via inalatoria (in monoterapia).
- La descrizione concordata della sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (ACOS) ha lo scopo di stimolare ulteriori studi sulle caratteristiche e sui trattamenti per questo problema clinico comune.

PUNTI CHIAVE

OBIETTIVO

Questo documento di consenso si propone di assistere i medici nei seguenti punti:
- Identificare i pazienti con malattie da limitazione cronica al flusso aereo
- Distinguere tra asma, BPCO e sindrome da sovrapposizione (ACOS)
- Decidere il trattamento iniziale e/o la necessità di rinvio ad uno specialista

DEFINIZIONI

TABELLA 1. **Definizioni attuali di asma e di BPCO e descrizione clinica della ACOS**
Asma L'asma è una malattia eterogenea, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree. È definita da una storia di sintomi respiratori quali sibili, mancanza di respiro, costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e di intensità, insieme alla limitazione al flusso espiratorio variabile. [GINA 2014]
BPCO La BPCO è una malattia comune prevenibile e curabile, caratterizzata da limitazione persistente al flusso aereo che di solito è progressiva e associata a infiammazione cronica avanzata delle vie respiratorie e dei polmoni in risposta a particelle nocive o a gas. Riacutizzazioni e comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. [GOLD 2014][21]
Sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (ACOS) - descrizione ad uso clinico La sindrome da sovrapposizione tra asma e BPCO (ACOS) è caratterizzata da limitazione persistente al flusso aereo con numerose caratteristiche solitamente associate ad asma e numerose caratteristiche solitamente associate a BPCO. La ACOS si identifica quindi per le caratteristiche che ha in comune sia con l'asma che con la BPCO.

Una sintesi delle caratteristiche tipiche di asma, BPCO e ACOS si trova nella Tabella 2a, che mostra analogie e differenze nella storia e nelle indagini.

[#] Questo capitolo è tratto dalla Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma, 2014. Il rapporto completo può essere visionato su http//www.ginasthma.org

UN APPROCCIO GRADUALE ALLA DIAGNOSI DEI PAZIENTI CON SINTOMI RESPIRATORI

FASE 1: Il paziente ha una malattia cronica delle vie aeree?

Un primo passo nella diagnosi di queste patologie è quello di identificare i pazienti a rischio o con alta probabilità di essere affetti da malattia cronica delle vie aeree, in modo da escludere altre potenziali cause dei sintomi respiratori. Ci si baserà su una dettagliata anamnesi, esame fisico e ulteriori analisi.[3,22-24]

Anamnesi

Le caratteristiche che dovrebbero allertare all'esistenza di una malattia cronica delle vie aeree includono:

- Anamnesi di tosse cronica o ricorrente, espettorato, dispnea o respiro affannoso; ripetute infezioni acute del tratto respiratorio inferiore
- Il referto di un altro medico di diagnosi di asma o BPCO
- Anamnesi di trattamento con farmaci inalatori
- Il paziente è fumatore di tabacco e/o altre sostanze
- Esposizione ai rischi ambientali, ad esempio esposizioni per motivi professionali o domestici agli inquinanti in sospensione

Esame fisico

- Può essere normale
- Evidenza di iperinflazione e altre caratteristiche della malattia polmonare cronica o insufficienza respiratoria
- Auscultazione anormale (sibili e/o crepitii)

Radiologia

- Può essere normale, specialmente nelle fasi iniziali
- Anomalie sull'esame radiografico del torace o TAC (eseguita per altri motivi come esame per valutare la presenza di cancro al polmone) compresa iperinflazione, ispessimento delle pareti delle vie aeree, intrappolamento dell'aria, iperdiafania, bolle o altre caratteristiche dell'enfisema.
- Può identificare una diagnosi alternativa, comprese le bronchiectasie, evidenza di infezioni del polmone quale la tubercolosi, le affezioni polmonari interstiziali o insufficienza cardiaca.

Questionari di valutazione

Molti questionari di valutazione sono stati proposti per aiutare i medici a identificare i soggetti a rischio di malattia cronica delle vie aeree, sulla base dei fattori di cui sopra e delle caratteristiche cliniche.[25-27] Tali questionari sono solitamente relativi ad un contesto specifico, quindi non sono necessariamente adatti a tutti i Paesi (dove i fattori di rischio e le comorbidità sono altre), con situazioni diverse (analisi della popolazione invece di assistenza primaria o secondaria), o a tutti i gruppi di pazienti (individuazione precoce di casi a rischio invece di pazienti che si presentano spontaneamente con sintomi respiratori o richiesta specialistica). Gli esempi di questi questionari sono forniti su entrambi i siti GINA e GOLD.

FASE 2. La diagnosi sindromica di asma, BPCO e ACOS in un paziente adulto

Data l'entità della sovrapposizione tra caratteristiche di asma e BPCO (Tabella 2a), l'approccio proposto si concentra sulle caratteristiche che sono più utili nella distinzione tra asma e BPCO (Tabella 2b).

a. Descrivere le caratteristiche in favore di una diagnosi di asma o BPCO

Da un'analisi attenta che tenga presente età, sintomi (in particolare insorgenza e progressione, variabilità, stagionalità o periodicità e persistenza), anamnesi passata, fattori di rischio sociali e professionali tra cui anamnesi di fumo, precedente diagnosi, trattamento e risposta al trattamento, si possono descrivere le caratteristiche che tendono verso la diagnosi di asma o di BPCO. Le caselle nella Tabella 2b possono essere utilizzate per identificare le caratteristiche che sono maggiormente presenti nell'asma e/o nella BPCO. Si noti che non tutte le caratteristiche di asma e BPCO sono elencate, ma solo quelle che più facilmente permettono di fare una distinzione tra asma e BPCO.

b. Confrontare il numero di caratteristiche a favore di una diagnosi di asma o di BPCO

Nella Tabella 2b, contare il numero di caselle spuntate in ogni colonna. Se sono molte (tre o più) le caratteristiche elencate per asma o viceversa per BPCO, in assenza di quelle per una diagnosi alternativa, la probabilità di

TABELLA 2a. Caratteristiche comuni di asma, BPCO e ACOS				TABELLA 2b. Caratteristiche che favoriscono l'asma o la BPCO	
Caratteristica	**Asma**	**BPCO**	**ACOS**	**Favorisce l'asma**	**Favorisce la BPCO**
Età di insorgenza	Insorgenza comune nell'infanzia, ma può iniziare a qualsiasi età	Solitamente >40 anni di età	Solitamente ≥40 anni di età, ma può avere avuto sintomi nell'infanzia o nell'età adulta iniziale	☐ Inizio prima dell'età di 20 anni	☐ Insorgenza dopo i 40 anni di età
Pattern di sintomi respiratori	I sintomi possono variare nel tempo (da un giorno all'altro o per periodi più lunghi), spesso limitando le attività quotidiane. Spesso scatenate da esercizio fisico, emozioni, risate, polvere o esposizione ad allergeni	Sintomi cronici di solito continui, specialmente durante l'allenamento, con giorni "migliori" e "peggiori"	Sintomi respiratori persistenti tra cui dispnea da sforzo ma la variabilità può essere prominente	☐ Variazione dei sintomi nel corso di pochi minuti, ore o giorni ☐ Peggioramento dei sintomi durante la notte o la mattina presto ☐ Sintomi scatenati da esercizio fisico, emozioni, risate, polvere o esposizione ad allergeni	☐ Persistenza dei sintomi nonostante il trattamento ☐ Giorni positivi e negativi, ma sintomi presenti ogni giorno e dispnea da sforzo ☐ Tosse cronica ed espettorato che precede insorgenza di dispnea, senza fattore scatenante
Funzione polmonare	Limitazione attuale e/o storica variabile del flusso aereo, per esempio reversibilità con broncodilatatore, AHR	Il volume espiratorio forzato (FEV_1) può essere migliorato con l'uso di terapia, ma dopo l'uso di broncodilatatore FEV_1/FVC <0,7 persiste	Limitazione al flusso aereo non completamente reversibile, ma spesso con variabilità attuale o storica	☐ Rapporto di limitazione del flusso aereo variabile (spirometria, picco)	☐ Rapporto di limitazione persistente del flusso aereo (post-broncodilatatore FEV_1/FVC <0,7)
Funzione polmonare normale tra sintomi	Può essere normale tra i periodi sintomatici	Limitazione persistente al flusso aereo	Limitazione persistente al flusso aereo	☐ Funzione polmonare normale tra i periodi sintomatici ☐ Precedente diagnosi medica di asma ☐ Anamnesi familiare di asma ed altre allergie	☐ Funzione polmonare anormale tra i periodi sintomatici ☐ Precedente diagnosi medica di BPCO, bronchite cronica o enfisema ☐ Alta esposizione ad un fattore di rischio: fumo di tabacco, combustibili da biomassa
Anamnesi personale o familiare	Molti pazienti hanno allergie e una anamnesi personale di asma nell'infanzia, e/o anamnesi familiare di asma	Anamnesi di esposizione a particelle nocive e gas (soprattutto fumo di tabacco e combustibili da biomassa)	Anamnesi frequente di asma (attuale o precedente) diagnosticata dal medico, allergie e una anamnesi familiare di asma e/o una anamnesi di esposizioni nocive		
Durata	Spesso migliora spontaneamente o con il trattamento, ma può provocare limitato flusso d'aria	Generalmente, si assiste a lenta progressione nel corso degli anni nonostante il trattamento	I sintomi sono parzialmente ma considerevolmente ridotti dal trattamento. La progressione è comune e i bisogni di cure alti	☐ Nessun peggioramento dei sintomi col passare del tempo. I sintomi variano stagionalmente, o da un anno all'altro ☐ Può migliorare spontaneamente o avere una risposta immediata al broncodilatatore o ai corticosteroidi per via inalatoria per varie settimane	☐ Sintomi che peggiorano lentamente col tempo (corso progressivo degli anni) ☐ Broncodilatatori ad effetto immediato sono di scarso sollievo
Radiografia del torace	Solitamente normale	Iperinflazione grave e altre modifiche della BPCO	Simili alla BPCO	☐ Normale	☐ Iperinflazione grave
Riacutizzazioni	Si verificano riacutizzazioni, ma il rischio può essere notevolmente ridotto dal trattamento	Le riacutizzazioni possono essere ridotte dal trattamento. Se presenti, le comorbidità contribuiscono al peggioramento	Le riacutizzazioni possono essere più comuni nella BPCO ma vengono ridotte dal trattamento. Le comorbidità contribuiscono al peggioramento	***Diagnosi sindromica della patologia delle vie aeree: come utilizzare la Tabella 2b** Le colonne scure indicano che, ove possibile, è meglio distinguere tra asma e BPCO. Per ogni paziente, contare il numero di caselle spuntate in ogni colonna. Se tre o più caselle vengono spuntate per asma o BPCO, viene suggerita tale diagnosi. Se ci sono numeri simili di caselle spuntate in ogni colonna, si considererà la diagnosi di ACOS. Per ulteriori dettagli vedere lo Step 2	
Tipico flusso aereo	Eosinofili e/o neutrofili	Neutrofili in espettorato, linfociti nelle vie aeree, può essere presente infiammazione sistemica	Eosinofili e/o neutrofili nell'espettorato		

diagnosi per asma o BPCO sarà alta.[27] Tuttavia, l'assenza di una qualsiasi di queste caratteristiche non esclude la diagnosi delle due patologie. Ad esempio, una anamnesi di allergie aumenta la probabilità che i sintomi respiratori siano causati da asma, ma non è essenziale per la diagnosi di asma poiché l'asma non allergico è un fenotipo incontestato di asma; e l'atopia è altresì comune, ivi incluso tra pazienti che sviluppano la BPCO in anni successivi. **Quando un paziente ha un numero simile di caratteristiche sia dell'asma che della BPCO, si potrà suggerire una diagnosi di ACOS.**

c. Considerare la correttezza della diagnosi di asma o BPCO, o se ci sono le caratteristiche di entrambi suggerire la sindrome da sovrapposizione tra Asma e BPCO

In assenza di caratteristiche patognomoniche, i medici riconoscono che la diagnosi si baserà sulla maggior probabilità quando non ci sono caratteristiche che rendano chiaramente insostenibile tale diagnosi. Potrà essere fornita una stima della correttezza della diagnosi ed i fattori che hanno motivato la scelta del trattamento. Agendo in tale maniera potranno contribuire alla scelta del trattamento e, ove sorgano dubbi importanti, potranno indirizzare la terapia verso l'opzione più sicura, vale a dire il trattamento della patologia da curare con maggiore urgenza.

FASE 3: Spirometria

La spirometria è essenziale per la valutazione dei pazienti con sospetta malattia cronica delle vie aeree. Essa deve essere eseguita durante la prima visita o la successiva, se possibile prima e dopo un trattamento. Conferma immediata o esclusione della diagnosi potranno evitare inutili prove di trattamento o ritardi nell'avvio di altre analisi. La spirometria conferma la limitazione cronica del flusso aereo ma è di minor utilità nella distinzione tra asma con ostruzione fissa del flusso aereo, BPCO e ACOS (Tabella 3).
La misurazione del picco del flusso espiratorio (PEF), anche se non è un'alternativa alla spirometria, se eseguita ripetutamente sullo stesso paziente per un periodo da 1 a 2 settimane, può contribuire a confermare la diagnosi di asma dimostrando eccessiva variabilità, ma un PEF normale non esclude né asma né BPCO.
Un alto indice nella variabilità della funzione polmonare può trovarsi anche nella ACOS. Quando i risultati della spirometria e di altre analisi saranno disponibili, la diagnosi provvisoria sarà riesaminata e, ove necessario, rivista. Come mostrato nella Tabella 3, la spirometria eseguita durante una sola visita non sempre conferma una diagnosi, e i risultati dovranno essere presi nel contesto della situazione clinica, tenendo conto anche di eventuali trattamenti in corso. Corticosteroidi per via inalatoria e broncodilatatori a lunga durata d'azione influenzano i risultati, specialmente in assenza di un lungo periodo senza trattamento prima di eseguire la spirometria. Ulteriori test potrebbero quindi essere necessari per confermare la diagnosi o per valutare la risposta al trattamento iniziale e successivo.

FASE 4: Dare inizio alla terapia iniziale

A fronte di una diagnosi differenziale che dia gli stessi risultati per asma e BPCO (cioè ACOS) la scelta predefinita sarà pertanto di iniziare il trattamento per l'asma (Tabella 4). Ciò riconosce il ruolo fondamentale dei corticosteroidi per via inalatoria nel prevenire la morbilità e persino la morte in pazienti con sintomi di asma incontrollato, nei quali sintomi anche apparentemente "lievi" (rispetto a quelli della BPCO moderata o grave) potrebbero indicare un rischio notevole di un attacco potenzialmente letale.[10]

- Se la valutazione sindromica suggerisce asma o ACOS, o qualora ci fosse notevole incertezza circa la diagnosi di BPCO, sarà prudente iniziare il trattamento per asma fino a che non sia stata effettuata un'ulteriore analisi per confermare o smentire questa posizione iniziale.
  - I trattamenti includeranno corticosteroidi per via inalatoria (in dose bassa o moderata, a seconda del livello dei sintomi)
  - oppure si continuerà (ove già prescritto) o si aggiungeranno i beta2-agonisti di lunga durata d'azione (LABA). Tuttavia, è importante che i pazienti non siano trattati con un LABA senza corticosteroidi per via inalatoria (ICS), (terapia spesso nota come monoterapia LABA), ove siano presenti caratteristiche dell'asma.
- Qualora la valutazione sindromica suggerisca una BPCO, si inizierà un trattamento sintomatico adeguato con broncodilatatori o terapia combinata, ma non esclusivamente con ICS (come da monoterapia).[21]
- Il trattamento della ACOS dovrebbe includere anche consigli su altre strategie terapeutiche[16] ivi compresi:
  - Smettere di fumare o riabilitazione polmonare
  - Vaccinazioni
  - Trattamento delle comorbidità come consigliato nelle rispettive relazioni GINA e GOLD.

TABELLA 3. Misure spirometriche nell'asma, BPCO e ACOS			
Variabili spirometriche	**Asma**	**BPCO**	**ACOS**
FEV_1/FVC normale pre- o post-BD	Compatibile con la diagnosi	Non compatibile con la diagnosi	Non compatibile senza altre prove di limitazione cronica al flusso aereo
Post-BD FEV_1/FVC <0,7	Indica la limitazione del flusso aereo, ma può migliorare spontaneamente o in seguito a trattamento	Necessaria per la diagnosi (GOLD)	Di solito presente
FEV_1 ≥80% previsto	Compatibile con la diagnosi (controllo dell'asma buono o intervallo tra sintomi)	Compatibile con la classificazione di GOLD di limitazione parziale al flusso aereo (categorie A o B) ove post- BD FEV_1/FVC <0,7	Compatibile con la diagnosi di lieve ACOS
FEV_1 <80% previsto	Compatibile con la diagnosi. Fattore di rischio per riacutizzazioni di asma	Un indicatore della gravità della limitazione al flusso aereo e rischio di eventi futuri (ad esempio, mortalità e riacutizzazioni di BPCO)	Un indicatore della gravità della limitazione al flusso aereo e rischio di eventi futuri (ad esempio, mortalità e riacutizzazioni)
Post-BD aumento del FEV_1 >12% e 200 ml rispetto al basale (limitazione del flusso aereo reversibile)	Frequente durante l'asma, ma può non essere presente quando sotto controllo o in cura	Più probabili e comuni quando il FEV_1 è basso, ma si terrà presente anche della ACOS	Più probabili e comuni quando il FEV_1 è basso, ma si terrà presente anche della ACOS
Post-BD aumento del FEV_1 >12% e 400 ml dal riferimento (reversibilità notevole)	Alta probabilità di asma	Insolito nella BPCO. Possibile ACOS	Compatibile con la diagnosi di lieve ACOS

ACOS: sindrome da sovrapposizione tra asma e BPCO; BD: broncodilatatore; FEV_1: volume espiratorio forzato in 1 secondo; FVC: capacità vitale forzata; GOLD: Iniziativa Globale per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.

Nella maggioranza dei pazienti, la gestione iniziale dell'asma e della BPCO può essere effettuata in modo soddisfacente a livello della medicina generale. Tuttavia, i documenti sulle strategie GINA e GOLD prevedono il rinvio per ulteriori procedure diagnostiche in momenti specifici della gestione del paziente (cfr. Fase 5). Questo può essere particolarmente importante per i pazienti con sospetta ACOS, dato che questa si associa ad effetti più gravi e un maggiore ricorso all'assistenza sanitaria.

FASE 5: Rinvio per analisi specialistiche (ove necessario)

Il rinvio alla consulenza di specialisti e di ulteriore valutazione diagnostica è necessario nei seguenti casi:

- Pazienti con sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante il trattamento.
- Incertezza diagnostica, soprattutto se una diagnosi alternativa (bronchiectasie, cicatrici post-tubercolari, bronchiolite, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, malattie cardiovascolari e altre cause dei sintomi respiratori) deve essere esclusa.
- Pazienti con sospetto di asma o BPCO con sintomatologia atipica o con ulteriori sintomi (per esempio, emottisi, perdita considerevole di peso, sudorazioni notturne, febbre, segni di bronchiectasie o altra malattia polmonare strutturale) suggeriscono un'ulteriore diagnosi polmonare. Questo dovrebbe spingere ad un rinvio iniziale, senza necessariamente attendere una prova del trattamento per asma o BPCO.
- Quando si sospetta una malattia cronica delle vie aeree, ma appaiono scarse caratteristiche sindromiche sia dell'asma che della BPCO.
- Pazienti con comorbidità che possono interferire con la valutazione e la gestione della malattia delle vie aeree.
- Il rinvio può anche essere opportuno per problemi derivanti dalla gestione in corso di asma, BPCO o ACOS, come delineato nelle relazioni delle strategie GINA e GOLD.

La Tabella 5 riassume le analisi specialistiche che possono essere utilizzate per distinguere l'asma dalla BPCO.

TABELLA 4. Sintesi dell'approccio sindromico alle malattie con limitazione cronica al flusso aereo

FASE 1 Diagnosi malattie croniche vie respiratorie
La sintomatologia suggerisce di una malattia cronica delle vie aeree?

Sì | **No** → **Considerare prima altre malattie**

FASE 2 Diagnosi sindromica negli adulti
(i) Sommare le caratteristiche di asma e/o BPCO riscontrate nel paziente
(ii) Paragonare il numero di caratteristiche in favore di ciascuna diagnosi, dopodiché fare diagnosi

Caratteristiche se presenti suggeriscono:	**ASMA**	**BPCO**
Età di insorgenza	☐ Prima dei 20 anni di età	☐ Dopo i 40 anni di età
Pattern dei sintomi	☐ Sintomatologia variabile in minuti, ore e giorni ☐ Peggioramento sintomatologico durante la notte o in prima mattinata ☐ Sintomatologia innescata da esercizio, emozioni, inclusa la risata, polvere o esposizione ad allergeni	☐ Sintomatologia persistente nonostante il trattamento ☐ Alternarsi di giorni migliori e peggiori ma sempre con sintomi diurni e dispnea da sforzo ☐ Tosse cronica con espettorazione che precede l'insorgenza della dispnea, cause non correlate a fattori scatenanti
Funzionalità polmonare	☐ Presenza di limitazione al flusso aereo variabile (spirometria, picco di flusso)	☐ Presenza di limitazione al flusso aereo persistente (FEV_1/FVC post-broncodilatatore <0,7)
Funzionalità polmonare in fase asintomatica	☐ Normale	☐ Anormale
Storia del paziente o della famiglia	☐ Precedente diagnosi di asma ☐ Storia familiare di asma e altre condizioni legate ad allergia (rinite allergica o eczema)	☐ Precedente diagnosi di BPCO, bronchite cronica o enfisema ☐ Forte esposizione a fattori di rischio: fumo di sigaretta, biomasse
Decorso	☐ Mancato peggioramento dei sintomi nel tempo. Variazione dei sintomi o stagionale o di anno in anno ☐ Può migliorare spontaneamente oppure mostrare una risposta immediata ai broncodilatatori o agli ICS, nell'arco di settimane	☐ Peggioramento lento e progressivo dei sintomi nel tempo (progressivamente nel corso degli anni) ☐ Il trattamento con broncodilatatori a rapida insorgenza d'azione ottiene solo un miglioramento limitato
Raggi X torace	☐ Normale	☐ Grave iperinflazione

NOTA: ● 3 o più caratteristiche positive suggeriscono la diagnosi di asma o BPCO. ● Se sono in numero uguale o simile per asma e BPCO, considerare la diagnosi di ACOS.

Diagnosi	Asma	Varie caratteristiche di asma	Caratteristiche di entrambe	Varie caratteristiche di BPCO	BPCO
Certezza nella diagnosi	Asma	Probabile asma	Possibile ACOS	Probabile BPCO	BPCO

FASE 3 Eseguire spirometria	Marcata limitazione al flusso aereo reversibile (Pre-post broncodilatatore) o altre evidenze di variabilità della limitazione al flusso aereo	FEV_1/FVC post-BD<0,7

FASE 4 Trattamento iniziale*	Farmaci per asma No LABA in monoterapia	Farmaci per asma No LABA in monoterapia	ICS e considerare LABA +/o LAMA	Farmaci per BPCO	Farmaci per BPCO

**Consultare i documenti GINA e GOLD per i trattamenti consigliati.*

FASE 5 Indagini specialistiche o consulenza specialistica se:	• Sintomi persistenti o riacutizzazioni nonostante il trattamento • Incertezza diagnostica (ad es. sospetto di ipertensione polmonare, patologia cardiovascolare e altre cause di sintomi respiratori) • Sospetto di asma o BPCO con sintomi o segni atipici o aggiuntivi (ad es. emottisi, perdita di peso, sudorazione notturna, febbre, segni di bronchiectasie o di altre patologie strutturali polmonari) • Poche caratteristiche di asma o BPCO • Presenza di comorbidità • Presenza di indicazioni per invio allo specialista per la valutazione di altre possibili diagnosi, come sottolineato nei report GINA e GOLD.

TABELLA 5. Analisi specialistiche, talvolta usate nel distinguere l'asma e la BPCO		
	Asma	**BPCO**
Prove di funzione polmonare		
DLCO	Normale (o leggermente elevato)	Spesso ridotto
Gas nel sangue arterioso	Normale tra le riacutizzazioni	Può essere cronicamente anormale tra riacutizzazioni nelle forme più gravi di BPCO
Iperreattività delle vie aeree (AHR)	Non sufficiente da solo nel distinguere l'asma dalla BPCO, ma alti livelli di AHR favoriscono l'asma	
Immagini		
TAC ad alta risoluzione	Generalmente normale, anche se si può talora osservare intrappolamento di aria e aumentato spessore della parete bronchiale	Aree di bassa attenuazione che denotano intrappolamento d'aria con aumentato spessore delle pareti bronchiali o enfisematose che può essere quantificato; si osserveranno ispessimento di parete bronchiale e caratteristiche di ipertensione polmonare
Biomarcatori infiammatori		
Test per atopia (specifico IgE e/o test cutaneo)	Scarso aumento della probabilità di asma; non è essenziale per la diagnosi	Conforme alla prevalenza di base; non esclude BPCO
FENO	Un livello alto (>50 ppb) in non-fumatori. Compatibile con diagnosi di infiammazione eosinofila delle vie aeree	Solitamente normale. Bassa nei fumatori attuali
Eosinofilia sangue periferico	Compatibile con diagnosi di asma	Può essere presente durante riacutizzazioni
Analisi cellule infiammatorie nell'espettorato	Il ruolo nella diagnosi differenziale non è definito in popolazione ampia	

BIBLIOGRAFIA

1. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. Respiratory Medicine 2008;102:1473-82.
2. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004; 126:59-65.
3. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, Isonaka S, Halbert RJ. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. Prim Care Respir J 2004;13:218-21.
4. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. J Allergy 2011;2011:861926.
5. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. Prim Care Respir J 2012;21:167-73.
6. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax 2009;64:728-35.
7. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2000;160:1683-9.
8. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 2008;63:761-7.
9. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J 2012;42:83-8.
10. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:197-219.
11. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J 2013;41:1252-6.
12. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol 2012;48:331-7.
13. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. J Asthma 2011;48:279-85.
14. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. Clin Respir J 2013;7:342-6.
15. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. Eur Respir J 2009;34:812-8.
16. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. Age Ageing 2011;40:42-9.
17. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. Chest 2003;124:474-81.
18. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. J Allergy Clin Immunol 2013;131:627-34; quiz 35.
19. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res 2011;12:127.
20. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. Clin Exp Allergy 2005;35:1254-62.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2014.
22. Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15:13-9.
23. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15:20-34.
24. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. Respiration 2006;73:285-95.
25. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. BMJ 1998;316:1286-90.
26. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. Respiration 2006;73:296-305.
27. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. BMJ 2002;324:1370.

© 2015 Edizione italiana pubblicata a cura di Momento Medico s.r.l.- Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno
Tel. 089.3055511 (r.a.) - Fax 089.302450 - E-mail: momentomedico@momentomedico.it

15T0213 - ../2015

Edizione fuori commercio riservata ai Sigg. Medici.

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Visita il sito web GOLD www.goldcopd.org