

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GOLD POCKET GUIDE 2019

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

REVISIONE 2019

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD POCKET GUIDE 2019

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



REVISIONE 2019

**GOLD BOARD OF DIRECTORS
(2018)**

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

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
Flinders Hospital,
Adelaide, 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
(retired May, 2018)
Hokkaido University
School of Medicine
Sapporo, Japan

Sundeep Salvi, MD
Chest Research Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburg, Germany

GOLD PROGRAM DIRECTOR

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, PhD,
Sydney, Australia

Michael Hess, RRT RPFT,
Michigan, USA

**GOLD SCIENCE COMMITTEE*
(2018)**

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

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

Antonio Anzueto, MD
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

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital
Adelaide, Australia

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital
Devon, United Kingdom

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

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

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italy

Ian Pavord, MA DM
University of Oxford
Oxford, UK

Nicolas Roche, MD
University Paris Descartes
Hôpital Cochin AHPH
Paris, France

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital,
University of British Columbia
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
Imperial College London
London, UK

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

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

Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD, anche per i loro commenti durante la fase di realizzazione della revisione 2018 della Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO.

Le traduzioni della revisione 2019 di tutti i documenti sono disponibili sul sito www.goldcopd.it per scopi didattici ed accademici. L'uso per scopi commerciali o promozionali richiede una autorizzazione preventiva da parte del Direttivo del GOLD.

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

INDICE

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO	7
INTRODUZIONE	7
DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO	8
<i>PUNTI CHIAVE</i>	8
COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)	8
CHE COSA CAUSA LA BPCO?	10
DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO	11
<i>PUNTI CHIAVE</i>	11
DIAGNOSI	12
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	12
VALUTAZIONE	13
<i>Classificazione della gravità dell'ostruzione delle vie aeree</i>	14
<i>Valutazione dei sintomi</i>	17
<i>Valutazione combinata della BPCO</i>	17
EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO	19
<i>PUNTI CHIAVE</i>	19
CESSAZIONE DEL FUMO	20
VACCINAZIONI	21
TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE	21
<i>Generalità sui farmaci</i>	21
<i>Broncodilatatori</i>	22
<i>Farmaci antimuscarinici</i>	23
<i>Metilxantine</i>	27
<i>Terapia combinata con broncodilatatori</i>	27

<i>Agenti antiinfiammatori</i>	29
<i>Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)</i>	29
<i>Triplice terapia inalatoria</i>	34
<i>Corticosteroidi orali</i>	35
<i>Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)</i>	35
<i>Antibiotici</i>	36
<i>Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (NAC, carbocisteina)</i>	36
<i>Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria</i>	36
<i>Altri trattamenti farmacologici</i>	37
RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTO-GESTIONE	37
<i>Riabilitazione respiratoria</i>	37
TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE	38
<i>Trattamento sintomatico e cure palliative</i>	38
ALTRI TRATTAMENTI	39
<i>Ossigenoterapia e supporto ventilatorio</i>	39
<i>Supporto ventilatorio</i>	40
<i>Interventi chirurgici</i>	40
GESTIONE DELLA BPCO STABILE	42
<i>PUNTI CHIAVE</i>	42
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO	43
TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	44
<i>Algoritmi per la valutazione, l'inizio e il follow-up del trattamento farmacologico</i>	46
TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	53
<i>Educazione e autogestione</i>	53
<i>Ossigenoterapia</i>	54
MONITORAGGIO E FOLLOW-UP	56

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI	57
<i>PUNTI CHIAVE</i>	57
OPZIONI TERAPEUTICHE	58
<i>Setting di trattamento</i>	58
<i>Supporto respiratorio</i>	61
<i>Dimissione ospedaliera e follow-up</i>	64
<i>Prevenzione delle riacutizzazioni</i>	65
BPCO E COMORBIDITÀ	66
<i>PUNTI CHIAVE</i>	66
BIBLIOGRAFIA	67

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

INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è al momento la quarta causa di morte nel mondo (1), 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.

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

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

Questa Pocket Guide è stata tratta dal Documento Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2019 Report), che mira a fornire una revisione obiettiva delle evidenze attuali per la valutazione, la diagnosi e il trattamento di pazienti con BPCO, che può essere di aiuto nella pratica clinica.

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

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO

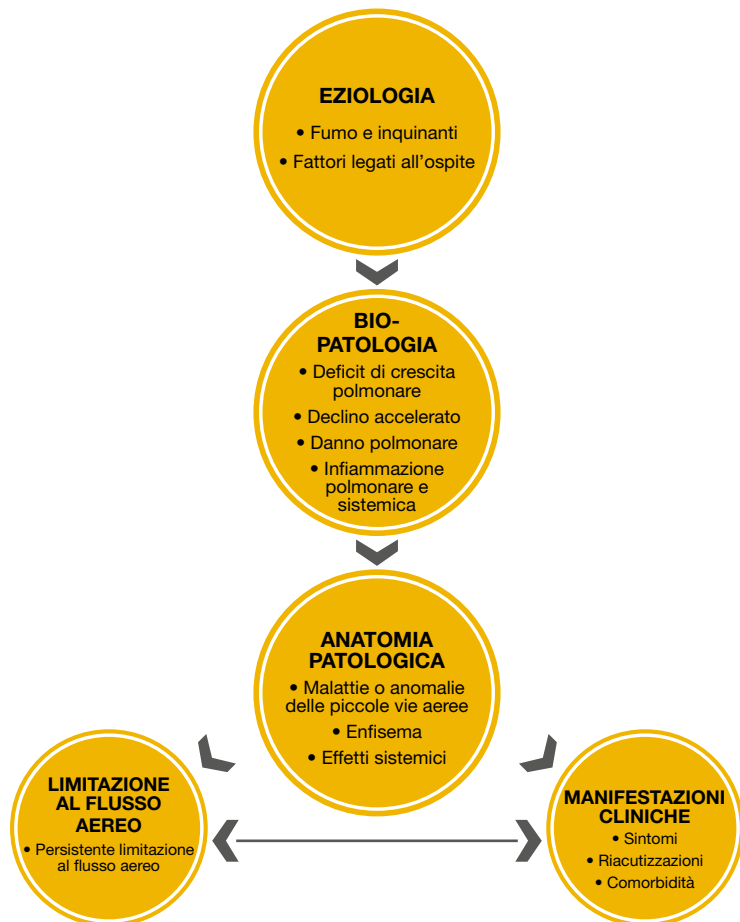
PUNTI CHIAVE

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

COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)?

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una comune malattia, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, che è dovuta ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas.

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 (**vedi Figura**).



CHE COSA CAUSA LA BPCO?

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

- ▶ **Il fumo di tabacco** - i fumatori di sigarette presentano una prevalenza più elevata di sintomi respiratori e di anomalie della funzione polmonare, un più alto tasso annuo di declino del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (6). Anche altri tipi di fumo di tabacco, diversi dalla sigaretta (ad esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua) (7-9), e la marijuana (10) sono fattori di rischio per la BPCO, così come il fumo di tabacco passivo (ETS: Environmental Tobacco Smoke o second-hand smoke) (11).
- ▶ **L'inquinamento degli ambienti interni ("indoor")** - derivante dalla combustione del legno o di altri combustibili da biomassa utilizzati per cucinare e per il riscaldamento in ambienti scarsamente ventilati, è un fattore di rischio che colpisce in particolare le donne nei Paesi in via di sviluppo (12,13).
- ▶ **L'esposizione professionale** - tra cui le polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e gas di scarico, sono fattori di rischio sotto-stimati per la BPCO (12,14).
- ▶ **L'inquinamento dell'aria esterna ("outdoor")** - a cui contribuisce anche il carico globale polmonare di particelle inalate, anche se sembra avere un effetto relativamente piccolo nel causare la BPCO.
- ▶ **Fattori genetici** - come il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (AATD) (15); anche i geni che codificano per la metallo proteinasi di matrice 12 (*MMP-12*) e per la glutatione S-transferasi sono stati associati a declino della funzione polmonare (16) o rischio di BPCO (17).
- ▶ **Età e sesso** - l'invecchiamento e il genere femminile aumentano il rischio di BPCO.
- ▶ **La crescita e lo sviluppo del polmone** - qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia (basso peso alla nascita, infezioni respiratorie, ecc.) ha il potenziale di aumentare il rischio di un individuo di sviluppare la BPCO.

- ▶ **Lo status socioeconomico** - la povertà è costantemente associata ad ostruzione delle vie aeree (18) ed un basso status socio-economico è associato ad un aumentato rischio di sviluppare BPCO (19,20). 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 (21).
- ▶ **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 (22).

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO

PUNTI CHIAVE

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

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia (**vedi Tabella**).

La spirometria è necessaria per fare la diagnosi clinica in questo contesto clinico (23); la presenza di un rapporto VEMS/CVF <0.70 post-broncodilatazione conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente e quindi della BPCO nei pazienti con sintomi appropriati e significative esposizioni a stimoli nocivi.

La spirometria è la misura di limitazione del flusso aereo più riproducibile e oggettiva.

Si tratta di un test non invasivo e facilmente disponibile. Nonostante la sua buona sensibilità, la misura di picco di flusso espiratorio da solo non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico per la sua bassa specificità (24).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

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

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

Screening del deficit di alfa-1 antitripsina (AATD). L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutti i pazienti con una diagnosi di BPCO debbano essere sottoposti a questo screening almeno una volta nella vita, soprattutto nelle zone con elevata prevalenza di deficit di alfa-1-antitripsina (AATD) (25).

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

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

► INDICATORI CHIAVE PER LA DIAGNOSI DI BPCO

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

Dispnea:	Progressiva nel tempo Peggiora solitamente con lo sforzo Persistente
Tosse cronica:	Può essere intermittente e può essere non produttiva Respiro sibilante ricorrente
Produzione cronica di espettorato:	Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO
Infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori	
Storia di esposizione ai fattori di rischio:	Fattori legati all'ospite (come i fattori genetici, anomalie congenite, anomalie dello sviluppo, ecc.) Fumo di tabacco (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

VALUTAZIONE

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

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

Classificazione della gravità dell'ostruzione delle vie aeree

La classificazione di gravità della ostruzione del flusso aereo nella BPCO (vedi Tabella) utilizza specifici cut-point spirometrici per scopi di semplicità. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione di una dose adeguata di almeno un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione per minimizzare la variabilità. Va notato che vi è solo una debole correlazione tra VEMS, sintomi e impatto sullo stato di salute di un paziente (26,27). Per questo motivo, è necessaria anche un'accurata valutazione sintomatica.

► DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA BPCO

<i>Diagnosi</i>	<i>Caratteristiche distintive</i>
BPCO	Esordio in soggetti di mezza età Sintomi lentamente progressivi Storia di fumo di tabacco oppure esposizione ad altri tipi di fumo
Asma bronchiale	Esordio precoce (spesso nell'infanzia) Sintomatologia variabile a seconda dei giorni Frequenti sintomi notturni o nelle prime ore del mattino Spesso presenti allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma Coesistenza di obesità
Scompenso Cardiaco Congestivo	La radiografia del torace mostra aumento dell'ombra cardiaca, edema polmonare Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una sindrome restrittiva e non ostruttiva
Bronchiectasie	Espettorato abbondante e purulento Comunemente associate a infezioni batteriche Radiografia/TC del torace mostrano dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali
Tubercolosi	Esordio in qualunque età La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare Esami microbiologici di conferma Elevata prevalenza locale di tubercolosi
Bronchiolite Obliterante	Esordio in età giovanile, in soggetti non fumatori Può essere presente una storia di artrite reumatoide o esposizione acuta a fumi Osservata dopo trapianto polmonare o di midollo osseo

Panbronchiolite Diffusa	Prevalentemente osservata in pazienti di origine asiatica La maggior parte dei pazienti sono maschi e non fumatori Quasi tutti i pazienti mostrano sinusite cronica La radiografia al torace e la HRCT mostrano opacità diffuse nodulari centrolobulari di piccole dimensioni e iperinflazione
--------------------------------	---

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

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

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:

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

► QUESTIONARIO MODIFICATO MRC PER LA DISPNEA^a

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

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

^aFletcher CM. BMJ 1960; 2:1662.

► VALUTAZIONE 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	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	

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

PUNTEGGIO TOTALE: ○

Valutazione dei sintomi

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

Una semplice valutazione della dispnea, come quella del questionario modificato del British Medical Research Council (mMRC) (28) (**vedi Tabella**), era ritenuta adeguata, per la valutazione dei sintomi, dal momento che il mMRC si correla bene con altre misure dello stato di salute (29) e predice la mortalità futura (30,31).

Tuttavia, è ormai riconosciuto che l'impatto della BPCO sui pazienti va oltre la semplice dispnea (32).

Per questo motivo, per una valutazione globale dei sintomi si consiglia di utilizzare misure quali il COPD Assessment Test (CAT™) (33) (**vedi Figura**) e il questionario di controllo della BPCO (CCQ®).

Valutazione combinata della BPCO

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

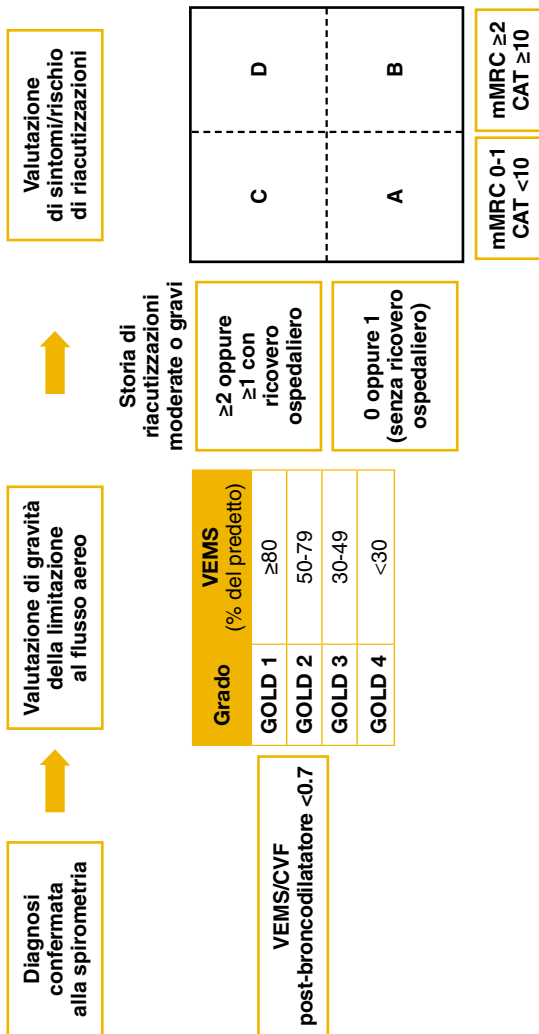
Nello schema di valutazione revisionato (**vedi Figura**), i pazienti devono essere sottoposti a spirometria per determinare la gravità della limitazione del flusso aereo (cioè lo stadio spirometrico).

Devono quindi essere sottoposti a valutazione della dispnea con l'mMRC o dei sintomi con il CAT™.

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

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

► LO STRUMENTO DI VALUTAZIONE ABCD MODIFICATO



Sintomi

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

EVIDENZE A SUPPORTO DELLA PREVENZIONE E DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

PUNTI CHIAVE

- *La cessazione del fumo è fondamentale. La terapia farmacologica e la terapia sostitutiva a base di nicotina possono aumentare in modo significativo i tassi di astinenza dal fumo a lungo termine. I divieti di fumo imposti dalla legge ed i consigli forniti dagli operatori sanitari migliorano i tassi di cessazione del fumo.*
- *L'efficacia e la sicurezza delle sigarette elettroniche, come aiuto per smettere di fumare, sono al momento non comprovate.*
- *La terapia farmacologica può ridurre i sintomi della BPCO, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.*
- *Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato dalla gravità dei sintomi, dal rischio di riacutizzazioni, dagli effetti collaterali, dalle comorbidità, dalla disponibilità e dal costo dei farmaci, dalla risposta del paziente, dalle preferenze e dalla capacità di utilizzare i vari dispositivi di somministrazione dei farmaci.*
- *La tecnica inalatoria deve essere valutata con regolarità.*
- *La vaccinazione antinfluenzale riduce l'incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie.*
- *La vaccinazione antipneumococcica riduce le infezioni del tratto respiratorio inferiore.*
- *La riabilitazione respiratoria migliora i sintomi, la qualità della vita e la partecipazione fisica ed emotiva alle attività quotidiane.*
- *Nei pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo, l'ossigenoterapia a lungo termine migliora la sopravvivenza.*
- *Nei pazienti con BPCO stabile e con moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o sotto sforzo, l'ossigenoterapia a lungo termine non deve essere prescritta di routine. Tuttavia, i fattori individuali del paziente devono essere presi in considerazione quando si valuta la necessità di una eventuale supplementazione di ossigeno.*

- *Nei pazienti con grave ipercapnia cronica e una storia di ospedalizzazione per insufficienza respiratoria acuta, la ventilazione non invasiva a lungo termine può ridurre la mortalità e prevenire le ri-ospedalizzazioni.*
- *In pazienti selezionati con enfisema di grado avanzato refrattario a una cura medica ottimale, possono essere utili i trattamenti chirurgici o di broncoscopia interventistica.*
- *Gli approcci palliativi sono efficaci nel controllare i sintomi nella BPCO avanzata.*

CESSAZIONE DEL FUMO

La cessazione del fumo ha la massima capacità di influenzare la storia naturale della BPCO. Se tempo e risorse efficaci fossero dedicati alla cessazione del fumo, si potrebbero ottenere tassi di successo a lungo termine fino al 25% (34). In aggiunta agli approcci individuali per la cessazione del fumo, i divieti di fumo imposti dalla legge sono efficaci nell'incrementare il tasso di cessazione del fumo e nel ridurre i danni causati dall'esposizione secondaria al fumo (35). Un programma di intervento in cinque fasi (**vedi Tabella**) (36-38) fornisce un quadro strategico utile per la cessazione del fumo (36,38,39).

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

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

-
- **ASSISTERE:** Aiutare il paziente a smettere.
Aiutare il paziente con un programma di cessazione; offrire consigli pratici; fornire supporto sociale intra-trattamento; aiutare il paziente a ottenere supporto sociale extra-trattamento; raccomandare l'utilizzo di terapia farmacologica approvata tranne particolari circostanze; fornire materiale di supporto.
-
- **ORGANIZZARE:** Programmare un contatto di follow-up.
Programmare un contatto di follow-up sia personalmente che per telefono.
-

VACCINAZIONI

► VACCINAZIONI NELLA BPCO STABILE

- La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di malattie gravi e di morte nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
 - Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO di età inferiore a 65 anni con VEMS <40% del predetto e in quelli con comorbidità (**Evidenza B**).
 - Nella popolazione generale adulta con almeno 65 anni, il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre la batteriemia e la malattia pneumococcica invasiva grave (**Evidenza B**).
-

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE

Generalità sui farmaci

La terapia farmacologica per la BPCO viene utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute. Le classi di farmaci comunemente utilizzate nel trattamento della BPCO sono mostrate in **Tabella**. Ad oggi, non vi è alcuna evidenza conclusiva dagli studi clinici che i farmaci disponibili per la BPCO possano modificare il declino a lungo termine della funzione polmo-

nare (40-44). L'evidenza *post-hoc* di un tale effetto con i broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o i corticosteroidi inalatori (45,46) richiede ulteriore conferma in studi clinici disegnati in modo specifico.

Broncodilatatori

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

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

β_2 -agonisti

- ▶ L'azione principale dei β_2 -agonisti è quella di rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, stimolando i recettori β_2 -adrenergici, che aumentano l'AMP ciclico e producono un antagonismo funzionale alla broncocostrizione.
- ▶ Vi sono β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA: short-acting β_2 -agonists) e a lunga durata d'azione (LABA: long-acting β_2 -agonists). Gli effetti dei SABA si esauriscono solitamente in 4-6 ore (47,48). L'uso regolare e al bisogno dei SABA migliora il VEMS ed i sintomi (49).
- ▶ Per dose singola, come uso al bisogno nella BPCO, non sembra esserci alcun vantaggio nell'uso del levalbuterolo rispetto ai broncodilatatori convenzionali (50). I LABA presentano una durata d'azione di 12 o più ore, e non precludono l'ulteriore vantaggio dalla terapia con i SABA al bisogno (51).
- ▶ Il formoterolo e il salmeterolo sono LABA somministrati due volte al giorno in grado di migliorare in modo significativo il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione ed il numero di ricoveri (52), ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul tasso di declino della funzione polmonare.
- ▶ L'indacaterolo è un LABA da usare una volta al giorno, che migliora la dispnea (53,54), lo stato di salute (54) e il tasso di riacutizzazioni (54). Alcuni pazienti possono presentare tosse dopo l'inalazione di indacaterolo.
- ▶ Olodaterolo e vilanterolo sono altri LABA impiegati in monosomministrazione giornaliera in grado di migliorare la funzione polmonare ed i sintomi (55,56).

Effetti avversi. La stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo e può indurre alterazioni del ritmo cardiaco in soggetti suscettibili. Il tremore eccessivo è fastidioso in alcuni pazienti anziani trattati con dosi più elevate di β_2 -agonisti, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. Sebbene possa insorgere ipopotassiemia, soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici (57), e il consumo di ossigeno possa aumentare in condizioni di riposo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (58), questi effetti metabolici si riducono nel tempo (mostrando quindi tachifilassi). Lievi riduzioni della pressione parziale di ossigeno (PaO_2) possono comparire dopo somministrazione sia di SABA che di LABA (59), ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio. Nonostante precedenti timori legati all'uso dei β_2 -agonisti nel trattamento dell'asma, non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso dei β_2 -agonisti e il declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO (52,60,61).

Farmaci antimuscarinici

- ▶ I farmaci antimuscarinici bloccano gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree (62).
- ▶ Gli antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), vale a dire ipratropio e oxitropio, bloccano anche i recettori neuronali inibitori M2, che possono causare broncocostrizione indotta dal nervo vago (63).
- ▶ Gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio bromuro e umeclidinio, presentano un legame prolungato con i recettori M3, con una più rapida dissociazione dai recettori muscarinici M2, che determina una più lunga durata dell'effetto broncodilatatore (63).
- ▶ Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati ha concluso che l'ipratropio, un antimuscarinico a breve durata d'azione, appor-ta da solo minimi benefici rispetto ad un β_2 -agonista a breve durata d'azione in termini di funzionalità polmonare, stato di salute e necessità di corticosteroidi orali (64).
- ▶ I trattamenti a base di LAMA (tiotropio) migliorano i sintomi e lo stato di salute (62,65). Aumentano, inoltre, l'efficacia della riabilitazione respiratoria (66,67), e riducono le riacutizzazioni ed i rispettivi ricoveri ospedalieri (65).
- ▶ Gli studi clinici hanno mostrato un maggiore effetto sui tassi di riacutizzazione con il trattamento con LAMA (tiotropio) rispetto alla terapia con LABA (68,69).

Effetti avversi. I farmaci antimuscarinici per via inalatoria sono scarsamente assorbiti, il che limita gli effetti sistemici problematici osservati con l'atropina (62,70). L'impiego diffuso di questa classe di farmaci in una vasta gamma di dosaggi e condizioni cliniche si è dimostrato molto sicuro. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci (63,71). Nonostante siano stati occasionalmente riportati disturbi prostatici, non esistono dati che dimostrino un reale rapporto causale (72).

Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. In pazienti con BPCO trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un inatteso, lieve incremento di eventi cardiovascolari (73,74). In un ampio studio a lungo termine in pazienti con BPCO il tiotropio in aggiunta ad altre terapie standard non ha mostrato effetti sul rischio cardiovascolare (44). Sebbene vi fossero alcuni dubbi iniziali sulla sicurezza del tiotropio rilasciato con il dispositivo Respimat® (75), i risultati di un ampio studio clinico non hanno evidenziato alcuna differenza sulla mortalità o sui tassi di riacutizzazione quando è stato effettuato un confronto tra il tiotropio erogato attraverso un inalatore di polvere secca rilasciato e il dispositivo Respimat® (76).

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

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
β₂-AGONISTI					
A BREVE DURATA D'AZIONE (SABA)					
Fenoterolo	MDI	✓	compressa, sciroppo		4-6
Levalbuterolo	MDI	✓			6-8
Salbutamolo (albuterolo)	MDI & DPI	✓	compressa, capsula a rilascio prolungato, sciroppo	✓	4-6, 12 (rilascio prolungato)
Terbutalina	DPI		compressa	✓	4-6
A LUNGA DURATA D'AZIONE (LABA)					
Arformoterolo		✓			12
Formoterolo	DPI	✓			12
Indacaterolo	DPI				24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
Olodaterolo	SMI				24
Salmeterolo	MDI & DPI				12

ANTICOLINERGICI

A BREVE DURATA D'AZIONE (SAMA)

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

A LUNGA DURATA D'AZIONE (LAMA)

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

COMBINAZIONE DI β_2 -AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (SABA/SAMA)

Fenoterolo/ Ipratropio	SMI	✓			6-8
Salbutamolo/ Ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8

COMBINAZIONE DI β_2 -AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (LABA/LAMA)

Formoterolo/ Acclidinio	DPI				12
Formoterolo/ Glicopirronio	MDI				12
Indacaterolo/ Glicopirronio	DPI				12-24
Vilanterolo/ Umeclidinio	DPI				24
Olodaterolo/ Tiotropio	SMI				24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inhalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
METILXANTINE					
Aminofillina			soluzione	✓	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			compressa	✓	Variabile, fino a 24 ore
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E CORTICOSTEROIDI IN UN UNICO INALATORE (LABA/ICS)					
Formoterolo/ Beclometasone	MDI				
Formoterolo/ Budesonide	MDI, DPI				
Formoterolo/ Mometasone	MDI				
Salmeterolo/ Fluticasone	MDI, DPI				
Vilanterolo/ Fluticasone furoato	DPI				
TRIPLICE COMBINAZIONE IN UN UNICO INALATORE (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasone/ Umeclidinio/ Vilanterolo	DPI				
Beclometasone/ Formoterolo/ Glicopirronio	MDI				
INIBITORI FOSFODIESTERASI-4					
Roflumilast			compressa		
MUCOLITICI					
Erdosteina			compressa		

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

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

Metilxantine

- ▶ Gli effetti precisi dei derivati xantini sono ancora controversi.
- ▶ La teofillina, la metilxantina più comunemente usata, è metabolizzata dal citocromo P450 con funzione di ossidasi mista. La clearance del farmaco diminuisce con l'età.
- ▶ Esiste l'evidenza di un effetto broncodilatatore modesto rispetto al placebo nella BPCO stabile (77).
- ▶ L'aggiunta di teofillina al salmeterolo produce un miglioramento maggiore del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo (78,79).
- ▶ Esistono evidenze limitate e contraddittorie per quanto riguarda l'effetto della teofillina a basse dosi sul tasso di riacutizzazioni (80,81).

Effetti avversi. La tossicità è dose-dipendente; questo rappresenta un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando vengono somministrate dosi quasi tossiche (77,82).

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 (83).

Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori nel migliorare VEMS e sintomi rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente (84). Il trattamento con formoterolo e tiotropio in *inalatori separati* ha un impatto maggiore sul VEMS rispetto all'uso dei due singoli principi da soli (85).

Vi sono numerose combinazioni disponibili di un LABA e un LAMA in un *unico inalatore*. Queste combinazioni migliorano la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (83); questo miglioramento è significativamente maggiore rispetto agli effetti della monoterapia con broncodilatatore a lunga durata d'azione, sebbene l'entità del miglioramento sia minore rispetto all'effetto additivo completo predetto dalle risposte dei singoli componenti (86).

In studi in cui gli *outcome* clinici riportati dal paziente (PRO, Patient Reported-Outcomes) erano l'endpoint primario, oppure in analisi di gruppo, i broncodilatatori in combinazione hanno avuto un maggiore impatto su tali indicatori clinici rispetto alle monoterapie (87-90).

In uno studio clinico, la combinazione terapeutica LABA/LAMA ha mostrato un maggior miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo o ai singoli componenti dei broncodilatatori nei pazienti con sintomatologia iniziale più grave (91). Questi studi clinici riportano i dati come media del gruppo di soggetti arruolati, ma le risposte dei sintomi alle combinazioni LABA/LAMA sono meglio valutate nel singolo paziente. Un regime di trattamento con una combinazione LABA/LAMA a dosaggio inferiore, due volte al giorno, ha mostrato di migliorare i sintomi e lo stato di salute nei pazienti con BPCO (92) (**vedi Tabella**). Questi risultati sono stati osservati in persone appartenenti a diversi gruppi etnici (asiatici ed europei) (93).

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

Un solo studio in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha indicato che una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per prevenire le riacutizzazioni (94).

Un altro ampio studio ha osservato che la combinazione di un LABA con un LAMA non ha ridotto nella misura attesa il tasso di riacutizzazioni rispetto ad un LAMA da solo (95).

Un ulteriore studio in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha confermato che la combinazione LABA/LAMA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione ICS/LABA (96).

Tuttavia, un altro studio in una popolazione con un elevato rischio di riacutizzazioni (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ricovero ospedaliero nell'anno precedente) ha riportato che il trattamento con ICS/LABA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione LABA/LAMA in presenza di concentrazioni più elevate di eosinofili nel sangue (97).

► I BRONCODILATATORI NELLA BPCO STABILE

- I broncodilatatori inalatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO e sono prescritti come trattamento regolare per prevenire e ridurre i sintomi (**Evidenza A**).
- L'uso regolare e al bisogno di SABA o SAMA migliora VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori rispetto ai singoli farmaci nel migliorare VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- I LABA e i LAMA migliorano significativamente la funzionalità respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e riducono il tasso di riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- I LAMA presentano un maggiore effetto nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ai LABA (**Evidenza A**) e riducono i ricoveri ospedalieri (**Evidenza B**).

- Il trattamento di combinazione con un LABA e un LAMA aumenta il VEMS e riduce i sintomi rispetto alla monoterapia (**Evidenza A**).
- Il trattamento di combinazione con un LABA/LAMA riduce le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia (**Evidenza B**).
- Il tiotropio migliora l'efficacia della riabilitazione respiratoria aumentando la performance fisica (**Evidenza B**).
- La teofillina esercita un modesto effetto broncodilatatore nella BPCO stabile (**Evidenza A**), che si associa ad un modesto beneficio sintomatologico (**Evidenza B**).

Agenti antiinfiammatori

Le riacutizzazioni (tasso di riacutizzazioni, pazienti con almeno una riacutizzazione, intervallo di tempo alla prima riacutizzazione) rappresentano al momento l'endpoint primario più rilevante dal punto di vista clinico utilizzato per verificare l'efficacia dei farmaci con effetti antiinfiammatori (**vedi Tabella**).

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

Considerazioni generali preliminari. L'evidenza *in vitro* suggerisce che l'infiammazione associata alla BPCO presenta una risposta limitata ai corticosteroidi. Inoltre, alcuni farmaci, compresi i β_2 -agonisti, la teofillina o i macrolidi, possono parzialmente facilitare la risposta ai corticosteroidi nella BPCO (98,99). La rilevanza clinica di questo effetto non è stata ancora completamente definita.

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

Efficacia degli ICS (da soli). La maggior parte degli studi ha dimostrato che il trattamento regolare con soli ICS non modifica il declino a lungo termine del VEMS né la mortalità nei pazienti con BPCO (100). Gli studi e le meta-analisi che hanno valutato l'effetto del trattamento regolare con ICS da soli sulla mortalità in pazienti con BPCO non hanno fornito evidenze conclusive di beneficio (100). Nello studio TORCH è stata osservata la tendenza ad una maggiore mortalità nei pazienti trattati con fluticasone

propionato da solo rispetto a coloro che hanno ricevuto il placebo oppure la combinazione salmeterolo/fluticasone propionato (101). Comunque, non è stato osservato un incremento della mortalità nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato nello studio SUMMIT (Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk) (102). Tuttavia, nella BPCO moderata, il fluticasone furoato da solo o in combinazione con il vilanterolo è risultato associato ad una riduzione del tasso di declino del VEMS, pari a 9 mL/anno in media, rispetto al placebo o al vilanterolo da solo (103).

► TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA NELLA BPCO STABILE

Corticosteroidi inalatori

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

Corticosteroidi orali

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

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

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

Antibiotici

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

Mucoregolatori e antiossidanti

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

Altri farmaci antiinfiammatori

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

ICS in combinazione con la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione. In pazienti con BPCO da moderata a molto grave e con riacutizzazioni, la combinazione di un ICS con un LABA è più efficace di ciascun componente da solo nel migliorare la funzione polmonare, lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni (104,105).

Studi clinici potenziati sulla mortalità per tutte le cause quale outcome primario non sono riusciti a dimostrare un effetto statisticamente significativo della terapia di combinazione sulla sopravvivenza (101,102).

La maggior parte degli studi che hanno osservato un effetto favorevole della combinazione a dose fissa LABA/ICS rispetto al LABA da solo sul tasso di riacutizzazioni, hanno reclutato pazienti con una storia di almeno una riacutizzazione nell'anno precedente (104).

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

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

Ciò nonostante, è difficile basare le raccomandazioni su questi risultati, a causa della eterogeneità dei trattamenti riportati nel gruppo con la terapia standard, della più alta frequenza di variazioni terapeutiche nel gruppo che ha ricevuto la combinazione LABA/ICS di interesse, e delle caratteristiche della pratica clinica peculiari della regione del Regno Unito dove è stato condotto lo studio (106).

Conta degli eosinofili nel sangue. Una serie di recenti studi ha mostrato che la conta degli eosinofili nel sangue predice l'entità dell'effetto degli ICS (in aggiunta alla terapia di mantenimento regolare con broncodilatatori) nella prevenzione delle future riacutizzazioni (97,107-111). Esiste una relazione continua tra la conta degli eosinofili nel sangue e gli effetti degli ICS; nei pazienti con una bassa conta di eosinofili ematici si osservano effetti modesti o nessun effetto, con un aumento incrementale degli effetti all'aumentare della conta degli eosinofili.

L'insieme dei dati indica che i regimi contenenti ICS hanno scarsi effetti o nessun effetto in presenza di una conta degli eosinofili nel sangue <100 cellule/ μL (107); questa soglia può essere pertanto utilizzata per identificare i pazienti con una bassa probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS.

La soglia di una conta di eosinofili nel sangue >300 cellule/ μL identifica il limite superiore della relazione continua tra eosinofili e ICS, e può essere utilizzata per identificare i pazienti con una maggiore probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS. In conclusione, la conta degli eosinofili nel sangue può aiutare i medici a stimare le probabilità di una risposta preventiva positiva all'aggiunta degli ICS al trattamento regolare con broncodilatatori, e può quindi essere utilizzata come un biomarcatore in combinazione con la valutazione clinica quando si prendono decisioni in merito all'uso degli ICS.

Le fonti delle evidenze includono:

- 1) Analisi *post-hoc* che hanno confrontato ICS/LABA con LABA (107,108,110)
- 2) Analisi prespecificate che hanno confrontato la triplice terapia inalatoria con LAMA/LABA o con LAMA (115,127,129)
- 3) Altre analisi che hanno confrontato ICS/LABA con LABA/LAMA (112) oppure hanno studiato l'interruzione del trattamento con ICS (113-115).

L'effetto del trattamento con regimi contenenti ICS (ICS/LAMA/LABA e ICS/LABA verso LABA/LAMA) è maggiore nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nell'ultimo anno) (96,97,109). Pertanto, l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue per predire gli effetti di ICS deve sempre essere combinato con la valutazione clinica del rischio di riacutizzazione (come indicato dalla storia pregressa di riacutizzazioni).

Altri fattori (stato di fumatore, etnia, area geografica) potrebbero influenzare la relazione tra l'effetto degli ICS e la conta degli eosinofili nel sangue, ma

devono essere ulteriormente approfonditi. Il meccanismo di questo apparente aumento degli effetti degli ICS nei pazienti affetti da BPCO con aumentata conta di eosinofili ematici non è stato ancora chiarito.

La ripetibilità della conta degli eosinofili nel sangue in una grande popolazione afferente ai servizi di cure primarie appare ragionevole (116), sebbene si osservi una maggiore variabilità alle soglie più elevate (117).

Una migliore riproducibilità si osserva alle soglie più basse (es. 100 cellule/ μ L) (118).

Gli studi di coorte hanno prodotto risultati diversi riguardo alla capacità degli eosinofili nel sangue di predire le future riacutizzazioni, con nessuna relazione (119) o una relazione positiva riportata (120,121). Differenze tra gli studi possono essere messe in relazione con precedenti diverse storie di riacutizzazioni e uso di ICS.

Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'impiego degli eosinofili nel sangue per predire il rischio di future riacutizzazioni su base individuale nei pazienti con BPCO.

Effetti avversi. Esiste una solida evidenza da studi clinici randomizzati e controllati (RCT) che l'uso di ICS è associato a maggiore prevalenza di candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite (100). Questo rischio eccessivo è stato confermato in studi sugli ICS che hanno utilizzato fluticasone furoato, anche a bassi dosaggi (122).

I pazienti a più alto rischio di polmonite includono i fumatori, i soggetti di età ≥ 55 anni, gli individui con una storia di precedenti riacutizzazioni o polmoniti, quelli con indice di massa corporea (BMI) < 25 kg/m², uno scarso grado MRC della dispnea e/o una grave limitazione del flusso aereo (123,124). Indipendentemente dall'uso di ICS, vi è l'evidenza che una conta degli eosinofili inferiore al 2% aumenti il rischio di sviluppare polmoniti (125).

In studi su pazienti con BPCO moderata, gli ICS da soli o in combinazione con un LABA non hanno aumentato il rischio di polmonite (102,124).

I dati degli RCT hanno fornito risultati variabili sul rischio di riduzione della densità ossea e di fratture con il trattamento con ICS, il che può essere dovuto a differenze nel disegno degli studi e/o a differenze tra i composti ICS (42,122,126-128).

Risultati di studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con ICS potrebbe essere anche associato ad aumentato rischio di diabete/scarso controllo del diabete (129), cataratta (130), e infezione da micobatteri (131) compresa quella tubercolare (132,133).

In assenza di dati da RCT su questi aspetti, non è possibile tracciare solide conclusioni (134). Un aumentato rischio di tubercolosi è stato riscontrato sia in studi osservazionali che in meta-analisi di RCT (124,125).

Sospensione della terapia con ICS. I risultati degli studi con rimozione degli ICS dalla terapia forniscono dati contrastanti per quanto concerne le conseguenze della sospensione di questi farmaci sulla funzione polmonare, sui sintomi e sulle riacutizzazioni (135-139).

Alcuni studi, ma non tutti, hanno mostrato un aumento delle riacutizzazioni e/o dei sintomi in seguito alla sospensione degli ICS. È stata trovata evidenza di una modesta riduzione del VEMS (circa 40 mL) con la loro sospensione (139), che potrebbe essere associata ad un aumento del livello degli eosinofili circolanti al basale (113).

Un recente studio che ha esaminato la sospensione degli ICS nel contesto di una duplice terapia con broncodilatatori ha dimostrato che sia la riduzione del VEMS sia l'aumento della frequenza di riacutizzazioni, associati alla sospensione della terapia con ICS, erano maggiori nei pazienti con una conta di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L al basale (115).

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

Tripla terapia inalatoria

L'incremento del trattamento per via inalatoria a LABA più LAMA più ICS (triplice terapia) può avvenire con vari approcci (140). Questo incremento può migliorare la funzione polmonare e gli outcome riferiti dal paziente, oltre a prevenire le riacutizzazioni (141-144).

L'aggiunta di un LAMA alla terapia esistente con LABA/ICS migliora la funzione polmonare e gli outcome riferiti dal paziente, in particolare il rischio di riacutizzazioni (142,145-148).

Un RCT in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha riportato che il trattamento con triplice terapia in un singolo inalatore comporta maggiori benefici clinici rispetto alla terapia con tiotropio in pazienti con BPCO sintomatica, VEMS $< 50\%$ e una storia di riacutizzazioni (111), mentre altri RTC in doppio cieco hanno riportato benefici con l'impiego della triplice terapia in un singolo inalatore rispetto alla terapia di combinazione LABA/LAMA (97,109).

Corticosteroidi orali

I corticosteroidi orali hanno numerosi effetti collaterali, compresa la miopatia da steroidi (149), che può contribuire alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità polmonare e alla insufficienza respiratoria in soggetti con BPCO molto grave. L'uso di corticosteroidi sistemici nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti ricoverati, o durante le visite d'urgenza, ha dimostrato di ridurre il tasso di insuccesso terapeutico e il tasso di recidive, e di migliorare la funzione respiratoria e la dispnea (150).

D'altra parte, vi sono pochi studi prospettici sugli effetti a lungo termine dei corticosteroidi orali nella BPCO stabile (151,152). Pertanto, anche se i corticosteroidi orali svolgono un ruolo nella gestione acuta delle riacutizzazioni, essi non hanno un ruolo nel trattamento cronico quotidiano della BPCO a causa della mancanza di benefici a fronte di un alto tasso di complicanze sistemiche.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

Efficacia. L'azione principale degli inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4) è quella di ridurre l'infiammazione inibendo la degradazione dell'AMP ciclico intracellulare (153). Roflumilast è un farmaco somministrato per via orale una volta al giorno, senza attività diretta di broncodilatazione, che riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni (154).

Effetti sulla funzionalità polmonare si osservano anche quando roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (155) e in pazienti che non sono controllati dalla combinazione LABA/ICS a dosaggio fisso (156). È stato riportato che gli effetti benefici di roflumilast sono maggiori nei pazienti con precedente storia di ospedalizzazione per una riacutizzazione (157,158). Non sono disponibili studi che confrontino direttamente roflumilast con un corticosteroide inalatorio.

Effetti avversi. Gli inibitori di PDE4 hanno un'incidenza maggiore di effetti avversi rispetto ai farmaci inalatori per la BPCO (159). I più frequenti sono diarrea, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, dolore addominale, disturbi del sonno e cefalea. Inoltre, roflumilast dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da depressione.

Antibiotici

- ▶ In precedenti studi di prevenzione, l'uso *continuo* di antibiotici non aveva mostrato alcun effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni nella BPCO (160,161), ed uno studio che ha esaminato l'efficacia della chemioprolifassi somministrata nei mesi invernali per un periodo di 5 anni ha concluso che non esiste alcun beneficio (162).
- ▶ Studi più recenti hanno dimostrato che l'uso regolare di alcuni antibiotici può ridurre il tasso riacutizzazioni (163,164).
- ▶ L'azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) oppure l'eritromicina (500 mg due volte al giorno), somministrate per un anno in pazienti inclini alle riacutizzazioni, hanno ridotto il rischio di riacutizzazione rispetto alla terapia standard (165-167).

Effetti avversi. L'uso di azitromicina è stato associato ad aumento dell'incidenza di resistenza batterica, prolungamento dell'intervallo QTc e alterazioni all'esame audiometrico (167).

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

- ▶ In pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia regolare con mucolitici quali, erdoisteina, carbocisteina e N-acetilcisteina può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in misura modesta lo stato di salute (168-170).

Criticità relative alla somministrazione per via inalatoria

▶ VIA INALATORIA

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

Altri trattamenti farmacologici

▶ ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina

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

Sedativi della tosse

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

Vasodilatatori

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

RIABILITAZIONE, EDUCAZIONE E AUTOGESTIONE

Riabilitazione respiratoria

La riabilitazione respiratoria è definita come “un insieme di interventi che si basano sulla valutazione del paziente con impostazione di terapie personalizzate sul singolo paziente, che includono (ma non solo) allenamento fisico, educazione, interventi di autogestione per ottenere modifiche utili nel comportamento, ideati per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone affette da malattie respiratorie croniche e per promuovere l'aderenza a lungo termine a programmi per il benessere del paziente” (171).

I benefici della riabilitazione respiratoria nei pazienti con BPCO sono notevoli (**vedi Tabella**), e la riabilitazione ha dimostrato di essere la strategia terapeutica più efficace per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo (172).

► RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

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

Educazione e autogestione

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

Programmi di cura integrata

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

TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE

Trattamento sintomatico e cure palliative

Terapia palliativa è un termine ampio che comprende vari approcci per il controllo dei sintomi e per la gestione dei pazienti prossimi alla morte. L'obiettivo della terapia palliativa è quello di prevenire la sofferenza e dare sollievo, supportando al meglio la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, indipendentemente dallo stadio di gravità della malattia o dalla necessità di altre terapie (173).

Anche quando ricevono una terapia medica ottimale, molti pazienti con BPCO continuano a riferire dispnea angosciante, ridotta tolleranza allo sforzo, fatica, crisi di panico, ansia e depressione (**vedi Tabella**) (174).

► TERAPIA PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE NELLA BPCO

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

ALTRI TRATTAMENTI

Ossigenoterapia e supporto ventilatorio

Ossigenoterapia. La somministrazione di ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo (175). La dispnea può essere alleviata in pazienti con BPCO che siano o lievemente ipossiemicici, o non ipossiemicici, ma ai quali non può essere prescritta ossigenoterapia domiciliare, quando tale terapia viene data durante l'esercizio fisico; tuttavia, gli studi non hanno mostrato alcun miglioramento della dispnea nella vita di tutti i giorni e non hanno mostrato benefici sulla qualità di vita legata alla salute (176,177).

► OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO NELLA BPCO STABILE

Ossigenoterapia

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

Supporto ventilatorio

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

Supporto ventilatorio

In corso di riacutizzazione di BPCO. La ventilazione non invasiva (NIV) sotto forma di ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV) è lo standard di cura per ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale con una riacutizzazione della BPCO e insufficienza respiratoria acuta (178-180).

Paziente stabile. Nei pazienti con BPCO con apnea ostruttiva del sonno ci sono evidenti vantaggi nell'uso di pressione positiva continua (CPAP) per migliorare sia la sopravvivenza che il rischio di ospedalizzazioni (181).

- ▶ L'utilizzo cronico della NPPV a domicilio per il trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria acuta su cronica dopo una ospedalizzazione resta controverso e gli *outcome* potrebbero essere influenzati dalla ipercapnia persistente (182).
- ▶ Un recente RCT multicentrico (13 siti) prospettico condotto su pazienti affetti da BPCO ($n=116$) con ipercapnia persistente ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg), ha mostrato che l'aggiunta della NIV domiciliare all'ossigenoterapia prolungava significativamente il tempo di riammissione in ospedale o decesso a 12 mesi (182).
- ▶ Due studi retrospettivi precedenti (183,184) e 2 di 3 RCT (182,185-188) hanno riportato una riduzione delle riospedalizzazioni e un miglioramento della sopravvivenza con l'uso della NPPV dopo l'ospedalizzazione.
- ▶ In pazienti affetti sia da BPCO che da sindrome delle apnee ostruttive nel sonno esistono chiari benefici associati all'utilizzo della ventilazione continua delle vie aeree a pressione positiva (CPAP), sia in termini di sopravvivenza che di rischio di ricovero ospedaliero (181).

Interventi chirurgici

Chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS). La LVRS è una procedura chirurgica in cui parti del polmone vengono resecate per ridurre l'iperinsufflazione (189), in modo da rendere i muscoli respiratori più effica-

ci come generatori di pressione migliorando la loro efficienza meccanica (190,191). La LVRS aumenta la pressione di ritorno elastico del polmone e quindi migliora il tasso di flusso espiratorio e riduce le riacutizzazioni (192,193).

Trapianto polmonare. In pazienti opportunamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare lo stato di salute e la capacità funzionale, ma non prolunga la sopravvivenza (194-196).

Oltre il 70% dei trapianti polmonari effettuati in pazienti con BPCO sono trapianti bi-polmonari; il resto è dato da trapianti mono-polmone (197).

È stato riportato che i trapianti bi-polmonari prolungano la sopravvivenza rispetto ai trapianti mono-polmone nei pazienti con BPCO, soprattutto in quelli con età <60 anni (198).

► TERAPIA CHIRURGICA NELLA BPCO STABILE

Chirurgia di riduzione del volume polmonare

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

Bullectomia

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

Trapianto

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

Interventi broncoscopici

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

GESTIONE DELLA BPCO STABILE

PUNTI CHIAVE

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

► OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

- **Riduzione dei sintomi**
- **Miglioramento della tolleranza allo sforzo**
- **Miglioramento dello stato di salute**



RIDURRE I SINTOMI

e

- **Prevenzione della progressione della malattia**
- **Prevenzione delle riacutizzazioni**
- **Riduzione della mortalità**



RIDURRE IL RISCHIO

IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio (**vedi Tabelle**) è importante nel trattamento e nella prevenzione della BPCO (36,37,38).

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

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

► IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

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

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

- La dipendenza da tabacco è una condizione cronica che richiede un trattamento ripetuto fino al raggiungimento dell'astinenza a lungo termine o permanente.
- Esistono trattamenti efficaci contro la dipendenza da tabacco, che dovrebbero essere offerti a tutti i soggetti che fanno uso di tabacco.
- Medici e operatori sanitari dovrebbero identificare, documentare e trattare ogni soggetto che fa uso di tabacco ad ogni visita.
- Una breve consulenza per smettere di fumare può essere efficace ed ogni soggetto che fa uso di tabacco dovrebbe ricevere consigli in proposito ad ogni contatto con gli operatori sanitari.

- Vi è una forte correlazione dose-risposta tra l'intensità della consulenza sulla dipendenza da tabacco e la sua efficacia.
- Tre tipi di consulenza si sono dimostrati particolarmente efficaci: consigli pratici, supporto sociale della famiglia e degli amici come parte del trattamento, supporto sociale organizzato esternamente al trattamento.
- I farmaci di prima linea nel trattamento della dipendenza da tabacco - 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.

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Le terapie farmacologiche possono ridurre i sintomi, il rischio e la gravità delle riacutizzazioni, così come possono migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo dei pazienti con BPCO. La maggior parte dei farmaci sono per inalazione per cui è di grande rilevanza che la tecnica inalatoria avvenga in modo corretto.

I punti chiave per l'inalazione dei farmaci, per l'uso dei broncodilatatori e per l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori sono riassunti nelle seguenti **Tabelle**.

► PUNTI CHIAVE PER L'INALAZIONE DEI FARMACI

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

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI BRONCODILATATORI

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

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIINFIAMMATORI

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

► PUNTI CHIAVE PER L'UTILIZZO DI ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE

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

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

Un modello proposto per l'**INIZIO** del trattamento farmacologico della BPCO in base alla valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazione secondo lo schema di valutazione ABCD, è mostrato nello **Schema sottostante**. Mancano evidenze di alta qualità a supporto delle strategie terapeutiche farmacologiche iniziali nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi. Lo **Schema qui di seguito** rappresenta un tentativo di fornire una guida clinica utilizzando le migliori evidenze disponibili.

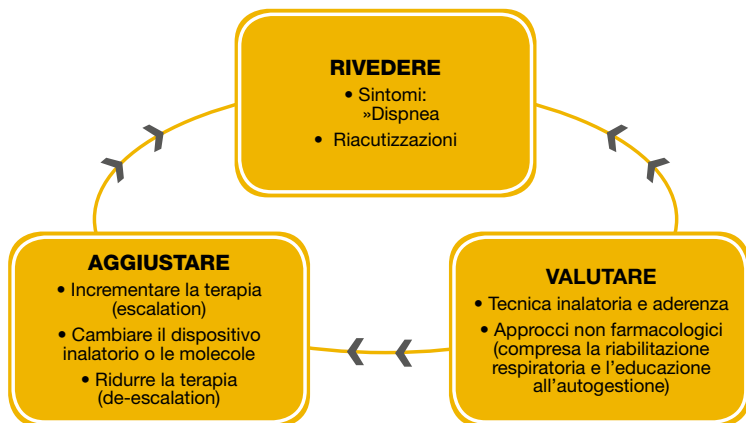
► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE

<p>≥2 riacutizzazioni moderate o ≥1 riacutizzazione con necessità di ricovero ospedaliero</p>	<p>GRUPPO C</p> <p>LAMA</p>	<p>GRUPPO D LAMA o LAMA + LABA* o ICS + LABA**</p> <p>*Considerare se il paziente è fortemente sintomatico (es. CAT >20) **Considerare se eos ≥300</p>
<p>0-1 riacutizzazioni moderate (senza necessità di ricovero ospedaliero)</p>	<p>GRUPPO A</p> <p>Un broncodilatatore</p>	<p>GRUPPO B</p> <p>Un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA o LAMA)</p>
<p>mMRC 0-1 CAT <10</p>		<p>mMRC ≥2 CAT ≥10</p>

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

Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento (**vedi Figura successiva**). In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, può essere necessario adeguare la terapia farmacologica.

► CICLO DI TRATTAMENTO



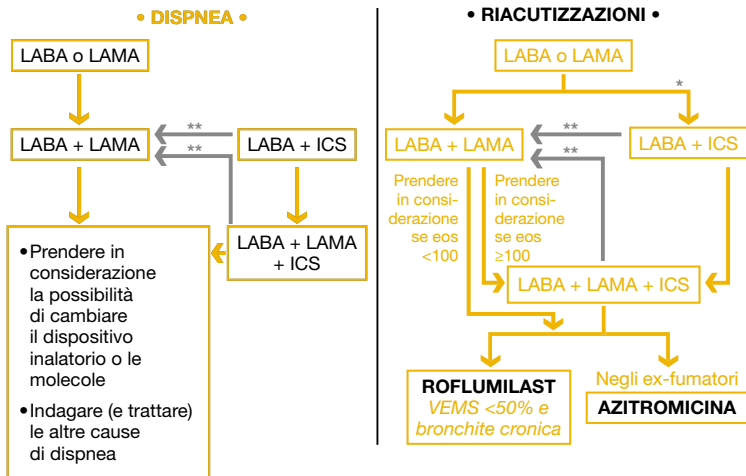
Viene fornito un algoritmo separato per il trattamento durante il **FOLLOW-UP**, in cui la gestione è ancora basata sui sintomi e sulle riacutizzazioni, ma le raccomandazioni non dipendono dal gruppo GOLD del paziente alla diagnosi (**vedi Figura successiva**).

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

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

▶ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI FOLLOW-UP

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



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

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

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

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

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

I pazienti, in cui viene presa in considerazione una modifica del trattamento, in particolare la de-escalation, devono essere posti sotto stretto controllo medico.

Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in escalation non è stato testato in modo sistematico; inoltre, gli studi di de-escalation sono limitati e comprendono solo ICS.

Trattamento farmacologico iniziale

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

Gruppo A

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

Gruppo B

- ▶ La terapia iniziale dovrebbe includere un farmaco broncodilatatore a lunga durata d'azione. I broncodilatatori inalatori a lunga durata sono superiori ai broncodilatatori a breve durata d'azione assunti al bisogno, e sono pertanto raccomandati (199,200).
- ▶ Non vi sono evidenze per raccomandare una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto ad un'altra nel controllo iniziale dei sintomi in questo gruppo di pazienti. Nel singolo paziente, la scelta dovrebbe dipendere dalla percezione del paziente stesso rispetto al miglioramento dei sintomi con la terapia.
- ▶ Nei pazienti con dispnea grave, può essere considerata una terapia iniziale con due farmaci broncodilatatori (91).
- ▶ I pazienti del Gruppo B possono avere altre comorbidity che possono peggiorare la loro sintomatologia e la loro prognosi; tali condizioni devono pertanto essere indagate (201,202).

Gruppo C

- ▶ Il trattamento iniziale dovrebbe consistere in un singolo bronco-dilatatore a lunga durata d'azione. In due confronti testa-a-testa (69,203), il LAMA testato si è dimostrato superiore al LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni (per maggiori dettagli, vedi **Capitolo 3**); pertanto, raccomandiamo di iniziare la terapia con un LAMA in questo gruppo.

Gruppo D

- ▶ In generale, la terapia può essere iniziata con un LAMA, che ha effetti sia sulla dispnea che sulle riacutizzazioni (**vedi Capitolo 3**).
- ▶ Nei pazienti con sintomi più gravi (CAT ≥ 20), soprattutto a causa di una maggiore dispnea e/o limitazione dell'attività fisica, si può scegliere una combinazione LAMA/LABA come trattamento iniziale sulla base di studi con *outcome* riferiti dal paziente quale endpoint primario in cui le combinazioni LABA/LAMA hanno mostrato risultati superiori rispetto ai singoli principi attivi (**vedi Capitolo 3**). Il vantaggio di LABA/LAMA rispetto a LAMA nella prevenzione delle riacutizzazioni non è stato costantemente dimostrato; pertanto, la decisione di utilizzare LABA/LAMA come trattamento iniziale dovrebbe essere guidata dal livello dei sintomi.
- ▶ In alcuni pazienti, la terapia iniziale con LABA/ICS può essere la prima scelta; questo trattamento ha la maggiore probabilità di ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L. La combinazione LABA/ICS può essere la prima scelta anche nei pazienti affetti da BPCO con una storia di asma.
- ▶ Gli ICS possono causare effetti collaterali quali polmoniti (123,203); pertanto, dovrebbero essere utilizzati come terapia iniziale solo dopo aver valutato i possibili benefici clinici rispetto ai rischi.

Trattamento farmacologico di follow-up

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

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

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

Dispnea

- ▶ Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione** (204), si raccomanda l'uso di due broncodilatatori.
 - Se l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione non migliora i sintomi, noi suggeriamo che il trattamento possa essere nuovamente ridotto alla monoterapia. Si può anche prendere in considerazione la possibilità di cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole.
- ▶ Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in trattamento con **LABA/ICS**, si può aggiungere un LAMA passando alla triplice terapia.
 - In alternativa, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di passare da LABA/ICS a LABA/LAMA se l'indicazione originale per la terapia con ICS è inappropriata (per es. è stato utilizzato un ICS per trattare i sintomi in assenza di una storia di riacutizzazioni), se la risposta al trattamento con ICS è insufficiente, oppure se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.
- ▶ In tutti gli stadi, la dispnea dovuta ad altre cause (non alla BPCO) deve essere indagata e trattata in modo appropriato. La tecnica inalatoria e l'aderenza dovrebbero essere considerate come cause di inadeguata risposta al trattamento.

Riacutizzazioni

- ▶ Nei pazienti con persistenti riacutizzazioni in monoterapia con un **broncodilatatore a lunga durata d'azione**, si raccomanda l'escalation a LABA/LAMA o LABA/ICS. La combinazione LABA/ICS può essere preferita nei pazienti con una storia o reperti suggestivi di asma. La conta degli eosinofili nel sangue può identificare i pazienti con maggiore probabilità di risposta positiva agli ICS. Nei pazienti con una riacutizzazione all'anno, un livello di eosinofili nel sangue periferico $\geq 300/\mu\text{L}$ identifica i soggetti che hanno maggiori probabilità di rispondere al trattamento con LABA/ICS (107,108). Nei pazienti con ≥ 2 riacutizzazioni moderate all'anno o con almeno una riacutizzazione grave che ha richiesto l'ospedalizzazione nell'ultimo anno, il trattamento con LABA/ICS può essere preso in considerazione in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μL , dal momento che gli effetti degli ICS sono più pronunciati nei pazienti con maggiore frequenza e/o gravità delle riacutizzazioni (97).
- ▶ Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con **LABA/LAMA**, noi suggeriamo due percorsi alternativi. Una conta di eosinofili nel sangue < 100 cellule/ μL può essere utilizzata per predire una bassa probabilità di risposta agli ICS:
 - Escalation a LABA/LAMA/ICS. Una risposta positiva dopo aggiunta di ICS può essere osservata in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μL , con risposte di maggiore entità più probabili in presenza di conte di eosinofili più elevate.
 - Aggiungere roflumilast o azitromicina (vedi sotto) se il livello di eosinofili ematici < 100 cellule/ μL .
- ▶ Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con **LABA/ICS**, noi raccomandiamo l'escalation alla triplice terapia con l'aggiunta di un LAMA (97,147). In alternativa, il trattamento può essere modificato passando alla terapia con LABA/LAMA se la risposta al trattamento con ICS è stata insufficiente, o se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.
- ▶ Se i pazienti trattati con **LABA/LAMA/ICS** hanno ancora riacutizzazioni, si possono prendere in considerazione le seguenti opzioni:
 - **Aggiungere roflumilast.** Questa opzione può essere considerata nei pazienti con VEMS $< 50\%$ del predetto e bronchite cronica

(156), soprattutto se hanno avuto almeno una ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO nell'ultimo anno (157,205).

- **Aggiungere un macrolide.** Le maggiori evidenze riguardano l'uso dell'azitromicina, soprattutto nei fumatori (158,167). La decisione clinica dovrebbe considerare anche lo sviluppo di microrganismi resistenti.
- **Interrompere la terapia con ICS.** Questa opzione può essere considerata se vi sono effetti avversi (come la polmonite) o una riferita mancanza di efficacia. Ad ogni modo, una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μL identifica i pazienti con maggiori probabilità di andare incontro a riacutizzazione dopo interruzione della terapia con ICS; questi soggetti dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di ricadute per riacutizzazione (114,115).

TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE: TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Educazione e autogestione

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

Lo scopo dell'autogestione è quello di motivare, coinvolgere e guidare i pazienti verso un adattamento positivo dei loro comportamenti sanitari e verso lo sviluppo delle capacità necessarie per migliorare la gestione della propria malattia su base giornaliera (206).

I medici e gli operatori sanitari devono spingersi oltre l'approccio puramente educativo o limitato a dare consigli (didattico), a favore di un approccio che aiuti i pazienti ad imparare e adottare strategie e abilità sostenibili di autogestione. Oltre a correggere i fattori di rischio comportamentali (ad es. fumo, dieta, esercizio), il self-management dovrebbe coinvolgere i pazienti nel monitorare e trattare i segni e i sintomi della malattia, mantenere una buona aderenza terapeutica (inclusa la terapia farmacologica e comportamentale), mantenere contatti regolari con gli operatori sanitari e affrontare le conseguenze psicosociali della loro condizione.

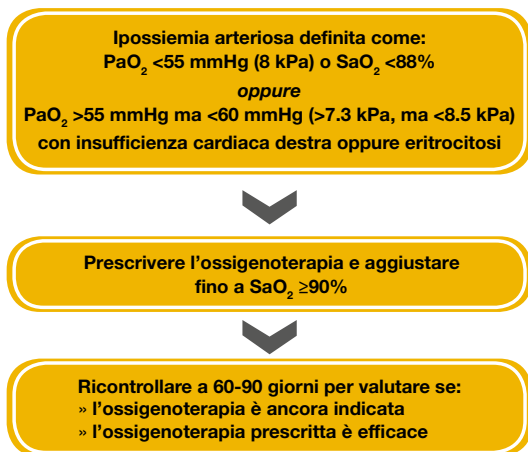
► TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELLA BPCO

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

Ossigenoterapia

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

► PRESCRIZIONE DELLA OSSIGENOTERAPIA NEI PAZIENTI CON BPCO



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

► PUNTI CHIAVE NELL'USO DELLE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Educazione, autogestione e riabilitazione polmonare

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

Vaccinazioni

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

Nutrizione

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

Fine vita e cure palliative

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

Trattamento della ipossiemia

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

Trattamento della ipercapnia

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

Broncoscopia interventistica e chirurgia

- La riduzione chirurgica dei volumi polmonari dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati con enfisema del lobo superiore (**Evidenza A**).
- Gli interventi di riduzione broncoscopica del volume polmonare possono essere considerati in pazienti selezionati con enfisema avanzato (**Evidenza B**).
- In pazienti selezionati con una bolla gigante, può essere considerata 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 ri-acutezza associata con ipercapnia acuta ($PCO_2 > 50$ mmHg); 2) ipertensione polmonare e/o cuore polmonare nonostante ossigenoterapia; o 3) VEMS <20% associato alternativamente a DLCO <20% oppure ad una distribuzione omogenea dell'enfisema (**Evidenza C**).

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP

Nei pazienti con BPCO, è fondamentale un follow-up periodico. La funzionalità polmonare può peggiorare nel tempo, anche in corso di terapia ottimizzata. I sintomi, le riacutizzazioni e le misure oggettive di ostruzione bronchiale dovrebbero essere monitorate periodicamente per determinare quando il trattamento va modificato e per identificare eventuali complicanze e/o comorbidità. Secondo la letteratura corrente, l'autogestione completa o i controlli routinari non hanno mostrato benefici a lungo termine in merito allo stato di salute, rispetto allo standard di cura solito per i pazienti con BPCO nella medicina generale (207).

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 d'azione dovrebbe essere iniziata il prima possibile prima della dimissione dall'ospedale.*
- *I corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di ricovero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5-7 giorni.*
- *Gli antibiotici, quando indicati, possono ridurre il tempo di recupero, il rischio di ricadute precoci, l'inefficacia del trattamento e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia dovrebbe essere di 5-7 giorni.*
- *Le metilxatine non sono raccomandate, a causa del profilo farmacologico con elevati effetti collaterali.*
- *La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione utilizzata nei pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria acuta, che non hanno controindicazioni assolute, poiché migliora gli scambi respiratori, riduce il lavoro dei muscoli respiratori, la necessità di intubazione, riduce la durata dell'ospedalizzazione e migliora la sopravvivenza.*
- *Dopo una riacutizzazione, dovrebbero essere iniziate misure appropriate per la prevenzione di nuove riacutizzazioni.*

Le riacutizzazioni di BPCO sono definite come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori che richiede una terapia aggiuntiva (208,209).

Sono classificate come:

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

Le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono eventi importanti nella gestione della BPCO perché hanno un impatto negativo sullo stato di salute, sui tassi di ospedalizzazione e ri-ospedalizzazione e sulla progressione della malattia (208,209).

Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi complessi associati generalmente ad un'umentata infiammazione delle vie aeree, aumentata produzione di secrezioni e intrappolamento d'aria polmonare. Queste alterazioni contribuiscono ad aumentare la dispnea, che è il sintomo chiave della riacutizzazione. Altri sintomi includono l'aumento di secrezioni spesso purulente, accompagnato da aumento della tosse e del respiro sibilante (210). 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 quelli di minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione corrente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi (211). A seconda della severità dell'episodio di riacutizzazione e/o della gravità della patologia sottostante, la riacutizzazione può essere gestita sia in ambiente ambulatoriale che ospedaliero. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale, con terapie che includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici (15,23,24). Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in pronto soc-

corso, dovrebbe ricevere somministrazione di ossigeno ed essere sottoposto a valutazione per definire se la riacutizzazione è a rischio di vita e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o l'alterazione degli scambi respiratori richiedono una ventilazione non invasiva (**vedi Tabella**).

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

► POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

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

**Devono essere considerate le risorse locali.*

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

- Valutare la severità dei sintomi, l'emogasanalisi, la radiografia del torace.
- Somministrare ossigenoterapia supplementare, eseguire emogasanalisi seriate e misurazioni al pulsossimetro.
- Broncodilatatori:
 - Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione dei farmaci a breve durata d'azione.
 - Combinare i farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione con gli anticolinergici.
 - Considerare l'uso di broncodilatatori a lunga durata d'azione quando il paziente diviene stabile.
 - Utilizzare nebulizzatori o distanziatori quando appropriato.

- Considerare corticosteroidi orali.
- Considerare antibiotici (orali) quando vi sono segni di infezione batterica.
- Considerare ventilazione meccanica non invasiva (NIV).
- In ogni caso:
 - Monitorare il bilancio idrico.
 - Considerare eparina sottocute o eparina a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici.
 - Identificare e trattare comorbidità associate (ad es. insufficienza cardiaca, aritmie, embolia polmonare).

**Devono essere considerate le risorse locali.*

La presentazione clinica delle riacutizzazioni di BPCO è eterogenea; pertanto, consigliamo che, **nei pazienti ospedalizzati**, la severità della riacutizzazione sia definita in base ai segni clinici, e raccomandiamo la seguente classificazione (212).

Assenza di insufficienza respiratoria significativa: Frequenza respiratoria 20-30 atti al minuto; non utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al 28-35% (FiO₂); non rialzo della PaCO₂.

Presenza di insufficienza respiratoria – non a rischio di vita: Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al FiO₂ 25-30%; ipercapnia (ad esempio, PaCO₂ aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).

Presenza di insufficienza respiratoria – a rischio di vita: Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; alterazioni acute dello stato mentale; ipossiemia non migliorata dalla somministrazione di ossigeno supplementare attraverso la maschera di Venturi, o richiedente FiO₂ >40%; ipercapnia, ovvero PaCO₂ aumentata rispetto al basale o >60 mmHg, oppure presenza di acidosi (pH ≤7.25).

Una recente review della Cochrane ha concluso che l'uso di un piano d'azione con un singolo e breve componente educazionale nelle riacutizzazioni di BPCO, in associazione ad un costante supporto dall'esterno, riduce il ricorso all'ospedalizzazione.

È stato riscontrato che tali interventi educazionali incrementano il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO con corticosteroidi e antibiotici (213). Le tre classi di farmaci più comunemente utilizzate durante le riacutizzazioni di BPCO sono i broncodilatatori, i corticosteroidi e gli antibiotici (**vedi Tabella**).

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

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

Supporto respiratorio

Ossigenoterapia. È una componente chiave del trattamento ospedaliero di una riacutizzazione. Il supplemento di ossigeno dovrebbe essere titolato allo scopo di migliorare l'ipossiemia del paziente, con un target pari ad una saturazione dell'88-92% (214).

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.

Le maschere di Venturi (dispositivi ad alto flusso) garantiscono un'erogazione di ossigeno più accurata e controllata rispetto alle cannule nasali (215).

Ossigenoterapia ad alto flusso con cannule nasali. In pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, l'ossigenoterapia ad alto flusso con cannule nasali (HFNC, High-Flow Nasal Cannula) può rappresentare un'alternativa all'ossigenoterapia standard o alla ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva.

Alcuni studi hanno mostrato che la HFNC può ridurre la necessità di intubazione o la mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (IRA) (216).

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

Il ricovero dei pazienti con riacutizzazione grave in Reparti specialistici o in Reparti intensivi potrebbe essere appropriato se vi è personale specializzato e addestrato ad identificare e trattare l'insufficienza respiratoria acuta. Il supporto ventilatorio in una riacutizzazione può essere garantito sia tramite ventilazione non-invasiva (maschere nasali o facciali) che invasiva (tubo oro-tracheale o tracheotomia).

Gli stimolanti respiratori non sono raccomandati nell'insufficienza respiratoria acuta (217).

► 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).
- Ipossiémia persistente o in peggioramento ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$ o 40 mmHg) e/o acidosi grave o in peggioramento ($\text{pH} < 7.25$) nonostante supplementazione con ossigeno e ventilazione non invasiva.
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva.
- Instabilità emodinamica o necessità di vasopressori.

* Devono essere considerate le risorse locali.

Ventilazione meccanica non invasiva. L'uso della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è preferito rispetto alla ventilazione invasiva (intubazione e ventilazione a pressione positiva) come modalità iniziale di

ventilazione per trattare l'insufficienza respiratoria acuta nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO. La NIV è stata studiata in trial randomizzati controllati, che hanno mostrato un tasso di successo dell'80-85% (**vedi Tabella**) (179,218-221).

Ventilazione meccanica invasiva. Le indicazioni per iniziare la ventilazione meccanica invasiva durante un episodio di riacutizzazione sono riportate nella **Tabella** più sotto, e includono il fallimento di un iniziale trattamento con la NIV (222).

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (NIV)

Almeno una delle seguenti:

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

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

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

Dimissione ospedaliera e follow-up

La causa, la gravità, l'impatto, il trattamento e il decorso della riacutizzazione variano da paziente a paziente, così come le risorse nella comunità e nel Sistema sanitario variano da Paese a Paese. Pertanto, non esistono standard che possono essere applicati alla tempistica e al tipo di dimissione. Quando sono state studiate le caratteristiche associate al ricovero e alla mortalità, sono stati identificati alcuni difetti nella gestione percepita come ottimale, tra cui la valutazione spirometrica e l'emogasanalisi (223). La mortalità correla con l'età del paziente, con la presenza di insufficienza respiratoria con acidosi, con la necessità di ventilazione e con le comorbidità, inclusa la sindrome ansioso-depressiva (**vedi Tabella**) (224).

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

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

Follow-up a 1-4 settimane

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

Follow-up a 12-16 settimane

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

Prevenzione delle riacutizzazioni

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

► INTERVENTI PER RIDURRE LA FREQUENZA DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO

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

GOLD 2019 POCKET GUIDE REFERENCES

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, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
6. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 3-10.
7. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
8. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; 146(4): 924-31.
9. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacach Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; 64(1): 94-6.
10. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
11. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751- 7.
12. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
14. 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.
15. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
16. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfayigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599-608.
17. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S- transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clinical genetics* 2018.

18. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49(6).
19. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(2): 159-70.
20. 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.
21. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
22. 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.
23. 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.
24. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
25. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
26. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
27. 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.
28. 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.
29. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6.
30. 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.
31. 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.
32. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
33. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
34. 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.
35. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: Cd005992.
36. 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.

37. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panels, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696): 1171-8.
46. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 332-8.
47. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.
48. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High- dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.
49. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
50. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124(3): 844-9.
51. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
52. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256- 64.
57. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98(4): 811-5.
58. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14(6): 744-50.
59. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1028-30.
60. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12(5): 484-93.
61. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6): 473-9.
62. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
63. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
64. 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.
65. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.
66. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 127-36.
67. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
68. 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.
69. 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.
70. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.

71. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
72. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130(6): 1695-703.
73. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-9.
74. Michele TM, Pinheiro S, Ilyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9.
75. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15.
76. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
77. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
78. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(10): CD008989.
87. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/ LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
88. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.

89. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
90. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
91. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
92. 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.
93. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39.
94. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 199-209.
95. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(5): 337-44.
96. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
97. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
98. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Drug discovery* 2013; 12(7): 543-59.
99. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 129-43.
100. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
101. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
102. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
103. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
104. 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.
105. 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.

106. Vestbo J, Leather D, Djar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate- Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-60.
107. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
108. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
109. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
110. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 435-42.
111. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long- acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919- 29.
112. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1189-97.
113. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(5): 390-8.
114. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
115. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/ Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39.
116. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Copd* 2017; 14(4): 382-8.
117. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1402-4.
118. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52(1).
119. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
120. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-74.
121. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-47.e10.

122. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 210-23.
123. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(1): 27-34.
124. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34.
125. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): 731-41.
126. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-63.
127. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456-65.
128. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708.
129. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
130. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-7.
131. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3): 256-62.
132. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97.
133. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1105-13.
134. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.

139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
148. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
149. 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.
150. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
151. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1156-62.
152. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 174-8.
153. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
154. 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.
155. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to- severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 695-703.

156. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9971): 857-66.
157. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
158. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
159. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
160. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-85.
161. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
162. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4(678): 265-9.
163. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
164. 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.
165. 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.
166. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(5): 361-8.
167. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
168. 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.
169. 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.
170. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4).
171. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
172. 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.
173. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *Journal of palliative medicine* 2004; 7(5): 611-27.

174. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(6): 473- 526.
175. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
176. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: Cd006429.
177. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *NEJM* 2016; 375(17): 1617.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 317(21): 2177-86.
183. 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.
184. 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.
185. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 529- 38.
186. 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.
187. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34.
188. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90.
189. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 106-16; discussion 16-9.
190. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1578-85.
191. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-90.

192. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1): 715-22.
193. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-9.
194. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report- 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(10): 1073-86.
195. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(4): 592-608.
196. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1): 75-84.
197. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed 14 October 2018).
198. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371(9614): 744-51.
199. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2- agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3(3): CD001104.
200. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002876.
201. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 975-81.
202. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 636-46.
203. 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.
204. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): Cd008989.
205. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559-67.
206. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
207. 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.
208. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.

209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
213. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: Cd005074.
214. 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.
215. 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.
216. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017; 5(14): 297.
217. 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> (accessed 14 October 2018).
218. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non- invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: Cd004104.
219. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817- 22.
220. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-70.
221. 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.
222. 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.
223. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Discharge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147(5): 1227-34.
224. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; 149(4): 905-15.

