



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



MALATTIE CRONICHE

Il percorso diagnostico-assistenziale della broncopneumopatia cronica ostruttiva riacutizzata in Medicina Interna

Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Internal Medicine

Gelorma Belmonte ^{a,*}, Marilena Muratori ^b, Paolo Leandri ^a, Angelo Pasquale ^a, Massimo Reta ^a, Roberto Nardi ^a

^a Dipartimento Medico, UO Medicina Interna, Azienda USL di Bologna, Ospedale Maggiore - Ospedale di Bazzano, Bologna

^b UO Medicina Interna, Ospedale di Bazzano (BO)

Ricevuto il 28 agosto 2010; accettato il 12 aprile 2011

Disponibile online il 27 luglio 2011

KEYWORDS

COPD exacerbations;
Management;
Diagnostic testing.

Summary

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the second leading cause of hospitalization in Internal Medicine departments in Italy and the fourth leading cause of death all over the world. By 2020, COPD will be the third leading cause of death and the fifth leading cause of disability. It is – along with chronic congestive heart failure – one of the most common causes of unscheduled hospital readmissions, and as such it represents a significant economic burden for the health-care system. Exacerbations of COPD are important events in the natural history of this prevalent condition.

Discussion: This review provides a comprehensive state-of-the-art look at prevention and management of COPD exacerbations. Treatment of these episodes has to be tailored to the severity of the clinical presentation. We now have a wide range of therapeutic available options, based on the results of clinical trials. Management of the acute event should include the necessary measures (mainly the administration of inhaled short-acting bronchodilators, inhaled or oral corticosteroids, and antibiotics), with or without oxygen and ventilator support.

Conclusions: To improve the management of COPD exacerbations, the focus of care must be shifted from the episodic acute complications to their systematic prevention. The management of COPD, which is often associated with multiple co-morbidities, is complex and requires a tailored, multifaceted and multidisciplinary approach. Integrated care for COPD also requires

* Corrispondenza: Ospedale Maggiore, I.go B. Nigrisoli 2-Bologna.
E-mail: g.belmonte@ausl.bo.it (G. Belmonte).

that patients be informed about their condition, that they participate actively in their care, and that they have easy access to the necessary health-care services.

© 2011 Published by Elsevier Srl.

Introduzione

La riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) viene definita come "un evento nel decorso naturale della malattia, caratterizzato da un cambiamento dei sintomi di base del paziente, dispnea, tosse, e/o espettorazione di entità superiore alla normale variabilità giornaliera, con esordio acuto e che può richiedere un cambiamento nella regolare terapia in un paziente portatore di BPCO" [1].

La BPCO, seconda causa di ricovero nei reparti di Medicina Interna in Italia [2], è nel mondo la quarta causa di morte, gravata da importanti comorbidità associate. Entro il 2020 essa sarà la terza causa di morte e la quinta causa di disabilità [3–5]. Il 70% dei costi diretti della BPCO e il 90% dei costi diretti della BPCO riacutizzata sono dovuti ai ricoveri ospedalieri [6]. Essa costituisce – insieme allo scompenso cardiaco – una delle cause più frequenti di riammissione ospedaliera non programmata. I pazienti affetti da BPCO presentano un'esacerbazione di malattia mediamente da 1 a 3 volte l'anno, con una quota variabile del 3-16% che richiede il ricovero in ospedale. Il rischio di riospedalizzazione per BPCO è del 25% a 1 anno e del 44% a 5 anni, aumentato con l'avanzare dell'età, nel sesso maschile, in presenza di precedenti ricoveri e di comorbidità, tra cui asma e ipertensione polmonare [7]. Nonostante le ampie variazioni nel pattern di riacutizzazioni tra gli individui, diversi studi hanno mostrato che il numero e la severità delle riacutizzazioni aumentano con il peggiorare della malattia e le stesse riacutizzazioni portano a un declino più rapido della funzione polmonare [8,9]. Il deterioramento della funzionalità polmonare è un fattore predittivo di mortalità [10] ed è nota la correlazione tra riacutizzazioni flogistiche della BPCO e mortalità [11].

La mortalità ospedaliera dei pazienti con BPCO grave varia dal 3 al 10% ed è molto più elevata in coloro che necessitano di ricovero in Terapia Intensiva [12]. Il rischio di morte dopo una riacutizzazione severa di BPCO è del 21% a 1 anno e del 55% a 5 anni; fattori di rischio indipendenti per la morte sono l'età, il sesso maschile, il numero di ricoveri precedenti e le comorbidità. Il paziente affetto da BPCO è spesso portatore di altre comorbidità e nella maggior parte dei casi la mortalità è legata a cause extrapolmonari, soprattutto cardiovascolari [13]. Le cause cardiache costituiscono peraltro un frequente fattore di riacutizzazione [14]. Oltre a queste, le variabili che predicano un prossima riacutizzazione sono l'età più avanzata, il livello di ostruzione delle vie aeree, la durata della BPCO, l'utilizzo di antibiotici e di corticosteroidi sistemici nell'anno precedente o la pregressa ospedalizzazione per BPCO [15]. Da un recente studio risulta che le principali cause di morte in pazienti ospedalizzati per BPCO riacutizzata sono proprio lo scompenso cardiaco nel 37% dei casi, la polmonite nel 28% dei casi, l'embolia polmonare nel 21% dei casi e la BPCO solo nel 14% dei casi [16,17].

Le infezioni come causa più frequente (ma non esclusiva) di riacutizzazione

I pazienti che vanno incontro a frequenti episodi di peggioramento acuto dei sintomi contestualmente a episodi di riacutizzazione presentano un declino più rapido della funzione polmonare. I meccanismi con cui questi episodi possono contribuire al deterioramento funzionale non sono ancora definitivamente chiariti. Durante le riacutizzazioni di BPCO è stato documentato uno squilibrio della proteasi MMP-9 e del suo inibitore tissutale affine TIMP-1. Ciò potrebbe suggerire una via di collegamento tra frequenti riacutizzazioni e declino della funzione polmonare [18]. Fra le cause riacutizzazione della BPCO, oltre a quelle principali dovute alle infezioni, possono essere considerate le condizioni e le comorbidità precipitanti: polmonite, scompenso cardiocircolatorio, turbe del ritmo, embolia polmonare, pneumotorace spontaneo, somministrazione inappropriata di ossigeno, farmaci (ipnotici, sedativi, diuretici), disturbi metabolici, scarsa nutrizione, altre patologie (neoplasie, anemia, emorragie), patologie respiratorie terminali. Le esacerbazioni sono causate da tutti gli insulti in grado di indurre una flogosi delle vie aeree [19], ma nella genesi degli episodi di riacutizzazione della BPCO sono importanti le infezioni, più spesso batteriche, ma anche virali.

Studi recenti, che hanno utilizzato la Polymerase Chain Reaction (PCR) degli aspirati nasali durante una riacutizzazione di BPCO, hanno identificato una percentuale d'infezione del 39%, rilevando che le riacutizzazioni associate a patogeni virali erano più severe e richiedevano un periodo di ricovero più lungo [20,21]. La coinfezione batterica e virale può essere individuata nel 25% delle riacutizzazioni e queste duplici infezioni sono spesso più severe. I microrganismi più frequentemente coinvolti nella fase di riacutizzazione sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* [22–24], ma anche virus e batteri atipici (tab. 1).

Diagnosi e stratificazione prognostica dei pazienti

I principali criteri per la diagnosi di BPCO riacutizzata sono l'aumento della tosse e della dispnea, nonché le variazioni quali-quantitative dell'espettorato; la presenza di febbre, edemi declivi o variazioni dell'obiettività polmonare rappresentano criteri accessori [1,25]. In particolare, il colore giallo-purulento, scuro o verdastro dell'escreato costituisce un importante marcatore clinico di valutazione di colonizzazione batterica in corso di BPCO, maggiormente correlato a peggioramento della dispnea, esacerbazione e aumentata ospedalizzazione dei pazienti [26].

Lo studio di Anthonisen et al. del 1987 [27], che aveva lo scopo di identificare i soggetti necessitanti di antibiotico-terapia, propose un metodo di stratificazione della

Tabella 1 Cause infettive di riesacerbazione di BPCO.

Batteri	Virus	Batteri atipici
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Enterobacteriaceae</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rinovirus</i> • Influenza, parainfluenza • <i>Coronavirus</i> • <i>Adenovirus</i> • Virus sinciziale respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (raramente) • <i>Legionella</i>

riacutizzazione di BPCO per gravità basata sulla presenza di tre sintomi principali:

- aumento della dispnea;
- aumento della purulenza dell'espettorato;
- aumento del volume dell'espettorato.

Da tale studio si è sviluppata la classificazione clinica per definire la BPCO riacutizzata, tuttora in uso e denominata "Winnipeg Criteria", che suddivide i pazienti in tre tipi.

- *Tipo 1*. In questo caso sono presenti tutti e tre i sintomi principali. Il "criterio maggiore" per definire una

Tabella 2 Diagnosi differenziale.

Diagnosi	Caratteristiche suggestive
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza in età adulta • Sintomi lentamente progressivi • Lunga storia di tabagismo • Dispnea da sforzo • Limitazione al flusso irreversibile
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza in giovane età (adolescenza) • Sintomi variabili da giorno a giorno • Sintomi notturni/al risveglio • Anamnesi positiva per rinite, allergia, eczema • Familiarità per asma • Limitazione al flusso reversibile
Scompenso cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> • Crepitazioni bibasilarie all'auscultazione • La radiografia del torace documenta cardiomegalia, edema polmonare • La spirometria indica una riduzione dei volumi polmonari e non una limitazione al flusso
Embolia polmonare	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica suggestiva per trombosi venosa profonda • All'elettrocardiogramma turbe della conduzione intraventricolare destra di recente insorgenza • D-dimero o troponina elevati • Dispnea di recente insorgenza non altrimenti spiegata • Quadro angio-TC compatibile
Bronchiectasie	<ul style="list-style-type: none"> • Abbondante escreato purulento • Spesso associate a infezioni batteriche • Crepitazioni all'auscultazione • Clubbing • La radiografia del torace documenta dilatazione dei bronchi e ispessimento della parete bronchiale
Tubercolosi	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza a qualunque età • La radiografia del torace documenta un infiltrato o un nodulo polmonare • Conferma microbiologica • Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite obliterante	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza in giovane età e in non fumatori • Anamnesi positiva per artrite reumatoide o esposizione al fumo • La TC in espirazione mostra aree ipodense
Panbronchiolite diffusa	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti sono nella maggior parte di sesso maschile e non fumatori • Spesso hanno sinusite cronica • La radiografia del torace e la TC mostrano opacità nodulari diffuse centrolobulari e iperinsufflazione

Fonte: modificata da Pauwels RA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(5):1256-76.

riacutizzazione di bronchite cronica che necessita anti-biototerapia è costituito proprio dalla concomitante presenza di tutti e tre i segni (forma grave), mentre sono considerati criteri minori la presenza di due o un solo sintomo su tre.

- *Tipo 2.* Sono presenti due segni su tre (forma moderata).
- *Tipo 3.* Un solo segno su tre è presente e associato ad almeno uno dei seguenti altri sintomi: infezione delle vie aeree superiori nei 5 giorni precedenti, febbre non altrimenti spiegata, aumento del wheezing, aumento della frequenza respiratoria, aumento della frequenza cardiaca.

La *Canadian Thoracic Society* e la *Canadian Infectious Disease Society* [28] hanno pubblicato le linee guida per la gestione delle riacutizzazioni flogistiche della BPCO, in base a cinque gradi di severità: oltre ai Winnipeg Criteria, esse considerano altri fattori correlati a una scarsa risposta al trattamento, quali l'età > 65 anni, le comorbilità, un valore di FEV1 < 50% rispetto al valore teorico e il numero di riesacerbazioni l'anno. La BPCO riacutizzata può associarsi a un quadro di insufficienza respiratoria, che può essere:

- *ipossiemia (tipo 1)*, caratterizzata da ipossiemia isolata ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$);
- *ipossiemia-ipercapnia (tipo 2)*, caratterizzata da ipossiemia associata a ipercapnia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ e $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$).

Il sospetto clinico d'insufficienza respiratoria emerge dalla visita medica (dispnea da sforzo e a riposo, cianosi, obnubilamento del sensorio ecc.) e/o dal monitoraggio saturimetrico, che dovrebbe sempre integrarsi con l'emogasanalisi arteriosa. Ai fini della gestione della BPCO riacutizzata può essere utile una stratificazione basata sulla previsione del setting assistenziale e dei possibili esiti dell'episodio, come di seguito riportato [29]:

- *livello I*, trattamento domiciliare;
- *livello II*, richiede il ricovero;
- *livello III*, insufficienza respiratoria acuta.

Diagnosi differenziale

Dinnanzi a un paziente con insorgenza acuta di dispnea bisogna valutare possibili diagnosi alternative (*tab. 2*) [17] tra cui lo scompenso cardiaco, l'embolia polmonare e la polmonite.

La diagnosi differenziale fra BPCO e scompenso cardiaco è spesso difficoltosa, sia per l'elevata prevalenza di queste due patologie, sia per la similitudine del quadro clinico con cui si presentano, sia perché spesso coesistono, tanto che è ragionevole considerarle entrambe come possibili comorbilità (25). Qualora la diagnosi fosse ancora dubbia dopo l'iniziale valutazione del paziente – comprendente il quadro clinico, l'esame obiettivo, l'esecuzione dell'elettrocardiogramma, gli esami di laboratorio e la radiografia del torace standard – le linee guida canadesi raccomandano la determinazione della concentrazione plasmatica del Brain Natriuretic Peptide (BNP) o dello N-terminal fragment (NT-proBNP) [30,31]. L'ecocardiografia può essere utile non ai fini diagnostici, bensì per valutare l'emodinamica e identificare la possibile causa dello scompenso cardiaco.

Il percorso clinico-assistenziale del paziente ricoverato

Poiché il paziente con BPCO è portatore di altre comorbilità, le problematiche diagnostiche, terapeutiche, gestionali e prognostiche sono complesse. Le indicazioni al ricovero o alla valutazione specialistica nei pazienti con riacutizzazione di BPCO sono riportate nel *box 1*.

Riguardo alla definizione del setting assistenziale in cui trattare il paziente valgono le indicazioni riportate nel *box 2* [32,33].

Nello schema sopra riportato non viene considerata la possibile alternativa delle cosiddette "Unità di Cure Intermedie" ("High Dependency Units"), ovvero di aree ad alta intensità assistenziale ("high care"), implementabili anche nei reparti di Medicina Interna [34], particolarmente adatte per quei pazienti che hanno un basso rischio attuale ma sono suscettibili di complicanze maggiori e richiedono un monitoraggio di routine [35].

Quando il paziente viene ricoverato gli accertamenti da eseguire all'ingresso in reparto, secondo le linee guida della British Thoracic Society [36], sono quelli indicati nel *box 3*.

Il quadro emogasanalitico arterioso, i sintomi e i segni clinici sono fondamentali per la valutazione del paziente e le decisioni da assumere, in funzione della gravità clinica (*tab. 3*) [37].

Interventi utili per la prevenzione degli episodi di riacutizzazione di BPCO

La gamma dei provvedimenti, farmacologici e non farmacologici, disponibili per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO è sinteticamente riportata nella *tab. 4* [38].

Evidence based medicine: i trial clinici disponibili

Studio TORCH

È noto da tempo che le tre principali classi di farmaci utilizzati (corticosteroidi, beta₂-agonisti e anticolinergici

Box 1. Indicazioni al ricovero o alla valutazione specialistica

- Marcato aumento dell'intensità dei sintomi (per esempio, comparsa di dispnea a riposo)
- Riacutizzazione nel paziente classificato come BPCO grave
- Comparsa di nuovi segni obiettivi (cianosi, edemi periferici)
- Mancata risposta al trattamento o impossibilità di rivalutazione
- Presenza di importanti patologie concomitanti (insufficienza d'organo grave, diabete ecc.)
- Frequenti esacerbazioni
- Aritmie di nuova insorgenza
- Dubbio diagnostico
- Età avanzata
- Diagnosi incerta
- Comparsa di disturbo del sensorio
- Non autosufficienza e/o mancato supporto familiare

Box 2. Setting assistenziale in cui trattare il paziente

Ricovero in Unità di Terapia Intensiva

- Dispnea grave che risponde in modo inadeguato alla terapia d'urgenza iniziale
- Confusione mentale, letargia, coma
- Ipossiemia persistente o ingravescente ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) e/o ipercapnia grave/ingravescente ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg), e/o acidosi respiratoria grave/ingravescente ($\text{pH} < 7,25$) nonostante l'incremento dell'ossigenocorrezione e la ventilazione non invasiva a pressione positiva
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Instabilità emodinamica/necessità di vasopressori

Ricovero in reparto specialistico secondo le indicazioni ATS/ERS del 2004

- Insufficienza respiratoria ingravescente o attuale
- Presenza di altra grave insufficienza d'organo (shock, alterazioni renali, epatiche o neurologiche)
- Instabilità emodinamica

Box 3. Accertamenti da eseguire all'ingresso in reparto

- *Emogasanalisi arteriosa* (EGAA) in aria ambiente (AA) e respiro spontaneo (RS) possibilmente oppure, se eseguita in ossigenoterapia, indicando la FiO_2
- *Radiografia del torace*, che non è utile per la diagnosi di BPCO, bensì per evidenziare eventuali complicanze o patologie che possono mimare una riacutizzazione di BPCO
- *Elettrocardiogramma*, per evidenziare eventuali segni di ipertrofia ventricolare destra, aritmie o soprattutto episodi ischemici correlati all'ipossiemia
- *Emocromo, elettroliti, azotemia*
- *Esame colturale dell'escreato con antibiogramma*, che è utile nelle riesacerbazioni gravi e in presenza di escreato purulento, nel caso in cui non vi sia miglioramento clinico in corso di terapia antibiotica empirica
- *Spirometria*, che rappresenta il gold standard per la diagnosi di BPCO o, nel caso in cui sia già nota la condizione di BPCO, è utile per la stadiazione della patologia, mentre durante l'evento acuto non è indicata [22]

Tabella 3 Decision making in funzione della gravità clinica.

Livello di gravità	Emogasanalisi	Sintomi e segni clinici	Intervento
1°	PaO_2 41-55 mmHg PaCO_2 46-69 mmHg pH 7,34-7,30	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento graduale della dispnea nei giorni antecedenti il ricovero • Dispnea improvvisa • Sputo purulento • Cianosi • Edemi periferici • Tachicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificazione della causa • Trattamento medico
2°	PaO_2 30-40 mmHg PaCO_2 70-80 mmHg pH 7,29-7,25	<ul style="list-style-type: none"> • Dispnea persistente a riposo • Respiro rapido e superficiale • Uso dei muscoli accessori della respirazione • Cianosi marcata • Fegato ingrossato • Turgore delle giugulari • Rigurgito tricuspide • Sonnolenza, agitazione • Confusione mentale • Flapping tremor • Sopore 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensificare il trattamento medico • Trasferimento in UTIR o Rianimazione generale
3°	$\text{PaO}_2 < 30$ mmHg $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg pH $< 7,25$	<ul style="list-style-type: none"> • Fatica dei muscoli respiratori • Asincronismi respiratori • Apnea • Aritmia cardiaca • Ipotensione, shock • Coma 	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilazione meccanica (in ambiente idoneo)

Fonte: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_BPCO_2011.pdf.

Tabella 4 Interventi per la prevenzione delle esacerbazioni della BPCO.

Interventi farmacologici	Interventi non farmacologici
Beta ₂ -agonisti a lunga durata d'azione	Riabilitazione respiratoria Chirurgia di riduzione volumetrica polmonare
Anticolinergici long-acting	Ossigenoterapia a lungo termine
Corticosteroidi inalatori	Ventilazione non invasiva domiciliare
Mucolitici	Vaccinazione antinfluenzale
Antibiotici	

Fonte: Hurst JR, et al. *BMC Med* 2009;7:40.

inalatori) sono efficaci nel ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni. Lo studio TORCH, pubblicato nel 2007 [39], ha riguardato 6.112 pazienti affetti da BPCO indagati per 3 anni, con un confronto fra placebo, salmeterolo, fluticasone e salmeterolo associato a fluticasone, con un end-point principale di riduzione della mortalità per tutte le cause. Anche se l'obiettivo primario non ha raggiunto la significatività statistica, è stato provato che i pazienti trattati nei tre rami attivi sono andati incontro a un numero di riacutizzazioni inferiore vs i controlli-placebo.

Studio UPLIFT

Lo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) [40] ha confrontato l'aggiunta di tiotropio o placebo alle terapie già in atto, con un end-point primario di valutazione del declino della funzione polmonare. Sono stati randomizzati 5.993 pazienti con un follow-up di 4 anni. L'obiettivo primario non è stato raggiunto, anche se il tiotropio ha ridotto in maniera significativa il numero di riacutizzazioni (0,73 per anno tiotropio vs placebo 0,85 per anno; $p < 0,001$): il risultato è importante, dato che molti pazienti stavano già assumendo terapie combinate di corticosteroidi e beta-agonisti per via inalatoria.

Studio OPTIMAL

Lo studio canadese OPTIMAL ha randomizzato 449 pazienti trattati con tiotropio o placebo aggiuntivi, salmeterolo o salmeterolo-fluticasone per un anno. Non è stata verificata una riduzione dell'end-point primario delle riacutizzazioni nei pazienti trattati con tiotropio insieme ad altre terapie rispetto al tiotropio da solo [41], in analogia ai risultati di una metanalisi del 2009 [42]. Questi dati propongono l'utilità delle "tripla combinazione" almeno per quanto riguarda la prevenzione delle riacutizzazioni, ma con un possibile "effetto tetto" delle strategie di prevenzione degli episodi di riacutizzazioni della BPCO.

Studio INSPIRE

L'unico studio di confronto testa a testa sull'impiego del tiotropio vs salmeterolo-fluticasone è l'*Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations* (INSPIRE) [43]. Questo studio ha randomizzato 1.323 pazienti trattati con fluticasone-salmeterolo o con tiotropio per oltre 2 anni. Entrambi i trattamenti, come previsto, hanno ridotto le riacutizzazioni in maniera sovrapponibile (1,28 episodi

l'anno per fluticasone-salmeterolo vs 1,32/anno per il tiotropio, con un rapporto delle frequenze dello 0,97% (IC 95% 0,84-1,12). Resta da chiarire se gli episodi di riacutizzazione possano dipendere dal trattamento ricevuto (antibiotico, steroideo ecc.) oppure dalle diverse tipologie fenotipiche di pazienti.

Studio POET-COPD

Questo studio (randomizzato in doppio cieco, durato un anno) ha indagato l'effetto dell'anticolinergico tiotropio 18 µg 1 volta/die rispetto al beta₂-agonista salmeterolo 50 µg 2 volte/die nella prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO. Sono stati studiati 7.376 pazienti con gradi da moderato a molto severo di malattia e con storia di precedenti episodi di riacutizzazioni. Il tiotropio ha aumentato il tempo di comparsa del primo episodio di riacutizzazione (187 giorni vs 145), con una riduzione del 17% del rischio (HR 0,83; IC 95% 0,77-0,90; $p < 0,001$), ha ridotto il numero annuale di esacerbazioni moderate-severe (0,64 vs 0,72; rate ratio 0,89; IC 95% 0,83-0,96; $p = 0,002$) e di quelle severe (0,09 vs 0,13; rate ratio 0,73; IC 95% 0,66-0,82; $p < 0,001$), senza differenze nei due gruppi trattati per quanto riguarda reazioni indesiderate e mortalità. In sostanza, il tiotropio si è mostrato più utile del salmeterolo nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO di grado variabile da moderato a severo [44].

Che cosa fare di fronte a una BPCO non più stabile

Quando le caratteristiche cliniche della BPCO tendono a modificarsi in peggioramento da una situazione di stabilità dovrebbero essere considerati gli elementi indicati nell'algoritmo rappresentato in *fig. 1* [37].

La gestione dei farmaci in caso di riacutizzazione: in funzione della gravità clinica

La terapia medica della BPCO riacutizzata *fig. 2* [29] comprende l'uso di ossigeno, broncodilatatori (beta₂-agonisti a breve durata d'azione, teofillina, anticolinergici), corticosteroidi, la cui efficacia è dimostrata da diversi trial clinici e l'eventuale uso degli antibiotici, come raccomandato dalle linee guida della Global Obstructive Lung Disease (GOLD) e dall'*American Thoracic Society* nei pazienti che presentano segni clinici di infezione bronchiale (cioè l'aumento del volume e il viraggio di colore dell'escreato e/o febbre) [45,46]. Prima del ricovero del paziente in ospedale è necessario cercare di modificare la terapia in corso, secondo l'algoritmo di trattamento della riacutizzazione della BPCO a domicilio [29].

Nelle riacutizzazioni di grado moderato si dovrebbe somministrare un beta₂-agonista di tipo short-acting (SABA) o un anticolinergico vagolitico; nelle forme severe è utile la terapia di combinazione con eventuale aggiunta di metilxantine. I broncodilatatori dovrebbero essere somministrati per via aerosolica mediante maschera facciale con dosimetro connesso a una sorgente di aria compressa o ossigeno (pazienti scarsamente collaboranti e/o con stato di coscienza alterato) per 24-48 ore o fino al miglioramento clinico;

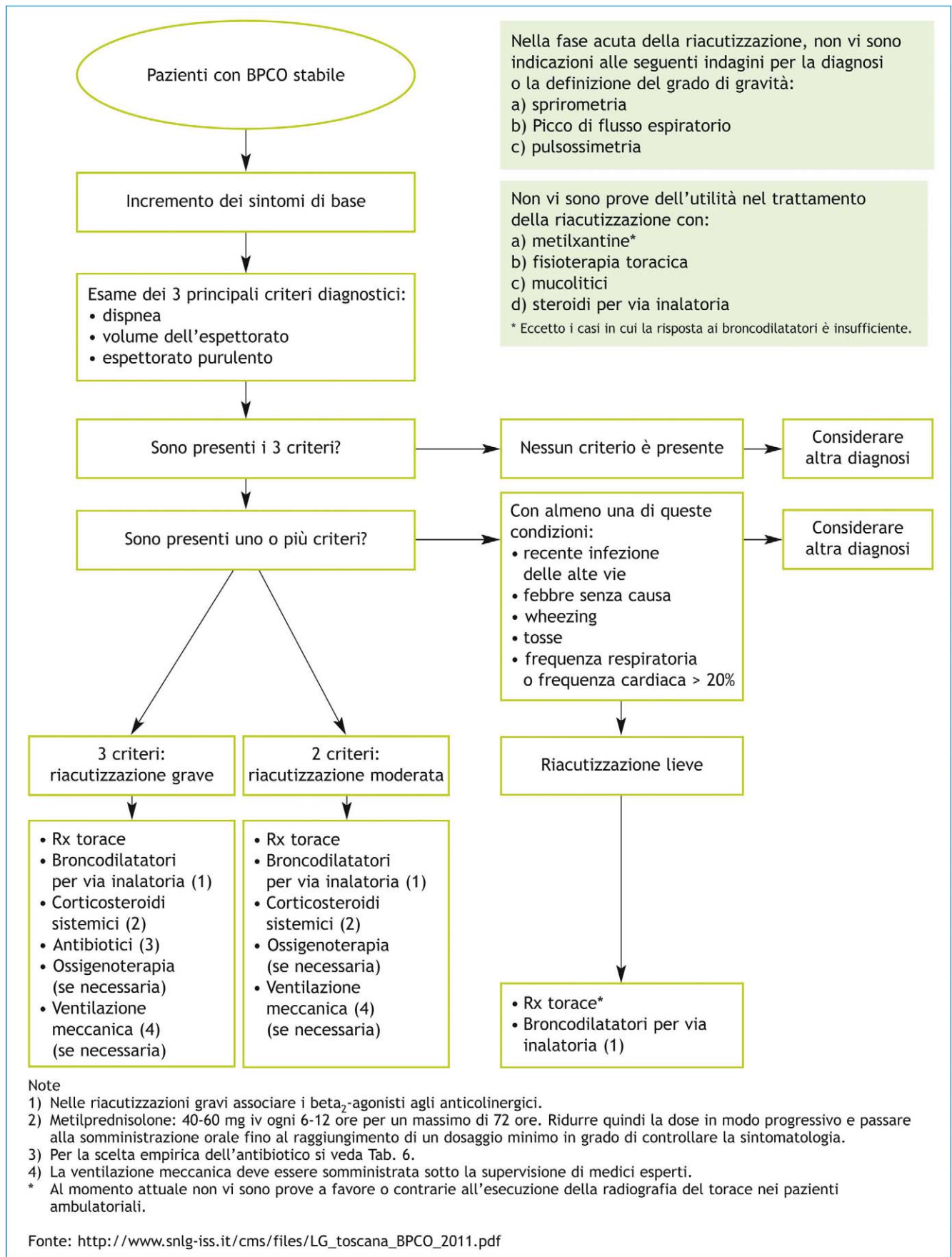


Figura 1 Algoritmo di gestione di una BPCO "non più stabile".

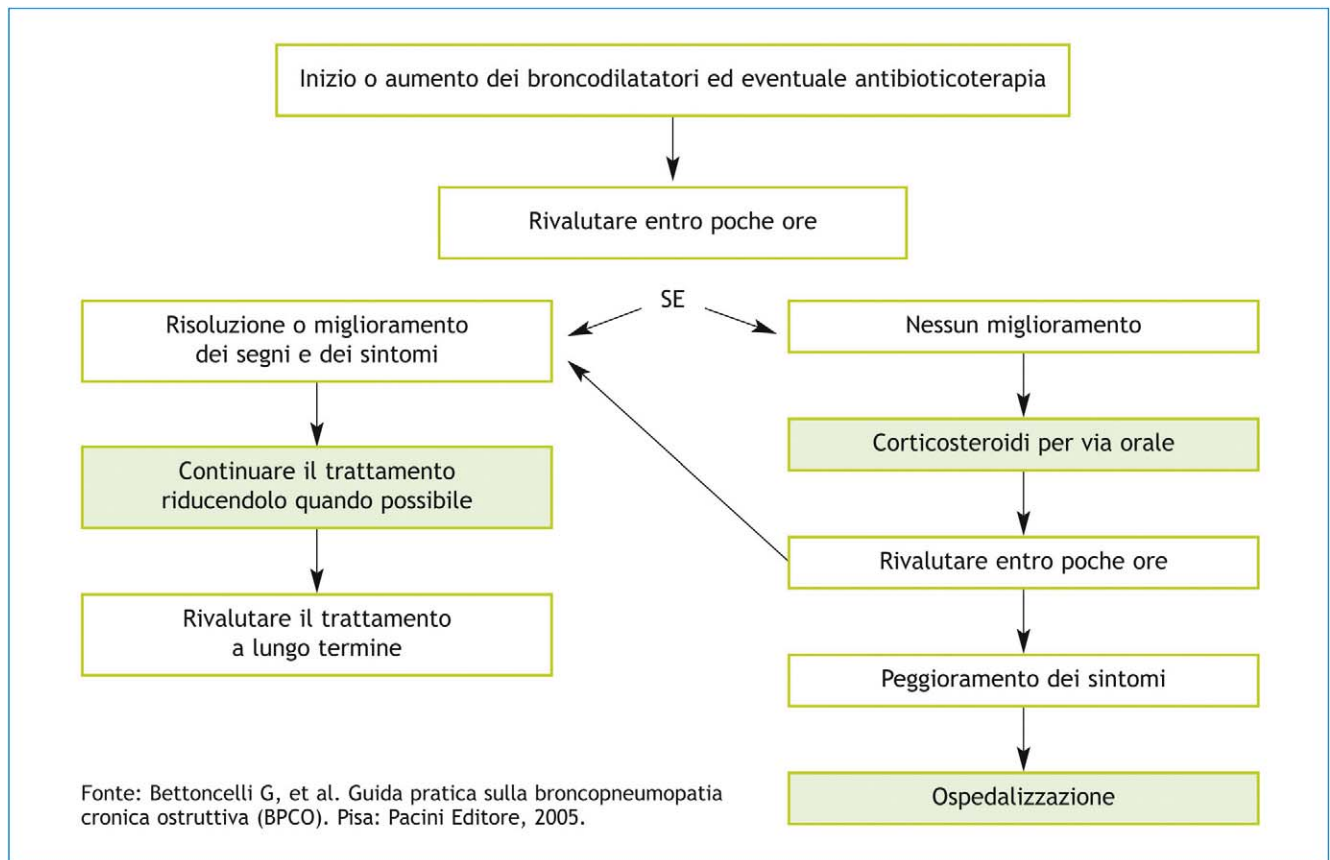


Figura 2 Algoritmo di trattamento della riacutizzazione della BPCO a domicilio.

successivamente tramite MDI (Metered Dose Inhaler) o inalatori di polveri (diskus), se i pazienti sono collaboranti o intubati (tab. 5) [37].

Steroidi

Gli steroidi sembrano migliorare l'esito del trattamento in corso di riacutizzazione della BPCO. In una metanalisi sistematica della Cochrane Database Review si è osservato che la somministrazione di corticosteroidi sistemici (per via parenterale e orale) riduce lievemente i tassi di insuccesso del trattamento e la durata della degenza, con miglioramento del FEV1 [47].

Corticosteroidi per via endovenosa o orale

Somministrati per via ev i corticosteroidi svolgono un ruolo importante nel controllo delle esacerbazioni della BPCO. La somministrazione parenterale di dosi elevate di metilprednisolone è stata utilizzata durante i primi giorni di terapia nella maggior parte degli studi e questa potrebbe essere l'opzione consigliata per il trattamento iniziale. Il metilprednisolone dovrebbe essere utilizzato a un dosaggio di 40-60 mg iv ogni 6-12 ore, per un massimo di 72 ore. La dose va ridotta in modo progressivo, passando poi alla somministrazione orale fino al raggiungimento di un dosaggio minimo in grado di controllare la sintomatologia.

Il loro uso per via orale si è dimostrato efficace nel controllo delle riacutizzazioni. Il dosaggio medio consigliato è 30-50 mg di prednisone al dì per 7-10 giorni. Se somministrati entro 24 ore dopo il ricovero per l'esacerbazione acuta della BPCO, riducono la dispnea e migliorano la funzione polmonare. La dose ottimale e la durata del trattamento non sono ancora definitivamente stabilite. Un breve ciclo di terapia corticosteroidica sistemica migliora la spirometria e diminuisce il tasso di ricaduta [48]. Il trattamento con corticosteroidi per via orale o parenterale aumenta il tasso di miglioramento della funzione polmonare nelle prime 72 ore di una riacutizzazione, ma il beneficio non si mantiene dopo 72 ore [49]. Sembra opportuno, in ogni caso, un trattamento di non oltre 10-14 giorni, anche senza una riduzione graduale della dose, a meno che il paziente non fosse in terapia cronica con steroidi prima della riacutizzazione.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il rischio di sviluppare gravi effetti avversi dovuti a cicli ripetuti di corticosteroidi somministrati per via sistemica è molto elevato e ciò ha posto il quesito se i farmaci corticosteroidi per via inalatoria possano costituire una valida alternativa nel trattamento della riacutizzazione di BPCO. A tal riguardo, esistono evidenze consolidate che la somministrazione inalatoria di steroidi non è scevra da reazioni avverse ed effetti sistemici [50]. I corticosteroidi per via

Tabella 5 Terapia con agenti broncodilatatori.

Beta ₂ -agonisti short-acting	Corticosteroidi	Muscarinici vagolitici	Metilxantine
<ul style="list-style-type: none"> • Salbutamolo per aerosol: 2,5-5 mg in 2,5 mL di soluzione fisiologica subito all'ingresso e successivamente a intervalli di 4-6 ore (l'intervallo può essere ulteriormente ridotto in rapporto allo stato di gravità e alla risposta) • Salbutamolo tramite MDI: 400 µg all'inizio (4 puff) e successivamente 200 µg (2 puff) a intervalli di 4-6 ore • Fenoterolo per aerosol: 2,5-5 mg in 5 mL di soluzione fisiologica immediatamente all'ingresso e successivamente a intervalli di 6 ore • Denoterolo tramite MDI: 200 µg all'ingresso (1 puff) e successivamente a intervalli di 6 ore 	<p>Nei pazienti che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presentano manifestazioni cliniche asmatiche • sono già noti come responder; • hanno un quadro clinico grave; • sono ammessi in Terapia Intensiva; • sono sottoposti a ventilazione meccanica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipratropium per aerosol: 0,25-0,5 mg in 2,5 mL di soluzione fisiologica subito all'ingresso e successivamente a intervalli di 4-6 ore (l'intervallo può essere ulteriormente ridotto in rapporto alla gravità e alla risposta) • Ipratropium tramite MDI: 80 µg all'ingresso e successivamente 80 µg a intervalli di 4-6 ore • Oxitropium per aerosol: 0,5-1,25 mg in 2,5 mL di soluzione fisiologica immediatamente all'ingresso e successivamente a intervalli di 6 ore di 6-8 ore (l'intervallo può essere ulteriormente ridotto in rapporto alla gravità e alla risposta) • Oxitropium con MDI: 200 µg all'ingresso e successivamente 200 µg a intervalli di 6-8 ore 	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiungere solo se la risposta ai farmaci broncodilatatori non è stata sufficiente • Aminofillina: 5 mg/kg in 1 ora (dose di attacco); 0,5 mg/Kg/h in infusione continua (dose di mantenimento) • È obbligatoriamente necessaria la titolazione giornaliera dei livelli sierici (range terapeutico: 10-20 µg)

Nota: Nei pazienti con BPCO e grave acidosi respiratoria usare sempre una sorgente di aria compressa per la nebulizzazione. Continuare a somministrare ossigeno tramite "prongs" nasali (1-2 L/min) allo scopo di prevenire la caduta della SaO₂ che talvolta si può verificare durante la nebulizzazione; non disponendo di aria compressa, per la nebulizzazione si può utilizzare ossigeno (4-6 L/min in base al tipo di ampolla). Ripristinare il flusso di ossigeno ottimale appena terminata l'erogazione.
Fonte: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_BPCO_2011.pdf.

inalatoria sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento di pazienti con BPCO, ma a sostegno di tale pratica non sono disponibili evidenze di rilievo.

I principali trial sul loro uso dimostrano che nelle forme più avanzate di malattia non rallentano il declino funzionale del VEMS proprio della BPCO, ma determinano un miglioramento dei sintomi, dello stato di salute e riducono del 25% la frequenza delle riacutizzazioni, migliorando la qualità di vita dei pazienti [51]. Burge et al. [52] hanno effettuato uno studio di tre anni, in doppio cieco, randomizzato, in pazienti con BPCO moderata-grave. Il fluticasone propionato 1 mg/die ha ridotto significativamente la frequenza delle riacutizzazioni e migliorato lo stato di salute, senza ridurre però il tasso di declino del FEV1. Secondo le principali linee guida, il

trattamento regolare con gli steroidi inalatori non è indicato routinariamente in tutti i pazienti con BPCO; esse ne raccomandano l'uso nei pazienti sintomatici con BPCO grave o molto grave (box 4).

Antibiotici

Le eziologie infettive costituiscono circa l'80% delle esacerbazioni acute della BPCO. I pazienti che presentano aumento della dispnea, dell'espettorazione e della purulenza dell'espettorato come esacerbazione di BPCO traggono un maggior beneficio dalla somministrazione di antibiotici rispetto a coloro che presentano solamente uno

Box 4. Indicazioni all'impiego dei corticosteroidi inalatori

Linee guida GOLD

Un trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria dovrebbe essere indicato *solo*:

- in pazienti sintomatici che presentano una risposta spirometrica ai corticosteroidi
- o in pazienti con un valore di VEMS \leq 50% e con ripetute riacutizzazioni che richiedono un trattamento antibiotico e con corticosteroidi per via orale

Linee guida ATS/ERS

Nella scelta della strategia terapeutica, ai fini dell'impiego dei corticosteroidi per via sistemica, oltre al dato funzionale, è introdotto il controllo dei sintomi, considerato parametro importante secondo un algoritmo che considera la persistenza dei sintomi nonostante la somministrazione di farmaci broncodilatatori

Tabella 6 Schema di terapia antibiotica empirica nella BPCO riacutizzata.

Caratteristiche cliniche	Patogeni probabili	Terapia raccomandata
Riacutizzazioni non complicate: < 4 riacutizzazioni/anno; non patologia associata FEV1 \geq 50% vp	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , resistenze non comuni	Macrolide (azitromicina, claritromicina), cefalosporine di 2 ^a e 3 ^a generazione, doxiciclina Terapia non raccomandata: trimetoprim/sulfametossazolo, amoxicillina, cefalosporine di 1 ^a generazione ed eritromicina
Riacutizzazioni complicate: età > 65 anni, riacutizzazioni/anno > 4, FEV1 < 50% vp ma > 35% vp	Come sopra più pneumococchi resistenti, <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> che producono beta-lattamasi, alcuni Gram-negativi enterici	Amoxicillina-clavulanato, fluorochinoloni con aumentata attività pneumococcica (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina)
Riacutizzazioni complicate con rischio di <i>P. aeruginosa</i> : sepsi bronchiale cronica, necessità di terapia prolungata con corticosteroidi, residenti in ospizi, > 4 riacutizzazioni/anno, FEV1 \leq 35%	Come sopra più <i>P. aeruginosa</i>	Terapia ev se richiesto, fluorochinoloni con aumentata attività pneumococcica (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina), penicilline beta-lattamasi resistenti con attività antipseudomonas, cefalosporine di 3 ^a e 4 ^a generazione con attività antipseudomonas (2 antibiotici per sepsi)

Fonte: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_BPCO_2011.pdf.

o due di questi sintomi oggettivi. La terapia antibiotica (tab. 6) [37] è utile nel trattamento di pazienti con esacerbazioni acute di BPCO [53] e consente un risultato utile, con un tasso di successo del 68% per il gruppo trattato con antibiotici vs il 55% per il gruppo placebo [27].

Sulla necessità di utilizzare antibiotici nuovi e a più ampio spettro (e più costosi) rispetto agli antibiotici tradizionali (per esempio cotrimossazolo, doxiciclina, eritromicina) non vi è ancora accordo. In uno studio randomizzato in doppio cieco sull'impiego di eritromicina 250 mg 2 volte/die, durato oltre un anno, si è evidenziata una riduzione del 35% delle riacutizzazioni [54]. Nello studio BRAMOX [55] è stato dimostrato che l'amoxicillina è altrettanto efficace e sicura dell'associazione amoxicillina-clavulanato nella terapia della BPCO riacutizzata. Dallo studio EVOCA [56] è emerso che, in pazienti ambulatoriali affetti da BPCO stabile seguiti per 2 anni, la moxifloxacina è più efficace dell'associazione amoxicillina-clavulanato nella prevenzione delle riesacerbazioni, con una differenza significativa del punteggio al St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) al termine dello studio. L'utilità della moxifloxacina è stata evidenziata anche nel suo impiego "pulsed", con somministrazione del farmaco in dose di 400 mg/die per os per 5 giorni. Con un trattamento ripetuto ogni 8 settimane, per un totale di 6 cicli di terapia, si è ottenuta una riduzione di circa un quarto delle riacutizzazioni e in quasi la metà dei casi in pazienti con espettorato mucopurulento all'inizio della cura [57].

Agenti mucolitici

Durante le riacutizzazioni della BPCO sono frequenti l'ipersecrezione mucosa e le alterazioni della clearance mucociliare. I farmaci mucolitici (ambroxolo, erdoestina, carbocisteina, glicerolo iodato) possono ridurre la frequenza delle riacutizzazioni di bronchite cronica rispetto al placebo in caso di BPCO lieve con FEV1 > 50% del valore teorico. Alcuni studi clinici hanno considerato le caratteristiche di diversi agenti mucolitici nelle riacutizzazioni della BPCO. La

carbocisteina, per esempio, può essere utile nei pazienti che non assumono corticosteroidi inalatori [58]. La scarsa consistenza dei dati disponibili non consente, però, di ritenere appropriata la somministrazione sistematica di tali farmaci [59]. Le evidenze attuali non suggeriscono un ruolo per gli agenti mucolitici nella fase acuta: essi non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con esacerbazioni acute della BPCO [49].

Le tecniche di terapia fisica del torace volte a migliorare la clearance delle secrezioni bronchiali, la cui efficacia è dimostrata nella fibrosi cistica e nelle bronchiectasie, possono essere usate anche nei pazienti con BPCO ipersecretiva (produzione di sputo > 25 mL/die). L'assistenza alla tosse e la tecnica dell'espansione forzata sono utili nei casi di tosse inefficace; nei pazienti disidratati è conveniente somministrare un'idratazione sistemica sufficiente [35].

Ossigenoterapia

Il trattamento della BPCO riacutizzata comprende, oltre alla terapia medica, anche l'ossigenoterapia, che ha lo scopo di mantenere un'adeguata ossigenazione ($PaO_2 > 60$ mmHg e $SaO_2 > 90\%$) [44] esercitando un effetto benefico sulla riduzione della vasocostrizione polmonare, dell'impegno ventricolare destro e dell'ischemia miocardica se presente. Tale provvedimento fa parte dello "standard di cura", con l'obiettivo di mantenere la saturazione di ossigeno appena sopra il 90%.

I criteri per l'ossigenoterapia a lungo termine (OTLT) sono ben definiti e l'OTLT è uno dei pochi interventi che hanno dimostrato di produrre un beneficio sulla mortalità nella BPCO [60,61]. I pazienti con insufficienza respiratoria globale ipossiemico-ipercapnica sono a maggior rischio di peggioramento durante una riacutizzazione della BPCO [62]. Se non è stato documentato uno specifico effetto dell'ossigenoterapia sulla riduzione degli episodi di riacutizzazione, vi è evidenza che il sottoutilizzo della OLTLT determini un aumento dei ricoveri in ospedale [63] (tab. 7, fig. 3).

Tabella 7 Raccomandazioni ATS/ERS sull'ossigenoterapia e la ventilazione assistita nelle riacutizzazioni della BPCO.

Riacutizzazione di BPCO: ossigeno nei pazienti ricoverati	Riacutizzazione di BPCO: ventilazione assistita
<ul style="list-style-type: none"> • L'obiettivo è prevenire l'ipossia tissutale mantenendo $\text{SaO}_2 > 90\%$ • I principali strumenti di somministrazione sono la cannula nasale e la cannula di Venturi. Strumenti alternativi di somministrazione sono la maschera senza ri-respirazione, la cannula reservoir, il catetere transtracheale • L'emogasanalisi dovrebbe essere eseguita per misurare la pressione parziale di ossigeno (PaO_2), la pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2) e il pH • La saturazione dell'ossigeno arterioso misurata con ossimetro periferico dovrebbe essere rilevata per valutarne l'andamento e per aggiustare i parametri di erogazione dell'ossigeno • La prevenzione dell'ipossia tissutale è prioritaria rispetto al rischio di ritenzione di CO_2 • Se compare ritenzione di CO_2, si deve misurare l'acidemia • Se compare acidemia, occorre considerare il ricorso alla ventilazione meccanica 	<ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti con riacutizzazione la ventilazione non invasiva a pressione positiva dovrebbe essere effettuata nel caso in cui, dopo terapia medica e ossigenoterapia ottimali, persistano acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7,36$) e/o eccessivo affanno. Tutti i pazienti selezionati per la ventilazione meccanica devono eseguire un'emogasanalisi • In caso di $\text{pH} < 7,30$, la ventilazione non invasiva a pressione positiva dovrebbe essere effettuata in un ambiente controllato quale l'Unità di Terapia Semintensiva e/o Intensiva • In caso di $\text{pH} < 7,25$, la ventilazione non invasiva a pressione positiva dovrebbe essere effettuata presso l'Unità di Terapia Intensiva e l'intubazione dovrebbe essere prontamente eseguibile • La combinazione della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) (a 4-8 cm H_2O) e della ventilazione con pressione di supporto (PSV) (a 10-15 cm H_2O) è la modalità maggiormente efficace di ventilazione non invasiva a pressione positiva • I pazienti con caratteristiche che non consentono la ventilazione assistita dovrebbero essere immediatamente intubati e trasferiti in Terapia Intensiva • Durante le prime ore, la ventilazione non invasiva a pressione positiva richiede lo stesso livello di assistenza della ventilazione meccanica convenzionale

Fonti: <http://www.thoracic.org/sections/copd/>; <http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx>.

La ventilazione non invasiva

La presenza di acidosi ($\text{pH} < 7,36$) con ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) costituisce un'indicazione alla ventilazione meccanica invasiva o non invasiva [64,65]. La ventilazione non invasiva (NIV) rappresenta un efficace trattamento per la riacutizzazione severa di BPCO in pazienti con acidosi respiratoria, utilizzabile sia in Terapia Intensiva sia nelle Unità di Cure Intermedie. Evidenze recenti dimostrano come la NIV possa essere impiegata con successo in pazienti con $\text{pH} > 7,3$ anche in reparti di Medicina Interna se il personale è preparato; in tali pazienti sembra ridurre sia la necessità di intubazione sia la mortalità intraospedaliera [66,67].

La dimissione dall'ospedale e il follow-up post-dimissione

In considerazione del fatto che il paziente con BPCO è assai complesso, portatore di diverse comorbidità e frequentemente in labile compenso, non è possibile descrivere criteri oggettivi validi per tutti i pazienti.

Per definire i *criteri di dimissibilità* del paziente con BPCO riacutizzata, salvo problemi coesistenti e/o intercorrenti, possono essere considerati validi i seguenti elementi [32]:

- il paziente necessita di terapia con beta₂-agonisti a intervalli non inferiori a 4 ore;
- il paziente è in grado di recarsi al domicilio;
- il paziente è in grado di alimentarsi e dormire senza frequenti interruzioni dovute alla dispnea;
- il paziente è clinicamente stabile da 12-24 ore;
- il quadro emogasanalitico è stabile da 12-24 ore;
- il paziente ha compreso il corretto uso dei farmaci;

- sono state definite le modalità di controllo e sono stati attivati i servizi domiciliari, se necessari;
- il paziente, i familiari e i medici sono fiduciosi che il paziente possa essere trattato con successo a casa.

Dopo la dimissione, le linee guida GOLD raccomandano [32]:

- visita di controllo a 4-6 settimane;
- controllo emogasanalitico a 3 mesi se, durante la degenza, il paziente ha presentato un quadro emogasanalitico di ipossiemia;
- cessazione dell'abitudine al tabagismo;
- vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica;
- apprendimento della somministrazione dei farmaci, compresi quelli inalatori;
- riconoscimento dei sintomi della riacutizzazione.

In caso di peggioramento il paziente deve essere tempestivamente rivalutato dal medico. Bisogna controllare le modalità d'impiego degli inalatori, delle nebulizzazioni e dell'ossigeno e assicurarsi dell'aderenza del paziente alla terapia e alle modificazioni degli stili di vita (fumo, esercizio fisico, controllo del peso ecc.). Se non vi è miglioramento dopo 2 settimane di trattamento adeguato, si deve proporre un controllo radiologico del torace o il ricovero in ospedale.

Il disease management della BPCO dovrebbe basarsi sulla prevenzione degli episodi di riacuzie

Secondo i dati del Veteran Affairs [68], la BPCO costituisce una vera e propria sfida per il sistema sanitario, in relazione al cospicuo ricorso a visite mediche e cure ambulatoriali, ma anche all'elevata richiesta di prestazioni di Pronto Soccorso,

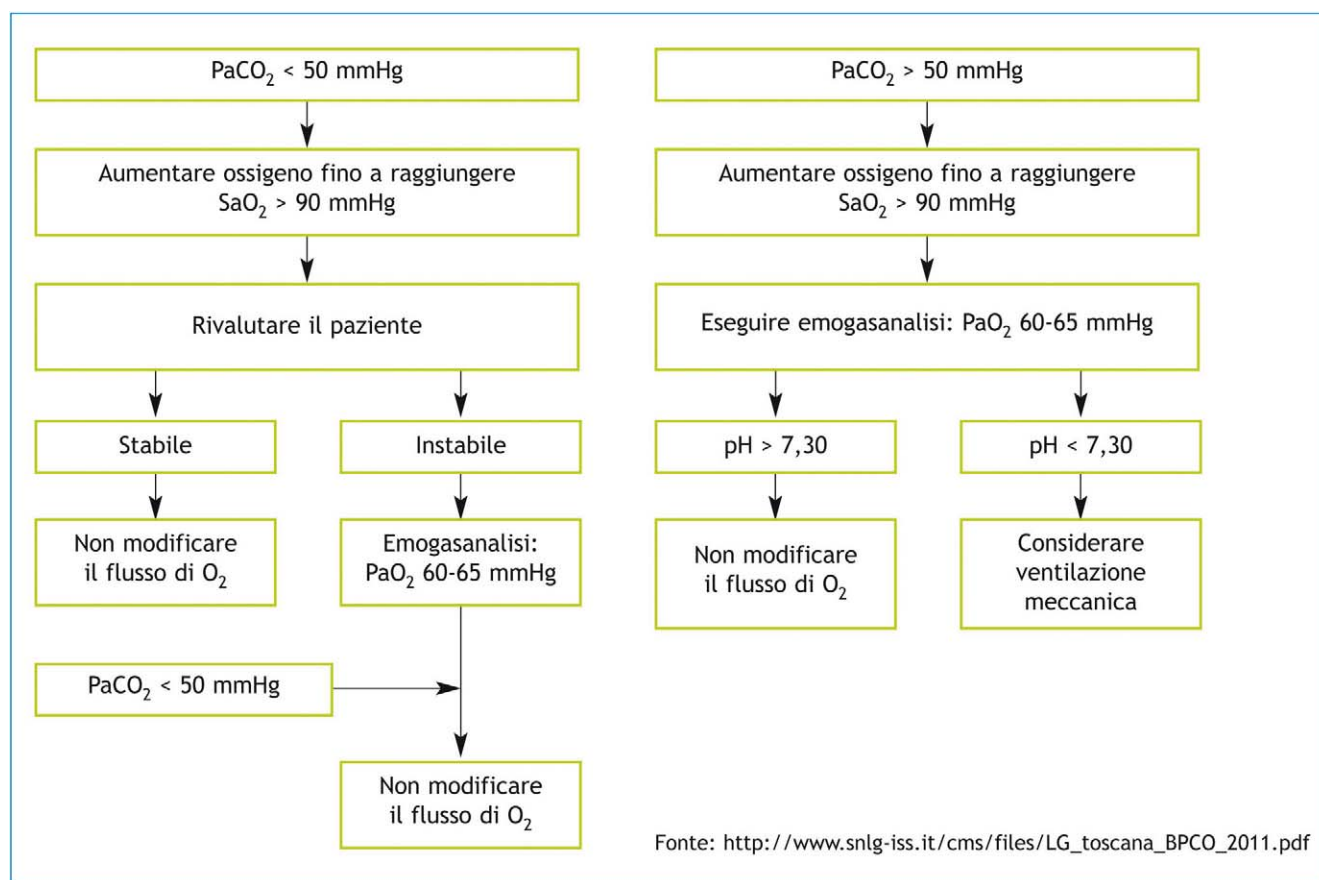


Figura 3 Algoritmo proposto dalle linee guida della Regione Toscana per il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica riacutizzata.

ricoveri e giornate di degenza in ospedale, con rilevante aumento dei costi sanitari complessivi [68].

Purtroppo il trattamento della BPCO è spesso inadeguato e continua a concentrarsi sulla cura delle complicanze acute. Il modello di gestione delle cure per malattie croniche, invece, sposta il focus dalla fase acuta dei sintomi alla prevenzione delle riacutizzazioni e delle complicanze. Esso si basa, nei pazienti a rischio, sull'impiego di tutte le risorse disponibili nel sistema sanitario, enfatizzando in particolare l'autogestione della malattia da parte di pazienti informati sulla necessità di una migliore adesione alle cure e offrendo un supporto completo alla gestione clinica, per garantire la migliore qualità delle cure [69,70]. Per l'individuazione dei pazienti a maggior rischio è importante concentrare l'attenzione sui soggetti che presentano un'incidenza inaggravante e in aumento degli episodi di riacutizzazione, tanto da definire un fenotipo di paziente particolarmente suscettibile di strategie mirate di prevenzione (per esempio, coloro che continuano a fumare) [71].

Un esempio di facilitazione della compliance alla terapia è costituito dal protocollo ICEPOC [72]. Il ricorso a interventi multifattoriali, improntati all'educazione del paziente sulla gestione della BPCO, con impiego di materiale audiovisivo, esplicitazione della terapia e delle dosi, istruzioni per l'assunzione dei farmaci inalatori, può essere utile e fattibile nella pratica clinica per migliorare l'adesione dei pazienti alle cure. Uno strumento valido per ridurre i re-ricoveri è la

pianificazione di una visita di controllo entro 30 giorni dalla dimissione ospedaliera [73].

Poiché le riacutizzazioni della BPCO sono la causa principale di ricovero, con una pressione sugli ospedali destinata a crescere per l'aumentare dell'incidenza della malattia, è necessario individuare forme alternative/integrative di assistenza. La dimissione protetta con la presa in carico precoce da parte di un infermiere a domicilio può costituire una possibile alternativa al prolungarsi della degenza ospedaliera [74].

Adesione alle linee guida da parte del medico, aderenza alla terapia da parte del paziente e riacutizzazione della BPCO

I farmaci respiratori prescritti dai medici in popolazioni non selezionate affette da BPCO a diversi gradi di gravità rispettano poco, in generale, le linee guida GOLD di trattamento farmacologico. Alla maggioranza dei pazienti vengono prescritti farmaci in numero inferiore a quelli consigliati e tale fenomeno sembra riguardare i soggetti meno seguiti dal sistema sanitario. In altri termini, l'appropriatezza delle prescrizioni sembra essere correlata, più che alla stadiazione di malattia, al numero di visite richieste e al maggior ricorso alle cure sanitarie. Questi dati dovrebbero indurre a un'accurata valutazione dei pazienti "a rischio", a prescindere

Box 5. Key messages nei pazienti con BPCO

- Smettere di fumare riduce il tasso di mortalità e il rischio di esacerbazioni successive (livello di evidenza A)
- I broncodilatatori per via inalatoria (beta-agonisti, da soli o in combinazione con agenti anticolinergici) riducono la dispnea e migliorano la tolleranza allo sforzo (livello di evidenza A)
- Brevi cicli di corticosteroidi per via sistemica possono ritardare una successiva riacutizzazione, ridurre le percentuali di insuccesso del trattamento, ridurre i tempi di ospedalizzazione e migliorare il FEV1 e l'ipossiemia (livello di evidenza A)
- Rispetto ai regimi di corticosteroidi ad alto dosaggio, i regimi a basso dosaggio non sono inferiori nel ridurre il rischio di fallimento del trattamento (livello di evidenza B)
- Rispetto al prednisolone per via endovenosa, la somministrazione orale è equivalente nel ridurre il rischio di fallimento del trattamento (livello di evidenza B)
- I corticosteroidi per via orale sono adeguatamente biodisponibili, economici e convenienti: sono pertanto consigliati nei pazienti che possono assumere i farmaci per os senza problemi di assorbimento (livello di evidenza B)
- I pazienti con moderata o grave riacutizzazione di BPCO dovrebbero essere trattati con antibiotici, specialmente quando presentano espettorato purulento o quando devono essere ricoverati in ospedale (livello di evidenza B)
- I sintomi (per esempio, la presenza di espettorato purulento), il recente uso di antibiotici e i dati locali di resistenza microbica costituiscono i parametri principali su cui basare la scelta dell'antibiotico (livello di evidenza C)
- Gli antibiotici ad ampio spettro sono più efficaci degli antibiotici a spettro ristretto
- Nei pazienti gravi con insufficienza respiratoria, l'ossigenoterapia a lungo termine riduce il rischio di ospedalizzazione e la durata della degenza (livello di evidenza B)
- La NIV a pressione positiva riduce l'acidosi respiratoria, la frequenza respiratoria, la dispnea, la necessità di intubazione, il tasso di mortalità e la durata di degenza ospedaliera (livello di evidenza A)

dalla disponibilità/gravità dei dati spirometrici, soprattutto in base alle richieste di interventi medici per problemi respiratori [75].

D'altro canto, l'adesione alla terapia da parte del paziente è fondamentale per ottimizzare la gestione della BPCO. La mancata adesione al trattamento, comune tra i pazienti affetti da tale malattia, costituisce un problema rilevante non solo per i risultati individuali di salute e per le relazioni di cura fra paziente e operatori sanitari, ma anche per le evidenti implicazioni di ordine economico [76]. Il fatto che oltre la metà dei pazienti non segua le terapie prescritte non deve sorprendere, poiché questi malati soffrono di diverse comorbidità e assumono mediamente 6 farmaci al giorno. La maggior parte delle riacutizzazioni di BPCO è gestita al domicilio da parte del paziente e nella metà dei casi l'episodio di riacutizzazione non viene nemmeno segnalato al proprio medico. In sostanza, i pazienti con BPCO dovrebbero essere resi più consapevoli dei sintomi di una riacutizzazione, incoraggiati a segnalare un peggioramento dei sintomi al medico curante e aiutati nell'impiego degli inalatori, compresi i nuovi device di somministrazione dei farmaci [77], per esempio i nebulizzatori "soft mist" introdotti di recente in Italia [78].

Conclusioni

Le riacutizzazioni sono eventi importanti nella BPCO. La gestione dell'evento acuto deve presupporre alcune misure (box 5) basate prevalentemente sull'impiego di broncodilatatori inalatori a breve durata d'azione, di corticosteroidi per via orale e antibiotici, con o senza ossigeno e supporto

ventilatorio. Devono essere affrontate e curate le comorbidità, e approntati gli adeguati strumenti di prevenzione. Per migliorare in maniera efficace i risultati nella gestione delle riacutizzazioni della BPCO è necessario spostare l'attenzione da una gestione episodico-estemporanea delle complicanze acute a una loro sistematica e controllata prevenzione. La complessità della gestione della BPCO, insieme alle sue comorbidità multiple, richiede un approccio poliedrico e multidisciplinare. Un'assistenza integrata per la BPCO presuppone pazienti informati, in grado di partecipare attivamente alle proprie cure, ma supportati nel fare affidamento su servizi facilmente accessibili. Sono fondamentali l'educazione del paziente e la capacità del sistema sanitario di fornire cure tempestive, in conformità con le linee guida terapeutiche basate su evidenze scientifiche.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S–401S.
- [2] Bellis P. Progetto Minerva: origini, obiettivi, metodologie. In: AAVV. *Medicina Interna. Complessità e metodologia*. Vol 3. Torino: CSE, 2004.
- [3] Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—Implications for future research. *JAMA* 2001;285(5):535–9.

- [4] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498–504.
- [5] Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117(2 Suppl):5–9S.
- [6] The EOLO Study Group, Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000;67(5):495–501.
- [7] McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;132(6):1748–55.
- [8] Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22(6):931–6.
- [9] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847–52.
- [10] Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370(9589):765–73.
- [11] Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925–31.
- [12] Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(2):117–24.
- [13] Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):706–11.
- [14] Havery MG, Hancox RI. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac markers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:990–6.
- [15] Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131(1):20–8.
- [16] Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009;136(2):376–80.
- [17] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256–76.
- [18] Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res* 2005;6:151.
- [19] Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007;28(3):525–36.
- [20] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114–21.
- [21] Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618–23.
- [22] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):380–5.
- [23] Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002;121(5 Suppl):136–41.
- [24] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(22):2355–65.
- [25] Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46–53s.
- [26] Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:58.
- [27] 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.
- [28] Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF, Chronic Bronchitis Working Group; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J* 2003;10(5):248–58.
- [29] Bettoncelli G, Corbetta L. Guida pratica sulla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Pisa: Pacini Editore; 2005.
- [30] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):e391–479.
- [31] Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, et al., Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22(1):23–45.
- [32] Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932–46.
- [33] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- [34] Fiorino S, Detotto E, Battilana M, Bacchi-Reggiani L, Moretti R, Benfenati F, et al. Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: management with noninvasive ventilation on a general medicine ward. *It J Med* 2010;3(4):173–8.
- [35] Nasraway SA, Cohen IL, Dennis RC, Howenstein MA, Nikas DK, Warren J, et al. Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units, American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26(3):607–10.
- [36] The COPD. Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1–28.
- [37] Linee guida sulla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Linea Guida Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana. 2011. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_BPCO_2011.pdf.
- [38] Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med* 2009;7:40.
- [39] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al., TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(8):775–89.
- [40] Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. *Expert Rev Respir Med* 2010;4(3):279–89.
- [41] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al., Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination

- with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(8):545–55.
- [42] Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
- [43] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):19–26.
- [44] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mólken MP, Beeh KM, et al., POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364(12):1093–103.
- [45] Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Chest Physicians. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134(7):600–20.
- [46] Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: Management. *Thorax* 2006;61(6):535–44.
- [47] Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2527–36.
- [48] McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119(4):1190–209.
- [49] Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001288.
- [50] Morice AH, Morris D, Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(6):675–8.
- [51] Urso DL, Lucchetti L. Il ruolo dei corticosteroidi inalatori nella gestione del paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Quali prove di efficacia per quali decisioni? *G Gerontol* 2008;56:35–41.
- [52] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Masten 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.
- [53] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(12):957–60.
- [54] Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(11):1139–47.
- [55] Bone RC, Pierce AK, Johnson Jr RL. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978;65(6):896–902.
- [56] Miravittles M, Llor C, Molina J, Naberan K, Cots JM, Ros F, EVOCA Study Group. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD in general practice: long-term impact on health-related quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:11–9.
- [57] Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al., PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
- [58] Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371(9629):2013–8.
- [59] Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001287.
- [60] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391–8.
- [61] Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681–6.
- [62] Llor C, Hernández S, Ribas A, Alvarez C, Cots JM, Bayona C, et al., BRAMOX Study Group. Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic pulmonary obstructive disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:45–53.
- [63] Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al., EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1002–7.
- [64] Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(6):1285–91.
- [65] Schmidt GA, Hall JB. Acute or chronic respiratory failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989;261(23):3444–53.
- [66] Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931–5.
- [67] Briones Claudett KH, Briones Claudett MH, Chung Sang Wong MA, Andrade MG, Cruz Pico CX, Esquinas A, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypercapnic neurological deterioration in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 2008;15(3):127–33.
- [68] Sharafkhaneh A, Petersen NJ, Yu HJ, Dalal AA, Johnson ML, Hanania NA. Burden of COPD in a government health care system: a retrospective observational study using data from the US Veterans Affairs population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:125–32.
- [69] Sonetti DA, Hospenthal AC, Adams SG. Integrated management strategies for chronic obstructive pulmonary disease. *J Multidiscip Healthc* 2010;3:181–8.
- [70] Effing T, Monnikhof EM, van der Valk PD, van der Palen J, van Herwaarden CL, Partidge MR, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002990.
- [71] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128–38.
- [72] Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Vidal-España F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Leiva-Fernández F. Efficacy and safety of a multifactor intervention to improve therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for the ICEPOC study. *Trials* 2011;12:40.
- [73] Sharma G, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Goodwin JS. Outpatient follow-up visit and 30-day emergency department visit and readmission in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1664–70.
- [74] Utens CM, Goossens LM, Smeenk FW, van Schayck OC, van Litsenburg W, Janssen A, et al. Effectiveness and cost-

effectiveness of early assisted discharge for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the design of a randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2010;10:618.

- [75] Seaman J, Leonard AC, Panos RJ. Health care utilization history, GOLD guidelines, and respiratory medication prescriptions in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5: 89–97.
- [76] Lareau SC, Yawn BP. Improving adherence with inhaler therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:401–6.
- [77] Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14(1):25–9.
- [78] Evensen AE. Management of COPD exacerbations. *Am Fam Physician* 2010;81(5):607–13.