

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GOLD POCKET GUIDE 2021

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

REVISIONE 2021

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD POCKET GUIDE 2021

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



REVISIONE 2021

GOLD BOARD OF DIRECTORS (2020)

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

Richard Beasley, MD
Medical Research Institute of NZ,
Wellington, New Zealand

Bartolome R. Celli, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

Rongchang Chen, MD
Shenzhen Institute of Respiratory
Disease, Shenzhen People's
Hospital - *Shenzhen, PRC*

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

David Halpin, MD
University of Exeter Medical
School, College of Medicine and
Health, University of Exeter, Exeter
Devon, UK

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

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Kevin Mortimer, MD
Liverpool School of Tropical
Medicine
Liverpool, UK

Sundeev Salvi, MD
Pulmocare Research and

Education (PURE) Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburg, Germany

GOLD EXECUTIVE DIRECTOR

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

GOLD PROJECT MANAGER

Katie Langefeld, BS
Illinois, USA

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, PhD,
Macquarie University
Sydney, Australia

Michael Hess, MPH, RRT RPFT,
Kalamazoo, MI, USA

GOLD SCIENCE COMMITTEE* (2020)

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

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

Antonio Anzueto, MD
South Texas Veterans Health Care
System, University of Texas, Health
San Antonio, Texas, USA

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

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

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

David Halpin, MD
University of Exeter Medical
School, College of Medicine and
Health, University of Exeter, Exeter
Devon, UK

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

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

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italy

Ian Pavord, MA DM
Respiratory Medicine Unit and
Oxford
Respiratory NIHR Biomedical
Research Centre,

Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, UK

Nicolas Roche, MD
Pneumologie, Hôpital Cochin,
AP-HP.Centre – Université de
Paris (Descartes), UMR 1016
Institut Cochin
Paris, France

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

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, UK

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

Jørgen Vestbo, MD (*retired 2019*)
University of Manchester
Manchester, England, UK

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

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

Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD, anche per i loro commenti durante la fase di realizzazione della revisione 2021 della Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO.

Le traduzioni della revisione 2021 di tutti i documenti sono disponibili sul sito www.goldcopd.it per scopi didattici ed accademici. L'uso per scopi commerciali o promozionali richiede una autorizzazione preventiva da parte del Direttivo del GOLD.

Versione italiana dei documenti GOLD realizzata da Leonardo Fabbri (Membro della Commissione scientifica internazionale - Modena), Lorenzo Corbetta (GOLD National Leader - Firenze), Enrico Cili (co-chairman gruppo di studio italiano GOLD-BPCO - Modena), Margherita Innocenti (Firenze) con il contributo di Daniela Brazzini (Firenze). Si ringrazia la Momento Medico srl per traduzione e scientific editing finale.

INDICE

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO	7
INTRODUZIONE	7
DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO	8
<i>PUNTI CHIAVE</i>	8
COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)?	8
CHE COSA CAUSA LA BPCO?	9
DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO	10
<i>PUNTI CHIAVE</i>	10
DIAGNOSI	11
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	12
<i>Indagini aggiuntive</i>	13
VALUTAZIONE	16
<i>Classificazione della gravità dell'ostruzione delle vie aeree</i>	16
<i>Valutazione dei sintomi</i>	17
<i>Valutazione combinata della BPCO</i>	17
EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO	22
<i>PUNTI CHIAVE</i>	22
CESSAZIONE DEL FUMO	23
VACCINAZIONI	24
TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE	27
<i>Generalità sui farmaci</i>	27
<i>Broncodilatatori</i>	28
<i>Farmaci antimuscarinici</i>	29

<i>Metilxantine</i>	30
<i>Terapia combinata con broncodilatatori</i>	31
<i>Agenti antiinfiammatori</i>	32
<i>Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)</i>	33
<i>Triplice terapia (LABA/LAMA/ICS)</i>	38
<i>Corticosteroidi orali</i>	40
<i>Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)</i>	40
<i>Antibiotici</i>	41
<i>Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina, erdoesteina)</i>	41
<i>Altri farmaci potenzialmente in grado di ridurre le riacutizzazioni</i>	41
<i>Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria</i>	43
<i>Altri trattamenti farmacologici</i>	43
RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE	44
<i>Riabilitazione respiratoria</i>	44
TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE	45
<i>Trattamento sintomatico e cure palliative</i>	45
ALTRI TRATTAMENTI	45
<i>Ossigenoterapia e supporto ventilatorio</i>	45
<i>Supporto ventilatorio</i>	46
TERAPIA INTERVENTISTICA	48
<i>Interventi chirurgici</i>	48
<i>Interventi broncoscopici per ridurre l'iperinflazione nell'enfisema grave</i>	49
GESTIONE DELLA BPCO STABILE	49
<i>PUNTI CHIAVE</i>	49
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO	51
TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	53
<i>Algoritmi per la valutazione, l'inizio e il follow-up del trattamento farmacologico</i>	55

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE:	
TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	62
<i>Educazione e autogestione</i>	63
<i>Ossigenoterapia</i>	64
MONITORAGGIO E FOLLOW-UP	66
GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI	67
<i>PUNTI CHIAVE</i>	67
OPZIONI TERAPEUTICHE	71
<i>Setting di trattamento</i>	71
<i>Supporto respiratorio</i>	73
<i>Dimissione ospedaliera e follow-up</i>	76
<i>Prevenzione delle riacutizzazioni</i>	77
BPCO E COMORBIDITÀ	78
COVID-19 E BPCO	79
<i>PUNTI CHIAVE</i>	79
FOLLOW-UP A DISTANZA DEL PAZIENTE CON BPCO DURANTE LE RESTRIZIONI DELLA PANDEMIA DA COVID-19.	83
BIBLIOGRAFIA	84

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

INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è attualmente una delle tre principali cause di morte a livello mondiale e il 90% dei decessi correlati a BPCO si verifica nei Paesi a basso e medio reddito pro capite (LMCI) (1). Oltre 3 milioni di persone sono decedute nel mondo per la BPCO nel 2012, rappresentando complessivamente il 6% di tutti i decessi.

La BPCO, patologia sia prevenibile che trattabile, rappresenta un importante problema della sanità pubblica.

La BPCO è una delle maggiori cause di morbidità e mortalità cronica a livello mondiale; molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa delle sue complicanze. Globalmente, si prevede che il costo della BPCO aumenti nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e dell'invecchiamento della popolazione (2).

Questa Pocket Guide è stata tratta dal Documento Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2020 Report), che mira a fornire una revisione obiettiva delle evidenze attuali per la valutazione, la diagnosi e il trattamento di pazienti con BPCO, che può essere di aiuto nella pratica clinica.

Tale documento originale, in cui vengono trattate e discusse la gestione della BPCO, i livelli di evidenza, e le citazioni specifiche della letteratura scientifica, è disponibile nel sito www.goldcopd.org (traduzione nel sito www.goldcopd.it).

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO

PUNTI CHIAVE

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

COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)?

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuta ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas e influenzate da fattori legati all'ospite come un anomalo sviluppo polmonare. Diverse comorbidità significative possono avere un impatto sulla morbilità e sulla mortalità. Una patologia polmonare significativa (es. enfisema) può essere presente anche in assenza di limitazione al flusso aereo, e può richiedere ulteriori accertamenti.

CHE COSA CAUSA LA BPCO?

In tutto il mondo, il fattore di rischio più comune per la BPCO è il **fumo di tabacco**. Anche i non fumatori possono sviluppare la BPCO. La BPCO è il risultato di una complessa interazione di esposizione cumulativa a lungo termine a gas nocivi e particelle, combinata con una varietà di fattori dell'ospite tra cui il profilo genetico, l'iperreattività delle vie aeree ed il minor sviluppo del polmone durante l'infanzia (3-5). Il rischio di sviluppare la BPCO è correlato ai seguenti fattori:

- ▶ **Il fumo di tabacco** - i fumatori di sigarette presentano una prevalenza più elevata di sintomi respiratori e di anomalie della funzione polmonare, un più alto tasso annuo di declino del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (6). Anche altri tipi di fumo di tabacco, diversi dalla sigaretta (ad esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua) (7-9), e la marijuana (10) sono fattori di rischio per la BPCO, così come il fumo di tabacco passivo (ETS: Environmental Tobacco Smoke o second-hand smoke) (11).
- ▶ **L'inquinamento degli ambienti interni ("indoor")** - derivante dalla combustione del legno o di altri combustibili da biomassa utilizzati per cucinare e per il riscaldamento in ambienti scarsamente ventilati, è un fattore di rischio che colpisce in particolare le donne nei Paesi in via di sviluppo (12,13). Le ricerche sulla BPCO correlata alle biomasse sono molto scarse (14), sebbene si disponga di limitate evidenze provenienti da uno studio osservazionale, secondo cui il rischio di BPCO nei non-fumatori può essere ridotto mediante il passaggio all'utilizzo di combustibili di maggiore qualità per cucinare, oppure mediante la limitazione dell'esposizione alle biomasse (15).
- ▶ **L'esposizione professionale** - tra cui le polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e gas di scarico, sono fattori di rischio sotto-stimati per la BPCO (12,16).
- ▶ **L'inquinamento dell'aria esterna ("outdoor")** - a cui contribuisce anche il carico globale polmonare di particelle inalate, anche se sembra avere un effetto relativamente piccolo nel causare la BPCO.
- ▶ **Fattori genetici** - come il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (AATD) (17); anche i geni che codificano per la metallo proteinasi di matrice 12 (*MMP-12*) e per la glutatione S-transferasi sono stati associati a declino della funzione polmonare (18) o rischio di BPCO (19).
- ▶ **Età e sesso** - l'invecchiamento e il genere femminile aumentano il rischio di BPCO.

- ▶ **La crescita e lo sviluppo del polmone** - qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia (basso peso alla nascita, infezioni respiratorie, ecc.) ha il potenziale di aumentare il rischio di un individuo di sviluppare la BPCO.
- ▶ **Lo status socioeconomico** - la povertà è costantemente associata ad ostruzione delle vie aeree (20) ed un basso status socio-economico è associato ad un aumentato rischio di sviluppare BPCO (21,22). Non è chiaro, tuttavia, se questo modello riflette esposizioni verso inquinanti atmosferici interni ed esterni, affollamento, scarsa nutrizione, infezioni o altri fattori legati al basso status socio-economico.
- ▶ **L'asma e l'iperreattività delle vie aeree** - l'asma può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di limitazione del flusso aereo e della BPCO.
- ▶ **La bronchite cronica** - può aumentare la frequenza delle riacutizzazioni totali e gravi (23).
- ▶ **Infezioni** - una storia di infezioni respiratorie gravi durante l'infanzia è stata associata con ridotta funzione polmonare e aumento dei sintomi respiratori in età adulta (24).

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO

PUNTI CHIAVE

- *La BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentino dispnea, tosse cronica o espettorato, una storia di infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia.*
- *La spirometria è necessaria per fare la diagnosi; la presenza di un VEMS/CVF <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente.*
- *Gli obiettivi della valutazione della BPCO sono: determinare il livello di limitazione al flusso aereo, l'impatto della malattia sullo stato di salute del paziente, ed il rischio di eventi futuri (come riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri o morte), in modo da guidare la terapia.*
- *Malattie croniche concomitanti si verificano di frequente nei pazienti con BPCO, incluse malattie cardiovascolari, disfunzione dei muscoli scheletrici, sindrome metabolica, osteoporosi, depressione, ansia e neoplasia polmonare. Queste comorbidità dovrebbero essere attivamente ricercate e trattate in modo appropriato quando sono presenti, in quanto possono influenzare in modo indipendente la mortalità e i ricoveri.*

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 (**vedi Tabella**). La spirometria è necessaria per fare la diagnosi clinica in questo contesto clinico (25); la presenza di un rapporto VEMS/CVF <0.70 post-broncodilatazione conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente e quindi della BPCO nei pazienti con sintomi appropriati e significative esposizioni a stimoli nocivi. La spirometria è la misura di limitazione del flusso aereo più riproducibile e oggettiva.

Si tratta di un test non invasivo e facilmente disponibile. Nonostante la sua buona sensibilità, la misura di picco di flusso espiratorio da solo non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico per la sua bassa specificità (26,27). L'OMS ha definito un set minimo di interventi necessari per la diagnosi di BPCO nell'ambito dell'assistenza primaria (28).

► INDICATORI CHIAVE PER LA DIAGNOSI DI BPCO

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

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

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La principale diagnosi differenziale è con l'asma. In alcuni pazienti con asma cronico, una chiara distinzione dalla BPCO non è possibile utilizzando le tecniche di imaging e i test funzionali attualmente disponibili. In questi pazienti, il trattamento è simile a quello dell'asma.

Altre potenziali diagnosi sono di solito più facili da distinguere dalla BPCO (**vedi Tabella**).

Screening del deficit di alfa-1 antitripsina (AATD). L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutti i pazienti con una diagnosi di BPCO debbano essere sottoposti a questo screening almeno una volta nella vita, soprattutto nelle zone con elevata prevalenza di deficit di alfa-1-antitripsina (AATD) (29,30).

Una bassa concentrazione (<20% del normale) è altamente suggestiva di deficit omozigote.

Tutti i membri della famiglia di un paziente affetto da tale deficit dovrebbero essere sottoposti a screening.

► DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA BPCO

<i>Diagnosi</i>	<i>Caratteristiche distintive</i>
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 Frequenti sintomi notturni o nelle prime ore del mattino Spesso presenti allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma Coesistenza di obesità
Scompenso Cardiacco 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 Radiografia/TC del torace mostrano dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali

Tubercolosi	Esordio in qualunque età La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare Esami microbiologici di conferma Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite Obliterante	Esordio in età giovanile, in soggetti non fumatori Può essere presente una storia di artrite reumatoide o esposizione acuta a fumi Osservata dopo trapianto polmonare o di midollo osseo La TC del torace in <i>espirium</i> mostra aree ipodense
Panbronchiolite Diffusa	Prevalentemente osservata in pazienti di origine asiatica La maggior parte dei pazienti sono maschi e non fumatori Quasi tutti i pazienti mostrano sinusite cronica La radiografia al torace e la HRCT mostrano opacità diffuse nodulari centrolobulari di piccole dimensioni e iperinflazione

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.

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 pleuriche), quelle scheletriche (es. cifoscoliosi) oppure le malattie cardiache (es. cardiomegalia). Le alterazioni radiologiche associate alla BPCO includono segni di iperdistensione polmonare (appiattimento del diaframma e aumento di volume dello spazio retrosternale), l'ipertrasparenza polmonare e un rapido assottigliamento della trama vasale. La tomografia computerizzata (TC) del torace non è consigliata di routine, tranne che per la diagnosi di bronchiectasie e per i pazienti con BPCO con criteri di rischio per cancro polmonare. La presenza di enfisema in particolare può aumentare il rischio di sviluppo di cancro del polmone. Tuttavia, le scansioni TC possono aiutare nella diagnosi differenziale quando sono presenti malattie concomitanti. Inoltre, se si prevede una procedura chirurgica, come la riduzione dei volumi polmonari (31) oppure, sempre più spesso, la riduzione non chirurgica dei volumi polmonari (32), una TC del torace è necessaria in quanto la distribuzione dell'enfisema è uno dei parametri più importanti per l'indicazione chirurgica. Una scansione TC è necessaria anche per i pazienti sottoposti a valutazione per trapianto polmonare.

Volumi polmonari e capacità di diffusione. I pazienti affetti da BPCO presentano un intrappolamento aereo (aumento del volume residuo) sin dalle prime fasi della malattia e, con il peggioramento della limitazione al flusso aereo, si sviluppa un'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 (DLCO) fornisce informazioni sull'impatto funzionale dell'enfisema nella BPCO ed è spesso utile nei pazienti con dispnea apparentemente sproporzionata rispetto al grado di limitazione del flusso aereo.

Saturimetria ed emogasanalisi arteriosa. La pulsossimetria può essere utilizzata per valutare la saturazione di ossigeno arteriosa del paziente e l'eventuale necessità di ossigenoterapia. La pulsossimetria dovrebbe essere usata per valutare tutti i pazienti con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro. Se la saturimetria periferica è inferiore al 92% va eseguita un'emogasanalisi arteriosa o capillare (33,34).

Test da sforzo e valutazione dell'attività fisica. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico misurata oggettivamente, valutata attraverso la riduzione della distanza del cammino percorsa a passo autogestito (35,36) o durante un test da sforzo incrementale in laboratorio (37), è un potente indicatore di compromissione dello stato di salute e predittore della prognosi; la capacità all'esercizio fisico può diminuire nell'anno precedente il decesso (38).

I test del cammino sono utili per valutare il grado di invalidità e il rischio di mortalità (39), e vengono utilizzati per verificare l'efficacia della riabilitazione respiratoria. Possono essere utilizzati sia il test del cammino shuttle (40) che il test del cammino dei 6 minuti (41,42). Poiché la lunghezza del percorso incide in modo sostanziale sulla distanza percorsa, le equazioni di riferimento definite per un percorso di 30 metri non possono essere applicate per predire la distanza raggiunta su percorsi più brevi (43). I test ergometrici di laboratorio eseguiti con bicicletta o treadmill possono essere utili per identificare condizioni coesistenti o alternative, per esempio le patologie cardiache.

Il monitoraggio dell'attività fisica può essere più rilevante in termini prognostici rispetto alla valutazione della capacità all'esercizio fisico (44). Tale monitoraggio può essere realizzato utilizzando accelerometri o strumenti multisensore.

Indici misti. Numerose variabili, che comprendono il VEMS, la tolleranza all'esercizio fisico misurata mediante la distanza percorsa a piedi oppure il picco di consumo di ossigeno, la perdita di peso e la riduzione della

pressione di ossigeno arteriosa, identificano i pazienti a maggior rischio di mortalità. È stato quindi proposto un approccio relativamente semplice per stratificare la gravità della malattia attraverso un indice che combina la maggior parte delle variabili sopra citate. L'indice BODE (B=indice di massa corporea, O=grado di ostruzione bronchiale, D=dispnea, E=tolleranza all'esercizio fisico) fornisce un punteggio composito che è un miglior predittore di sopravvivenza futura rispetto a ogni singola variabile (45,46). Sono state suggerite alternative più semplici che non includono una prova da sforzo, ma tutti questi approcci necessitano di validazione per differenti livelli di gravità di malattia e in diversi contesti clinici per confermare la loro idoneità all'uso clinico di routine (47,48).

Diagnosi differenziali. In alcuni pazienti con asma cronico non è possibile una chiara distinzione dalla BPCO utilizzando le tecniche radiologiche e i test fisiologici attuali, dal momento che queste due condizioni condividono diverse caratteristiche e manifestazioni cliniche. La maggior parte delle altre possibili diagnosi differenziali sono più facilmente distinguibili dalla BPCO (vedi Tabella).

Biomarcatori. Si registra un interesse sempre maggiore per l'uso dei biomarcatori nella BPCO. I biomarcatori sono definiti "caratteristiche oggettivamente misurabili e valutabili come indicatori di normali processi biologici, di processi patogenetici o di risposte farmacologiche agli interventi terapeutici". In generale, tali dati si sono rivelati di difficile interpretazione, in gran parte a causa delle deboli associazioni e della mancanza di riproducibilità tra gli studi con grandi coorti di pazienti (49), come ulteriormente confermato dal recente studio SUMMIT (50). Alcuni studi hanno suggerito l'uso della proteina C reattiva (PCR) e della procalcitonina (51) al fine di limitare l'impiego di antibiotici durante le riacutizzazioni, sebbene il colore dell'espettorato rimanga un indice molto sensibile e specifico di elevata carica batterica durante tali episodi.

Attualmente la valutazione degli eosinofili rappresenta la miglior guida all'uso dei corticosteroidi (49), soprattutto nella prevenzione di alcune riacutizzazioni. È necessaria una continua interpretazione, prudente e realistica, del ruolo dei biomarcatori nella gestione dei tratti clinici identificati.

Altre considerazioni. È chiaro che alcuni pazienti *senza evidenza di ostruzione bronchiale* possono presentare alterazioni strutturali patologiche polmonari agli esami radiologici del torace (enfisema, intrappolamento aereo, ispessimento delle pareti bronchiali), che sono coerenti con quelle che si riscontrano nei pazienti con BPCO. Tali pazienti possono riferire episodi di aggravamento dei sintomi respiratori o richiedere persino un trattamento

cronico con farmaci respiratori. Non è chiaro, al momento, se questi pazienti abbiano una bronchite acuta o cronica, una forma persistente di asma oppure una manifestazione precoce di qualcosa che diventerà BPCO, come viene definita attualmente, e quindi saranno necessarie ulteriori indagini.

VALUTAZIONE

Gli obiettivi della valutazione della BPCO consistono nel determinare il livello di limitazione del flusso aereo, il suo impatto sullo stato di salute del paziente e il rischio di eventi futuri (come riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri o morte), al fine di guidare la terapia. Per raggiungere questi obiettivi, la valutazione della BPCO deve considerare i seguenti aspetti della malattia separatamente:

- La presenza e la gravità delle alterazioni spirometriche
- La natura attuale e l'entità dei sintomi del paziente
- La storia di riacutizzazioni moderate o gravi
- La presenza di comorbidità

Classificazione della gravità dell'ostruzione delle vie aeree

La classificazione di gravità della ostruzione del flusso aereo nella BPCO (**vedi Tabella**) utilizza specifici cut-point spirometrici per scopi di semplicità. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione di una dose adeguata di almeno un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione per minimizzare la variabilità. Va notato che vi è solo una debole correlazione tra VEMS, sintomi e impatto sullo stato di salute di un paziente (52,53). Per questo motivo, è necessaria anche un'accurata valutazione sintomatica.

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

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:

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

Valutazione dei sintomi

In passato, la BPCO era ritenuta una malattia ampiamente caratterizzata da dispnea.

Una semplice valutazione della dispnea, come quella del questionario modificato del British Medical Research Council (mMRC) (49) (**vedi Tabella**), era ritenuta adeguata, per la valutazione dei sintomi, dal momento che il mMRC si correla bene con altre misure dello stato di salute (50) e predice la mortalità futura (56,57).

Tuttavia, è ormai riconosciuto che l'impatto della BPCO sui pazienti va oltre la semplice dispnea (53).

Per questo motivo, per una valutazione globale dei sintomi si consiglia di utilizzare misure quali il COPD Assessment Test (CAT™) (54) (**vedi Figura**) e il questionario di controllo della BPCO (CCQ®).

► QUESTIONARIO MODIFICATO MRC PER LA DISPNEA^a

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

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

^aFletcher CM. *BMJ* 1960; 2:1662.

Valutazione combinata della BPCO

Una corretta comprensione dell'impatto della BPCO sul singolo paziente combina la valutazione sintomatica con la classificazione spirometrica e/o il rischio di riacutizzazioni. Lo strumento di valutazione "ABCD" dell'ag-

► VALUTAZIONE CAT

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

Esempio: Sono molto contento	0	X	2	3	4	5	Sono molto triste	PUNTEGGIO
Non ho mai tosse	0	1	2	3	4	5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0	1	2	3	4	5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0	1	2	3	4	5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0	1	2	3	4	5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0	1	2	3	4	5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0	1	2	3	4	5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0	1	2	3	4	5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0	1	2	3	4	5	Non ho alcuna energia	

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

PUNTEGGIO TOTALE: ○

giornamento GOLD 2011 ha rappresentato un importante avanzamento rispetto al semplice sistema di classificazione spirometrico delle precedenti versioni del documento GOLD in quanto ha incluso indicatori clinici riportati dal paziente e sottolineato l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni nella gestione della BPCO.

Tuttavia, rimanevano alcune importanti limitazioni. Per prima cosa, lo strumento di valutazione "ABCD" non era migliore dei gradi spirometrici nel predire la mortalità o altri importanti indicatori clinici di salute nella BPCO (60-62). Inoltre, gli indicatori clinici del gruppo "D" venivano modificati da due parametri, la funzione respiratoria e/o la storia di riacutizzazioni, e questo ha generato confusione (53). Per affrontare questi e altri problemi (mantenendo allo stesso tempo coerenza e semplicità per il clinico pratico), è stato proposto un miglioramento dello strumento di valutazione "ABCD" che separa i gradi spirometrici dai gruppi "ABCD". Per alcune delle raccomandazioni terapeutiche i gruppi "ABCD" derivano esclusivamente dai sintomi del paziente e dalla sua storia di riacutizzazioni. La spirometria, insieme con i sintomi del paziente e la storia di riacutizzazioni moderate e gravi, continua a rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, nella prognosi e nella scelta di altri importanti trattamenti. Il nuovo approccio di valutazione è illustrato nella **Figura**.

Nello schema di valutazione revisionato, i pazienti devono essere sottoposti a spirometria per determinare la gravità della limitazione del flusso aereo (cioè lo stadio spirometrico). Devono quindi essere sottoposti a valutazione della dispnea con l'mMRC o dei sintomi con il CAT™.

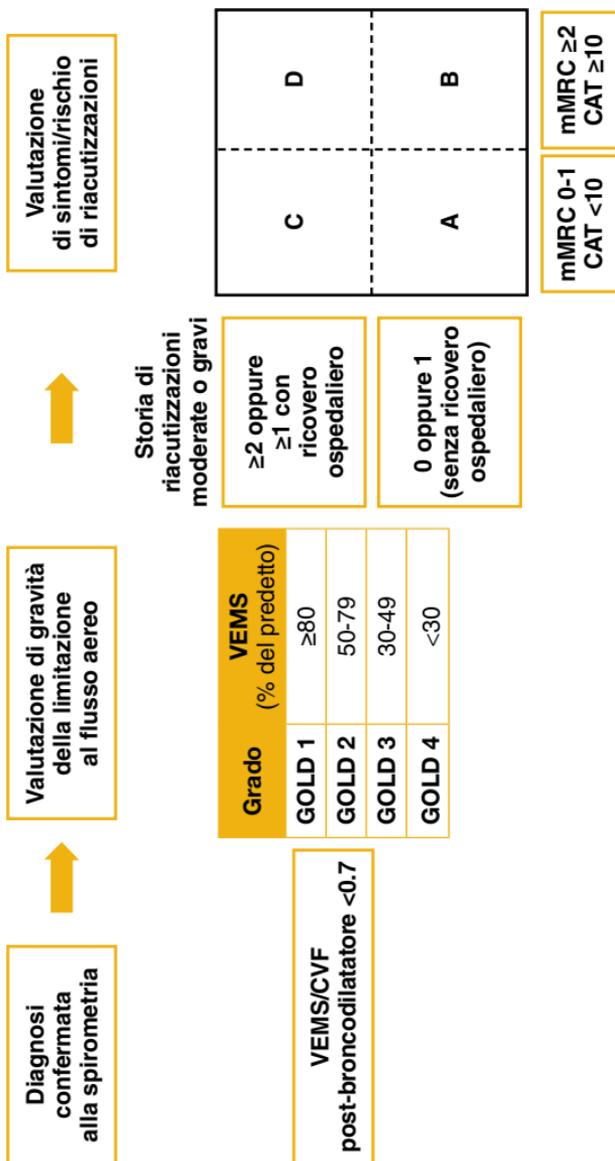
Infine, deve essere registrata la loro storia di riacutizzazioni moderate e gravi (compresi precedenti ricoveri).

Il numero ottenuto fornisce informazioni in merito alla gravità della limitazione del flusso aereo (grado spirometrico da 1 a 4), mentre la lettera (gruppi A-D) ottenuta fornisce informazioni sull'entità dei sintomi e sul rischio di riacutizzazioni che possono essere utilizzate come guida per la terapia.

Il VEMS è un parametro molto importante a livello di popolazione nel predire importanti esiti clinici come la mortalità e i ricoveri oppure per prendere in considerazione terapie non farmacologiche come la riduzione chirurgica dei volumi polmonari o il trapianto d'organo. Tuttavia, è importante notare che, a livello di singolo paziente, il VEMS perde di precisione e quindi non può essere usato da solo per decidere tutte le opzioni terapeutiche. Inoltre, in alcuni casi, per esempio durante un ricovero oppure nel corso di una visita urgente in ambulatorio o al pronto soccorso, la

capacità di classificare i pazienti in base ai sintomi e alla storia di riacutizzazioni, indipendentemente dal valore spirometrico, consente ai clinici di avviare un piano di trattamento basandosi esclusivamente sullo schema di valutazione modificato ABCD. Questo approccio di valutazione riconosce le limitazioni del VEMS nell'influenzare alcune decisioni terapeutiche sul trattamento personalizzato del paziente e sottolinea l'importanza dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni nel guidare la terapia della BPCO. Separare l'ostruzione delle vie aeree dai parametri clinici rende più chiaro ciò che deve essere valutato e classificato. Questo faciliterà l'adozione di raccomandazioni terapeutiche più precise, basate su parametri guidati dai sintomi del paziente in un dato momento.

▶ LO STRUMENTO DI VALUTAZIONE ABCD MODIFICATO



Sintomi

Esempio: Consideriamo due pazienti, entrambi con VEMS <30% del predetto, punteggio CAT™ di 18, uno senza riacutizzazioni nell'anno precedente e l'altro con 3 riacutizzazioni moderate nel corso dell'ultimo anno. Entrambi sarebbero etichettati come GOLD D nello schema di classificazione precedente. Tuttavia, secondo il nuovo schema proposto, il soggetto con 3 riacutizzazioni moderate nell'anno precedente sarebbe etichettato GOLD 4, Gruppo D.

EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

PUNTI CHIAVE

- *La cessazione del fumo è fondamentale. La terapia farmacologica e la terapia sostitutiva a base di nicotina possono aumentare in modo significativo i tassi di astinenza dal fumo a lungo termine. I divieti di fumo imposti dalla legge ed i consigli forniti dagli operatori sanitari migliorano i tassi di cessazione del fumo.*
- *L'efficacia e la sicurezza delle sigarette elettroniche, come aiuto per smettere di fumare, sono al momento non comprovate.*
- *La terapia farmacologica può ridurre i sintomi della BPCO, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. Dati recenti suggeriscono un impatto favorevole sulla mortalità.*
- *Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato dalla gravità dei sintomi, dal rischio di riacutizzazioni, dagli effetti collaterali, dalle comorbidità, dalla disponibilità e dal costo dei farmaci, dalla risposta del paziente, dalle preferenze e dalla capacità di utilizzare i vari dispositivi di somministrazione dei farmaci.*
- *La tecnica inalatoria deve essere valutata con regolarità.*
- *La vaccinazione antinfluenzale riduce l'incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie.*
- *La vaccinazione antipneumococcica riduce le infezioni del tratto respiratorio inferiore.*
- *Il CDC raccomanda la vaccinazione Tdap (dTap/dTPa) nei pazienti con BPCO per la protezione nei confronti di pertosse, tetano e difterite, per quanto riguarda i soggetti che non sono stati vaccinati durante l'adolescenza.*
- *La riabilitazione respiratoria migliora i sintomi, la qualità della vita e la partecipazione fisica ed emotiva alle attività quotidiane.*
- *Nei pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo, l'ossigenoterapia a lungo termine migliora la sopravvivenza.*

- *Nei pazienti con BPCO stabile e con moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o sotto sforzo, l'ossigenoterapia a lungo termine non deve essere prescritta di routine. Tuttavia, i fattori individuali del paziente devono essere presi in considerazione quando si valuta la necessità di una eventuale supplementazione di ossigeno.*
- *Nei pazienti con grave ipercapnia cronica e una storia di ospedalizzazione per insufficienza respiratoria acuta, la ventilazione non invasiva a lungo termine può ridurre la mortalità e prevenire le ri-ospedalizzazioni.*
- *In pazienti selezionati con enfisema di grado avanzato refrattario a una cura medica ottimale, possono essere utili i trattamenti chirurgici o di broncoscopia interventistica.*
- *Gli approcci palliativi sono efficaci nel controllare i sintomi nella BPCO avanzata.*

CESSAZIONE DEL FUMO

La cessazione del fumo ha la massima capacità di influenzare la storia naturale della BPCO. Se tempo e risorse efficaci fossero dedicati alla cessazione del fumo, si potrebbero ottenere tassi di successo a lungo termine fino al 25% (63). In aggiunta agli approcci individuali per la cessazione del fumo, i divieti di fumo imposti dalla legge sono efficaci nell'incrementare il tasso di cessazione del fumo e nel ridurre i danni causati dall'esposizione secondaria al fumo (64). Un programma di intervento in cinque fasi (**vedi Tabella**) (65-67) fornisce un quadro strategico utile per la cessazione del fumo (65,67,68).

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

- **CHIEDERE:** *Identificare sistematicamente ogni fumatore a ogni visita. Realizzare un sistema su base ambulatoriale che assicuri che a OGNI paziente a OGNI visita sia indagata e documentata la condizione tabagica.*

-
- **CONSIGLIARE:** Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere.
Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.
 - **VALUTARE:** Determinare la volontà e le motivazioni di un paziente che desidera fare un tentativo di cessazione del fumo.
Chiedere a ogni fumatore se intende impegnarsi in un tentativo di cessazione da attuare in breve tempo (per esempio entro i successivi 30 giorni).
 - **ASSISTERE:** Aiutare il paziente a smettere.
Aiutare il paziente con un programma 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.
 - **ORGANIZZARE:** Programmare un contatto di follow-up.
Programmare un contatto di follow-up sia personalmente che per telefono.
-

VACCINAZIONI

► VACCINAZIONI NELLA BPCO STABILE

- La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di malattie gravi e di morte nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
 - Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO di età inferiore a 65 anni con VEMS <40% del predetto e in quelli con comorbidità (**Evidenza B**).
 - Nella popolazione generale adulta con almeno 65 anni, il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre la batteriemia e la malattia pneumococcica invasiva grave (**Evidenza B**).
 - Il CDC raccomanda la vaccinazione Tdap (dTdap/dTPa) negli adulti con BPCO che non sono stati vaccinati durante l'adolescenza, per la protezione nei confronti della pertosse ("tosse convulsa").
-

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

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
---------------------------	-------------------	--------------------------	-------	-----------	-----------------------

β₂-AGONISTI

A BREVE DURATA D'AZIONE (SABA)

Fenoterolo	MDI	✓	compressa, sciroppo		4-6
Levalbuterolo	MDI	✓			6-8
Salbutamolo (albuterolo)	MDI & DPI	✓	compressa, capsula a rilascio prolungato, sciroppo	✓	4-6, 12 (rilascio prolungato)
Terbutalina	DPI		compressa	✓	4-6

A LUNGA DURATA D'AZIONE (LABA)

Arformoterolo		✓			12
Formoterolo	DPI	✓			12
Indacaterolo	DPI				24
Olodaterolo	SMI				24
Salmeterolo	MDI & DPI				12

ANTICOLINERGICI

A BREVE DURATA D'AZIONE (SAMA)

Ipratropio bromuro	MDI	✓			6-8
Oxitropio bromuro	MDI				7-9

A LUNGA DURATA D'AZIONE (LAMA)

Acclidinio bromuro	DPI, MDI				12
Glicopirronio bromuro	DPI		soluzione	✓	12-24
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24
Umeclidinio	DPI				24
Glicopirrolato		✓			12
Revefenacina		✓			24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE					
Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inhalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (SABA/SAMA)					
Fenoterolo/ Ipratropio	SMI	✓			6-8
Salbutamolo/ Ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (LABA/LAMA)					
Formoterolo/ Acclidinio	DPI				12
Formoterolo/ Glicopirronio	MDI				12
Indacaterolo/ Glicopirronio	DPI				12-24
Vilanterolo/ Umeclidinio	DPI				24
Olodaterolo/ Tiotropio	SMI				24
METILXANTINE					
Aminofillina			soluzione	✓	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			compressa	✓	Variabile, fino a 24 ore
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E CORTICOSTEROIDI IN UN UNICO INALATORE (LABA/ICS)					
Formoterolo/ Beclometasone	MDI, DPI				12
Formoterolo/ Budesonide	MDI, DPI				12
Formoterolo/ Mometasone	MDI				12
Salmeterolo/ Fluticasone propionato	MDI, DPI				12
Vilanterolo/ Fluticasone furoato	DPI				24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE					
Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
TRIPLICE COMBINAZIONE IN UN UNICO INALATORE (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasone/ Umeclidinio/ Vilanterolo	DPI				24
Beclometasone/ Formoterolo/ Glicopirronio	MDI				12
Budesonide/ Formoterolo/ Glicopirrolato	MDI				12
INIBITORI FOSFODIESTERASI-4					
Roflumilast			compressa		24
MUCOLITICI					
Erdosteina			compressa		12
Carbocisteina [†]			compressa		
N-acetilcisteina [†]			compressa		

**Non tutte le formulazioni sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi potrebbero essere presenti altre formulazioni e dosaggi. †I regimi posologici sono oggetto di discussione. MDI= inalatore pre-dosato; DPI=inalatore a polvere secca; SMI= inalatore "soft mist". Da notare che i termini "glicopirrolato" e "glicopirronio" indicano lo stesso composto.*

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE

Generalità sui farmaci

La terapia farmacologica per la BPCO viene utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute. Ad oggi, non vi è alcuna evidenza conclusiva dagli studi clinici che i farmaci disponibili per la BPCO possano modificare il declino a lungo termine della funzione polmonare (69-73). L'evidenza *post-hoc* di un tale effetto con i broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o i corticosteroidi inalatori (74,75) richiede ulteriore conferma in studi clinici disegnati in modo specifico.

Le classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento della BPCO sono mostrate in **Tabella**. La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla

disponibilità e dal costo del farmaco e dal bilanciamento tra risposta clinica favorevole ed eventi avversi. Ogni regime terapeutico deve essere personalizzato, dal momento che la relazione tra la gravità dei sintomi, della limitazione al flusso aereo e delle riacutizzazioni può variare da un paziente all'altro. L'OMS ha definito un set minimo di interventi per il trattamento della BPCO stabile nell'ambito dell'assistenza primaria (28).

Broncodilatatori

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il VEMS e/o modificano altri parametri spirometrici.

- ▶ Nella BPCO, i farmaci broncodilatatori vengono spesso somministrati regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi.
- ▶ La tossicità è anche dose-dipendente.
- ▶ L'uso regolare di broncodilatatori a breve durata d'azione non è generalmente raccomandato.

β_2 -agonisti

- ▶ L'azione principale dei β_2 -agonisti è quella di rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, stimolando i recettori β_2 -adrenergici, che aumentano l'AMP ciclico e producono un antagonismo funzionale alla broncocostrizione.
- ▶ Vi sono β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA: short-acting β_2 -agonists) e a lunga durata d'azione (LABA: long-acting β_2 -agonists). Gli effetti dei SABA si esauriscono solitamente in 4-6 ore (76,77). L'uso regolare e al bisogno dei SABA migliora il VEMS ed i sintomi (78).
- ▶ Per dose singola, come uso al bisogno nella BPCO, non sembra esserci alcun vantaggio nell'uso del levalbuterolo rispetto ai broncodilatatori convenzionali (79). I LABA presentano una durata d'azione di 12 o più ore, e non precludono l'ulteriore vantaggio dalla terapia con i SABA al bisogno (80).
- ▶ Il formoterolo e il salmeterolo sono LABA somministrati due volte al giorno in grado di migliorare in modo significativo il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione ed il numero di ricoveri (81), ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul tasso di declino della funzione polmonare.
- ▶ L'indacaterolo è un LABA da usare una volta al giorno, che migliora la dispnea (82,83), lo stato di salute (83) e il tasso di riacutizzazioni (83). Alcuni pazienti possono presentare tosse dopo l'inalazione di indacaterolo.

- ▶ Olodaterolo e vilanterolo sono altri LABA impiegati in monosomministrazione giornaliera in grado di migliorare la funzione polmonare ed i sintomi (84,85).

Effetti avversi. La stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo e può indurre alterazioni del ritmo cardiaco in soggetti suscettibili. Il tremore eccessivo è fastidioso in alcuni pazienti anziani trattati con dosi più elevate di β_2 -agonisti, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. Sebbene possa insorgere ipopotassiemia, soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici (86), e il consumo di ossigeno possa aumentare in condizioni di riposo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (87), questi effetti metabolici si riducono nel tempo (mostrando quindi tachifilassi). Lievi riduzioni della pressione parziale di ossigeno (PaO_2) possono comparire dopo somministrazione sia di SABA che di LABA (88), ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio. Nonostante precedenti timori legati all'uso dei β_2 -agonisti nel trattamento dell'asma, non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso dei β_2 -agonisti e il declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO (81,89,90).

Farmaci antimuscarinici

- ▶ I farmaci antimuscarinici bloccano gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree (91).
- ▶ Gli antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), vale a dire ipratropio e oxitropio, bloccano anche i recettori neuronali inibitori M2, che possono causare broncocostrizione indotta dal nervo vago (92).
- ▶ Gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio bromuro (anche noto come glicopirrolato) e umeclidinio, presentano un legame prolungato con i recettori M3, con una più rapida dissociazione dai recettori muscarinici M2, che determina una più lunga durata dell'effetto broncodilatatore (91).
- ▶ Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati ha concluso che l'ipratropio, un antimuscarinico a breve durata d'azione, apporta da solo minimi benefici rispetto ad un β_2 -agonista a breve durata d'azione in termini di funzionalità polmonare, stato di salute e necessità di corticosteroidi orali (93).
- ▶ I trattamenti a base di LAMA (tiotropio) migliorano i sintomi e lo stato di salute (91,94). Aumentano, inoltre, l'efficacia della riabilitazione respiratoria (95,96), e riducono le riacutizzazioni ed i rispettivi ricoveri ospedalieri (94).

- ▶ Gli studi clinici hanno mostrato un maggiore effetto sui tassi di ri-acutizzazione con il trattamento con LAMA (tiotropio) rispetto alla terapia con LABA (97,98).

Effetti avversi. I farmaci antimuscarinici per via inalatoria sono scarsamente assorbiti, il che limita gli effetti sistemici problematici osservati con l'atropina (91,99). L'impiego diffuso di questa classe di farmaci in una vasta gamma di dosaggi e condizioni cliniche si è dimostrato molto sicuro. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci (92,100). Nonostante siano stati occasionalmente riportati disturbi prostatici, non esistono dati che dimostrino un reale rapporto causale (101). 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 inatteso, lieve incremento di eventi cardiovascolari (102,103). In un ampio studio a lungo termine in pazienti con BPCO il tiotropio in aggiunta ad altre terapie standard non ha mostrato effetti sul rischio cardiovascolare (73). Sebbene vi fossero alcuni dubbi iniziali sulla sicurezza del tiotropio rilasciato con il dispositivo Respimat® (104), i risultati di un ampio studio clinico non hanno evidenziato alcuna differenza sulla mortalità o sui tassi di riacutizzazione quando è stato effettuato un confronto tra il tiotropio erogato attraverso un inalatore di polvere secca rilasciato e il dispositivo Respimat® (105).

Metilxantine

- ▶ Gli effetti precisi dei derivati xantini sono ancora controversi.
- ▶ La teofillina, la metilxantina più comunemente usata, è metabolizzata dal citocromo P450 con funzione di ossidasi mista. La clearance del farmaco diminuisce con l'età.
- ▶ Esiste l'evidenza di un effetto broncodilatatore modesto rispetto al placebo nella BPCO stabile (106).
- ▶ L'aggiunta di teofillina al salmeterolo produce un miglioramento maggiore del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo (107,108).
- ▶ Esistono evidenze limitate e contraddittorie per quanto riguarda l'effetto della teofillina a basse dosi sul tasso di riacutizzazioni (109,110).

Effetti avversi. La tossicità è dose-dipendente; questo rappresenta un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando vengono somministrate dosi quasi tossiche (106,111).

Terapia combinata con broncodilatatori

La combinazione di broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione può aumentare il grado di broncodilatazione con un minor rischio di effetti collaterali rispetto all'incremento del dosaggio di un singolo broncodilatatore (112,113).

Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori nel migliorare VEMS e sintomi rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente (114). Il trattamento con formoterolo e tiotropio in *inalatori separati* ha un impatto maggiore sul VEMS rispetto all'uso dei due singoli principi da soli (115).

Vi sono numerose combinazioni disponibili di un LABA e un LAMA in un *unico inalatore*. Queste combinazioni migliorano la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (112); questo miglioramento è significativamente maggiore rispetto agli effetti della monoterapia con broncodilatatore a lunga durata d'azione, sebbene l'entità del miglioramento sia minore rispetto all'effetto additivo completo predetto dalle risposte dei singoli componenti (116).

In studi in cui gli *outcome* clinici riportati dal paziente (PRO, Patient Reported-Outcomes) erano l'endpoint primario, oppure in analisi di gruppo, i broncodilatatori in combinazione hanno avuto un maggiore impatto su tali indicatori clinici rispetto alle monoterapie (117-120).

In uno studio clinico, la combinazione terapeutica LABA/LAMA ha mostrato un maggior miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo o ai singoli componenti dei broncodilatatori nei pazienti con sintomatologia iniziale più grave (121). Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento con LABA/LAMA è in grado di migliorare la funzionalità polmonare e la sintomatologia rispetto alla monoterapia con broncodilatatore *long-acting* in pazienti sintomatici con basso rischio di riacutizzazioni e non trattati con corticosteroidi inalatori (122). Questi studi clinici riportano i dati come media del gruppo di soggetti arruolati, ma le risposte dei sintomi alle combinazioni LABA/LAMA sono meglio valutate nel singolo paziente. Un regime di trattamento con una combinazione LABA/LAMA a dosaggio inferiore, due volte al giorno, ha mostrato di migliorare i sintomi e lo stato di salute nei pazienti con BPCO (123) (**vedi Tabella**). Questi risultati sono stati osservati in persone appartenenti a diversi gruppi etnici (asiatici ed europei) (124).

La maggior parte degli studi con le combinazioni LABA/LAMA è stata condotta in pazienti con un basso tasso di riacutizzazioni.

Un solo studio in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha indicato che una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per prevenire le riacutizzazioni (125).

Un altro ampio studio ha osservato che la combinazione di un LABA con un LAMA non ha ridotto nella misura attesa il tasso di riacutizzazioni rispetto ad un LAMA da solo (126).

Un ulteriore studio in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha confermato che la combinazione LABA/LAMA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione LABA/ICS (127).

Tuttavia, un altro studio in una popolazione con un elevato rischio di riacutizzazioni (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ricovero ospedaliero nell'anno precedente) ha riportato che il trattamento con LABA/ICS riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione LABA/LAMA in presenza di concentrazioni più elevate di eosinofili nel sangue (**vedi Capitolo 2 presente nel Report completo GOLD**) (128). Un ampio studio farmaco-epidemiologico osservazionale ha riscontrato un'efficacia simile di LABA/LAMA e LABA/ICS, ma un rischio significativamente più elevato di polmonite nei pazienti trattati con LABA/ICS (129).

► I BRONCODILATATORI NELLA BPCO STABILE

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

Agenti antiinfiammatori

Le riacutizzazioni (tasso di riacutizzazioni, pazienti con almeno una riacutizzazione, intervallo di tempo alla prima riacutizzazione) rappresentano al

momento l'*endpoint* primario più rilevante dal punto di vista clinico utilizzato per verificare l'efficacia dei farmaci con effetti antiinfiammatori (**vedi Tabella**).

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

Considerazioni generali preliminari. L'evidenza *in vitro* suggerisce che l'infiammazione associata alla BPCO presenta una risposta limitata ai corticosteroidi. Inoltre, alcuni farmaci, compresi i β_2 -agonisti, la teofillina o i macrolidi, possono parzialmente facilitare la risposta ai corticosteroidi nella BPCO (130,131). La rilevanza clinica di questo effetto non è stata ancora completamente definita.

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

I pazienti con BPCO, sia attualmente fumatori che ex-fumatori, traggono beneficio dall'utilizzo di ICS in termini di funzionalità polmonare e di tassi di riacutizzazione, sebbene l'entità dell'effetto risulti minore nei soggetti forti fumatori e negli attualmente fumatori rispetto ai soggetti che fumano poco o agli ex-fumatori (28,132).

Efficacia degli ICS (da soli). La maggior parte degli studi ha dimostrato che il trattamento regolare con soli ICS non modifica il declino a lungo termine del VEMS né la mortalità nei pazienti con BPCO (133). Gli studi e le meta-analisi che hanno valutato l'effetto del trattamento regolare con ICS da soli sulla mortalità in pazienti con BPCO non hanno fornito evidenze conclusive di beneficio (133). Nello studio TORCH è stata osservata la tendenza ad una maggiore mortalità nei pazienti trattati con fluticasone propionato da solo rispetto a coloro che hanno ricevuto il placebo oppure la combinazione salmeterolo/fluticasone propionato (134). Comunque, non è stato osservato un incremento della mortalità nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato nello studio SUMMIT (Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk) (135). Tuttavia, nella BPCO moderata, il fluticasone furoato da solo o in combinazione con il vilanterolo è risultato associato ad una riduzione del tasso di declino del VEMS, pari a 9 mL/anno in media, rispetto al placebo o al vilanterolo da solo (136). Numerosi studi hanno valutato l'ipotesi di una possibile relazione tra trattamento con ICS e rischio di tumore polmonare, con risultati contrastanti (137).

ICS in combinazione con la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione. In pazienti con BPCO da moderata a molto grave e con riacutizzazioni, la combinazione di un ICS con un LABA è più efficace di ciascun componente da solo nel migliorare la funzione polmonare, lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni (138,139). Studi clinici potenziati sulla mortalità per tutte le cause quale outcome primario non sono riusciti a dimostrare un effetto statisticamente significativo della terapia di combinazione sulla sopravvivenza (134,135).

La maggior parte degli studi che hanno osservato un effetto favorevole della combinazione a dose fissa LABA/ICS rispetto al LABA da solo sul tasso di riacutizzazioni, hanno reclutato pazienti con una storia di almeno una riacutizzazione nell'anno precedente (138).

Uno studio clinico randomizzato (RCT) pragmatico, condotto nell'ambito della Medicina di base nel Regno Unito, ha confrontato una combinazione LABA/ICS con la terapia standard.

I risultati hanno mostrato una riduzione dell'8.4% nelle riacutizzazioni da moderate a gravi (outcome primario) ed un miglioramento significativo del punteggio CAT™, senza alcuna differenza nella frequenza delle visite dal medico e nel tasso di polmoniti.

Ciò nonostante, è difficile basare le raccomandazioni su questi risultati, a causa della eterogeneità dei trattamenti riportati nel gruppo con la terapia standard, della più alta frequenza di variazioni terapeutiche nel gruppo che ha ricevuto la combinazione LABA/ICS di interesse, e delle caratteristiche della pratica clinica peculiari della regione del Regno Unito dove è stato condotto lo studio (140).

Conta degli eosinofili nel sangue. Una serie di studi ha mostrato che la conta degli eosinofili nel sangue predice l'entità dell'effetto degli ICS (in aggiunta alla terapia di mantenimento regolare con broncodilatatori) nella prevenzione delle future riacutizzazioni (128,141-145). Esiste una relazione continua tra la conta degli eosinofili nel sangue e gli effetti degli ICS; nei pazienti con una bassa conta di eosinofili ematici si osservano effetti modesti o nessun effetto, con un aumento incrementale degli effetti all'aumentare della conta degli eosinofili.

L'insieme dei dati indica che i regimi contenenti ICS hanno scarsi effetti o nessun effetto in presenza di una conta degli eosinofili nel sangue <100 cellule/ μ L (141); questa soglia può essere pertanto utilizzata per identificare i pazienti con una bassa probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS. Queste soglie di <100 cellule/ μ L e >300 cellule/ μ L devono essere considerate come delle stime, e non come dei valori precisi di *cut-off*, che possono predire differenti probabilità di beneficio del trattamento.

In conclusione, la conta degli eosinofili nel sangue può aiutare i medici a stimare le probabilità di una risposta preventiva positiva all'aggiunta degli ICS al trattamento regolare con broncodilatatori, e può quindi essere utilizzata come un biomarcatore in combinazione con la valutazione clinica quando si prendono decisioni in merito all'uso degli ICS.

Le fonti delle evidenze includono:

- 1) Analisi *post-hoc* che hanno confrontato LABA/ICS con LABA (141,142,144).
- 2) Analisi prespecificate che hanno confrontato la triplice terapia inalatoria con LABA/LAMA o con LAMA (128,143,145).
- 3) Altre analisi che hanno confrontato LABA/ICS con LABA/LAMA (146) oppure hanno studiato l'interruzione del trattamento con ICS (147-149).

► TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA NELLA BPCO STABILE

Corticosteroidi inalatori

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

Corticosteroidi orali

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

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

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

Antibiotici

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

Mucoregolatori e antiossidanti

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

Altri farmaci antiinfiammatori

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

L'effetto del trattamento con regimi contenenti (LABA/LAMA/ICS e LABA/ICS verso LABA/LAMA) è maggiore nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nell'ultimo anno) (127,128,143). Pertanto, l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue per predire gli effetti di ICS deve sempre essere combinato con la valutazione clinica del rischio di riacutizzazione (come indicato dalla storia pregressa di riacutizzazioni).

Altri fattori (stato di fumatore, etnia, area geografica) potrebbero influenzare la relazione tra l'effetto degli ICS e la conta degli eosinofili nel sangue, ma devono essere ulteriormente approfonditi. Il meccanismo di questo apparente aumento degli effetti degli ICS nei pazienti affetti da BPCO con aumentata conta di eosinofili ematici non è stato ancora chiarito.

La ripetibilità della conta degli eosinofili nel sangue in una grande popolazione afferente ai servizi di cure primarie appare ragionevole (150), sebbene si osservi una maggiore variabilità alle soglie più elevate (151). Una migliore riproducibilità si osserva alle soglie più basse (es. 100 cellule/ μ L) (152).

Gli studi di coorte hanno prodotto risultati diversi riguardo alla capacità degli eosinofili nel sangue di predire le future riacutizzazioni, con nessuna relazione (153) o una relazione positiva riportata (154,155). Differenze tra gli studi possono essere messe in relazione con precedenti diverse storie di riacutizzazioni e uso di ICS.

► FATTORI DA CONSIDERARE QUANDO SI INIZIA IL TRATTAMENTO CON ICS

Fattori da considerare quando si inizia il trattamento con ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata d'azione (si noti che lo scenario è differente quando si considera di interrompere la terapia con ICS).

FORTEMENTE RACCOMANDATO	CONSIDERARE L'USO	USO SCONSIGLIATO
<ul style="list-style-type: none"> Storia di 1 o più ospedalizzazioni per riacutizzazione di BPCO[#] 	<ul style="list-style-type: none"> 1 riacutizzazione di BPCO moderata all'anno[#] 	<ul style="list-style-type: none"> Episodi ripetuti di polmonite
<ul style="list-style-type: none"> ≥2 riacutizzazioni di BPCO moderate all'anno[#] 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici 100-300 cellule/μl 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici <100 cellule/μl
<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici >300 cellule/μl 		<ul style="list-style-type: none"> Storia di infezione da micobatteri
<ul style="list-style-type: none"> Storia di asma, o asma concomitante 		

[#]nonostante un'adeguata terapia di mantenimento con broncodilatatore a lunga durata d'azione (vedi Tabella 3.4 e Figura 4.3 presenti nel Report completo GOLD per le raccomandazioni); ^{*}si noti che i valori di eosinofili nel sangue devono essere considerati come un continuum; i valori di soglia riportati rappresentano delle approssimazioni; le conte degli eosinofili tendono a fluttuare. Riprodotto con il permesso di © ERS 2019: European Respiratory Journal 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018. Pubblicato il 13 dicembre 2018.

Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'impiego degli eosinofili nel sangue per predire il rischio di future riacutizzazioni su base individuale nei pazienti con BPCO. I fattori da considerare quando si inizia il trattamento con ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata d'azione sono riportati nella seguente **Figura** (156).

Effetti avversi. Esiste una solida evidenza da studi clinici randomizzati e controllati (RCT) che l'uso di ICS è associato a maggiore prevalenza di candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite (133). Questo rischio eccessivo è stato confermato in studi sugli ICS che hanno utilizzato fluticasone furoato, anche a bassi dosaggi (157).

I pazienti a più alto rischio di polmonite includono i fumatori, i soggetti di età ≥55 anni, gli individui con una storia di precedenti riacutizzazioni o polmoniti, quelli con indice di massa corporea (BMI) <25 kg/m², uno scarso grado MRC della dispnea e/o una grave limitazione del flusso aereo (158,159). Indipendentemente dall'uso di ICS, vi è l'evidenza che una conta degli eosinofili inferiore al 2% aumenta il rischio di sviluppare polmoniti (160).

In studi su pazienti con BPCO moderata, gli ICS da soli o in combinazione con un LABA non hanno aumentato il rischio di polmonite (135,159).

I dati degli RCT hanno fornito risultati variabili sul rischio di riduzione della densità ossea e di fratture con il trattamento con ICS, il che può essere dovuto a differenze nel disegno degli studi e/o a differenze tra i composti ICS (71,157,161-163).

Risultati di studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con ICS potrebbe essere anche associato ad aumentato rischio di diabete/scarso controllo del diabete (164), cataratta (165), e infezione da micobatteri (166) compresa quella tubercolare (167,168).

In assenza di dati da RCT su questi aspetti, non è possibile tracciare solide conclusioni (168). Un aumentato rischio di tubercolosi è stato riscontrato sia in studi osservazionali che in meta-analisi di RCT (124,125).

Sospensione della terapia con ICS. I risultati degli studi con rimozione degli ICS dalla terapia forniscono dati contrastanti per quanto concerne le conseguenze della sospensione di questi farmaci sulla funzione polmonare, sui sintomi e sulle riacutizzazioni (170-174).

Alcuni studi, ma non tutti, hanno mostrato un aumento delle riacutizzazioni e/o dei sintomi in seguito alla sospensione degli ICS. È stata trovata evidenza di una modesta riduzione del VEMS (circa 40 mL) con la loro sospensione (174), che potrebbe essere associata ad un aumento del livello degli eosinofili circolanti al basale (147).

Uno studio che ha esaminato la sospensione degli ICS nel contesto di una duplice terapia con broncodilatatori ha dimostrato che sia la riduzione del VEMS sia l'aumento della frequenza di riacutizzazioni, associati alla sospensione della terapia con ICS, erano maggiori nei pazienti con una conta di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μL al basale (149).

Le differenze tra gli studi possono essere legate a differenze nella metodologia, tra cui l'impiego di fondo di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione che possono minimizzare qualsiasi effetto della deprivazione di ICS.

Tripla terapia (LABA/LAMA/ICS)

L'intensificazione del trattamento inalatorio con un LABA più un LAMA più un ICS (triplice terapia) può avvenire con varie modalità (175) e si è dimostrata in grado di migliorare la funzionalità respiratoria e gli indicatori clinici riportati dai pazienti e di ridurre le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia con LAMA e rispetto alle associazioni LABA/LAMA e LAMA/ICS (128,143,145,176-183).

Un'analisi cumulativa *post-hoc* di tre studi clinici sulla triplice terapia nei pazienti affetti da BPCO con grave limitazione al flusso aereo e storia clinica di riacutizzazioni ha mostrato un trend non significativo di riduzione della mortalità (valutata come *outcome* di sicurezza) con la triplice terapia inalatoria rispetto ai regimi terapeutici non comprendenti ICS (184).

Due ampi studi clinici, randomizzati, controllati, della durata di un anno, che vengono di seguito esaminati (denominati IMPACT ed ETHOS), hanno fornito nuove evidenze in merito alla riduzione della mortalità con le triplici combinazioni in dose fissa rispetto alla duplice terapia con broncodilatatori (185,186).

Entrambi gli studi hanno confrontato la triplice terapia (LABA/LAMA/ICS) in dose fissa (a due differenti dosaggi nell'ETHOS) con due opzioni di duplice terapia (LABA/LAMA e LABA/ICS). Nelle popolazioni in studio sono stati inclusi pazienti sintomatici con una storia clinica di riacutizzazioni frequenti e/o gravi. La maggior parte dei pazienti stava assumendo in aperto una triplice terapia oppure una terapia con LABA/ICS prima della fase di randomizzazione dello studio. Anche se la mortalità non costituiva un *endpoint* primario in nessuno dei due studi, essa rappresentava in entrambi un *outcome* pre-specificato; lo status vitale dei pazienti è stato rigorosamente valutato e la perdita dei dati è stata ridotta al minimo. Entrambi gli studi hanno effettuato analisi "*intention to treat*". Nello studio IMPACT (n=10.355), la mortalità nel gruppo in triplice terapia è stata significativamente più bassa rispetto al gruppo in duplice terapia con broncodilatatori, ma non rispetto al gruppo LABA/ICS (185).

Nello studio ETHOS (n=8.509), l'utilizzo della triplice terapia contenente ICS ad alto dosaggio (ma non quella contenente ICS a basso dosaggio) si è associato ad una riduzione della mortalità rispetto alla terapia con LABA/LAMA (186). Non vi sono state differenze tra i gruppi di trattamento con LABA/ICS.

Nel loro insieme, questi risultati suggeriscono un effetto favorevole della triplice terapia inalatoria in dose fissa rispetto alla terapia di combinazione con LABA/LAMA in dose fissa per quanto riguarda la mortalità in pazienti con BPCO sintomatici con una storia clinica di riacutizzazioni frequenti e/o gravi, che stavano assumendo in precedenza un trattamento di mantenimento con triplice terapia, con LABA/ICS o con broncodilatatori *long-acting* (questi ultimi in monoterapia oppure in associazione). Ulteriori analisi o studi potranno essere di ausilio nel determinare se è possibile evidenziare maggiori benefici in termini di sopravvivenza in altri specifici sottogruppi di pazienti.

Corticosteroidi orali

I corticosteroidi orali hanno numerosi effetti collaterali, compresa la miopatia da steroidi (187), che può contribuire alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità polmonare e alla insufficienza respiratoria in soggetti con BPCO molto grave. L'uso di corticosteroidi sistemici nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti ricoverati, o durante le visite d'urgenza, ha dimostrato di ridurre il tasso di insuccesso terapeutico e il tasso di recidive, e di migliorare la funzione respiratoria e la dispnea (188).

D'altra parte, vi sono pochi studi prospettici sugli effetti a lungo termine dei corticosteroidi orali nella BPCO stabile (189,190). Pertanto, anche se i corticosteroidi orali svolgono un ruolo nella gestione acuta delle riacutizzazioni, essi non hanno un ruolo nel trattamento cronico quotidiano della BPCO a causa della mancanza di benefici a fronte di un alto tasso di complicanze sistemiche.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

Efficacia. L'azione principale degli inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4) è quella di ridurre l'infiammazione inibendo la degradazione dell'AMP ciclico intracellulare (191). Roflumilast è un farmaco somministrato per via orale una volta al giorno, senza attività diretta di broncodilatazione, che riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni (192).

Effetti sulla funzionalità polmonare si osservano anche quando roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (193) e in pazienti che non sono controllati dalla combinazione LABA/ICS a dosaggio fisso (194). È stato riportato che gli effetti benefici di roflumilast sono maggiori nei pazienti con precedente storia di ospedalizzazione per una riacutizzazione (195,196). Non sono disponibili studi che confrontino direttamente roflumilast con un corticosteroide inalatorio.

Effetti avversi. Gli inibitori di PDE4 hanno un'incidenza maggiore di effetti avversi rispetto ai farmaci inalatori per la BPCO (197). I più frequenti sono diarrea, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, dolore addominale, disturbi del sonno e cefalea. Inoltre, roflumilast dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da depressione.

Antibiotici

- ▶ In precedenti studi di prevenzione, l'uso *continuo* di antibiotici non aveva mostrato alcun effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni nella BPCO (198,199), ed uno studio che ha esaminato l'efficacia della chemiopprofilassi somministrata nei mesi invernali per un periodo di 5 anni ha concluso che non esiste alcun beneficio (200).
- ▶ Studi più recenti hanno dimostrato che l'uso regolare di alcuni antibiotici può ridurre il tasso riacutizzazioni (201,202).
- ▶ L'azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) oppure l'eritromicina (500 mg due volte al giorno), somministrate per un anno in pazienti inclini alle riacutizzazioni, hanno ridotto il rischio di riacutizzazione rispetto alla terapia standard (203-205).

Effetti avversi. L'uso di azitromicina è stato associato ad aumento dell'incidenza di resistenza batterica, prolungamento dell'intervallo QTc e alterazioni all'esame audiometrico (205).

Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina, erdoesteina)

- ▶ In pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia regolare con mucolitici quali, carbocisteina e N-acetilcisteina può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in misura modesta lo stato di salute (206-208).
- ▶ Al contrario, è stato dimostrato che l'erdoesteina può avere un effetto significativo sulle riacutizzazioni (lievi) indipendentemente dal concomitante trattamento con ICS. A causa dell'eterogeneità delle popolazioni studiate, dei regimi posologici e dei trattamenti concomitanti, i dati attualmente disponibili non consentono l'identificazione precisa della potenziale popolazione "bersaglio" degli agenti antiossidanti proposti nella BPCO (209).

Altri farmaci potenzialmente in grado di ridurre le riacutizzazioni

Due studi clinici randomizzati condotti prima del 2005, che hanno valutato l'uso di farmaci immunoregolatori in pazienti con BPCO, hanno riportato una riduzione della gravità e della frequenza delle riacutizzazioni (210,211). Sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti a lungo

termine di questa terapia in pazienti trattati con la terapia di mantenimento attualmente raccomandata per la BPCO.

Più recentemente, quattro grandi studi di fase 3 hanno indagato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-IL-5 mepolizumab (212) e dell'anticorpo anti-recettore α per l'IL5 benralizumab (213) in pazienti con BPCO grave, riacutizzazioni ricorrenti ed evidenza di infiammazione eosinofila nel sangue periferico nonostante la terapia inalatoria ad alta intensità. Gli studi hanno evidenziato una riduzione del 15-20% nel tasso di riacutizzazioni gravi, ma questo effetto non sempre è risultato statisticamente significativo ed è stato variabile tra gli studi e le dosi. Non è stato riportato alcun effetto sul VEMS o sui punteggi di qualità della vita e la relazione tra la risposta al trattamento e la conta degli eosinofili nel sangue periferico non è stata coerente. Un'analisi *post-hoc* dello studio su mepolizumab ha mostrato un beneficio maggiore ed evidenze più solide di un effetto del trattamento basato sulla conta degli eosinofili ematici per quanto riguarda le riacutizzazioni trattate con corticosteroidi orali, sollevando la possibilità che questo trattamento possa svolgere un ruolo in un sottogruppo altamente selezionato di pazienti con BPCO eosinofila e frequente bisogno di corticosteroidi orali. Sono necessari ulteriori studi per valutare tale possibilità.

Il nedocromile e gli antileucotrieni non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO e le evidenze disponibili non supportano il loro impiego (214,215).

Non esiste evidenza di beneficio, anzi qualche evidenza di danno, comprese le neoplasie maligne e le polmoniti, dopo trattamento con un anticorpo anti-TNF-alfa (infliximab) nella BPCO da moderata a grave (216). Un RCT sul β_1 -bloccante selettivo metoprololo in pazienti con BPCO moderata o grave, che non avevano una ben documentata indicazione all'utilizzo del beta-bloccante, ha dimostrato che tale trattamento non ha ritardato il tempo alla prima comparsa di riacutizzazione di BPCO rispetto al placebo, e le ospedalizzazioni per riacutizzazione sono state più frequenti nei pazienti trattati con metoprololo (217).

Non vi sono evidenze che i beta-bloccanti debbano essere utilizzati in pazienti con BPCO che non presentano indicazioni al loro utilizzo per cause cardiovascolari.

La simvastatina non è stata in grado di prevenire le riacutizzazioni in pazienti con BPCO che non avevano indicazioni cardiovascolari o metaboliche per il trattamento con statine (218). Un'associazione tra l'uso di statine e il miglioramento degli esiti (compresa la riduzione delle riacu-

tizzazioni e della mortalità) è stata riscontrata in studi osservazionali su pazienti con BPCO che assumevano tali farmaci per indicazioni legate a patologie cardiovascolari e metaboliche (219).

Non esiste evidenza che il supplemento di vitamina D abbia un impatto positivo sulle riacutizzazioni in pazienti non selezionati (220). In una meta-analisi, l'uso di supplementi di vitamina D ha ridotto i tassi di riacutizzazione in pazienti con bassi livelli di vitamina D al basale (221).

Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria

► VIA INALATORIA

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

Altri trattamenti farmacologici

► ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina

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

Sedativi della tosse

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

Vasodilatatori

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

RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE

Riabilitazione respiratoria

La riabilitazione respiratoria è definita come “un insieme di interventi che si basano sulla valutazione del paziente con impostazione di terapie personalizzate sul singolo paziente, che includono (ma non solo) allenamento fisico, educazione, interventi di autogestione per ottenere modifiche utili nel comportamento, ideati per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone affette da malattie respiratorie croniche e per promuovere l’aderenza a lungo termine a programmi per il benessere del paziente” (222).

I benefici della riabilitazione respiratoria nei pazienti con BPCO sono notevoli (**vedi Tabella**), e la riabilitazione ha dimostrato di essere la strategia terapeutica più efficace per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo (223).

► RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

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

Educazione e autogestione

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

Programmi di cura integrata

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

TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE

Trattamento sintomatico e cure palliative

Terapia palliativa è un termine ampio che comprende vari approcci per il controllo dei sintomi e per la gestione dei pazienti prossimi alla morte. L'obiettivo della terapia palliativa è quello di prevenire la sofferenza e dare sollievo, supportando al meglio la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, indipendentemente dallo stadio di gravità della malattia o dalla necessità di altre terapie (224).

Anche quando ricevono una terapia medica ottimale, molti pazienti con BPCO continuano a riferire dispnea angosciante, ridotta tolleranza allo sforzo, fatica, crisi di panico, ansia e depressione (**vedi Tabella**) (225).

► TERAPIA PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE NELLA BPCO

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

ALTRI TRATTAMENTI

Ossigenoterapia e supporto ventilatorio

Ossigenoterapia. La somministrazione di ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo (226).

L'ossigenoterapia a lungo termine non prolunga il tempo precedente alla morte o alla prima ospedalizzazione nè fornisce benefici prolungati per quanto riguarda qualsiasi tipo di *outcome* in pazienti con BPCO stabile e che presentano moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o in

seguito ad esercizio fisico (227). La dispnea può essere alleviata in pazienti con BPCO che siano o lievemente ipossiemici, o non ipossiemici, ma ai quali non può essere prescritta ossigenoterapia domiciliare, quando tale terapia viene data durante l'esercizio fisico; tuttavia, gli studi non hanno mostrato alcun miglioramento della dispnea nella vita di tutti i giorni e non hanno mostrato benefici sulla qualità di vita legata alla salute (**vedi Tabella**) (227,228).

I risultati degli studi sono contraddittori, anche se la maggior parte di essi non ha evidenziato variazioni (229).

Sebbene viaggiare in aereo risulti sicuro per la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica sottoposti a ossigenoterapia a lungo termine (230), i pazienti dovrebbero idealmente mantenere durante il volo una PaO_2 almeno pari a 6,7 kPa (50 mmHg).

Secondo alcuni studi, ciò può essere ottenuto, nei pazienti che presentano ipossiemia moderata o grave a livello del mare, mediante la supplementazione di ossigeno a 3 litri/minuto tramite cannula nasale o al 31% tramite maschera facciale di Venturi (231).

I pazienti con livelli di saturazione ossiemoglobinica $>95\%$ a riposo e $>84\%$ dopo test del cammino di 6 minuti possono viaggiare in aereo senza ulteriori valutazioni (232), sebbene sia importante sottolineare che un buon grado di ossigenazione a livello del mare non esclude la possibilità di comparsa di una grave ipossiemia durante il viaggio in aereo (230).

Deve essere presa in attenta considerazione la presenza di qualsiasi comorbidità potenzialmente in grado di compromettere il rilascio tissutale di ossigeno (ad es., compromissione della funzionalità cardiaca, anemia). Inoltre, passeggiare lungo il corridoio dell'aereo può aggravare notevolmente l'ipossiemia (233).

Supporto ventilatorio

In corso di riacutizzazione di BPCO. La ventilazione non invasiva (NIV) sotto forma di ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV) è lo standard di cura per ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale con una riacutizzazione della BPCO e insufficienza respiratoria acuta (234-237) (**vedi anche Capitolo 2 presente nel Report completo GOLD**).

Paziente stabile. Nei pazienti con BPCO con apnea ostruttiva del sonno ci sono evidenti vantaggi nell'uso di pressione positiva continua (CPAP) per migliorare sia la sopravvivenza che il rischio di ospedalizzazioni (238).

L'utilizzo cronico della NPPV a domicilio per il trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria acuta su cronica dopo una ospedalizzazione resta controverso e gli *outcome* potrebbero essere influenzati dalla ipercapnia persistente (239).

Un RCT multicentrico (13 siti), prospettico, condotto su pazienti con BPCO (n=116), che erano stati ricoverati per un episodio di riacutizzazione e che mostravano ipercapnia persistente ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg) dopo 2-4 settimane dalla dimissione ospedaliera, ha confrontato gli effetti del trattamento domiciliare con ventilazione non invasiva (NIV) più ossigenoterapia versus la sola ossigenoterapia domiciliare per quanto riguarda il tempo precedente ad una nuova ospedalizzazione o alla morte (239).

I pazienti con BMI > 35 kg/m², sindrome delle apnee ostruttive nel sonno o altre cause di insufficienza respiratoria sono stati esclusi. Su 2.021 pazienti screenati, solo 124 (6%) sono risultati eleggibili allo studio. I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta della NIV domiciliare all'ossigenoterapia prolunga significativamente il tempo precedente ad una nuova ospedalizzazione o alla morte, nell'arco di 12 mesi (239).

Una review sistematica con metanalisi di questi studi ha confermato che la NIV riduce la mortalità e il rischio di ospedalizzazione. Non è ancora chiaro quali siano i sottogruppi di pazienti (in relazione ad una storia di recente ospedalizzazione o alla PaCO_2) che rappresentano i migliori candidati a questo trattamento (237).

Due studi retrospettivi precedenti (240,241) e 2 di 3 RCT (239,242-245) hanno riportato una riduzione delle riospedalizzazioni e un miglioramento della sopravvivenza con l'uso della NPPV dopo l'ospedalizzazione.

Due studi hanno riportato una riduzione della mortalità e dei tassi di ospedalizzazione, mentre un altro non ha evidenziato alcun beneficio della NPPV in termini di sopravvivenza. Numerosi fattori possono giustificare queste discrepanze: differenze nella selezione dei pazienti, ridotta potenza statistica degli studi, contesti di impiego della NPPV che non sono in grado di consentire un adeguato grado di ventilazione, scarsa aderenza alla terapia con NPPV (246).

La NPPV, laddove indicata, deve essere implementata e monitorata sotto la guida di personale sanitario che abbia esperienza delle procedure e dei dispositivi da utilizzare (247,248).

In pazienti affetti sia da BPCO che da sindrome delle apnee ostruttive nel sonno esistono chiari benefici associati all'utilizzo della ventilazione continua delle vie aeree a pressione positiva (CPAP), sia in termini di sopravvivenza che di rischio di ricovero ospedaliero (238).

► OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO NELLA BPCO STABILE

Ossigenoterapia

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

Supporto ventilatorio

- La NPPV può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati dopo una recente ospedalizzazione, in particolare in quelli con marcata e persistente ipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg) (**Evidenza B**).

► TERAPIA INTERVENTISTICA

Interventi chirurgici

Gli interventi chirurgici comprendono la chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS), la bullectomia e il trapianto di polmone (**vedi Tabella**).

► TERAPIA CHIRURGICA NELLA BPCO STABILE

Chirurgia di riduzione del volume polmonare

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

Bullectomia

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

Trapianto

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

Interventi broncoscopici

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

Interventi broncoscopici per ridurre l'iperinflazione nell'enfisema grave

A causa della morbilità e della mortalità associate alla LVRS, sono stati valutati approcci broncoscopici meno invasivi per la riduzione dei volumi polmonari (249).

Questi includono varie procedure broncoscopiche (**vedi Tabella**) (249).

GESTIONE DELLA BPCO STABILE

PUNTI CHIAVE

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

I pazienti affetti da BPCO devono essere sottoposti a valutazione per quanto riguarda la gravità dell'ostruzione bronchiale, la sintomatologia, la storia di riacutizzazioni, l'esposizione ad eventuali fattori di rischio e la

presenza di comorbidità (**vedi Figura**) per poter stabilire il trattamento più adeguato. La valutazione è riassunta nel **Capitolo 2 presente nel Report completo GOLD**.

Noi proponiamo un approccio personalizzato per l'inizio della terapia, basato sul livello dei sintomi e sul rischio di riacutizzazioni.

Il trattamento può essere intensificato/ridotto (escalation/de-escalation) in base alla presenza di sintomi predominanti quali dispnea e limitazione dell'attività fisica, e alla continua insorgenza di riacutizzazioni durante la terapia di mantenimento.

Le basi per queste raccomandazioni, che propongono un approccio organizzato al trattamento, derivano in parte dalle evidenze generate dagli studi clinici randomizzati.

Tuttavia, queste raccomandazioni intendono supportare il processo decisionale dei clinici e, pertanto, racchiudono anche il parere di esperti basato sull'esperienza clinica.

È fondamentale che i pazienti con BPCO comprendano la natura della malattia, i fattori di rischio per la sua progressione e il ruolo che loro stessi e i sanitari devono avere per ottimizzare la gestione della malattia e, conseguentemente, i risultati in termini di salute.

Successivamente alla valutazione, la gestione iniziale dovrebbe affrontare la questione della riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio, compresa la cessazione del fumo. La vaccinazione deve essere offerta attivamente, e i pazienti dovrebbero ricevere consigli generali sullo stile di vita, in particolare sulla dieta, e dovrebbero sapere che l'esercizio fisico è sicuro ed è consigliato nei soggetti con BPCO. La terapia farmacologica iniziale deve essere basata sul gruppo GOLD del paziente (**vedi Figura**). Bisogna offrire ai pazienti una guida sull'autogestione della dispnea e sulle tecniche di conservazione dell'energia e di controllo dello stress, oltre a un piano d'azione scritto. Anche le comorbidità dovrebbero essere trattate (**vedi Figura**).

I pazienti dovrebbero essere esaminati dopo un intervallo di tempo adeguato e si dovrebbe valutare il loro livello attuale dei sintomi (utilizzando i punteggi CAT o mMRC) e la frequenza delle riacutizzazioni. Devono essere valutati l'effetto del trattamento e i possibili effetti avversi e anche le comorbidità devono essere riesaminate.

La tecnica inalatoria; l'aderenza alla terapia prescritta (sia farmacologica che non farmacologica); l'abitudine al fumo e la continua esposizione ai fattori di rischio devono essere controllate. L'attività fisica deve essere

incoraggiata e la riabilitazione polmonare dovrebbe essere presa in considerazione. La necessità di ossigenoterapia, di supporto ventilatorio, di riduzione dei volumi polmonari e di approcci palliativi dovrebbe essere riesaminata. Il piano d'azione deve essere aggiornato. La spirometria dovrebbe essere ripetuta almeno una volta all'anno.

La terapia sia farmacologica che non farmacologica deve essere aggiornata se necessario (vedi sotto) e si dovrebbero effettuare ulteriori valutazioni (**vedi Figura**).

Gli obiettivi del trattamento della BPCO stabile sono quelli di migliorare i sintomi, la tolleranza all'esercizio fisico e lo stato di salute, oltre a ridurre il rischio prevenendo la progressione della malattia, le riacutizzazioni e la mortalità.

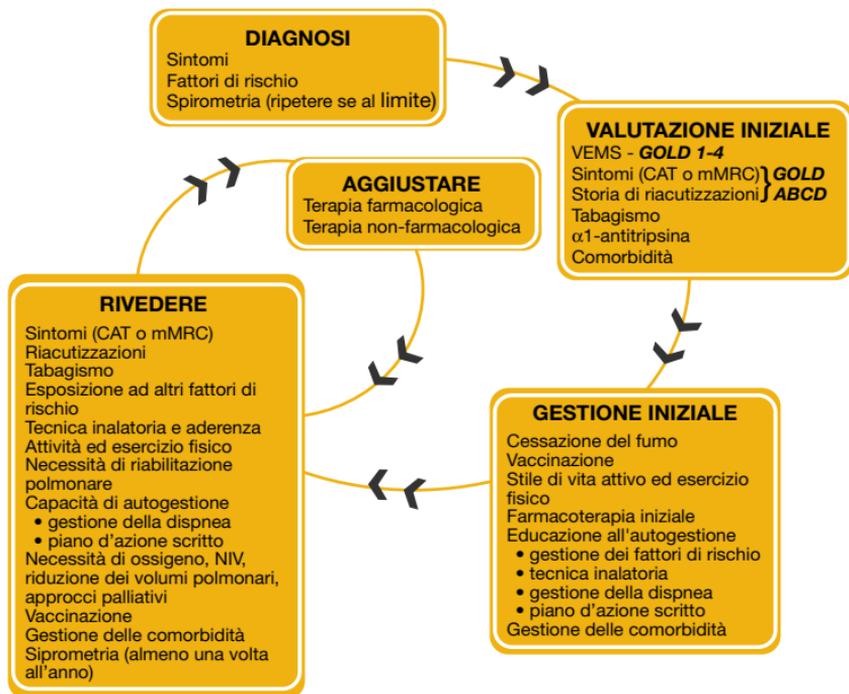
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio (**vedi Tabelle**) (65,337,338) è importante nel trattamento e nella prevenzione della BPCO.

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio riscontrato più comune e più facilmente identificabile per la BPCO, e tutti i fumatori dovrebbero essere continuamente incoraggiati a smettere di fumare.

Dovrebbe anche essere affrontata la riduzione dell'esposizione personale totale alle polveri occupazionali, ai fumi, ai gas e agli inquinanti atmosferici interni ed esterni.

► GESTIONE DELLA BPCO



► IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

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

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

- La dipendenza da tabacco è una condizione cronica che richiede un trattamento ripetuto fino al raggiungimento dell'astinenza a lungo termine o permanente.
- Esistono trattamenti efficaci contro la dipendenza da tabacco, che dovrebbero essere offerti a tutti i soggetti che fanno uso di tabacco.
- Medici e operatori sanitari dovrebbero identificare, documentare e trattare ogni soggetto che fa uso di tabacco ad ogni visita.
- Una breve consulenza per smettere di fumare può essere efficace ed ogni soggetto che fa uso di tabacco dovrebbe ricevere consigli in proposito ad ogni contatto con gli operatori sanitari.
- Vi è una forte correlazione dose-risposta tra l'intensità della consulenza sulla dipendenza da tabacco e la sua efficacia.
- Tre tipi di consulenza si sono dimostrati particolarmente efficaci: consigli pratici, supporto sociale della famiglia e degli amici come parte del trattamento, supporto sociale organizzato esternamente al trattamento.
- I farmaci di prima linea nel trattamento della dipendenza da tabacco - vareniclina, bupropione a rilascio prolungato, gomme alla nicotina, spray nasale alla nicotina, cerotti alla nicotina - sono efficaci, e almeno uno di questi farmaci andrebbe prescritto, in assenza di controindicazioni.
- Gli incentivi finanziari all'abolizione del fumo possono aiutare i fumatori a smettere.
- Le strategie contro la dipendenza da tabacco sono strategie efficaci se valutate dal punto di vista dei costi.

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Le terapie farmacologiche possono ridurre i sintomi, il rischio e la gravità delle riacutizzazioni, così come possono migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo dei pazienti con BPCO. La maggior parte dei farmaci sono per inalazione per cui è di grande rilevanza che la tecnica inalatoria avvenga in modo corretto. I punti chiave per l'inalazione dei farmaci, per l'uso dei broncodilatatori e per l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori sono riassunti nelle seguenti **Tabelle**.

► PUNTI CHIAVE PER L'INALAZIONE DEI FARMACI

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

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI BRONCODILATATORI

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

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIINFIAMMATORI

- La terapia a lungo termine con corticosteroidi inalatori (ICS) non è raccomandata (**Evidenza A**).
- La terapia a lungo termine con ICS può essere considerata in associazione a LABA, nei pazienti con una storia di riacutizzazioni nonostante terapia appropriata con broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**).
- La terapia a lungo termine con corticosteroidi orali non è raccomandata (**Evidenza A**).

- Nei pazienti con limitazione grave o molto grave del flusso d'aria, bronchiti croniche e riacutizzazioni, si può prendere in considerazione l'aggiunta di un inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione con o senza ICS (**Evidenza B**).
 - Preferibilmente, ma non esclusivamente, negli ex-fumatori con riacutizzazioni malgrado la terapia appropriata, possono essere presi in considerazione i macrolidi (**Evidenza B**).
 - La terapia con statine non è raccomandata per prevenire le riacutizzazioni (**Evidenza A**).
 - I farmaci mucolitici antiossidanti sono raccomandati solo in pazienti selezionati (**Evidenza A**).
-

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DI ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE

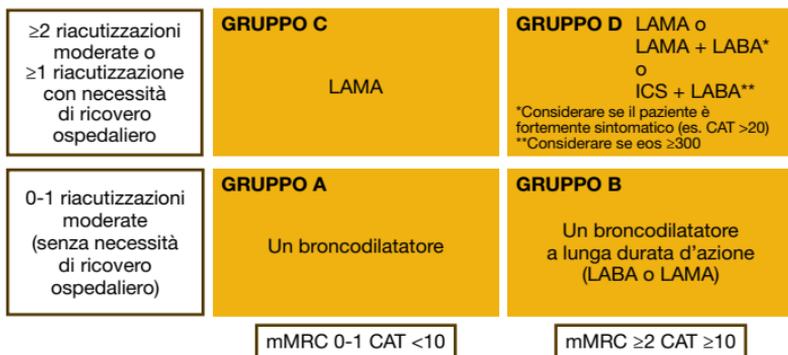
- I pazienti con deficit ereditario grave di alfa-1-antitripsina e con enfisema polmonare documentato possono essere candidati alla terapia sostitutiva con alfa-1-antitripsina (**Evidenza B**).
 - I farmaci anti-tussigeni non possono essere raccomandati (**Evidenza C**).
 - I farmaci approvati nell'ipertensione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

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

Un modello proposto per l'**INIZIO** del trattamento farmacologico della BPCO in base alla valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazione secondo lo schema di valutazione ABCD, è mostrato nello **Schema sottostante**.

Mancano evidenze di alta qualità a supporto delle strategie terapeutiche farmacologiche iniziali nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi. Tuttavia, uno studio osservazionale "real-world" ha dimostrato che il trattamento iniziale della BPCO con una combinazione LABA/ICS è più efficace della monoterapia con LAMA in pazienti con precedenti riacutizzazioni e un'elevata conta degli eosinofili >300 cellule/ μ l (250). Lo **Schema qui di seguito** rappresenta un tentativo di fornire una guida clinica utilizzando le migliori evidenze disponibili.

► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE



Definizione delle abbreviazioni: eos: conta degli eosinofili nel sangue in cellule per microlitro; mMRC: questionario modificato del British Medical Research Council per la valutazione della dispnea; CAT™: COPD Assessment Test.

Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento.

In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, può essere necessario adeguare la terapia farmacologica.

Viene fornito un algoritmo separato per il trattamento durante il **FOLLOW-UP**, in cui la gestione è ancora basata sui sintomi e sulle riacutizzazioni, ma le raccomandazioni non dipendono dal gruppo GOLD del paziente alla diagnosi (**vedi Figura successiva**).

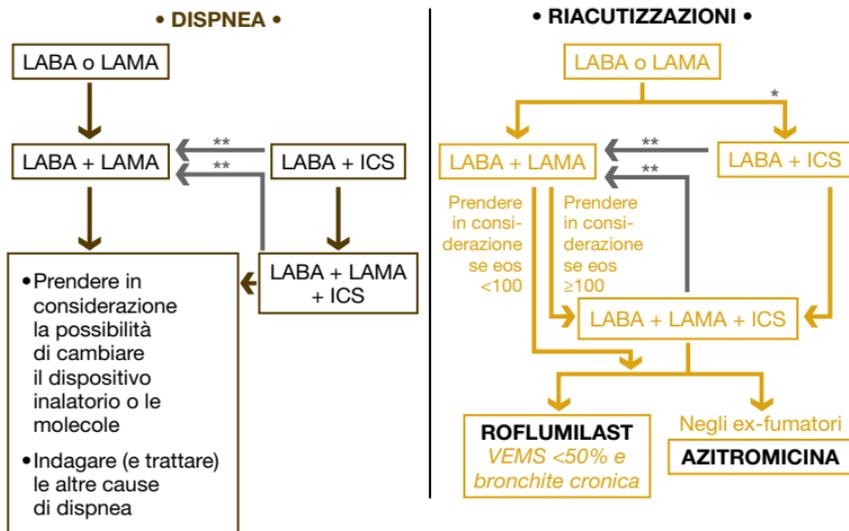
Queste raccomandazioni per il follow-up sono concepite per facilitare la gestione dei pazienti che assumono il trattamento di mantenimento, subito dopo il trattamento iniziale o dopo anni di follow-up.

Queste raccomandazioni incorporano le recenti evidenze degli studi clinici e l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue periferico come biomarcatore per guidare l'utilizzo della terapia con ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni.

► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI FOLLOW-UP

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

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



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

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

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

La **Figura** precedente suggerisce strategie di escalation (aumento) e de-escalation (riduzione), basate sui dati di efficacia e sicurezza disponibili. La risposta all'escalation del trattamento deve essere sempre valutata, e la de-escalation dovrebbe essere presa in considerazione in caso di assenza

di benefici clinici e/o comparsa di effetti collaterali. La de-escalation può anche essere considerata nei pazienti con BPCO in trattamento che ritornano con una risoluzione di alcuni sintomi, che successivamente possono richiedere una riduzione della terapia.

I pazienti, in cui viene presa in considerazione una modifica del trattamento, in particolare la de-escalation, devono essere posti sotto stretto controllo medico. Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in escalation non è stato testato in modo sistematico; inoltre, gli studi di de-escalation sono limitati e comprendono solo ICS.

Trattamento farmacologico iniziale

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

Gruppo A

- ▶ A tutti i pazienti del Gruppo A dovrebbe essere proposta una terapia con broncodilatatori, basata sulla efficacia della terapia rispetto alla dispnea. Può essere un broncodilatatore sia a breve che a lunga durata d'azione.
- ▶ La terapia dovrebbe essere continuata se vi è documentata efficacia sui sintomi.

Gruppo B

- ▶ La terapia iniziale dovrebbe includere un farmaco broncodilatatore a lunga durata d'azione. I broncodilatatori inalatori a lunga durata sono superiori ai broncodilatatori a breve durata d'azione assunti al bisogno, e sono pertanto raccomandati (251,252).
- ▶ Non vi sono evidenze per raccomandare una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto ad un'altra nel controllo iniziale dei sintomi in questo gruppo di pazienti. Nel singolo paziente, la scelta dovrebbe dipendere dalla percezione del paziente stesso rispetto al miglioramento dei sintomi con la terapia.
- ▶ Nei pazienti con dispnea grave, può essere considerata una terapia iniziale con due farmaci broncodilatatori (253).
- ▶ I pazienti del Gruppo B possono avere altre comorbidità che possono peggiorare la loro sintomatologia e la loro prognosi; tali condizioni devono pertanto essere indagate (254,255).

Gruppo C

- ▶ Il trattamento iniziale dovrebbe consistere in un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione. In due confronti testa-a-testa (98,256),

il LAMA testato si è dimostrato superiore al LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni (per maggiori dettagli, **vedi Capitolo 3 presente nel Report completo GOLD**); pertanto, raccomandiamo di iniziare la terapia con un LAMA in questo gruppo.

Gruppo D

- ▶ In generale, la terapia può essere iniziata con un LAMA, che ha effetti sia sulla dispnea che sulle riacutizzazioni (**vedi Capitolo 3 presente nel Report completo GOLD**).
- ▶ Nei pazienti con sintomi più gravi (CAT ≥ 20), soprattutto a causa di una maggiore dispnea e/o limitazione dell'attività fisica, si può scegliere una combinazione LAMA/LABA come trattamento iniziale sulla base di studi con *outcome* riferiti dal paziente quale endpoint primario in cui le combinazioni LABA/LAMA hanno mostrato risultati superiori rispetto ai singoli principi attivi (**vedi Capitolo 3 presente nel Report completo GOLD**). Il vantaggio di LABA/LAMA rispetto a LAMA nella prevenzione delle riacutizzazioni non è stato costantemente dimostrato; pertanto, la decisione di utilizzare LABA/LAMA come trattamento iniziale dovrebbe essere guidata dal livello dei sintomi.
- ▶ In alcuni pazienti, la terapia iniziale con LABA/ICS può essere la prima scelta; questo trattamento ha la maggiore probabilità di ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L. La combinazione LABA/ICS può essere la prima scelta anche nei pazienti affetti da BPCO con una storia di asma.
- ▶ Gli ICS possono causare effetti collaterali quali polmoniti (158,256); pertanto, dovrebbero essere utilizzati come terapia iniziale solo dopo aver valutato i possibili benefici clinici rispetto ai rischi.

Trattamento farmacologico di follow-up

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

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

- ▶ Rivedere
 - Passare in rassegna i sintomi (dispnea) e il rischio di riacutizzazione.
- ▶ Valutare
 - Valutare la tecnica inalatoria e l'aderenza, e il ruolo degli approcci non farmacologici (trattato più avanti in questo capitolo).
- ▶ Aggiustare
 - Aggiustare il trattamento farmacologico, compresa l'escalation o la de-escalation. Cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole con altre della stessa classe (per es. utilizzare un diverso broncodilatatore a lunga durata d'azione) può essere considerato appropriato. Qualsiasi modifica del trattamento richiede una successiva **revisione** della risposta clinica, compresi gli effetti collaterali.

Dispnea

- ▶ Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione** (257), si raccomanda l'uso di due broncodilatatori.
 - Se l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione non migliora i sintomi, noi suggeriamo che il trattamento possa essere nuovamente ridotto alla monoterapia. Si può anche prendere in considerazione la possibilità di cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole.
- ▶ Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in trattamento con **LABA/ICS**, si può aggiungere un LAMA passando alla triplice terapia.
 - In alternativa, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di passare da LABA/ICS a LABA/LAMA se l'indicazione originale per la terapia con ICS è inappropriata (per es. è stato utilizzato un ICS per trattare i sintomi in assenza di una storia di riacutizzazioni), se la risposta al trattamento con ICS è insufficiente, oppure se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.
- ▶ In tutti gli stadi, la dispnea dovuta ad altre cause (non alla BPCO) deve essere indagata e trattata in modo appropriato. La tecnica inalatoria e l'aderenza dovrebbero essere considerate come cause di inadeguata risposta al trattamento.

Riacutizzazioni

- ▶ Nei pazienti con persistenti riacutizzazioni in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione**, si raccomanda l'escalation a LABA/LAMA o LABA/ICS. La combinazione LABA/ICS può

essere preferita nei pazienti con una storia o reperti suggestivi di asma. La conta degli eosinofili nel sangue può identificare i pazienti con maggiore probabilità di risposta positiva agli ICS. Nei pazienti con una riacutizzazione all'anno, un livello di eosinofili nel sangue periferico $\geq 300/\mu\text{L}$ identifica i soggetti che hanno maggiori probabilità di rispondere al trattamento con LABA/ICS (141,142). Nei pazienti con ≥ 2 riacutizzazioni moderate all'anno o con almeno una riacutizzazione grave che ha richiesto l'ospedalizzazione nell'ultimo anno, il trattamento con LABA/ICS può essere preso in considerazione in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μL , dal momento che gli effetti degli ICS sono più pronunciati nei pazienti con maggiore frequenza e/o gravità delle riacutizzazioni (128).

- ▶ Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con **LABA/LAMA**, noi suggeriamo due percorsi alternativi. Una conta di eosinofili nel sangue < 100 cellule/ μL può essere utilizzata per predire una bassa probabilità di risposta agli ICS:
 - Escalation a LABA/LAMA/ICS. Una risposta positiva dopo aggiunta di ICS può essere osservata in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μL , con risposte di maggiore entità più probabili in presenza di conte di eosinofili più elevate.
 - Aggiungere roflumilast o azitromicina (vedi sotto) se il livello di eosinofili ematici < 100 cellule/ μL .
- ▶ Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con **LABA/ICS**, noi raccomandiamo l'escalation alla triplice terapia con l'aggiunta di un LAMA (128,183). In alternativa, il trattamento può essere modificato passando alla terapia con LABA/LAMA se la risposta al trattamento con ICS è stata insufficiente, o se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.
- ▶ Se i pazienti trattati con **LABA/LAMA/ICS** hanno ancora riacutizzazioni, si possono prendere in considerazione le seguenti opzioni:
 - **Aggiungere roflumilast.** Questa opzione può essere considerata nei pazienti con VEMS $< 50\%$ del predetto e bronchite cronica (191), soprattutto se hanno avuto almeno una ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO nell'ultimo anno (195,258).
 - **Aggiungere un macrolide.** Le maggiori evidenze riguardano l'uso dell'azitromicina, soprattutto nei fumatori (196,205). La decisione clinica dovrebbe considerare anche lo sviluppo di microrganismi resistenti.

- **Interrompere la terapia con ICS.** Questa opzione può essere considerata se vi sono effetti avversi (come la polmonite) o una riferita mancanza di efficacia. Ad ogni modo, una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μL identifica i pazienti con maggiori probabilità di andare incontro a riacutizzazione dopo interruzione della terapia con ICS; questi soggetti dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di ricadute per riacutizzazione (148,149).

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Il trattamento non farmacologico è complementare al trattamento farmacologico e deve far parte della gestione globale della BPCO.

Dopo aver ricevuto una diagnosi di BPCO, il paziente dovrebbe ottenere ulteriori informazioni su questa condizione. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, prescrivere le vaccinazioni, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica e indirizzare i pazienti (GOLD B - GOLD D) alla riabilitazione polmonare. Alcune importanti misure non farmacologiche basate sul gruppo GOLD **ALLA DIAGNOSI** sono riassunte nella Tabella sottostante.

► 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 antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica Vaccinazione pertosse
B, C e D	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico) Riabilitazione polmonare	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica Vaccinazione pertosse

*Può includere il trattamento farmacologico

Educazione e autogestione

L'educazione all'autogestione, o self-management, e il tutoraggio da parte degli operatori sanitari dovrebbero essere componenti fondamentali del "Modello di Cura della Cronicità", nel contesto del sistema di gestione del servizio sanitario.

Lo scopo dell'autogestione è quello di motivare, coinvolgere e guidare i pazienti verso un adattamento positivo dei loro comportamenti sanitari e verso lo sviluppo delle capacità necessarie per migliorare la gestione della propria BPCO su base giornaliera (259).

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

La base per permettere ai pazienti di diventare dei partner attivi nella gestione continua della loro malattia è creare conoscenze e competenze. È importante riconoscere che l'educazione del paziente, da sola, non porta a modifiche dei comportamenti, né ne aumenta la motivazione, non ha alcun impatto nel migliorare la capacità funzionale dei pazienti o la tolleranza all'esercizio (260,261), ma può giocare un ruolo nel migliorare le tecniche e le abilità di gestione della malattia e lo stato di salute (222).

► FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO

1. SE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO INIZIALE È ADEGUATA, MANTENERE IL TRATTAMENTO E OFFRIRE:

- Vaccinazione anti-influenzale ogni anno e altre vaccinazioni raccomandate dalle linee guida
- Educazione all'autogestione
- Valutazione dei fattori di rischio comportamentali come la cessazione del fumo (se applicabile) e le esposizioni ambientali

GARANTIRE

- Mantenimento dell'attività fisica e dei programmi di esercizio fisico
- Corretto riposo notturno e dieta bilanciata

2. IN CASO CONTRARIO, CONSIDERARE LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE TRATTABILI DEL PAZIENTE

Dispnea

- ▶ Educazione all'autogestione (piano d'azione scritto) con autogestione integrata in relazione a:
 - Dispnea e tecniche di conservazione dell'energia e strategie di controllo dello stress
- ▶ Programma di riabilitazione polmonare (RP) e/o programma di esercizi di mantenimento post-RP

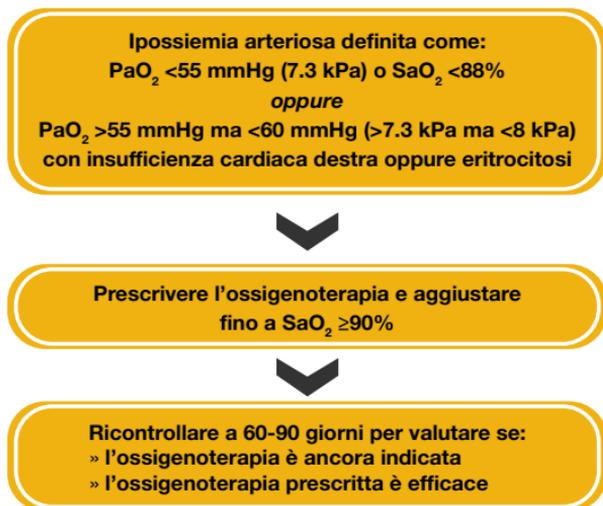
Riacutizzazioni

- ▶ Educazione all'autogestione (piano d'azione scritto), personalizzata in relazione a:
 - Evitare i fattori scatenanti
 - Monitorare/gestire l'aggravamento dei sintomi
- Informazioni di contatto in caso di riacutizzazione

In tutti i pazienti con BPCO avanzata si dovrà prendere in considerazione il supporto con cure palliative e di fine vita allo scopo di ottimizzare il controllo dei sintomi e per aiutare i pazienti e le loro famiglie a prendere decisioni consapevoli in merito ai futuri trattamenti.

Ossigenoterapia

Un algoritmo appropriato per la prescrizione dell'ossigenoterapia nei pazienti con BPCO è mostrato qui sotto.

▶ PRESCRIZIONE DELLA OSSIGENOTERAPIA NEI PAZIENTI CON BPCO

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

► PUNTI CHIAVE NELL'USO DELLE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Educazione, autogestione e riabilitazione polmonare

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

Vaccinazioni

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

Nutrizione

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

Fine vita e cure palliative

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

Trattamento della ipossiemia

- In pazienti con severa ipossiemia a riposo è indicata l'ossigenoterapia a lungo termine (**Evidenza A**).

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

Trattamento della ipercapnia

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

Broncoscopia interventistica e chirurgia

- La riduzione chirurgica dei volumi polmonari dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati con enfisema del lobo superiore (**Evidenza A**).
- In pazienti selezionati con una bolla gigante, può essere considerata la bullectomia chirurgica (**Evidenza C**).
- In pazienti selezionati con enfisema avanzato, gli interventi broncoscopici riducono il volume polmonare di fine espirazione e migliorano la tolleranza allo sforzo, lo stato di salute e la funzione respiratoria a 6-12 mesi dopo il trattamento. Valvole endobronchiali (**Evidenza A**); Coils (**Evidenza B**); Ablazione termica con vapore (**Evidenza B**).
- In pazienti con BPCO molto grave (progressiva, score BODE 7-10, non candidabili a riduzione polmonare) il trapianto polmonare può essere considerato in presenza di almeno uno dei seguenti elementi: 1) storia di ospedalizzazioni per riacutizzazione associata con ipercapnia acuta ($PCO_2 > 50$ mmHg); 2) ipertensione polmonare e/o cuore polmonare nonostante ossigenoterapia; o 3) VEMS <20% associato alternativamente a DLCO <20% oppure ad una distribuzione omogenea dell'enfisema (**Evidenza C**).

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP

Nei pazienti con BPCO, è fondamentale un follow-up periodico. La funzionalità polmonare può peggiorare nel tempo, anche in corso di terapia ottimizzata. I sintomi, le riacutizzazioni e le misure oggettive di ostruzione bronchiale dovrebbero essere monitorate periodicamente per determinare quando il trattamento va modificato e per identificare eventuali complicanze e/o comorbidità. Secondo la letteratura corrente, l'autogestione completa o i controlli routinari non hanno mostrato benefici a lungo termine in merito allo stato di salute, rispetto allo standard di cura solito per i pazienti con BPCO nella medicina generale (262).

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

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

Una riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiuntiva (263,264). Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi importanti nella gestione della BPCO perché hanno un impatto negativo sullo stato di salute, sui tassi di ospedalizzazione e ri-ospedalizzazione e sulla progressione della malattia. Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi complessi associati generalmente ad un'aumentata infiammazione delle vie aeree, aumentata produzione di secrezioni e intrappolamento d'aria polmonare. Queste alterazioni contribuiscono ad aumentare la dispnea, che è il sintomo chiave della riacutizzazione. Altri sintomi includono l'aumento di secrezioni spesso purulente, accompagnato da aumento della tosse e del respiro sibilante (265). Poiché altre comorbidità che possono aggravare i sintomi respiratori sono frequenti nei pazienti con BPCO, prima di diagnosticare una riacutizzazione è necessaria una valutazione clinica al fine di escludere eventuali diagnosi differenziali (**Tabella**).

▶ DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

Quando vi è il sospetto clinico di una delle seguenti condizioni acute, considerare le seguenti indagini:

Polmonite

- ▶ Radiografia del torace
- ▶ Valutazione della proteina C-reattiva (PCR) e/o della procalcitonina

Pneumotorace

- ▶ Radiografia o ecografia del torace

Versamento pleurico

- ▶ Radiografia o ecografia del torace

Embolia polmonare

- ▶ D-dimero e/o ecografia Doppler degli arti inferiori
- ▶ Tomografia del torace, eseguita con protocollo per embolia polmonare

Edema polmonare dovuto a condizioni cardiache

- ▶ Elettrocardiogramma ed ecocardiogramma
- ▶ Enzimi cardiaci

Aritmie cardiache - Fibrillazione/flutter atriale

- ▶ Elettrocardiogramma
-

Le riacutizzazioni sono classificate come:

- Lievi (trattate solamente con broncodilatatori a breve durata d'azione)
- Moderate (trattate con broncodilatatori a breve durata d'azione associati ad antibiotici e/o corticosteroidi orali) o
- Gravi (i pazienti richiedono ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso). Le riacutizzazioni gravi possono essere anche associate ad insufficienza respiratoria acuta.

È ormai riconosciuto che molti episodi di riacutizzazione non vengono segnalati ai sanitari per un adeguamento terapeutico; ciò nonostante, questi eventi, anche se di breve durata, hanno un impatto significativo sullo stato di salute (266,267). Pertanto, i pazienti con BPCO dovrebbero essere istruiti sull'importanza di comprendere i sintomi di riacutizzazione e su quando rivolgersi al personale sanitario. L'OMS ha definito un set minimo di interventi necessari per la gestione delle riacutizzazioni (28).

Le riacutizzazioni sono scatenate soprattutto da infezioni virali delle vie respiratorie, sebbene anche le infezioni batteriche e i fattori ambientali come l'inquinamento e le temperature ambientali possano iniziare e/o amplificare questi eventi (268). L'esposizione a breve termine alle polveri sottili (PM2.5) è associata ad un incremento delle ospedalizzazioni per riacutizzazioni e ad un aumento della mortalità per BPCO (269-271). I virus più comunemente isolati sono i rhinovirus (la causa del comune raffreddore), e possono essere individuati fino ad una settimana dopo l'episodio di riacutizzazione (268,272). Quando sono associate a infezioni virali, le riacutizzazioni sono generalmente più gravi, durano più a lungo e causano un maggior numero di ricoveri, come spesso accade d'inverno.

Le riacutizzazioni possono essere associate con un aumento dell'espettorazione e, se purulenta, vi sono studi che dimostrano un aumento di batteri nell'espettorato (265,272,273). Vi è un numero ragionevole di dati per sostenere che gli eosinofili aumentano nelle vie aeree, nel polmone e nel sangue, in una porzione significativa di pazienti con BPCO.

Inoltre, il numero di eosinofili aumenta insieme ai neutrofili e ad altre cellule infiammatorie durante le riacutizzazioni in una porzione di soggetti con riacutizzazioni di BPCO (274-276). La presenza di eosinofilia nell'espettorato è stata associata alla suscettibilità ad infezioni virali (273). È stato inoltre suggerito che le riacutizzazioni associate ad un aumento degli eosinofili nel sangue o nell'espettorato potrebbero essere più sensibili alla terapia steroidea sistemica (277), sebbene siano necessari più trial prospettici per testare questa ipotesi (277).

Durante una riacutizzazione di BPCO, i sintomi durano generalmente dai 7 ai 10 giorni, ma alcuni eventi possono durare di più. A otto settimane,

il 20% dei pazienti non ha ancora recuperato lo stato pre-riacutizzazione (278). È ormai stabilito che le riacutizzazioni di BPCO contribuiscono alla progressione della malattia (279). La progressione della malattia è ancora più probabile quando il recupero dalla riacutizzazione è lento (280). Le riacutizzazioni possono anche sommarsi in alcuni periodi, e quando un paziente con BPCO presenta una riacutizzazione, diviene più esposto ad altri eventi (281,282) (**vedi Capitolo 2** presente nel Report completo GOLD).

Alcuni pazienti con BPCO sono particolarmente suscettibili alle riacutizzazioni frequenti (definite come due o più riacutizzazioni all'anno), e questi pazienti hanno uno stato di salute peggiore ed una morbilità maggiore rispetto ai pazienti con riacutizzazioni meno frequenti (264). I pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni frequenti possono essere presenti in tutti gli stadi di gravità della malattia. L'esatta ragione per un aumento della suscettibilità individuale ai sintomi di riacutizzazione rimane largamente sconosciuta. Tuttavia, la percezione della mancanza di respiro è maggiore nei frequenti riacutizzatori che negli infrequenti (283), suggerendo che una percezione di difficoltà nel respiro può contribuire a precipitare i sintomi respiratori di una riacutizzazione piuttosto che soltanto fattori fisiologici, o fattori causali. Il più forte predittore della frequenza di una futura riacutizzazione per un paziente rimane il numero di riacutizzazioni che ha avuto nell'anno precedente (281). È noto che questi pazienti rappresentano dei fenotipi moderatamente stabili, anche se alcuni studi hanno dimostrato che un numero significativo di pazienti può variare la propria frequenza di riacutizzazioni, soprattutto quando peggiora il VEMS (284).

Altri fattori che sono stati associati con un aumentato rischio di riacutizzazioni e/o con la severità delle riacutizzazioni includono un aumento del rapporto tra diametro dell'arteria polmonare e dell'aorta (ovvero rapporto >1) (285), una maggiore percentuale di enfisema, lo spessore delle vie aeree misurato alla TC del torace (286), oppure la presenza di bronchite cronica (23,287).

La vitamina D ha un ruolo immunomodulante ed è stata implicata nella fisiopatologia delle riacutizzazioni. Come in tutte le malattie croniche, i livelli di vitamina D sono più bassi nella BPCO che in condizioni di salute. Gli studi hanno dimostrato che l'uso di supplementi di vitamina D in soggetti con gravi carenze si traduce in una riduzione del 50% degli episodi e dei ricoveri in ospedale (221). Pertanto, si raccomanda che in tutti i pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO sia ricercata e valutata la presenza di una carenza grave (<10 ng/ml o <25 nM), seguita dalla somministrazione di supplementi ove necessario.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Setting di trattamento

Gli scopi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono quelli di minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione corrente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi (288). A seconda della severità dell'episodio di riacutizzazione e/o della gravità della patologia sottostante, la riacutizzazione può essere gestita sia in ambiente ambulatoriale che ospedaliero. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale, con terapie che includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici (15,23,24). Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in pronto soccorso, dovrebbe ricevere somministrazione di ossigeno ed essere sottoposto a valutazione per definire se la riacutizzazione è a rischio di vita e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o l'alterazione degli scambi respiratori richiedono una ventilazione non invasiva (**vedi Tabella**).

In questo caso, sarebbe opportuno considerare il ricovero in ambiente pneumologico oppure in terapia intensiva. In alternativa, il paziente può essere trattato in pronto soccorso oppure in reparto. In associazione alla terapia farmacologica, il trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni prevede il supporto respiratorio (con ossigenoterapia o ventilazione). Il trattamento delle riacutizzazioni gravi, ma non a rischio di vita, è riportato qui di seguito (**vedi Tabella**).

► POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

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

*Devono essere considerate le risorse locali.

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

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

*Devono essere considerate le risorse locali.

La presentazione clinica delle riacutizzazioni di BPCO è eterogenea; pertanto, consigliamo che, **nei pazienti ospedalizzati**, la severità della riacutizzazione sia definita in base ai segni clinici, e raccomandiamo la seguente classificazione (289).

Assenza di insufficienza respiratoria significativa: Frequenza respiratoria 20-30 atti al minuto; non utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al 28-35% (FiO_2); non rialzo della PaCO_2 .

Presenza di insufficienza respiratoria – non a rischio di vita: Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al FiO_2 25-30%; ipercapnia (ad esempio, PaCO_2 aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).

Presenza di insufficienza respiratoria – a rischio di vita: Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; alterazioni acute dello stato mentale; ipossiemia non migliorata dalla somministrazione di ossigeno supplementare attraverso la maschera di Venturi, o richiedente $FiO_2 >40\%$; ipercapnia, ovvero $PaCO_2$ aumentata rispetto al basale o >60 mmHg, oppure presenza di acidosi ($pH \leq 7.25$). Le tre classi di farmaci più comunemente utilizzate durante le riacutizzazioni di BPCO sono i broncodilatatori, i corticosteroidi e gli antibiotici (**vedi Tabella**).

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

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

Supporto respiratorio

Ossigenoterapia. È una componente chiave del trattamento ospedaliero di una riacutizzazione. Il supplemento di ossigeno dovrebbe essere titolato allo scopo di migliorare l'ipossiemia del paziente, con un target pari ad una saturazione dell'88-92% (290).

Una volta iniziata l'ossigenoterapia, l'emogasanalisi dovrebbe essere controllata frequentemente per assicurare una corretta ossigenazione senza aumento dell'anidride carbonica e/o peggioramento dell'acidosi. Uno studio ha dimostrato che l'emogasanalisi venosa per valutare i livelli di bicarbonato e il pH è accurata quanto l'emogasanalisi arteriosa (291). Sono neces-

sari ulteriori dati per chiarire l'utilità dell'emogasanalisi venosa negli scenari clinici di insufficienza respiratoria acuta; la maggior parte dei pazienti inclusi aveva un pH >7,30 alla presentazione, i livelli di PCO₂ erano diversi quando misurati tramite esami venosi rispetto ai prelievi arteriosi, e la severità dell'ostruzione bronchiale non è stata riportata (291). Le maschere di Venturi garantiscono un'erogazione di ossigeno più accurata e controllata rispetto alle cannule nasali (292).

Terapia nasale ad alto flusso. La terapia nasale ad alto flusso (HFNT) prevede il rilascio di miscele di aria-ossigeno, riscaldate ed umidificate, mediante speciali dispositivi (ad es. Vapotherm®, Comfort Flo® o Optiflow®) a velocità fino a 8 L/min nei bambini e fino a 60 L/min negli adulti (293). L'impiego di HFNT si è associato a riduzione della frequenza respiratoria e dello sforzo respiratorio, minore impegno dei muscoli respiratori, miglioramento degli scambi respiratori, miglioramento dei volumi polmonari, della compliance polmonare, della pressione transpolmonare e dell'omogeneità nella respirazione (294,295).

Questi benefici riguardanti la fisiologia polmonare si riflettono in un miglioramento dell'ossigenazione e degli *outcome* clinici nei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica acuta (294-297).

È stato riportato che la HFNT è in grado di migliorare l'ossigenazione e la ventilazione, di ridurre l'ipercapnia e di migliorare la qualità della vita correlata allo stato di salute in pazienti con ipercapnia acuta durante una riacutizzazione e anche in pazienti selezionati con BPCO stabile ipercapnica (249,298-300).

Tuttavia, le piccole dimensioni dei campioni statistici, l'eterogeneità delle popolazioni di pazienti inclusi in questi studi e la breve durata dei follow-up limitano attualmente la possibilità di valutare appropriatamente il valore dell'HFNT per quanto riguarda la popolazione di pazienti con BPCO intesa in senso lato (301).

Sono necessari studi ben disegnati, multicentrici, prospettici, randomizzati e controllati per valutare gli effetti della HFNT in pazienti con BPCO che vanno incontro ad episodi di insufficienza respiratoria ipercapnica acuta o cronica.

Supporto ventilatorio. Alcuni pazienti necessitano di un immediato ricovero ospedaliero in terapia intensiva (UTI) (**vedi Tabella**).

Il ricovero dei pazienti con riacutizzazione grave in Reparti specialistici o in Reparti intensivi potrebbe essere appropriato se vi è personale specializ-

zato e addestrato ad identificare e trattare l'insufficienza respiratoria acuta. Il supporto ventilatorio in una riacutizzazione può essere garantito sia tramite ventilazione non-invasiva (maschere nasali o facciali) che invasiva (tubo oro-tracheale o tracheotomia). Gli stimolanti respiratori non sono raccomandati nell'insufficienza respiratoria acuta (302).

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

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

* Devono essere considerate le risorse locali.

Ventilazione meccanica non invasiva. L'uso della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è preferito rispetto alla ventilazione invasiva (intubazione e ventilazione a pressione positiva) come modalità iniziale di ventilazione per trattare l'insufficienza respiratoria acuta nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO. La NIV è stata studiata in trial randomizzati controllati, che hanno mostrato un tasso di successo dell'80-85% (235,303-306).

È stato dimostrato che la NIV migliora l'ossigenazione e l'acidosi respiratoria acuta, ovvero la NIV aumenta il pH e riduce la PaCO_2 . La NIV riduce anche la frequenza respiratoria, il lavoro dei muscoli respiratori e la severità della dispnea, ma allo stesso tempo riduce le complicanze, come la polmonite associata a ventilazione e la durata della degenza ospedaliera. In particolare, i tassi di mortalità e di intubazione vengono ridotti da questo intervento (304,307-309).

Una volta che i pazienti sono migliorati e sono in grado di tollerare almeno 4 ore senza supporto ventilatorio, la NIV può essere interrotta direttamente senza necessità di un periodo di "svezzamento" (310). Le indicazioni per la NIV (306) sono riassunte nella **Tabella presente nel Report completo GOLD**.

Ventilazione meccanica invasiva. Le indicazioni per iniziare la ventilazione meccanica invasiva durante un episodio di riacutizzazione sono riportate nella **Tabella** più sotto, e includono il fallimento di un iniziale trattamento con la NIV (311).

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

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

Dimissione ospedaliera e follow-up

La causa, la gravità, l'impatto, il trattamento e il decorso della riacutizzazione variano da paziente a paziente, così come le risorse nella comunità e nel Sistema sanitario variano da Paese a Paese.

Pertanto, non esistono standard che possono essere applicati alla tempistica e al tipo di dimissione. Quando sono state studiate le caratteristiche associate al ricovero e alla mortalità, sono stati identificati alcuni difetti nella gestione percepita come ottimale, tra cui la valutazione spirometrica e l'emogasanalisi (312).

La mortalità correla con l'età del paziente, con la presenza di insufficienza respiratoria con acidosi, con la necessità di ventilazione e con le comorbidità, inclusa la sindrome ansioso-depressiva (**vedi Tabella**) (313).

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

- Rivedere tutti i dati clinici e laboratoristici.
- Controllare la terapia di mantenimento e la sua comprensione da parte del paziente.

- Rivalutare la tecnica inalatoria.
- Assicurarsi della comprensione della sospensione delle terapie di fase acuta (steroidi e/o antibiotici).
- Valutare la necessità di continuare l'ossigenoterapia.
- Assicurare un piano di gestione delle comorbidità e del follow-up.
- Assicurare la pianificazione del follow-up: precoce <4 settimane, e tardivo <12 settimane come indicato.
- Assicurarsi che tutte le anomalie cliniche o degli esami diagnostici siano state identificate.

▼ *Follow-up a 1-4 settimane* ▼

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

▼ *Follow-up a 12-16 settimane* ▼

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

Prevenzione delle riacutizzazioni

Dopo una riacutizzazione è necessario adottare misure appropriate per prevenire ulteriori riacutizzazioni (**vedi Tabella**).

► INTERVENTI PER RIDURRE LA FREQUENZA DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO

CLASSE DI INTERVENTO	INTERVENTO
Broncodilatatori	LABA LAMA LABA+LAMA

Regimi con corticosteroidi	LABA+ICS LABA+LAMA+ICS
Antinfiammatori (non steroidei)	Roflumilast
Antiinfettivi	Vaccini Macrolidi a lungo termine
Mucolitici	N-acetilcisteina Carbocisteina
Altri	Abolizione del fumo Riabilitazione Riduzione dei volumi polmonari Vitamina D

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

BPCO E COMORBIDITÀ

PUNTI CHIAVE

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

COVID-19 E BPCO

PUNTI CHIAVE

- *I pazienti con BPCO che presentano nuovi sintomi polmonari, o un loro peggioramento, febbre e/o qualsiasi altro sintomo, anche lieve, che potrebbe essere correlato a COVID-19, devono essere sottoposti a test per una possibile infezione da SARS-CoV-2.*
- *I pazienti devono continuare ad assumere i loro farmaci respiratori per via orale e inalatoria per la BPCO come prescritto, poiché non vi sono evidenze che suggeriscano che la terapia farmacologica per la BPCO debba essere modificata durante questa pandemia da COVID-19.*
- *Durante i periodi di elevata prevalenza di COVID-19 nella comunità, la spirometria dovrebbe essere limitata ai pazienti che necessitano di esami urgenti o essenziali per la diagnosi di BPCO e/o per valutare lo stato di funzionalità polmonare per procedure interventistiche o interventi chirurgici.*
- *Il distanziamento fisico e l'autoisolamento, o l'isolamento domiciliare, non dovrebbero portare all'isolamento sociale e all'inattività. I pazienti devono rimanere in contatto con i loro amici e familiari per via telematica e continuare a mantenersi attivi. Dovrebbero anche assicurarsi di avere una quantità sufficiente di farmaci.*
- *I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad utilizzare risorse affidabili per ottenere informazioni mediche riguardo al COVID-19 e al suo trattamento.*
- *Vengono fornite linee guida per il follow-up a distanza (telefonico/ realtà virtuale/online) dei pazienti affetti da BPCO e una lista di controllo stampabile.*

Per i pazienti affetti da BPCO la preoccupazione di contrarre il COVID-19, oltre agli effetti della pandemia sul funzionamento di base della società e/o dei servizi sociali relativi alla loro salute, comporta ulteriori fattori di stress per la loro condizione. La pandemia da COVID-19 ha reso più difficile la gestione e la diagnosi di routine della BPCO a causa della riduzione delle visite di persona, della difficoltà di eseguire la spirometria e della limitazione dei tradizionali programmi di riabilitazione polmonare e di assistenza domiciliare. I pazienti hanno anche dovuto affrontare la carenza di farmaci (314).

Non è chiaro se i pazienti con BPCO sono ad incrementato rischio di infezione da SARS-CoV-2. Durante i periodi di elevata prevalenza di COVID-19 nella comunità, la spirometria va effettuata solo se necessaria per la diagnosi di BPCO e/o per valutare lo status funzionale dei polmoni ai fini di procedure interventistiche o di interventi chirurgici. I pazienti con BPCO devono seguire le misure basilari per la prevenzione del contagio, tra cui il distanziamento sociale, il lavaggio delle mani e l'utilizzo di mascherine/vissiere. I pazienti devono effettuare le vaccinazioni appropriate, in particolare la vaccinazione contro l'influenza stagionale. Sebbene vi siano ancora dati limitati, occorre proseguire l'impiego di corticosteroidi inalatori, broncodilatatori *long-acting*, roflumilast o antibioticoterapia cronica con macrolidi, se ne sussistono le indicazioni, nell'ambito della gestione della BPCO stabile. Gli steroidi sistemici e gli antibiotici vanno usati nelle riacutizzazioni della BPCO in accordo con le indicazioni consuete. La differenziazione dei sintomi di COVID-19 da quelli causati dalla malattia cronica di base o da una riacutizzazione della BPCO può rappresentare una sfida impegnativa. Se vi è un fondato sospetto di COVID-19, va presa in considerazione l'effettuazione del test diagnostico per l'identificazione di SARS-CoV-2. I pazienti che sviluppano COVID-19 moderata o grave, comprese le forme che provocano ospedalizzazione o polmonite, vanno trattati con gli approcci farmacoterapeutici in continua evoluzione, se ritenuti appropriati, tra cui remdesivir, desametasone e anticoagulanti. La gestione dell'insufficienza respiratoria acuta deve includere un'appropriata supplementazione di ossigeno, la pronazione del paziente, la ventilazione non invasiva e una strategia di protezione del polmone nei pazienti con BPCO e ARDS grave. I pazienti che sviluppano forme asintomatiche o lievi di COVID-19 devono seguire i protocolli usuali per la BPCO. I pazienti che sviluppano forme di COVID-19 moderate o di maggiore severità vanno monitorati più frequentemente e accuratamente rispetto ai pazienti con BPCO "usuali", con particolare attenzione all'eventuale necessità di ossigenoterapia.

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLA BPCO STABILE DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Strategie di protezione

- Applicare misure essenziali di controllo delle infezioni
- Indossare una copertura facciale
- Considerare l'autoisolamento/isolamento domiciliare

Indagini

- Solo spirometria essenziale

Terapia farmacologica

- Garantire la fornitura di medicinali
- Continuare la terapia, compresi ICS, senza modificarla

Terapia non farmacologica

- Assicurare la vaccinazione antiinfluenzale annuale
- Mantenere l'attività fisica

► COVID-19 E BPCO**Caratteristiche cliniche****BPCO:**
Tosse, SOBSintomi generali lievi
Febbre >37,5 °C,
↑ SOB
Tosse secca,
Astenia, Diarrea↑↑ SOB ±
ipossia
PaO₂/FiO₂
≤300 mmHgARDS
SIRS/Shock
Insufficienza cardiaca
TEVAstenia
SOB
Tosse**Esami alterati**RT-PCR per
SARS-CoV-2
CXR/TC, SpO₂
Linfopenia
Trombocitopenia
PCR, D-dimeroCXR/TC, SpO₂
Linfopenia
Trombocitopenia
Transaminasi
D-dimero, PCTSpO₂
PCR, LDH, IL-6
D-dimero,
ferritina,
troponina, BNPPFT
TC torace**Continuare ad utilizzare la consueta terapia di mantenimento per la BPCO****Possibili interventi**Esercizio fisico a casa
Strategie di protezioneStrategie di protezione
Terapia delle riacutizzazioni di BPCO
Esercizio fisico a bassa intensità
*Trial terapeutici*Ossigeno sotto controllo sanitario
Steroidi sistemici
Remdesivir
Anticoagulazione
*Trial terapeutici*NIV, HFNT
IMV
Posizionamento prono
Anticoagulazione
*Trial terapeutici*Esercizio fisico a casa
PR

(ARDS, sindrome da distress respiratorio dell'adulto; BNP, peptide natriuretico cerebrale; CXR, radiografia del torace; HFNT, terapia ad alto flusso per via nasale; IL-6, interleuchina-6; IMV, ventilazione meccanica invasiva; LDH, lattato deidrogenasi; NIV, ventilazione non invasiva; PCT, procalcitonina; PCR, proteina C reattiva; PFT, prove di funzionalità respiratoria; PR, riabilitazione polmonare; SOB, dispnea; SpO₂, saturazione periferica dell'ossigeno; TC, tomografia computerizzata; TEV, tromboembolia venosa).
Riprodotta con il permesso dell' *American Thoracic Society*.

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON BPCO E COVID-19 SOSPETTO O CONFERMATO

TEST PER SARS-CoV-2

- RT-PCR su tampone/saliva in caso di insorgenza di nuovi sintomi polmonari, o di un loro peggioramento, febbre e/o qualsiasi altro sintomo che potrebbe essere correlato al COVID-19

Altre indagini

- Evitare la spirometria se non essenziale
- Considerare TC per la polmonite da COVID-19 e per escludere altre diagnosi, ad esempio embolia polmonare
- Evitare la broncoscopia se non essenziale
- Accertare eventuali coinfezioni

Terapia farmacologica della BPCO

- Garantire un'adeguata fornitura di medicinali
- Continuare la terapia di mantenimento, compresi ICS, senza modificarla
- Utilizzare antibiotici e steroidi orali in linea con le raccomandazioni per le riacutizzazioni
- Evitare la nebulizzazione se possibile

Terapia non farmacologica della BPCO

- Mantenere l'attività fisica se in grado

Strategie di protezione

- Applicare misure essenziali di controllo delle infezioni
- Mantenere il distanziamento fisico
- Indossare una copertura facciale

Terapia farmacologica per il COVID-19

- Usare corticosteroidi sistemici e remdesivir come raccomandato per i pazienti con COVID-19
- Utilizzare HFNT o NIV per l'insufficienza respiratoria se possibile
- Utilizzare la ventilazione meccanica invasiva se HFNT o NIV falliscono
- Riabilitazione post-COVID-19
- Assicurare un adeguato follow-up post-COVID-19

FOLLOW-UP A DISTANZA DEL PAZIENTE CON BPCO DURANTE LE RESTRIZIONI DELLA PANDEMIA DA COVID-19

Durante la pandemia da COVID-19, la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) riconosce la necessità di sviluppare nuovi approcci per interagire con i pazienti affetti da BPCO. I consulti a distanza sono un ottimo strumento per ridurre al minimo il rischio di trasmissione del coronavirus e saranno necessari per qualche tempo. I sistemi messi in atto per facilitare le consultazioni a distanza dovrebbero anche contribuire ad aumentare l'efficienza e la capacità del Sistema Sanitario in futuro (315). Si rimanda al report GOLD 2021 completo per le raccomandazioni riguardanti: i) la preparazione della visita a distanza; ii) la condivisione dell'“agenda della visita” con il paziente; iii) una checklist standardizzata per il follow-up dei pazienti con BPCO con visita clinica, mediante consulto telefonico o in un setting virtuale/online.

BIBLIOGRAFIA

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
3. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
4. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
5. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
6. Kohansal R, Martinez-Cambor 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(1): 3-10.
7. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
8. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; 146(4): 924-31.
9. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; 64(1): 94-6.
10. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
11. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7.
12. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
14. Ramirez-Venegas A, Velázquez-Unsal M, Aranda-Chávez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1753-62.
15. Chan KH, Kurmi OP, Bennett DA, et al. Solid Fuel Use and Risks of Respiratory Diseases. A Cohort Study of 280,000 Chinese Never-Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(3): 352-61.
16. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
17. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
18. 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.
19. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2018.
20. Townsend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49(6).
21. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(2): 159- 70.
22. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-6.
23. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
24. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.
25. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.

26. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
27. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
28. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO, online document available here: [https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accessed Oct 2020].
29. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
30. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1- antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
31. Fishman A, Martinez F, Nauenheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
32. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikooft EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
33. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care* 2016; 61(4): 423-7.
34. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; 95(5): 336-40.
35. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 349-56.
36. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1): 28-33.
37. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 544-9.
38. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 382-6.
39. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(12): 1483-93.
40. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(3): 213-22.
41. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 535-40.
42. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 429-60.
43. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; 59(3): 169-76.
44. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2): 331-42.
45. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; 16(1): 33.
46. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-12.
47. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1189-95.
48. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374(9691): 704-11.
49. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(10): 1195-204.
50. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ open respiratory research* 2019; 6(1): e000431.

51. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases (London, England)* 2019; 51(9): 639-50.
52. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *Copd* 2009; 6(1): 59-63.
53. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(1): 43-50.
54. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
55. 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(7): 581-6.
56. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
57. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40.
58. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
59. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
60. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 443-50.
61. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163.
62. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-27.
63. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; (8): CD010744.
64. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 2: CD005992.
65. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
66. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
67. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35(2): 158-76.
68. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor; 1990.
69. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
70. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA* 1994; 272(19): 1497-505.
71. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53.
72. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
73. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1543-54.
74. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696): 1171-8.

75. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 332-8.
76. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.
77. Vathenen AS, Britton JR, Edden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.
78. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002; (4): CD001495.
79. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124(3): 844-9.
80. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
81. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 10(10): CD010177.
82. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 26.
83. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 1: CD010139.
84. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697- 714.
85. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64.
86. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98(4): 811-5.
87. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14(6): 744-50.
88. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1028-30.
89. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *Copd* 2015; 12(5): 484-93.
90. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6): 473-9.
91. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
92. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
93. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006; (3): CD006101.
94. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 7(7): CD009285.
95. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 127-36.
96. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
97. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093- 103.
98. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-33.
99. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.

100. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
101. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130(6): 1695-703.
102. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-9.
103. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9.
104. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium RespiMat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15.
105. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium RespiMat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
106. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002; (4): CD003902.
107. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
108. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-60.
109. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; 150(1): 123-30.
110. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11(5): 603-10.
111. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48(3): 227-32.
112. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
113. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umecidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802.
114. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998; 65(5): 354-62.
115. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *Copd* 2009; 6(1): 17-25.
116. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 10(10): CD008989.
117. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
118. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
119. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
120. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
121. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; 152(6): 1169-78.
122. Maitais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umecidinium/vilanterol versus umecidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238.
123. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068-79.

124. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39.
125. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 199-209.
126. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(5): 337-44.
127. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
128. Lipson DA, Barnhart F, Breatley N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
129. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; 155(6): 1158-65.
130. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(7): 543-59.
131. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 129-43.
132. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ open* 2020; 10(4): e037509.
133. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 7(7): CD002991.
134. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
135. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
136. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
137. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; 55(2): 1901720.
138. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 9(9): CD006829.
139. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 8(8): CD006826.
140. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-60.
141. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
142. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
143. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
144. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 435-42.
145. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.

146. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1189-97.
147. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(5): 390-8.
148. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
149. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39.
150. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Copd* 2017; 14(4): 382-8.
151. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1402-4.
152. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52(1).
153. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
154. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-74.
155. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-47. e10.
156. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52(6).
157. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 210-23.
158. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27-34.
159. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34.
160. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): 731-41.
161. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-63.
162. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456-65.
163. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708.
164. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
165. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-7.
166. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3): 256-62.
167. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97.
168. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1105-13.
169. Price D, Yawn B, Brussels G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100.
170. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107.

171. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63.
172. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(6): 480-7.
173. Kunz LJ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.
174. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285- 94.
175. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17.
176. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
177. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
178. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
179. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
180. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
181. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
182. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016; 13(1): 1-10.
183. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
184. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801230.
185. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16.
186. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48.
187. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975-94.
188. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; (9): CD001288.
189. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1156-62.
190. Rice KL, Rubins JB, Lebah F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 174-8.
191. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
192. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
193. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 695-703.

194. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9971): 857-66.
195. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
196. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
197. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 11(11): CD002309.
198. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-85.
199. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
200. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4(678): 265-9.
201. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (11): CD009764.
202. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121257.
203. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1139-47.
204. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(5): 361-8.
205. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
206. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
207. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; (7): CD001287.
208. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4).
209. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019; 5: CD001287.
210. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6): 1719-24.
211. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(6): 828-34.
212. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1613-29.
213. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1023-34.
214. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(4): 477-86.
215. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(3): 829-34.
216. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(9): 926-34.
217. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2304-14.

218. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201-10.
219. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70(1): 33-40.
220. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 105-14.
221. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74(4): 337-45.
222. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
223. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015; 2(2): CD003793.
224. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; 7(5): 611-27.
225. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(6): 473-526.
226. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2005; (4): CD001744.
227. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1617.
228. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. The Cochrane database of systematic reviews 2016; 11: CD006429.
229. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; 53(5).
230. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1: i1-30.
231. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101(3): 638-41.
232. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjongsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; 67(11): 964-9.
233. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjongsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15(4): 635-9.
234. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 121-3.
235. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
236. Lindenaer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA internal medicine* 2014; 174(12): 1982-93.
237. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(5): 455-65.
238. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
239. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(2): 2177-86.
240. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108(5): 722-8.
241. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(6): 663-70.

242. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 529-38.
243. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(9): 698-705.
244. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34.
245. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90.
246. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD. *Chest* 2015; 147(6): 1704-5.
247. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7382): 185.
248. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2): 293-306.
249. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 881-93.
250. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(11): 855-62.
251. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3(3): CD001104.
252. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005; (2): CD002876.
253. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
254. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 975-81.
255. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 636-46.
256. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093- 103.
257. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; (4): CD008989.
258. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559-67.
259. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
260. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46(2): 23-7.
261. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16(4): 199-202.
262. 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; 345: e7642.
263. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
264. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
265. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.

266. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(12): 1298-303.
267. Vijayarathna K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; 133(1): 34-41.
268. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-80.
269. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; 149(2): 447-58.
270. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72(9): 788-95.
271. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *The Lancet Planetary health* 2019; 3(6): e270-e9.
272. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73-80.
273. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
274. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 662-71.
275. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-8.
276. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(8): e26.
277. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
278. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
279. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ open research* 2018; 4(2).
280. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943-50.
281. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
282. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369-74.
283. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; 72(2): 117-21.
284. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 79.
285. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
286. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274-82.
287. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135(4): 975-82.
288. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24.
289. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
290. 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.
291. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71(3): 210-5.
292. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.

293. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; 20(1): 109.
294. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-61.
295. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1207-15.
296. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 297.
297. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; 131: 58-64.
298. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 432-9.
299. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1411-21.
300. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; 14(4): 247-60.
301. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Copd* 2019; 16(5-6): 368-77.
302. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115> (accessed Oct 2020).
303. Osadnic CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 7: CD004104.
304. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-22.
305. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-70.
306. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; 116(2): 521-34.
307. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-7.
308. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1799-806.
309. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219): 1931-5.
310. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
311. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701-7.
312. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147(5): 1227-34.
313. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; 149(4): 905-15.
314. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ* 2020; 369: m1393.
315. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Available at <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html> [accessed Oct 2020].

