

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GOLD POCKET GUIDE 2017

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

REVISIONE 2017

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD POCKET GUIDE 2017

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



REVISIONE 2017

GOLD BOARD OF DIRECTORS (2016)

Alvar Agusti, MD, *Chair*
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,
Ciberes
Barcelona, Spain

Marc Decramer, MD, *Chair* (to 05/16)
University of Leuven
Leuven, Belgium

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

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

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

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

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

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

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

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Barcelona, Spain

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

GOLD PROGRAM DIRECTOR

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

Suzanne S. Hurd, PhD (until 12/2015)
Vancouver, Washington, USA

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, PhD
Sydney, Australia

GOLD NATIONAL LEADERS

The GOLD Board of Directors is grateful to the many GOLD National Leaders who participated in discussions of concepts that appear in GOLD reports.

INVITED CONTRIBUTORS

Prof. Richard Beasley, NZ; Peter M A Calverley, MD, UK; Ciro Casanova, MD, Spain; James Donohue, MD, USA; MeiLan Han, MD, USA; Nicola Hanania, MBBS, USA; Maria Montes de Oca, MD, Venezuela; Takahide Nagase, MD, Japan; Alberto Papi, MD, Italy; Ian Pavord, MD, UK; David Price, FRCGP, UK.

GOLD SCIENCE COMMITTEE* (2016)

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

Alvar Agusti, MD
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,
Ciberes,
Barcelona, Spain

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

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

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Canada

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

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

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

Nicolas Roche, MD
Hôpital Cochin
Paris, France

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Thorax Institute,
Hospital Clinic
Universitat de Barcelona
Barcelona, Spain

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

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, UK

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

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

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

GOLD National Leaders

Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD, anche per i loro commenti durante la fase di realizzazione della revisione 2017 della Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO.

Le traduzioni della revisione 2017 di tutti i documenti sono disponibili nel sito www.goldcopd.com 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), Ariela Tofani (Firenze), Alessia Verduri (Modena), Sara Roversi (Modena) e il contributo di Irene Bellesi.

INDICE

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO	5
INTRODUZIONE	5
DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO	5
PUNTI CHIAVE	5
COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)	5
CHE COSA CAUSA LA BPCO?	6
DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ	7
PUNTI CHIAVE	7
DIAGNOSI	7
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	7
VALUTAZIONE DI GRAVITÀ	8
Classificazione della gravità dell'ostruzione aerea	8
Valutazione dei sintomi.	9
Valutazione BPCO combinata rivista	10
EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO	11
PUNTI CHIAVE	11
CESSAZIONE DEL FUMO	11
VACCINAZIONI	12
Vaccino antinfluenzale	12
Vaccino antipneumococcico.	12
TERAPIA FARMACOLOGICA PER BPCO STABILE	12
Broncodilatatori	12
Farmaci antimuscarinici	13
Terapia combinata con broncodilatatori	13
Agenti antiinfiammatori.	13
Corticosteroidi per via inalatoria (ICS).	13
Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria.	16
Altri trattamenti farmacologici	16
RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTO-GESTIONE	16
La riabilitazione polmonare	16
TRATTAMENTI DI SUPPORTO, PALLIATIVI, DI FINE VITA ED HOSPICE.	17
Trattamento sintomatico e cure palliative	17
ALTRI TRATTAMENTI.	17
Ossigenoterapia e supporto ventilatorio.	17

GESTIONE DELLA BPCO STABILE	19
<i>PUNTI CHIAVE</i>	19
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO	19
TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE	20
<i>Trattamento farmacologico</i>	20
<i>Algoritmi di trattamento farmacologico</i>	21
MONITORAGGIO E FOLLOW-UP	23
GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI	24
<i>PUNTI CHIAVE</i>	24
OPZIONI TERAPEUTICHE	24
<i>Setting di trattamento</i>	24
<i>Trattamento farmacologico</i>	26
<i>Supporto respiratorio</i>	26
DIMISSIONE DALL'OSPEDALE E FOLLOW-UP	27
<i>Prevenzione delle riacutizzazioni</i>	27
BPCO E COMORBIDITÀ	28
<i>PUNTI CHIAVE</i>	28
REFERENZE	29

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

INTRODUZIONE

La BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) rappresenta un importante problema di sanità pubblica ed è una delle maggiori cause di mortalità e morbidità cronica a livello mondiale.

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è al momento la quarta causa di morte nel mondo¹, ma le proiezioni la pongono al terzo posto tra le cause di morte entro il 2020.

Oltre 3 milioni di persone sono decedute nel mondo per la BPCO nel 2012, rappresentando complessivamente il 6% di tutti i decessi.

Globalmente, si prevede che il costo della BPCO aumenti nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione.²

Questa Pocket Guide è stata tratta dal Documento *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2017 Report)*, che mira a fornire una revisione non condizionata delle evidenze attuali per la valutazione, la diagnosi e il trattamento di pazienti con BPCO per fornire un supporto scientifico alla pratica clinica.

Tale documento originale, in cui vengono trattate e discusse la gestione della BPCO, i livelli di evidenza, e le citazioni specifiche di letteratura scientifica, è disponibile nel sito www.goldcopd.org (traduzione nel sito www.goldcopd.it). Le tabelle e le figure in questa Guida Pocket seguono la numerazione del documento 2017 di Strategia Globale per la consistenza dei riferimenti.

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO

PUNTI CHIAVE

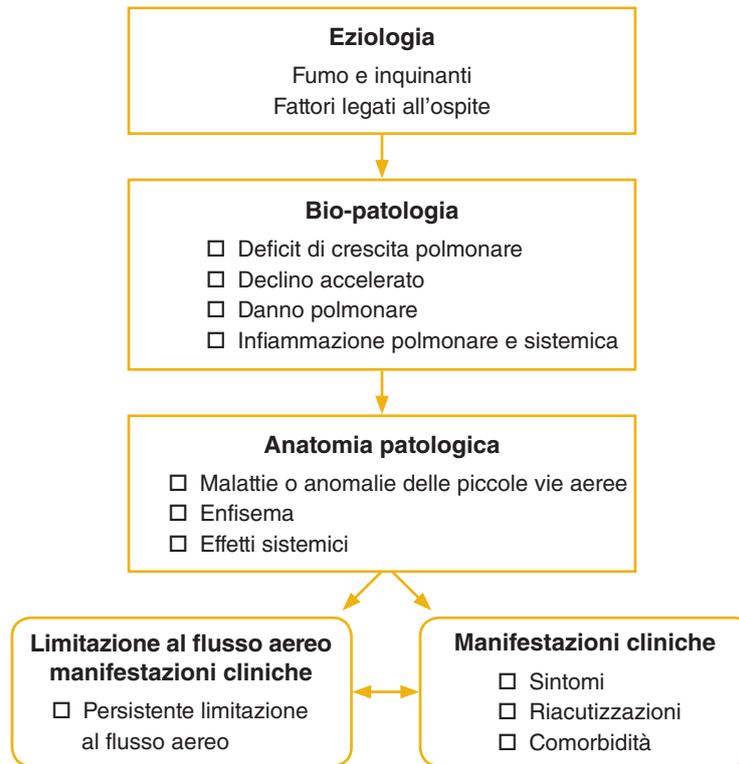
- La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuta ad anomalie delle vie aeree e alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive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

La limitazione cronica al flusso aereo caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro (**Figura 1.1**).

FIGURA 1.1. Meccanismi eziologici, bio-patologici e anatomo-patologici della BPCO che conducono alla limitazione al flusso aereo e alle manifestazioni cliniche



CHE COSA CAUSA LA BPCO?

In tutto il mondo, il fattore di rischio più comune per la BPCO è il fumo di tabacco. Anche altri tipi di fumo di tabacco, diversi dalla sigaretta (ad esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua) e la marijuana sono fattori di rischio per la BPCO. L'inquinamento all'aperto, occupazionale, e indoor - questi ultimi derivanti dall'utilizzo di combustibili da biomassa - sono altri principali fattori di rischio per BPCO. 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 Spesso, la prevalenza della BPCO è direttamente correlata alla prevalenza del fumo di tabacco, anche se in molti Paesi l'inquinamento atmosferico all'aperto, occupazionale ed indoor (derivanti dalla combustione del legno e altri combustibili da biomassa) sono i principali fattori di rischio per la BPCO.^{6,7} Il rischio di sviluppare la BPCO è correlato ai seguenti fattori:

- **Il fumo di tabacco** - compresi sigarette, pipe, sigari, pipa ad acqua e altri tipi di fumo di tabacco popolare in molti Paesi, così come il fumo di tabacco passivo (ETS: Environmental tobacco smoke or *secondhand smoke*).
- **L'inquinamento indoor** - da biomassa combustibile usata per cucinare e riscaldare in abitazioni con poco sfato, è un fattore di rischio che colpisce in particolare le donne nei Paesi in via di sviluppo.
- **L'esposizione professionale** - tra cui le polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e gas di scarico, sono fattori di rischio sottostimati per BPCO.^{6,8}
- **L'inquinamento dell'aria esterna** - a cui contribuisce anche il carico globale polmonare di particelle inalate, anche se sembra avere un effetto relativamente piccolo nel causare BPCO.
- **Fattori genetici** - come deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (AATD).⁹
- **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** - vi è una forte evidenza che il rischio di sviluppare BPCO è inversamente correlato allo status socioeconomico.¹⁰ 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.
- **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.¹¹

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

PUNTI CHIAVE

- La BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentino dispnea, tosse cronica o espettorato, 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 $FEV_1/FVC < 0.70$ post-broncodilatatore conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente.
- Gli obiettivi della valutazione della BPCO sono: determinare la gravità della malattia, compresa la gravità della limitazione del flusso d'aria, l'incidenza della malattia sullo stato di salute del paziente, ed il rischio di eventi futuri (come le 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 il carcinoma polmonare. Queste comorbidità dovrebbero essere attivamente ricercate e trattate in modo appropriato quando sono presenti, in quanto possono influenzare la mortalità e i ricoveri in modo indipendente.

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. Una dettagliata anamnesi è essenziale in un caso noto o sospetto di BPCO.

La spirometria è necessaria per fare la diagnosi clinica in questo contesto¹²; la presenza di un rapporto $FEV_1/FVC < 0.70$ post-broncodilatatore 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 più riproducibile e oggettiva misura di limitazione del flusso aereo. 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.¹³

TABELLA 2.1. 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 escreato:	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 Fumo di tabacco (incluse le preparazioni locali generiche) Fumo proveniente da biocombustibili per cucinare e riscaldare Polveri, vapori, fumi, gas e altri agenti chimici professionali
Familiarità per BPCO e/o fattori legati all'infanzia:	Ad esempio basso peso alla nascita, infezioni respiratorie nell'infanzia

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 (Tabella 2.7).

TABELLA 2.7. BPCO e diagnosi differenziale

Diagnosi	Caratteristiche Distintive
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> • Esordio in soggetti di mezza età • Sintomi lentamente progressivi • Storia di fumo di tabacco oppure esposizione ad altri tipi di fumo
Asma bronchiale	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Cardiaco Congestizio	<ul style="list-style-type: none"> • La radiografia del torace mostra aumento dell'ombra cardiaca, edema polmonare • Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una sindrome restrittiva e non ostruttiva
Bronchiectasie	<ul style="list-style-type: none"> • Espettorato abbondante e purulento • Comunemente associate a infezioni batteriche • Radiografia/TC del torace mostrano dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali
Tubercolosi	<ul style="list-style-type: none"> • Esordio in qualunque età • La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare • Esami microbiologici di conferma • Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite Obliterante	<ul style="list-style-type: none"> • 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
Panbronchiolite Diffusa	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p><i>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.</i></p>	

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).¹⁴ Una bassa concentrazione (<20% normale) è altamente suggestiva di deficit omozigote. Tutti i membri della famiglia di un paziente affetto da tale deficit dovrebbero essere sottoposti a screening.

VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

Gli obiettivi della valutazione di gravità della BPCO consistono nel determinare la gravità della 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 di gravità 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 e rischi futuri
- la presenza di comorbidità

Classificazione della gravità dell'ostruzione aerea

La classificazione di gravità della limitazione del flusso aereo nella BPCO è mostrata nella **Tabella 2.4**. Sono utilizzati specifici *cut-point* spirometrici per scopi di semplicità. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la sommini-

TABELLA 2.4. Classificazione di gravità della limitazione al flusso aereo nella BPCO [basata sul VEMS (FEV₁) post-broncodilatatore]

Nei pazienti con FEV ₁ /CVF <0.70:		
GOLD 1:	Lieve	FEV ₁ ≥80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% ≤ FEV ₁ <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	FEV ₁ <30% del predetto

strazione di una dose adeguata di almeno un broncodilatatore a breve durata d'azione per minimizzare la variabilità. Va notato che vi è solo una debole correlazione tra VEMS (FEV_1), sintomi e impatto sullo stato di salute di un paziente.^{15,16} Per questo motivo, è necessaria anche un'accurata valutazione sintomatica.

Valutazione dei sintomi

In passato, la BPCO era ritenuta una malattia ampiamente caratterizzata da dispnea. Una semplice valutazione della dispnea, consentita dal *Modified British Medical Research Council Questionnaire* (mMRC)¹⁷ era ritenuta adeguata, dal momento che il mMRC si correla con altre misure dello stato di salute e predice la mortalità futura^{18,19} (Tabella 2.5).

TABELLA 2.5. 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.

Tuttavia, è ormai riconosciuto che l'impatto della BPCO sui pazienti va oltre la semplice dispnea.²⁰ Per questo motivo, per una valutazione globale dei sintomi sono state sviluppate, si ritengono adeguate e si consiglia di utilizzare misure quali il COPD Assessment Test* (CATTM) (Figura 2.3) e il questionario di controllo della BPCO (Il CCQ[®]).

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

FIGURA 2.3. Valutazione CAT

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

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

PUNTEGGIO
TOTALE

Valutazione BPCO combinata rivista

Una corretta comprensione dell'impatto della BPCO sul singolo paziente combina la valutazione sintomatica con la classificazione spirometrica e/o il rischio di esacerbazioni.

Lo strumento di valutazione "ABCD", introdotto nell'aggiornamento GOLD 2011, è stato un grande passo avanti rispetto al semplice sistema di valutazione spirometrico delle versioni precedenti di classificazione GOLD, in quanto ha incorporato "outcomes" riferiti dai pazienti e ha sottolineato l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni nella gestione della BPCO. Però, sono state rilevate alcune importanti limitazioni. In primo luogo, lo strumento di valutazione ABCD non presentava una migliore correlazione, rispetto alla valutazione spirometrica, con la previsione di mortalità o di altri importanti outcomes della BPCO.²¹⁻²³

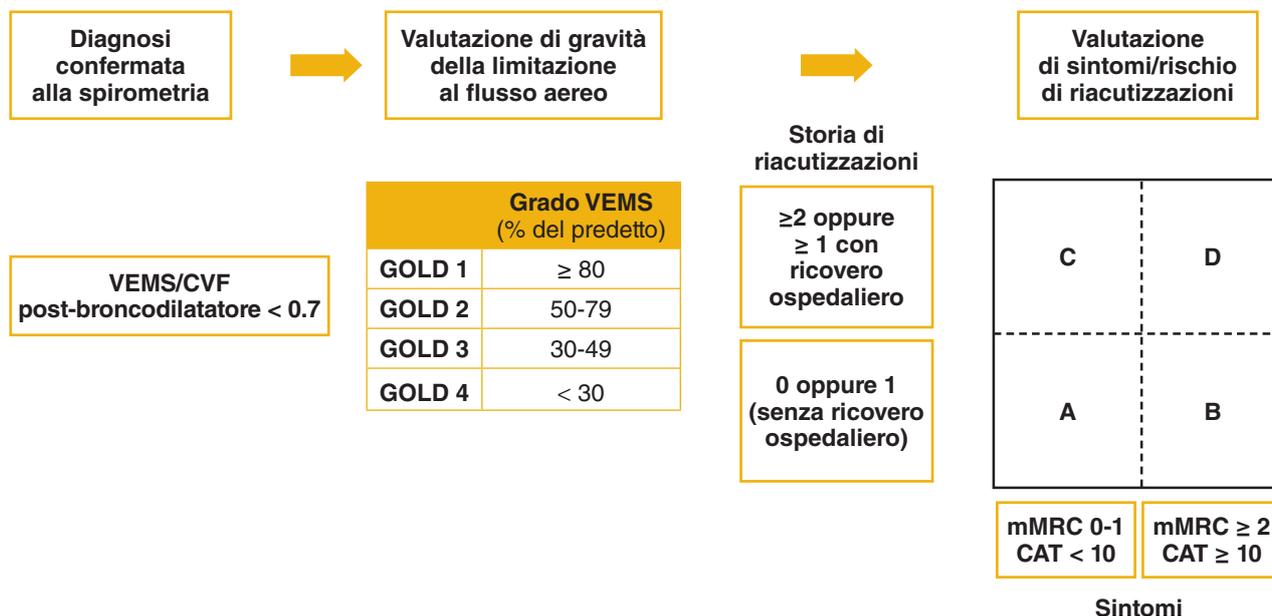
Inoltre, gli outcomes nel gruppo "D" venivano modificati da due parametri: la funzione polmonare e/o la storia di riacutizzazione, il che ha causato talora confusione.¹⁶ Per affrontare questi e altri problemi (pur allo stesso tempo mantenendo la coerenza e la semplicità per la pratica clinica), si propone in questo aggiornamento 2017 un perfezionamento dello strumento di valutazione ABCD, che escluda la spirometria dalla valutazione dei gruppi ABCD.

Per alcune raccomandazioni terapeutiche, i gruppi ABCD saranno derivati esclusivamente dai sintomi del paziente e dalla loro storia di riacutizzazione.

La spirometria unitamente con i sintomi del paziente e la storia di riacutizzazione rimane di cruciale importanza per la diagnosi, la prognosi e la considerazione di altri importanti approcci terapeutici. Questo nuovo approccio alla valutazione è illustrato in **Figura 2.4**.

Nel definitivo schema di valutazione, i pazienti devono essere sottoposti a spirometria per determinare la gravità della limitazione del flusso aereo (cioè lo stadio spirometrico). Dovrebbero poi essere sottoposti a valutazione della dispnea utilizzando mMRC o dei sintomi usando CATTM. Infine, deve essere registrata la loro storia di riacutizzazioni (tra cui prioritariamente le ospedalizzazioni).

FIGURA 2.4. Lo strumento di valutazione ABCD modificato.



Esempio: Consideriamo due pazienti - entrambi i pazienti con VEMS <30% del predetto, il punteggio CAT di 18, uno senza riacutizzazioni nel corso dell'anno passato e l'altro con 3 riacutizzazioni nel corso dell'anno passato. Entrambi sarebbero stati etichettati GOLD D nello schema di classificazione precedente.

Tuttavia, con il nuovo schema proposto, il soggetto con 3 riacutizzazioni durante l'anno passato sarebbe etichettato GOLD grado 4, gruppo D; l'altro soggetto, senza riacutizzazioni sarebbe etichettato GOLD grado 4, gruppo B. Questo schema di classificazione può migliorare la personalizzazione delle terapie (prevenzione di riacutizzazioni contro sollievo dai sintomi, come indicato nell'esempio di cui sopra) e può inoltre offrire una guida nell'incremento e nella diminuzione dei trattamenti per uno specifico paziente.

EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

PUNTI CHIAVE

- Smettere di fumare è la chiave del trattamento. La farmacoterapia e i sostituti della nicotina possono aumentare in modo significativo i tassi di astinenza dal fumo a lungo termine.
- 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.
- Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato dalla gravità dei sintomi, dal rischio di riacutizzazioni, dalla comparsa di effetti collaterali, dalle comorbidità, dalla disponibilità e dal costo dei farmaci, dalla risposta del paziente e 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.
- La riabilitazione polmonare migliora i sintomi, la qualità della vita e il coinvolgimento fisico ed emotivo nelle attività quotidiane.
- Nei pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo, l'ossigenoterapia a lungo termine migliora la sopravvivenza.
- Nei pazienti con BPCO stabile e desaturazione moderata a riposo o da sforzo, l'ossigenoterapia a lungo termine non deve essere prescritta di routine. Tuttavia, i fattori individuali del paziente devono essere considerati quando si valuta la necessità di ossigeno supplementare.
- 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 la ri-ospedalizzazione.
- In pazienti selezionati con enfisema avanzato refrattario per ottimizzare le cure mediche, possono essere utili i trattamenti chirurgici o di broncoscopia interventistica.
- 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 fossero dedicati risorse efficaci e tempo sufficiente per ottenere la cessazione del fumo, otterremmo tassi di successo a lungo termine fino al 25%.²⁴

Un programma in cinque fasi di intervento (**Tabella 3.1**)²⁵⁻²⁷ fornisce un quadro strategico utile per guidare gli operatori sanitari interessati ad aiutare i loro pazienti a smettere di fumare.^{25,27,28}

TABELLA 3.1. Brevi strategie per aiutare il paziente intenzionato a smettere di fumare

• CHIEDERE:	Identificare sistematicamente ogni fumatore a ogni visita. <i>Realizzare un sistema su base ambulatoriale che assicuri che a OGNI paziente a OGNI visita sia indagata e documentata la condizione tabagica.</i>
• CONSIGLIARE:	Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere. <i>Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.</i>
• VALUTARE:	Determinare la volontà e le motivazioni di un paziente che desidera fare un tentativo di cessazione del fumo. <i>Chiedere a ogni fumatore se intende impegnarsi in un tentativo di cessazione da attuare in breve tempo (per esempio entro i successivi 30 giorni).</i>
• ASSISTERE:	Aiutare il paziente a smettere. <i>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.</i>
• ORGANIZZARE:	Programmare un contatto di follow-up. <i>Programmare un contatto di follow-up sia personalmente che per telefono.</i>

Counseling: Consigli forniti da medici e altri operatori sanitari aumentano in modo significativo i tassi di cessazione del fumo rispetto alla sola iniziativa personale.²⁹ Anche un breve periodo (3 minuti) di counseling sollecita un fumatore a smettere e aumenta la quantità di persone che cessano il fumo.²⁹ Esiste una relazione tra l'intensità e la durata del counseling e il successo nella cessazione del fumo.³⁰

VACCINAZIONI

Vaccino antinfluenzale

La vaccinazione antinfluenzale può ridurre il tasso di patologie gravi (come infezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione)³¹ e la morte nei pazienti con BPCO.³²⁻³⁵

Vaccino antipneumococcico

La vaccinazione antipneumococcica, PCV13 e PPSV23, è raccomandata per tutti i pazienti ≥ 65 anni di età (**Tabella 3.2**). Il PPSV23 è anche raccomandato per i pazienti più giovani con BPCO con comorbidità significative tra cui le malattie cardiache croniche o le comorbidità polmonari.³⁶ Il PPSV23 può ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO <65 anni con un $FEV_1 <40\%$ del predetto o con comorbidità (soprattutto comorbidità cardiache).³⁷

TABELLA 3.2. Vaccinazioni nella BPCO stabile

<ul style="list-style-type: none"> • La vaccinazione antinfluenzale riduce il rischio di malattie gravi e la morte nei pazienti con BPCO (Evidenza B).
<ul style="list-style-type: none"> • Il vaccino polisaccaridico 23-valente antipneumococcico (PPSV23) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in pazienti con BPCO con meno di 65 anni, con VEMS $<40\%$ del predetto e in quelli con comorbidità (Evidenza B).
<ul style="list-style-type: none"> • Nella popolazione generale adulta con almeno 65 anni, il vaccino coniugato 13-valente antipneumococcico (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre la batteriemia e la malattia pneumococcica invasiva grave (Evidenza B).

TERAPIA FARMACOLOGICA PER BPCO STABILE

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 di studi clinici che i farmaci disponibili per la BPCO possano modificare il declino a lungo termine della funzione polmonare.³⁸⁻⁴²

Le classi di farmaci comunemente usati per trattare la BPCO sono mostrati in **Tabella 3.3**.

Broncodilatatori

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il FEV_1 e/o modificano altri parametri spirometrici.

- I farmaci broncodilatatori nei pazienti con BPCO sono più spesso indicati su base regolare per prevenire o ridurre i sintomi.
- La tossicità è anche dose-dipendente (**Tabella 3.3**).
- L'utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione su base regolare non è generalmente raccomandato.

β_2 -agonisti

- L'attività 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.
- Ci 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).
- Il formoterolo e il salmeterolo sono LABA da usare due volte al giorno in grado di migliorare in modo significativo il FEV_1 e i volumi del polmone, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione ed il numero di ricoveri⁴³, ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul tasso di declino della funzione polmonare.
- Indacaterolo è un LABA da usare una volta al giorno, che migliora la dispnea^{44,45}, lo stato di salute⁴⁵ e il tasso di riacutizzazioni.⁴⁵
- Olodaterolo e vilanterolo sono altri LABA da usare una volta al giorno in grado di migliorare la funzione polmonare ed i sintomi.^{46,47}
- **Gli effetti avversi.** La stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo e può potenzialmente 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 via di somministrazione.

Farmaci antimuscarinici

- I farmaci antimuscarinici bloccano gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina su recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree.⁴⁸
- Antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMAs), vale a dire ipratropio e oxitropio e antagonisti antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMAs), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio bromuro e umeclidinio agiscono sui recettori in diversi modi.⁴⁸
- Una revisione sistematica di RCTs ha rilevato che l'ipratropio da solo dà un minimo beneficio superiore ai β_2 -agonisti a breve durata d'azione in termini di funzionalità polmonare, di stato di salute e di dosaggi richiesti di steroidi orali.⁴⁹
- Gli studi clinici hanno mostrato un maggiore effetto sui tassi di riacutizzazione del trattamento con LAMA (tiotropio) rispetto alla terapia con LABA.^{50,51}
- **Gli effetti avversi.** I farmaci anticolinergici per via inalatoria sono scarsamente assorbiti il che limita gli effetti sistemici osservati con l'atropina.^{48,52} L'ampio utilizzo di questa classe di agenti in una vasta gamma di dosaggi e condizioni cliniche si è dimostrato molto sicuro. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci.^{53,54}

Metilxantine

- Rimane ancora controversa l'efficacia di derivati xantini.
- 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.
- Ci sono prove di un effetto broncodilatatore modesto rispetto al placebo in BPCO stabili.⁵⁵
- L'aggiunta di teofillina a salmeterolo produce un miglioramento maggiore del FEV₁ e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo.^{56,57}
- Ci sono prove limitate e contraddittorie per quanto riguarda l'effetto della teofillina a basse dosi sul tasso di riacutizzazioni.^{58,59}
- **Gli effetti avversi.** La tossicità è dose-dipendente; questo è un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando sono somministrate dosi quasi tossiche.^{55,60}

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.⁶¹
- Combinazioni di SABAs e SAMAs sono più efficaci nel migliorare FEV₁ e sintomi rispetto a un solo farmaco.⁶²
- Il trattamento con formoterolo e tiotropio in *inalatori separati* ha un impatto maggiore sul FEV₁ rispetto all'uso dei due singoli principi da soli.⁶³
- Ci sono numerose combinazioni disponibili di un LABA e LAMA in un *unico inalatore* (**Tabella 3.3**).
- Un regime di trattamento con una combinazione LABA/LAMA a dosaggio minore due volte al giorno ha mostrato di migliorare i sintomi e lo stato di salute nei pazienti con BPCO⁶⁴ (**Tabella 3.4**).

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 (**Tabella 3.5**).

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

- **Corticosteroidi per via inalatoria in combinazione con la terapia con broncodilatatori ad azione prolungata.** In pazienti con BPCO da moderata a molto grave e riacutizzazioni, un ICS combinato 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.^{65,66}
- **Gli effetti avversi.** Ci sono evidenze significative da studi randomizzati e controllati (RCT) che l'uso di ICS è associato ad una maggiore prevalenza di candidosi orale, voce rauca, lividi della pelle e polmonite.⁶⁷
- **Sospensione di ICS.** Risultati da studi con sospensione degli ICS dalla terapia forniscono risultati contrastanti riguardo le conseguenze della sospensione di questi farmaci sulla funzione polmonare, sui sintomi e sulle riacutizzazioni.⁶⁸⁻⁷² Alcuni studi, ma non tutti, hanno mostrato un aumento delle riacutizzazioni e/o dei sintomi che fa seguito alla sospensione degli ICS. Differenze tra gli studi possono essere legate a differenze nella metodologia, tra cui l'uso di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione di fondo che possono minimizzare qualsiasi effetto della deprivazione di ICS.

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

Farmaco	Inalatore (mcg)	Soluzione da nebulizzare (mg/ml)	Orale	Fiale per iniezione (mg)	Durata d'azione (ore)
β_2-agonisti					
A breve durata d'azione					
Fenoterolo	100-200 (MDI)	1	2.5 mg (compressa) 0.05% (sciroppo)		4-6
Levalbuterolo	45-90 (MDI)	0.1, 0.21, 0.25, 0.42			6-8
Salbutamolo (albuterolo)	90, 100, 200 (MDI & DPI) [†]	1, 2, 2.5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (compressa), 8 mg (capsula a rilascio prolungato), 0.024%/0.4 mg (sciroppo)	0.1, 0.5	4-6, 12 (rilascio prolungato)
Terbutalina	500 (DPI)		2.5, 5 mg (comprese)	0.2, 0.25, 1 mg	4-6
A lunga durata d'azione					
Arformoterolo		0.0075 [†]			12
Formoterolo	4.5-9 (DPI)	0.01 [^]			12
Indacaterolo	75-300 (DPI)				24
Olodaterolo	2.5, 5 (SMI)				24
Salmeterolo	25-50 (MDI & DPI)				12
Anticolinergici					
A breve durata d'azione					
Ipratropio bromuro	20, 40 (MDI)	0.2			6-8
Oxitropio bromuro	100 (MDI)	1.5			7-9
A lunga durata d'azione					
Aclidinio bromuro	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Glicopirronio bromuro	15.6 & 50 (DPI) [†]		1 mg (soluzione)	0.2 mg	12-24
Tiotropio	18 (DPI), 2.5 & 5 (SMI)				24
Umeclidinio	62.5 (DPI)				24
Combinazione di β_2-agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Fenoterolo/Ipratropio	50/20 (SMI)	1.25/0.5 mg in 4 ml			6-8
Salbutamolo/Ipratropio	100/20 (SMI), 75/15 (MDI)	0.5, 2.5 mg in 3 ml			6-8
Combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Formoterolo/Aclidinio	12/400 (DPI)				12
Formoterolo/Glicopirronio	9.6/18 (MDI)				12
Indacaterolo/Glicopirronio	27.5/15.6 & 110/50 (DPI) [†]				12-24
Vilanterolo/Umeclidinio	25/62.5 (DPI)				24
Olodaterolo/Tiotropio	5/5 (SMI)				24
Metilxantine					
Aminofillina			105 mg/ml (soluzione)	250, 500 mg	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			100-600 mg (compressa)	250, 400, 500 mg	Variabile, fino a 24 ore
Combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi in un unico inalatore					
Formoterolo/Beclometasone	6/100 (MDI & DPI)				
Formoterolo/Budesonide	4.5/160 (MDI), 4.5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)				
Formoterolo/Mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterolo/Fluticasone	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)				
Vilanterolo/Fluticasone furoato	25/100 (DPI)				
Inibitori fosfodiesterasi-4					
Roflumilast			500 mcg (compressa)		

MDI= inalatore "metered dose"; DPI=inalatore a polvere secca; SMI= inalatore "soft mist".

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

[†]La disponibilità delle posologie varia in relazione ai Paesi.

[^]Il formoterolo soluzione nebulizzata si riferisce alla fiala in dose unitaria contenente 20 mcg in un volume di 2.0 ml.

[†]La dose varia in relazione al Paese.

TABELLA 3.4. I broncodilatatori nella BPCO stabile

• I broncodilatatori inalatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO e sono prescritti come trattamento regolare per prevenire e ridurre i sintomi (Evidenza A).
• L'uso regolare e al bisogno di SABA o SAMA migliora VEMS e sintomi (Evidenza A).
• Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori rispetto ai singoli farmaci nel migliorare VEMS e sintomi (Evidenza A).
• I LABA e i LAMA migliorano significativamente la funzione respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e riducono il tasso di riacutizzazioni (Evidenza A).
• I LAMA presentano un maggiore effetto nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ai LABA (Evidenza A) e riducono i ricoveri (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 e un LAMA riduce le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia (Evidenza B) o a una combinazione ICS/LABA (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 a modesto beneficio sintomatologico (Evidenza B).

Tripla terapia inalatoria

- L'incremento di trattamento per via inalatoria a LABA più LAMA più ICS (triplice terapia) può avvenire con vari approcci.⁷³
- Questo può migliorare la funzione polmonare e gli outcomes riferiti dal paziente.⁷⁴⁻⁷⁷
- L'aggiunta di un LAMA alla terapia esistente con LABA/ICS migliora la funzione polmonare e gli outcomes riferiti dal paziente, in particolare il rischio di riacutizzazioni.^{75,78-80}
- Un RCT non ha dimostrato alcun beneficio sulle riacutizzazioni dall'aggiunta di ICS a LABA più LAMA.⁸¹
- Complessivamente, sono necessari ulteriori dati per trarre conclusioni sui benefici della triplice terapia LABA/LAMA/ICS rispetto ai LABA/LAMA.

Glucocorticoidi orali

- I glucocorticoidi orali hanno numerosi effetti collaterali, tra cui miopatie da steroidi⁸² che possono contribuire alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità e alla insufficienza respiratoria in soggetti con BPCO molto severa.
- Mentre i glucocorticoidi orali hanno un ruolo nella gestione acuta delle riacutizzazioni, non hanno un ruolo nel trattamento di mantenimento nella BPCO cronica per il ridotto beneficio rispetto all'alto tasso di complicanze sistemiche.

TABELLA 3.5. Farmaci antiinfiammatori 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 BPCO con grado da moderato a molto grave (Evidenza A).
• Il trattamento regolare con ICS aumenta il rischio di polmonite soprattutto nei pazienti con malattia grave (Evidenza A).
• La triplice terapia inalatoria con ICS/LABA/LAMA migliora la funzione respiratoria, i sintomi e lo stato di salute (Evidenza A) e riduce le riacutizzazioni (Evidenza B) rispetto alla combinazione ICS/LABA o alla monoterapia con LAMA.
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: <ul style="list-style-type: none"> » Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni moderate e gravi (Evidenza A). » Gli inibitori della PDE4 migliorano la funzione respiratoria e riducono le riacutizzazioni in pazienti che assumono una combinazione ICS/LABA a dosaggio fisso (Evidenza A).
Antibiotici
• La terapia con azitromicina ed eritromicina a lungo termine riduce le riacutizzazioni in un anno (Evidenza A).
• Il trattamento con azitromicina si associa ad un'umentata incidenza di resistenza batterica (Evidenza A) e a deficit uditivi (Evidenza B).
Mucolitici/antiossidanti
• L'uso regolare di NAC (N-acetilcisteina) e di carbocisteina riduce il rischio di riacutizzazioni in popolazioni selezionate (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 antileucotrieni non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

- Roflumilast riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici nei pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni.⁸³
- **Gli effetti avversi:** gli inibitori di PDE-4 hanno un'incidenza maggiore di effetti avversi rispetto ai farmaci inalatori per la BPCO.⁸⁴ I più frequenti sono nausea, riduzione dell'appetito, perdita peso, dolore addominale, diarrea, disturbi del sonno e mal di testa.

Antibiotici

- Studi più recenti hanno dimostrato che l'uso regolare di antibiotici macrolidi, può ridurre il tasso riacutizzazioni.^{85,86}

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

- In pazienti con BPCO che non ricevono corticosteroidi per via inalatoria, un regolare trattamento con mucolitici quali carbocisteina e N-acetilcisteina può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in misura modesta lo stato di salute.^{87,88}

Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria

- Determinanti di una scorretta tecnica inalatoria nei pazienti con asma e nella BPCO comprendono: età avanzata, l'uso di più dispositivi e la mancanza di precedente addestramento alla tecnica con inalatore.⁸⁹
- I principali errori nell'uso di un dispositivo di erogazione si riferiscono a problemi con la velocità dell'inalazione, alla durata dell'inalazione, al coordinamento, alla preparazione della dose, alla espirazione prima della manovra di inalazione e nel trattenere il respiro dopo l'inalazione della dose (**Tabella 3.6**).⁹⁰

TABELLA 3.6. La somministrazione per via inalatoria

<ul style="list-style-type: none"> • Se una terapia viene prescritta per via inalatoria, è importante porre attenzione sull'educazione e sulla dimostrazione della corretta tecnica inalatoria.
<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<ul style="list-style-type: none"> • È essenziale fornire istruzioni, mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un inalatore, assicurarsi che la tecnica inalatoria sia adeguata e ricontrrollare ad ogni visita che il paziente continui a utilizzare il proprio dispositivo correttamente.
<ul style="list-style-type: none"> • La tecnica inalatoria (e l'aderenza alla terapia) dovrebbe essere verificata prima di concludere che la terapia in atto non è sufficiente.

Altri trattamenti farmacologici

Altri trattamenti farmacologici per la BPCO sono riassunti nella **Tabella 3.7**.

TABELLA 3.7. Altri trattamenti farmacologici

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina <ul style="list-style-type: none"> • La terapia di integrazione endovenosa può rallentare la progressione dell'enfisema (Evidenza B).
Sedativi della tosse <ul style="list-style-type: none"> • Non sono disponibili dati sul ruolo benefico dei sedativi della tosse nei pazienti con BPCO (Evidenza C).
Vasodilatatori <ul style="list-style-type: none"> • I vasodilatatori non migliorano i risultati clinici e possono peggiorare l'ossigenazione (Evidenza B).

RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTO-GESTIONE

La riabilitazione polmonare

- I vantaggi della riabilitazione polmonare per i pazienti con BPCO sono notevoli (**Tabella 3.8**) e la riabilitazione ha dimostrato di essere la strategia terapeutica più efficace per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza all'esercizio fisico.⁹¹

TABELLA 3.8. Riabilitazione respiratoria, auto-gestione e cura integrata nella BPCO

<p>Riabilitazione respiratoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 da un precedente ricovero) (Evidenza B).
<p>Educazione e auto-gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'educazione da sola non si è dimostrata efficace (Evidenza C). • Gli interventi di auto-gestione attraverso la comunicazione con una figura sanitaria migliorano la salute e riducono i ricoveri e le visite in urgenza (Evidenza B).
<p>Programmi di cura integrata</p> <ul style="list-style-type: none"> • La cura integrata e la tele-medicina non hanno dimostrato al momento alcun beneficio (Evidenza B).

TRATTAMENTI DI SUPPORTO, PALLIATIVI, DI FINE VITA ED HOSPICE

Trattamento sintomatico e cure palliative

- La BPCO è una malattia altamente sintomatica e ha molti elementi che richiedono cure palliative sintomatiche per stanchezza, dispnea, depressione, ansia, insonnia.
- Approcci palliativi sono essenziali nel contesto delle cure della fine del ciclo di vita, così come gli hospice (un modello per prestare le cure di fine vita per i pazienti che sono malati terminali e che hanno prevedibilmente un'aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi).

Punti chiave per le cure palliative, fine del ciclo di vita e hospice nella BPCO sono riassunte nella **Tabella 3.9**.

TABELLA 3.9. Terapia palliativa, di fine vita e hospice nella BPCO

<ul style="list-style-type: none"> • Gli oppiacei, la stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES), l'ossigeno e i ventilatori possono dare sollievo alla dispnea (Evidenza C).
<ul style="list-style-type: none"> • 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).
<ul style="list-style-type: none"> • La fatica può giovare di interventi educazionali di auto-gestione, 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 (**Tabella 3.10**).⁹²

Supporto ventilatorio

- 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.⁹³⁻⁹⁵

TABELLA 3.10. Ossigenoterapia e supporto ventilatorio nel paziente con BPCO stabile

<p>Ossigenoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 sulla 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).
<p>Supporto ventilatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).

Paziente stabile

- NPPV può migliorare la sopravvivenza libera da ospedalizzazione nei pazienti selezionati dopo una recente ospedalizzazione, in particolare in quelli con ipercapnia diurna pronunciata persistente.⁹⁶⁻⁹⁸
- 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.⁹⁹

Trattamenti chirurgici

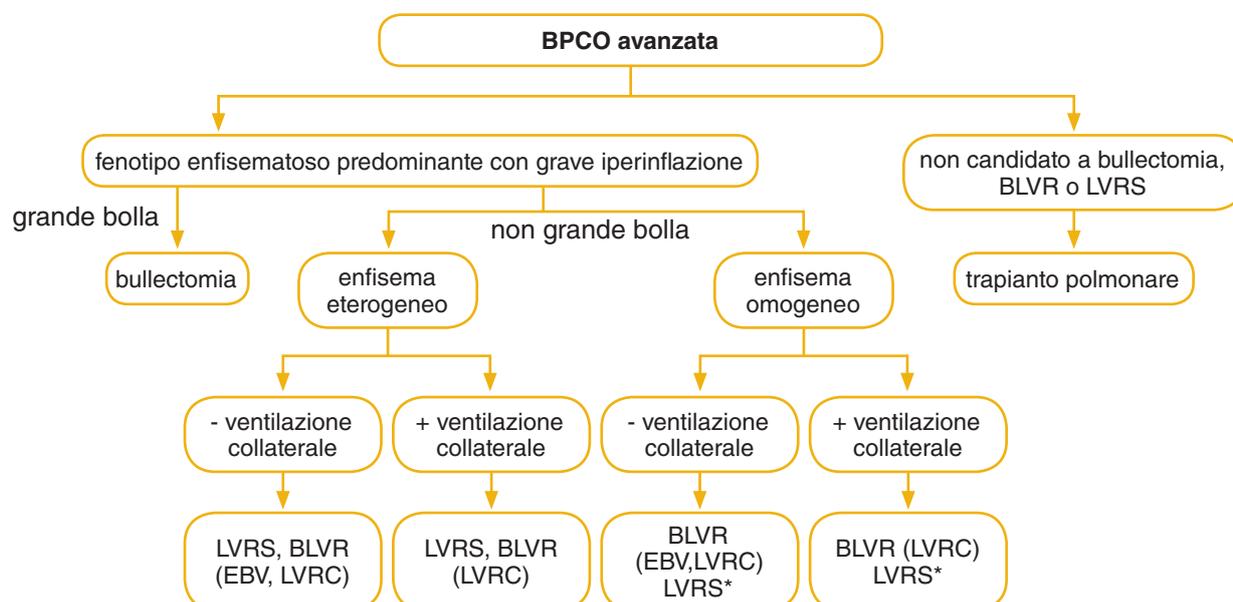
- Il vantaggio della chirurgia per la riduzione del volume polmonare (LVRS) rispetto alla terapia medica è più significativo tra i pazienti con enfisema predominante ai lobi superiori e bassa capacità d'esercizio dopo la riabilitazione; tuttavia la LVRS è costosa rispetto ai programmi di assistenza sanitaria senza chirurgia.
- Tecniche non chirurgiche di riduzione del volume polmonare per via broncoscopica possono migliorare la tolleranza all'esercizio, lo stato di salute e la funzione polmonare in pazienti selezionati con enfisema avanzato refrattario alla terapia medica.
- In pazienti adeguatamente selezionati con BPCO molto severa, il trapianto polmonare ha dimostrato di migliorare la qualità della vita e la capacità funzionale.
- Punti chiave per la terapia interventistica nella BPCO stabile sono riassunti nella **Tabella 3.11**, e un algoritmo raffigurante una panoramica dei vari interventi è mostrato in **Figura 4.3**.

TABELLA 3.11. Terapia chirurgica nella BPCO stabile

<p>Chirurgia riduttiva del volume polmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Bullectomia</p> <ul style="list-style-type: none"> • In pazienti selezionati, la bullectomia si associa a riduzione della dispnea, miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo (Evidenza C).
<p>Trapianto</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Interventi broncoscopici</p> <ul style="list-style-type: none"> • In pazienti selezionati con enfisema avanzato, gli interventi broncoscopici riducono il volume polmonare di fine espirazione e migliorano la tolleranza allo sforzo, la salute e la funzione respiratoria a 6-12 mesi dopo il trattamento. Valvole endobronchiali (Evidenza B); molle polmonari (Evidenza B).

FIGURA 4.3. Identificazione dei fattori di rischio e riduzione dell'esposizione.

Inquadramento delle varie terapie usate per trattare pazienti con BPCO ed enfisema in tutto il mondo. Notare che non tutte le terapie sono state approvate in tutti i Paesi per essere utilizzati nella pratica clinica. Non sono noti gli effetti della BLVR sulla sopravvivenza o su altri outcome a lungo termine o in confronto alla LVRS.



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 sono la riduzione dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazioni.
- Le strategie terapeutiche non sono limitate alla terapia farmacologica, e dovrebbero essere integrate da appropriati interventi non farmacologici.

Una volta che la BPCO è stata diagnosticata, una gestione efficace deve basarsi su una valutazione individualizzata per ridurre sia i sintomi attuali che i futuri rischi di esacerbazioni (**Tabella 4.1**)

TABELLA 4.1. Obiettivi del trattamento della BPCO stabile



IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio (**Tabella 4.2 e 4.3**) è importante nel trattamento e nella prevenzione della BPCO. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio riscontrato più comunemente e 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 individuale alle polveri sul lavoro, ai fumi, gas, e inquinanti atmosferici interni ed esterni.

TABELLA 4.2. 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 - vareniciclina, bupropione a rilascio prolungato, gomme alla nicotina, spray nasale alla nicotina, cerotti alla nicotina - sono efficaci, e almeno uno di questi farmaci andrebbe prescritto, in assenza di controindicazioni.
• Gli incentivi finanziari all'abolizione del fumo possono aiutare i fumatori a smettere.
• Le strategie contro la dipendenza da tabacco sono strategie efficaci se valutate dal punto di vista dei costi.

TABELLA 4.3. Identificare e ridurre l'esposizione a 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 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. La maggior parte dei farmaci sono per inalazione per cui è di grande rilevanza che la tecnica inalatoria avvenga in modo corretto.

Punti chiave per l'inalazione di farmaci sono riportati nella **Tabella 4.4**.

Punti chiave per l'uso del broncodilatatore sono riportati nella **Tabella 4.5**.

Punti chiave per l'uso di agenti antiinfiammatori sono riassunti nella **Tabella 4.6**.

Punti chiave per l'uso di altri trattamenti farmacologici sono riassunti nella **Tabella 4.7**.

TABELLA 4.4. Punti chiave per l'inalazione dei farmaci

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

TABELLA 4.5. 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 ha solo occasionali episodi di dispnea (**Evidenza A**).
- I pazienti possono iniziare con una monoterapia a base di broncodilatatori a lunga durata d'azione, oppure con una duplice terapia a base di broncodilatatori a lunga durata d'azione. Nei pazienti con dispnea persistente, la terapia singola con broncodilatatore dovrebbe essere intensificata a duplice terapia (**Evidenza A**).
- I broncodilatatori per via inalatoria sono raccomandati rispetto ai broncodilatatori per via orale (**Evidenza A**).
- La teofillina non è raccomandata, a meno che gli altri broncodilatatori a lunga durata siano indisponibili o non sostenibili (**Evidenza B**).

TABELLA 4.6. 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 riacutizzazioni, nonostante terapia con LABA/ICS oppure LAMA/LABA/ICS, bronchiti croniche e ostruzione bronchiale grave o molto grave, l'aggiunta di un farmaco inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) può essere considerata (**Evidenza B**).
- In ex-fumatori con riacutizzazioni malgrado la terapia appropriata, possono essere presi in considerazione i macrolidi (**Evidenza B**).
- La terapia con statine non è raccomandata per prevenire le riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- I farmaci mucolitici antiossidanti sono raccomandati solo in pazienti selezionati (**Evidenza A**).

TABELLA 4.7. 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 di potenziamento dell'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 il trattamento della dispnea nei pazienti affetti da BPCO grave (**Evidenza B**).

Algoritmi di trattamento farmacologico

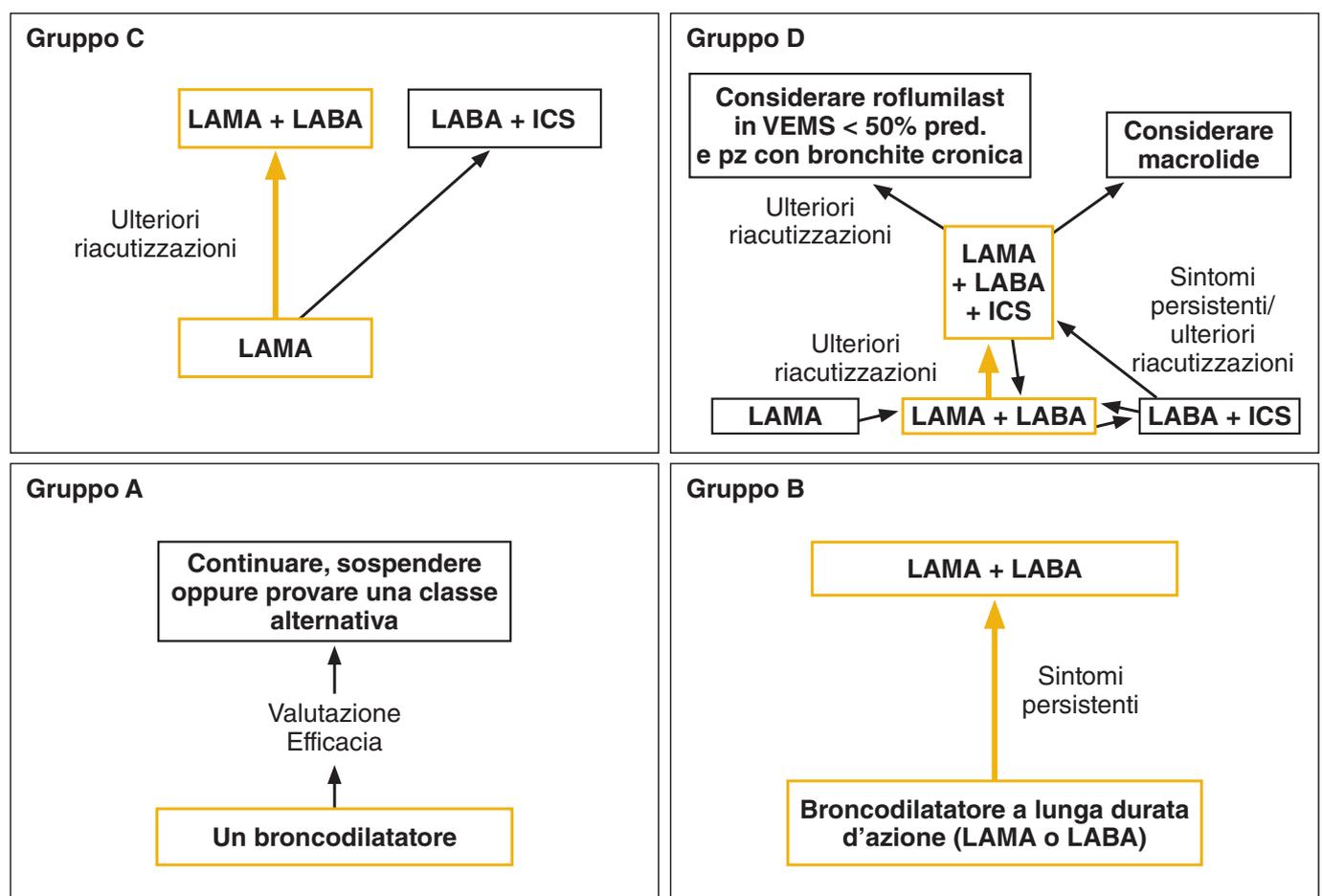
Un modello proposto per l'inizio, e poi il successivo incremento e/o diminuzione della terapia farmacologica della BPCO in base alla valutazione individuale dei sintomi e rischio di riacutizzazione è mostrato in **Figura 4.1**.

Nelle versioni precedenti del report GOLD, le raccomandazioni sono state fornite solo per la terapia iniziale. Però, molti pazienti con BPCO sono già in terapia e ritornano con sintomi persistenti dopo iniziale terapia o, meno comunemente, con una risoluzione di alcuni sintomi che successivamente possono richiedere una riduzione della terapia. Pertanto, ora suggeriamo strategie di incremento (e diminuzione). Le raccomandazioni fatte si basano sui dati di efficacia e sicurezza disponibili.

Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in *escalation* non è stato testato in modo sistematico; prove di *de-escalation* sono limitate e comprendono solo ICS.

Queste raccomandazioni saranno rivalutate appena saranno disponibili ulteriori dati.

FIGURA 4.1. Algoritmo del trattamento farmacologico secondo il grado GOLD (le caselle evidenziate e le frecce indicano il percorso terapeutico preferenziale).

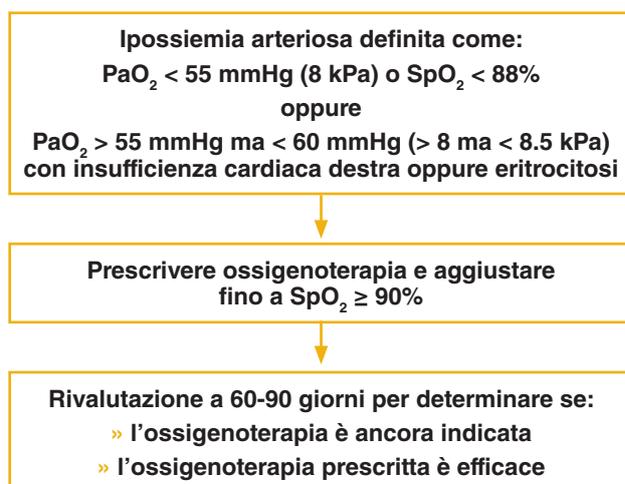


ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LAMA: antimuscarinici a lunga durata d'azione; freccia gialla= trattamento preferito. Nei pazienti con una discrepanza maggiore tra il livello di sintomi percepiti e la severità dell'ostruzione bronchiale, sono necessarie ulteriori valutazioni.

Alcune misure non farmacologiche rilevanti per gruppi di pazienti da A a D sono riassunte nella **Tabella 4.8**. Un algoritmo appropriato per la prescrizione di ossigeno per pazienti con BPCO è mostrato in **Figura 4.2**.

TABELLA 4.8. 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
B-D	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico) Riabilitazione polmonare	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica

FIGURA 4.2. Prescrizione dell'ossigenoterapia nei pazienti con BPCO.

Punti chiave per l'uso di trattamenti non farmacologici sono riportati nella **Tabella 4.9**.

TABELLA 4.9. Punti chiave nell'uso delle terapie non farmacologiche

Educazione, autogestione e riabilitazione polmonare
<ul style="list-style-type: none"> • L'intervento educativo è necessario per migliorare le conoscenze del paziente, ma non vi sono evidenze che da solo porti ad un cambiamento delle abitudini del paziente. • L'intervento educativo 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, considerando che è uno strumento efficace nel migliorare la capacità di esercizio e lo stato di salute (Evidenza A). • L'attività fisica è un 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Considerare nutrizione integrativa nei pazienti malnutriti con BPCO (Evidenza B).
Fine vita e cure palliative
<ul style="list-style-type: none"> • 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 (es. a casa) (Evidenza D).
Trattamento dell'ipossia
<ul style="list-style-type: none"> • In pazienti con severa ipossia a riposo è indicata l'ossigenoterapia a lungo termine, considerando che essa si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità (Evidenza A). • In pazienti con BPCO stabile e desaturazione moderata a riposo oppure da sforzo, la prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine non prolunga l'aspettativa di vita, né aumenta il tempo libero da ospedalizzazioni, né procura un beneficio sostanziale in termini di qualità della vita, funzione polmonare o distanza percorsa al 6MWT (Evidenza A). • L'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude lo sviluppo di ipossia severa ad elevate latitudini oppure in viaggi aerei (Evidenza C).

Trattamento dell'ipercapnia

- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere il primo modo di ventilare i pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria acuta perché migliora gli scambi respiratori, riduce la necessità di intubazione, riduce la durata delle ospedalizzazioni e migliora la sopravvivenza (**Evidenza A**).
- In pazienti con ipercapnia severa cronica ed una storia di ospedalizzazioni per insufficienza respiratoria acuta, può essere presa in considerazione la ventilazione meccanica non invasiva a lungo termine (**Evidenza B**).

Broncoscopia interventistica e chirurgia

- La riduzione chirurgica dei volumi polmonari migliora la funzionalità polmonare, la capacità di esercizio e la qualità di vita in pazienti selezionati, con enfisema dei lobi superiori, e migliora la sopravvivenza in un sottogruppo di soggetti con enfisema del lobo superiore e bassa performance fisica dopo la riabilitazione polmonare (**Evidenza A**).
- In pazienti selezionati con enfisema avanzato, la broncoscopia interventistica riduce i volumi tele-espatori e migliora la tolleranza all'esercizio, la qualità di vita e la funzione polmonare a 6-12 mesi, dopo trattamento con valvole endobronchiali (**Evidenza B**) o con spirali polmonari (**Evidenza B**).
- In pazienti con una grande bolla, può essere presa in considerazione la bullectomia chirurgica (**Evidenza C**).
- In pazienti con BPCO molto grave (progressiva, score BODE 7-10, non candidabili a riduzione polmonare) il trapianto polmonare può essere considerato in presenza di almeno uno dei seguenti elementi: 1) storia di ospedalizzazioni per riacutizzazione associata con ipercapnia acuta ($PCO_2 >50$ mmHg); 2) ipertensione polmonare e/o cor pulmonale, nonostante ossigenoterapia; 3) VEMS <20% associata 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 nel lungo periodo, in termini di stato di salute, rispetto allo standard di cura solito per i pazienti con BPCO nella medicina generale.¹⁰⁰

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

- Una riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiuntiva.
- Le riacutizzazioni di BPCO possono essere scatenate da vari fattori. I più comuni sono 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 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 di ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5-7 giorni.
- Gli antibiotici, quando indicati, potrebbero ridurre il tempo di recupero, ridurre 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 il primo modo di ventilazione utilizzato 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 (vedere anche i capitoli 3 e 4 di Gold 2017 full report).

Una riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiuntiva^{101,102}

Le riacutizzazioni sono classificate come:

- lievi (trattate solamente con broncodilatatori a breve durata);
- moderate (trattate con broncodilatatori a breve durata associati ad antibiotici e/o corticosteroidi orali);
- gravi (i pazienti richiedono ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso). Le riacutizzazioni gravi possono essere associate a insufficienza respiratoria acuta.

Le riacutizzazioni sono eventi importanti nella gestione della BPCO perché impattano negativamente sullo stato di salute, sulla frequenza di ospedalizzazioni e riospedalizzazioni, e nella progressione di malattia.^{101,102} Le riacutizzazioni sono eventi complessi associati generalmente con un'aumentata infiammazione delle vie aeree, aumentata produzione di catarro, 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 catarro spesso purulento, accompagnato da aumento della tosse e del respiro sibilante.¹⁰³ Poiché le comorbidità sono frequenti nel paziente con BPCO, le riacutizzazioni devono essere differenziate clinicamente da altri eventi come la sindrome coronarica acuta, lo scompenso cardiaco congestizio, la tromboembolia polmonare e la polmonite.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Setting di trattamento

Gli scopi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono di minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione corrente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi.¹⁰⁴ A seconda della severità dell'episodio di riacutizzazione e/o della severità della patologia sottostante, la riacutizzazione può essere gestita sia in ambiente ambulatoriale che ospedaliero. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale, con terapie che includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici.^{15,23,24}

La presentazione clinica delle riacutizzazioni di BPCO è eterogenea, pertanto raccomandiamo che, **nei pazienti ospedalizzati**, la severità della riacutizzazione sia definita in base ai sintomi, e raccomandiamo la seguente classificazione:¹⁰⁵

- **Riacutizzazione senza insufficienza respiratoria:** 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 FiO_2 28-35%; non rialzo della PaCO_2 .
- **Riacutizzazione con insufficienza respiratoria non a rischio di vita:** frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo di muscoli accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al FiO_2 25-30%; ipercapnia (cioè PaCO_2 aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).
- **Riacutizzazione con insufficienza respiratoria acuta a rischio di vita:** frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; alterazioni acute dello stato mentale; ipossiemia non responsiva alla somministrazione di ossigeno attraverso la maschera di Venturi, o richiedente flussi di $\text{FiO}_2 > 40\%$; ipercapnia, ovvero PaCO_2 aumentata rispetto al basale o >60 mmHg, oppure presenza di acidosi ($\text{pH} \leq 7.25$).

Le indicazioni per valutare la necessità di ospedalizzazione durante una riacutizzazione di BPCO sono riportate nella **Tabella 5.1**.

TABELLA 5.1. 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, sopore
- Insufficienza respiratoria acuta
- Comparsa di segni fisici di nuovo riscontro (es. cianosi, edema periferico)
- Assenza di risposta al trattamento medico iniziale
- Presenza di comorbidità severa (es. insufficienza cardiaca, aritmie di nuova insorgenza)
- Carente supporto domiciliare

* Le risorse locali devono essere considerate

Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in pronto soccorso, dovrebbe ricevere somministrazione di ossigeno ed eseguire una valutazione per definire se la riacutizzazione è a rischio di vita e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o gli scambi respiratori ridotti rendono necessaria una ventilazione non invasiva. In questo caso, sarebbe opportuno considerare il ricovero in ambiente pneumologico oppure in terapia intensiva. In associazione alla terapia farmacologica, il trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni prevede il supporto respiratorio (con ossigenoterapia o ventilazione). Il trattamento delle riacutizzazioni gravi, ma non a rischio di vita, è descritto nella **Tabella 5.2**.

TABELLA 5.2. 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 con gli anticolinergici
 - considerare l'uso di broncodilatatori a lunga durata quando il paziente diviene stabile
 - utilizzare nebulizzatori quando appropriato
- Considerare corticosteroidi orali
- Considerare antibiotici (orali) quando vi sono segni di infezione batterica
- Considerare ventilazione meccanica non invasiva (NIV)
- In ogni caso
 - monitorare il bilancio idrico
 - considerare eparina sottocute o eparina a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici
 - identificare e trattare comorbidità associate (es. insufficienza cardiaca, aritmie, embolia polmonare)

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

TABELLA 5.3. Punti chiave per la gestione delle riacutizzazioni

- I farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, sono raccomandati come farmaci broncodilatatori di prima linea per trattare una riacutizzazione acuta (**Evidenza C**).
- I corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di recupero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5-7 giorni (**Evidenza A**).
- Gli antibiotici, quando indicato, possono ridurre il tempo di recupero, ridurre il rischio di ricadute, l'insuccesso 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 dei notevoli effetti collaterali (**Evidenza B**).
- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione usata nei pazienti con 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**).

Trattamento farmacologico

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

Supporto respiratorio

Ossigenoterapia

- Questa 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%.¹⁰⁶
- 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.

Supporto ventilatorio

- Alcuni pazienti necessitano un immediato ricovero ospedaliero in terapia intensiva (**Tabella 5.4**).
- 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.¹⁰⁷

TABELLA 5.4. 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 di 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.
- Le indicazioni per la NIV¹⁰⁸ sono riassunte in **Tabella 5.5**.

TABELLA 5.5. Indicazioni per la ventilazione meccanica non invasiva (NIV)

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

Ventilazione meccanica invasiva

Le indicazioni per iniziare la terapia ventilatoria meccanica invasiva durante un episodio di riacutizzazione sono riportate nella **Tabella 5.6** e includono il fallimento di un iniziale trattamento con la NIV.¹⁰⁹

TABELLA 5.6. 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
- 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 DALL'OSPEDALE E FOLLOW-UP

Un follow-up precoce (entro un mese) dopo la dimissione dovrebbe essere fatto quando possibile, dato che è stato associato con un minor tasso di riospedalizzazioni da riacutizzazione di BPCO.¹¹⁰

Una sintesi dei criteri di dimissione e raccomandazioni per il follow-up è presentata nella **Tabella 5.7**.

TABELLA 5.7. Criteri per la dimissione e raccomandazioni per il follow-up

<ul style="list-style-type: none"> • Rivalutare tutti i dati clinici e laboratoristici • Controllare la terapia di mantenimento e la comprensione del paziente • Rivalutare la tecnica inalatoria • Assicurarci della comprensione della sospensione delle terapie di fase acuta (steroidi e/o antibiotici) • Valutare la necessità di continuare l'ossigenoterapia • Assicurare un piano di gestione delle comorbidità e del follow-up • Assicurare la pianificazione del follow-up: precoce < 4 settimane e tardivo < 12 settimane come indicato • Tutte le anomalie cliniche sono state identificate
Follow-up a 1-4 settimane
<ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'abilità nel rispondere adeguatamente alle sollecitazioni ambientali • Valutare 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 normali attività quotidiane • Documentare i sintomi con il CAT o mMRC • Determinare lo stato delle comorbidità
Follow-up a 12-16 settimane
<ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'abilità nel rispondere adeguatamente alle sollecitazioni ambientali • Valutare 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 normali 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 iniziare misure appropriate per prevenire ulteriori riacutizzazioni (**Tabella 5.3** pag. 25 e **Tabella 5.8**).

TABELLA 5.8. Interventi per ridurre la frequenza delle riacutizzazioni di BPCO

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

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

BPCO E COMORBIDITÀ

PUNTI CHIAVE

- La BPCO spesso coesiste con altre patologie (comorbidity) che possono avere un impatto significativo sul decorso della malattia.
- In generale, la presenza di comorbidity non dovrebbe alterare il trattamento della BPCO e le comorbidity dovrebbero essere trattate secondo gli standard di cura, indipendentemente dalla presenza di BPCO.
- Il tumore del polmone è frequente nei pazienti con BPCO ed è la principale causa di morte.
- Le malattie cardiovascolari sono comuni e importanti comorbidity nella BPCO.
- L'osteoporosi, la depressione e l'ansia sono comorbidity 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 è inclusa in piano di cura della multimorbidity, l'attenzione dovrebbe essere diretta verso l'assicurazione di un trattamento semplice e verso la minimizzazione della politerapia farmacologica.

REFERENZE

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
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, Bleeker 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. 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.
7. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
8. 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.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
14. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
15. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
16. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(1): 43-50.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
25. 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.
26. 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.
27. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; 35(2): 158-76.
28. 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.
29. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD000165.
30. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259(19): 2883-9.
31. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125(6): 2011-20.

32. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
33. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(6): 497-508.
34. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(12): 778-84.
35. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8): 1-52.
36. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(37): 822-5.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-95.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
44. 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.
45. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010139.
46. 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.
47. Kempsford 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.
48. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
49. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): Cd006101.
50. 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.
51. 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.
52. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.
53. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
54. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
55. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
56. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
66. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
67. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
68. 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.
69. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63.
70. 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.
71. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV₁ Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus longacting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
81. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(8): 545-55.
82. 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.
83. 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.
84. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
85. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
86. 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.
87. 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.
88. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
89. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(5): 323-8.

90. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; EPub 13 July 2016.
91. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
92. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
93. 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.
94. 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.
95. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1982-93.
96. 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.
97. 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.
98. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; 11(6): 663-70.
99. 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.
100. 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.
101. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
106. 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.
107. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
108. 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.
109. 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.
110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; 148(2): 375-81.

