



*Guida Pratica sulla
Broncopneumopatia
Cronica Ostruttiva (BPCO)*

GERMANO BETTONCELLI, LORENZO CORBETTA



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

PACINeditore
MEDICINA

AUTORI

Germano Bettoncelli

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Respiratoria, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Lorenzo Corbetta

Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, Clinica di Malattie Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera, Policlinico di Modena

© Copyright 2005 by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

ISBN 88-7781-646-5

Realizzazione editoriale

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1

56121 Ospedaletto (Pisa)

Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinionline.it

Grafica e stampa

IGP Industrie Grafiche Pacini - Pisa

La pubblicazione è stata realizzata con il contributo di Chiesi Farmaceutici SpA



Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.

Introduzione	pag. 7
1 Definizione e classificazione di gravità	» 9
1.1 Definizione	» 9
1.2 Classificazione di gravità	» 9
1.3 Patogenesi e anatomia patologica.....	» 11
1.4 Fattori di rischio	» 12
2 Epidemiologia e dimensione socio-economica della BPCO	» 15
2.1 Prevalenza.....	» 15
2.2 Mortalità	» 16
2.3 Morbidità	» 16
2.4 Dimensione socio-economica.....	» 16
3 La diagnosi	» 17
3.1 La diagnosi precoce	» 17
3.2 La conferma diagnostica.....	» 20
3.3 Diagnosi differenziale.....	» 24
3.4 La partnership Medico di Medicina Generale-Specialista nello screening dei pazienti a rischio	» 25
3.5 Monitoraggio	» 26
4 Trattamento	» 29
4.1 Prevenzione e sospensione dell'abitudine tabagica	» 31
4.2 Trattamento di fondo della BPCO	» 33
4.3 Trattamento delle riacutizzazioni	» 44
5 Follow-up dopo la dimissione ospedaliera	» 51
6 Aspetti particolari	» 53
6.1 Indicazioni per un consulto specialistico	» 53
6.2 Trattamento delle comorbidità	» 53
6.3 Problemi nutrizionali	» 53
7 FAQ: domande frequenti sulla BPCO	» 55

Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è la principale malattia respiratoria per prevalenza e mortalità ed è in continuo aumento. Infatti, mentre la mortalità per molte altre patologie croniche come lo scompenso cardiaco, l'infarto e l'ictus è andata diminuendo nel corso degli ultimi anni, quella dovuta alla BPCO continua a salire. Dal 1965 ad oggi, ad esempio, mentre i decessi per coronaropatie sono diminuiti del 59%, quelli per infarto miocardico del 64%, quelli per le altre malattie cardiovascolari del 35% e quelle per tutti i tumori del 7%, le morti per BPCO sono aumentate del 163%. Oggi la BPCO rappresenta così la 4^a causa di morte a livello mondiale e, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in assenza di concreti interventi internazionali, coordinati tra ricerca, operatori sanitari ed educazione della popolazione, entro il 2020 potrebbe salire al 3° posto, rappresentando così una vera e propria emergenza sanitaria per i prossimi anni.

La BPCO ha come fattore di rischio principale il fumo di sigaretta, ed è caratterizzata da una progressiva ostruzione bronchiale con distruzione del parenchima polmonare che porta, negli stadi più gravi, all'insufficienza respiratoria. In questa fase critica il paziente con BPCO deve essere ripetutamente ricoverato a causa delle riacutizzazioni e viene notevolmente limitato nelle attività quotidiane, fino a dover essere sottoposto a ossigenoterapia 24 ore su 24.

La scarsa conoscenza della malattia e la sua lenta progressione, causa di sintomi spesso trascurati dal paziente che tende a conside-

rarli "disturbi da fumo", ritardano notevolmente la diagnosi e la cura della malattia. In realtà una maggiore sensibilizzazione della classe medica e dei pazienti, una maggior valorizzazione dei sintomi di allarme ed un maggior ricorso agli strumenti di diagnosi, permetterebbe di diagnosticare e trattare precocemente la BPCO evitando a molti pazienti l'evoluzione verso la disabilità.

In alcuni Paesi come la Gran Bretagna e l'Olanda si stima che l'85% dei soggetti con asma e BPCO sia seguito dai Medici di famiglia ed è verosimile che altrettanto accada anche in Italia. In questo senso, la Medicina Generale può e deve svolgere un ruolo importante, offrendo modalità assistenziali adeguate alle esigenze di questi pazienti.

Scopo della presente monografia è di fornire al Medico di Medicina Generale (MMG) un manuale di pratica consultazione che, riassumendo le conoscenze più aggiornate sulla diagnosi ed il trattamento della BPCO, basate sulle Linee Guida Internazionali e Nazionali più accreditate, favorisca la mes-

Descrizione dei livelli di evidenza.

CATEGORIA	FONTI
A	Studi randomizzati, controllati (RCT) Elevato numero di studi
B	Studi randomizzati, controllati (RCT) Scarso numero di studi
C	Studi non randomizzati Studi osservazionali
D	Giudizio di un Gruppo di Esperti

Tabella I.

sa in atto di strategie idonee al controllo della malattia. I riferimenti scientifici sono soprattutto l'aggiornamento 2004 delle Linee Guida GOLD (*Global Initiative on Obstructive Lung Disease*) e l'edizione 2004

delle Linee Guida ERS-ATS (*European Respiratory Society e American Thoracic Society*). Le raccomandazioni vengono contrassegnate dal rispettivo livello di evidenza (Tab. I).

1

Definizione e classificazione di gravità

Obiettivo del capitolo

- Definire la BPCO secondo le principali caratteristiche cliniche e fisiopatologiche come premessa per comprenderne le modalità di sviluppo e di evoluzione nel tempo.
- Classificare la BPCO secondo le caratteristiche cliniche e funzionali per poter impostare una gestione appropriata della malattia.

Key-point

- Infiammazione bronchiale cronica.
- Ostruzione bronchiale cronica fissa o non completamente reversibile.
- Sintomi tipici.
- Classificazione di gravità in 4 stadi (più uno Stadio 0 o “a rischio”).
- Fattori di rischio.

Definizione

La BPCO è un quadro nosologico caratterizzato dalla progressiva ostruzione al flusso aereo non completamente reversibile.

Per motivi pratici viene proposta una classificazione di gravità in 4 stadi (più uno Stadio 0, o “a rischio”) basata principalmente sul grado di ostruzione bronchiale e

Tale riduzione del flusso è, di solito, progressiva ed associata ad un risposta infiammatoria polmonare che fa seguito all’inalazione di particelle o gas nocivi, fra i quali il principale è il fumo di sigaretta.

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che lamentano tosse, escreato o dispnea e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio noti per la malattia (Tab. II). La diagnosi deve essere confermata dalla dimostrazione strumentale di ostruzione bronchiale attraverso l’esecuzione di una spirometria. La tosse cronica e la produzione di escreato spesso precedono di molti anni la comparsa della riduzione del flusso aereo espiratorio. Ciò nonostante non tutti i soggetti con tosse e produzione di escreato svilupperanno poi un’ostruzione bronchiale vera e propria.

Soggetto potenziale candidato a sviluppare BPCO.

- > 40 anni
- Fumatore o ex forte fumatore
- Spesso (ma non necessariamente) con:
 - 1) tosse cronica
 - 2) espettorato cronico in genere mucoso
 - 3) dispnea, all’inizio da sforzo poi anche a riposo

soprattutto sullo scostamento del VEMS (volume espiratorio massimo del 1° secondo) post-broncodilatatore rispetto al valore teorico (Tabb. III, IV).

1.1. Definizione

Tabella II

1.2. Classificazione di gravità

Tabella III

Principali parametri di funzionalità respiratoria.

- VEMS o FEV₁: volume espiratorio massimo del 1° secondo
- CVF: capacità vitale forzata
- Rapporto VEMS/CVF

A rischio (Stadio 0): caratterizzato dalla comparsa di tosse cronica ed espettorazione. Le prove di funzionalità ventilatoria, misurate con metodica spirometrica, sono ancora nella norma. Può identificarsi con il quadro della cosiddetta bronchite cronica senza ostruzione, riconoscibile nella vecchia definizione di Anthonisen.

BPCO lieve (Stadio I): presenza di una lieve riduzione del flusso aereo espiratorio (VEMS/CVF < 70% ma VEMS > 80% del predetto) e di solito, ma non sempre, dalla presenza di tosse ed espettorazione persistente. A questo Stadio il soggetto può non avvertire la propria condizione di malattia.

BPCO moderata (Stadio II): caratterizzata da un peggioramento della broncoostruzione (VEMS tra il 50 e l'80% del teorico), di solito con aggravamento dei sintomi, quali tosse, espettorazione e comparsa di dispnea da sforzo. Si tratta dello Stadio in cui tipicamente il paziente richiede l'intervento del medico, a causa della dispnea da sforzo o per la riacutizzazione della malattia. Le riacutizzazioni

possono disturbare notevolmente il paziente e frequentemente conducono ad un notevole peggioramento della sua qualità di vita. Le riacutizzazioni rappresentano il motivo principale di ricorso al medico da parte del paziente, esse pertanto costituiscono un'occasione favorevole per effettuare anche la prima diagnosi della malattia.

BPCO grave (Stadio III): caratterizzata da un ulteriore peggioramento della limitazione al flusso aereo di grado severo (VEMS tra il 30% e il 50% del predetto), da un aumento della dispnea e da ripetute riacutizzazioni. In questo Stadio la qualità di vita è notevolmente compromessa e le riacutizzazioni possono minacciare la vita del paziente.

BPCO molto grave (Stadio IV): caratterizzata da una grave ostruzione bronchiale (VEMS < 30% del predetto) o dalla presenza di insufficienza respiratoria cronica o da segni clinici di insufficienza cardiaca destra, anche nei pazienti che presentano un VEMS > 30% del predetto.

Per il MMG, che di solito non dispone di strumenti di misura della funzione respiratoria, è utile sapere che esiste una correlazione fra il grado di riduzione del flusso aereo espiratorio e presenza ed entità dei sintomi. La classificazione in stadi è pertanto utile non solo per inquadrare il livello di gravità del paziente, ma anche per fornire un'indi-

Tabella IV

Classificazione di gravità della BPCO.

STADIO	CARATTERISTICHE
0 a rischio	Spirometria normale Sintomi cronici (tosse, escreato)
I lieve	VEMS/CVF < 70%; VEMS ≥ 80% del teorico con o senza sintomi cronici (tosse, escreato)
II moderata	VEMS < 70%; VEMS compreso tra 50 e 80% del teorico con o senza sintomi cronici (tosse, escreato, dispnea)
III grave	VEMS < 70%; VEMS compreso tra 30 e 50% del teorico con o senza sintomi cronici (tosse, escreato, dispnea)
IV molto grave	VEMS/FCV < 70%; VEMS < 30% del teorico VEMS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria o di segni clinici di scompenso cardiaco destro



cazione obiettiva al fine di programmare il trattamento. La necessaria valutazione globale del paziente deve prendere in considerazione anche altri parametri, tra i quali: gravità dei sintomi, frequenza e gravità delle riac-

cutizzazioni, presenza di complicanze della malattia, presenza di insufficienza respiratoria, co-morbidità, stato di salute generale, numero di farmaci richiesti per controllare la malattia.

La BPCO è caratterizzata da una risposta infiammatoria a carico delle vie aeree, del parenchima polmonare e dei vasi polmonari. Macrofagi, linfociti T (per lo più linfociti T CD8+) e neutrofili risultano aumentati in varie parti del polmone. Le cellule infiammatorie attivate rilasciano mediatori, fra cui il leucotriene B4 (LTB4), l'interleuchina 8 (IL-8), il *tumor necrosis factor α* (TNF- α) ed altri, in grado di danneggiare il polmone e/o di mantenere l'infiammazione neutrofila. Oltre al processo infiammatorio, si ritiene che altri due fenomeni siano importanti nella patogenesi della BPCO: lo squilibrio fra le proteasi e le antiproteasi e lo stress ossidativo.

Le alterazioni morfologiche che si osservano nella BPCO interessano le vie aeree centrali, quelle periferiche, il parenchima polmonare ed i vasi polmonari. Nelle vie aeree centrali, cioè trachea, bronchi e bronchioli con un diametro interno > 2-4 mm, si osserva un infiltrato infiammatorio che interessa la superficie epiteliale. L'ipertrofia delle ghiandole mucose e l'iperplasia delle *goblet cell* si associano all'ipersecrezione di muco.

Nelle vie aeree periferiche, cioè i piccoli bronchi e bronchioli, questi ultimi con un diametro < 2 mm, l'infiammazione cronica determina ripetuti episodi di danno polmonare a cui conseguono processi riparativi della parete bronchiale. I processi riparativi che si associano alla flogosi determinano un rimodellamento delle vie aeree per deposizione di collagene e la formazione di tessuto cicatriziale che riduce il lume bronchiale, determinando un'ostruzione permanente.

Nei pazienti fumatori affetti da BPCO la distruzione del parenchima polmonare si manifesta più frequentemente con un enfisema centrolobulare. Quest'ultimo determina la dilatazione e la distruzione dei bronchioli respiratori. Si osserva inoltre l'interessamento del letto capillare polmonare (Fig. 1).

Le alterazioni anatomiche sono direttamente responsabili delle modificazioni funzionali, che comprendono l'ipersecrezione mucosa, le alterazioni ciliari, la riduzione del flusso aereo espiratorio, l'iperinsufflazione polmonare, le alterazioni dello scambio gassoso, l'ipertensione polmonare ed il cuore polmonare.

1.3. Patogenesi e anatomia patologica

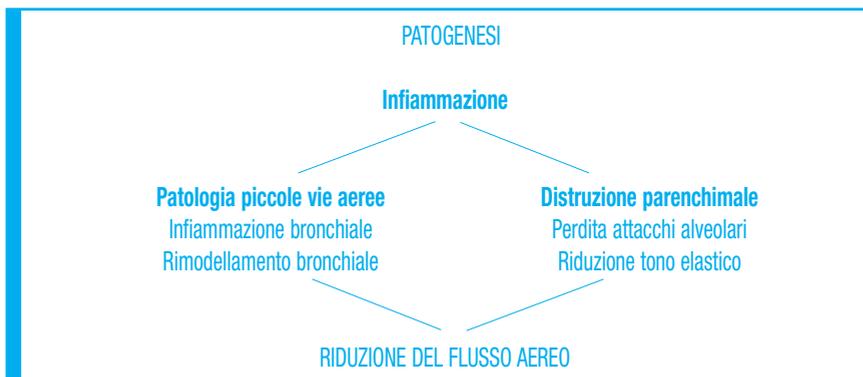


Figura 1
Patogenesi della BPCO.

1.4. Fattori di rischio

Il MMG deve riconoscere i fattori di rischio per la BPCO e deve attivamente e continuamente ricercarli nella popolazione che assiste.

I fattori legati all'ospite e l'esposizione ad agenti ambientali costituiscono i principali fattori di rischio per la BPCO. La malattia di solito deriva dall'interazione fra questi due diversi fattori. Il fattore di rischio genetico meglio studiato è il deficit ereditario di α -1 antitripsina.

I principali fattori di rischio ambientali sono il fumo di sigaretta, l'esposizione professionale a polveri ed a sostanze chimiche (vapori, irritanti, fumi) e l'inquinamento degli ambienti interni domestici ed esterni (Fig. 2).

Figura 2
Fattori di rischio.



Fumo di sigaretta

I fumatori presentano un'elevata prevalenza di alterazioni delle prove di funzionalità ventilatoria, dei sintomi respiratori, un declino più rapido del VEMS ed un più alto tasso di morte per questa malattia rispetto ai non fumatori; la cessazione del fumo inoltre è l'unico provvedimento che rallenta il più rapido declino della funzione respiratoria nella BPCO (Fig. 3).

Pertanto, non tutti i fumatori sviluppano la malattia, ciò suggerisce come i fattori genetici possano influire sul rischio di ciascun individuo di contrarre tale patologia. Dagli studi epidemiologici emerge che

circa il 20% dei fumatori sviluppa una BPCO a vari livelli di gravità (Fig. 4).

Prevalenza di fumatori in Italia

Maschi > 14 anni 32,4%

Femmine > 14 anni 17,1%

Dimensione del problema

Un MMG che assiste 1500 pazienti ha tra questi circa 390 fumatori pari in media al 26% degli assistiti. È importante ai fini della diagnosi precoce di malattia e dell'attuazione di un'adeguata prevenzione che il MMG rilevi la presenza di abitudine al fumo e che questo dato venga puntualmente registrato nella cartella del paziente.

È da sottolineare che la sospensione del fumo a qualsiasi età rallenta il declino funzionale respiratorio ed è il provvedimento più efficace per modificare la storia naturale della BPCO.

Anche l'esposizione al fumo passivo può contribuire all'insorgenza di sintomi respiratori e favorire la malattia, aumentando il carico globale di particelle e gas inalati. L'esposizione al fumo passivo nei bambini può determinare danni più gravi che non negli adulti, probabilmente per la particolare sensibilità delle cellule di organismi ancora in fase di sviluppo evolutivo. È stato inoltre dimostrato che il fumo durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, in quanto può condizionare la crescita e lo sviluppo del polmone in utero e danneggiare il priming del sistema immune.

Esposizioni professionali

Anche l'esposizione professionale, quando sufficientemente intensa o prolungata, può indurre la BPCO. In tali circostanze gli agenti responsabili possono agire sia indipendentemente dal fumo che aumentando il rischio in caso di coesistenza.

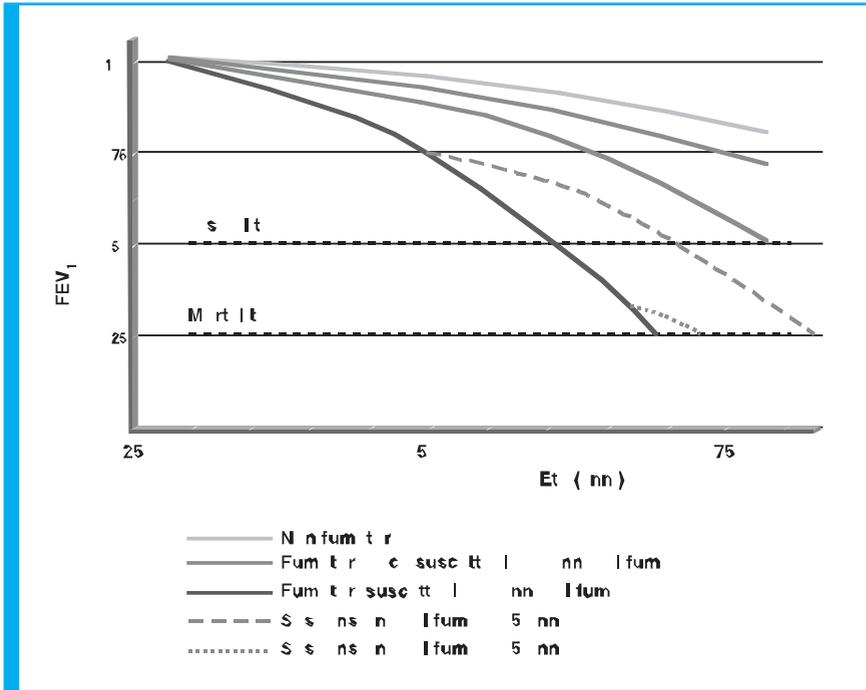


Figura 3
Effetti del fumo di sigaretta e della sospensione del fumo sul declino del FEV₁ o VEMS (da Fletcher e Peto, BMJ 1977;1:1645-8).

Inquinamento degli ambienti interni ed esterni

Elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi per soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria. Non è chiaro tuttavia il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinismo della BPCO, anche se esso appare minore rispetto al fumo di sigaretta. L'inquinamento degli ambienti interni, indotto dalla combustione utilizzata dalla biomassa per il riscaldamento e per cucinare, specialmente se in ambienti poco ventilati, è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO.

Le carte del rischio per BPCO

Le carte del rischio respiratorio sono il frutto di una ricerca multicentrica coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità insieme all'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e al Dipartimento di Epidemiologia dell'ASL RME di Roma, con lo scopo di elaborare delle carte del rischio italiane per la BPCO e per il tumore del polmone.

Da queste si possono ricavare due diversi tipi di informazioni:

- il calcolo del rischio assoluto consente ad ognuno di valutare la probabilità di ammalarsi di BPCO nel corso dei successivi 10 anni di vita. Per esempio, si può ricavare che un maschio fumatore di 45 anni con esposizione ambientale e lavorativa avrà nei prossimi 10 anni una probabilità di ammalarsi di BPCO del 20-39%;
- il calcolo del rischio relativo consente di valutare quante volte in più si rischia di contrarre la malattia rispetto alla popolazione normale. Ad esempio, un maschio di 45 anni, fumatore e con esposizione lavorativa, nei prossimi 10 anni avrà un rischio superiore di 5 volte di ammalarsi di BPCO rispetto ad un coetaneo non fumatore e senza alcuna esposizione.

PREVALENZA DI BPCO NEI FUMATORI

Circa il 20% dei fumatori sviluppa la BPCO

Circa il 30% di fumatori (> 10 pack-year) oltre i 40 anni presenta una limitazione al flusso aereo

Figura 4
Prevalenza di BPCO nei fumatori (da Zielinski, Chest 2001;119:731).

2

Epidemiologia e dimensione socio-economica della BPCO

Obiettivo del capitolo

- Descrivere l'impatto della malattia sulla popolazione in termini di prevalenza, morbilità e mortalità.
- Utilizzo dei dati di prevalenza come indicatore di qualità dell'intervento diagnostico in Medicina Generale.
- Presentare i principali dati relativi ai costi economici indotti dalla malattia.

Key-point

- Prevalenza.
- Mortalità.
- Morbilità.
- Aspetti socio-economici.
- Sottodiagnosi della BPCO.

In particolare

Una Medicina Generale ben organizzata,

I dati relativi alla prevalenza della BPCO sono desunti dalla valutazione della percentuale della popolazione che riferisce sintomi respiratori suggestivi di BPCO e/o una riduzione del flusso aereo espiratorio, o da quella a cui il medico ha diagnosticato BPCO, bronchite cronica o enfisema.

dotata di archivi informatizzati puntualmente aggiornati, non avrebbe grandi difficoltà a produrre il dato di prevalenza vero delle patologie croniche e quindi anche della BPCO. Per il MMG è estremamente importante conoscere la prevalenza delle malattie croniche, nella propria popolazione assistita. Partendo da questo dato egli può effettuare un audit sul proprio archivio valutando il livello di corrispondenza e quindi il livello di qualità delle proprie procedure diagnostiche.

La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo, essa comporta un aumento sostanziale dei costi economici e sociali che appaiono in continua ascesa. I dati di prevalenza e di morbilità conosciuti, sottostimano probabilmente in modo notevole l'impatto globale della BPCO; tale malattia infatti, non viene di solito diagnosticata fino a quando non si manifesta clinicamente, ovvero fino allo stadio di gravità moderata. Spesso il primo contatto tra Medico di famiglia e paziente avviene infatti in occasione di un'esacerbazione.

Nella popolazione americana di età compresa tra i 25 e i 75 anni, la prevalenza della BPCO di grado lieve (definita come VEMS/CVF < 70% e VEMS ≥ 80% del predetto) è stata stimata al 6,9% e quella di grado moderato-grave (definita come VEMS/CVF < 70% e VEMS ≤ 80% del pre-

2.1. Prevalenza

detto) è stata stimata al 6,6%, secondo i dati dello studio NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*).

In Italia una stima della prevalenza, desumibile dall'autovalutazione dei sintomi, conferma che la BPCO colpisce una notevole porzione della popolazione (circa il 4,5% della popolazione generale, ovvero

circa 2,6 milioni di abitanti tra maschi e femmine), con una prevalenza che aumenta gradualmente con l'età, fino a colpire quasi il 20% della popolazione > 65 anni, con una maggior prevalenza nei maschi rispetto alle femmine (ISTAT 1999).

Si stima che circa il 50% dei pazienti con BPCO non sia diagnosticato.

2.2. Mortalità

La BPCO costituisce la 4^a causa di morte più importante negli Stati Uniti e in Europa, e la mortalità per BPCO nelle donne è più che raddoppiata negli ultimi 20 anni. Da dati dell'OMS si prevede un aumento di mortalità

nei prossimi 15 anni che porterà la BPCO al 3^o posto. La BPCO costituisce pertanto l'unica patologia cronica con una mortalità in aumento, mentre le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari sono in riduzione.

In Italia, pur con alcune difficoltà di codifica si è rilevato che circa la metà dei decessi per malattie respiratorie è dovuta a patologie polmonari ostruttive. Nel 1994 si sono verificati 18.000 decessi per BPCO su un totale di 36.800 decessi per malattie respiratorie. Al momento attuale la BPCO comporta costi più alti dell'asma e, a seconda del Paese, il 50-75% dei costi sono prodotti da servizi di cura associati alle riabilitazioni (Fig. 5).

Figura 5

Mortalità in Italia.

- Le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di morte in Italia
- Le BPCO rappresentano il 50-55% delle morti per malattie dell'apparato respiratorio
- La mortalità interessa le fasce di età più avanzate e maggiormente i maschi rispetto alle femmine

2.3. Morbidità

La morbidità comprende le visite mediche, gli interventi in Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni. In Italia, in termini di ricoveri ospedalieri, le BPCO risultano al 7^o posto.

Impatto della BPCO in Italia:

- 2,6 milioni di persone tra i 45 e 77 anni soffrono di BPCO;
- la BPCO è la 7^a causa di ospedalizzazione (la 5^a se si escludono gli interventi chirurgici).

2.4. Dimensione socio-economica

In Italia il costo medio per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) di ogni paziente con BPCO si stima essere pari a € 1261,25. I costi indiretti prodotti dalla malattia oscillano da un minimo di € 47,29 fino a € 1308,54. Da rilevare che tre quarti dei costi diretti generati dalla malattia sono attribuibili ai ricoveri ospedalieri (costo medio € 963,10). Questi ultimi prevalgono nei soggetti più compromessi, nelle fasi avanzate della malattia, soprattutto quando le occasioni di riabilitazione e di ricovero si fanno più frequenti.

Un indice utile a descrivere l'impatto socio-economico di una malattia è il *Disability-Adjusted Life Year* (DALY = somma degli anni persi a causa della prematura mortalità e degli anni di invalidità secondo il loro grado di severità). Secondo le previsioni, la BPCO diventerà la 5^a causa di DALY persi in tutto il mondo nel 2020 (nel 1990 era la 12^a), preceduta soltanto dalla cardiopatia ischemica, dalla depressione grave, dagli incidenti stradali e dalle cerebrovasculopatie.

3

La diagnosi

Obiettivi del capitolo

- Utilizzare gli elementi clinico-anamnestici necessari per formulare il sospetto diagnostico di BPCO e definirne l'importanza relativa.
- Descrivere il percorso per giungere alla conferma diagnostica ed alla stadiazione della malattia, attraverso l'uso appropriato delle indagini strumentali, in particolare della spirometria.
- Delineare i principali criteri per attuare il monitoraggio del paziente.

Key-point

- La diagnosi di BPCO si basa sulla storia di esposizioni a fattori di rischio e sulla progressiva riduzione del flusso aereo espiratorio non completamente reversibile, in presenza o meno di sintomi.
- I soggetti che presentano tosse cronica ed escreato ed una storia di esposizione a fattori di rischio dovrebbero essere studiati con una
- Un rapporto integrato di collaborazione MMG-Specialista è essenziale per la buona gestione del paziente con BPCO.

Per aiutare il medico nell'individuare i pazienti, oltre alle carte di rischio per BPCO basate su studi epidemiologici disponibili nel sito dell'Istituto Superiore della Sanità all'indirizzo www.iss.it/sitp/ofad/fumo/, è stato anche proposto dalla Commissione

spirometria per valutare la presenza di una riduzione del flusso aereo espiratorio, anche se non riferiscono dispnea.

- Considerando che la spirometria rappresenta lo strumento meglio standardizzato, riproducibile ed obiettivo per misurare la riduzione del flusso aereo espiratorio, essa costituisce il gold standard nella diagnosi e nella valutazione della BPCO. Un rapporto VEMS/CVF < 70% ed un VEMS dopo test di broncodilatazione < 80% del valore predetto, confermano la presenza di una riduzione del flusso aereo espiratorio che non è completamente reversibile.
- Gli operatori sanitari che trattano pazienti con BPCO dovrebbero poter eseguire spirometrie senza difficoltà.
- Tutti i pazienti con un VEMS < 40% del predetto o con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro, dovrebbero essere sottoposti ad emogasanalisi arteriosa per determinare la pressione parziale dei gas ematici.

GOLD il questionario cui sottoporre i soggetti a rischio (Fig. 6).

Strumenti di questo genere, posti come cartelli o volantini nella sala d'attesa, possono sensibilizzare i pazienti e migliorare la resa diagnostica del MMG.

3.1. La diagnosi precoce

Figura 6

Questionario ambulatoriale per lo screening dei soggetti con BPCO.



Sai cos'è la BPCO? È la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, una malattia dei polmoni molto frequente, anche se molti pazienti ne sono affetti senza saperlo. Rispondi alle domande e scopri se sei affetto da BPCO.

1.	Hai tosse frequente?	SI	NO
2.	Hai frequentemente catarro nei bronchi?	SI	NO
3.	Fai fatica a respirare rispetto ai tuoi coetanei?	SI	NO
4.	Hai più di 40 anni?	SI	NO
5.	Sei un fumatore o lo sei stato?	SI	NO

Se hai risposto sì a tre o più domande potresti essere affetto da BPCO, chiedi al tuo medico se ritiene necessario che tu faccia una spirometria. Una diagnosi precoce di BPCO è fondamentale nel prevenire un aggravamento di questa malattia.

Valutazione dei sintomi (Tab. V)

La *tosse cronica* è di solito il primo sintomo che insorge in corso di BPCO. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma, con il progredire della malattia, diventa quotidiana. Può essere presente tutto il giorno, raramente solo di notte. Piccole quantità di *escreato* estremamente denso possono essere presenti dopo accessi di tos-

se. In alcuni casi la riduzione del flusso aereo espiratorio può insorgere in assenza di tosse. La *dispnea* costituisce la principale motivazione per la quale i pazienti richiedono l'intervento medico ed è la causa principale di invalidità ed ansia legata alla malattia. Respiro sibilante e costrizione toracica sono sintomi relativamente non specifici. Essi possono variare a seconda dei giorni, ma anche nel corso di una giornata.

Tabella V

Indicatori chiave per considerare la diagnosi di BPCO.

È necessario considerare la BPCO ed eseguire la spirometria se sono presenti anche solo alcuni di questi indicatori, i quali non sono di per sé diagnostici, ma la presenza di un certo numero di essi aumenta la probabilità di una diagnosi di BPCO. La spirometria rappresenta un elemento imprescindibile nel formulare la diagnosi di BPCO.

<i>Tosse cronica</i>	Presente saltuariamente o ogni giorno Spesso presente tutto il giorno; raramente solo di notte
<i>Produzione di escreato</i>	Qualunque pattern di espettorazione cronica può essere indicativo di BPCO
<i>Dispnea che è</i>	Progressiva (peggiora nel tempo) Persistente (presente ogni giorno) Descritta dal paziente come un'aumentata fatica a respirare, pesantezza fame d'aria o boccheggiamto Peggioramento durante l'esercizio Peggioramento durante le infezioni respiratorie
<i>Storia di esposizione ai fattori di rischio, in particolare</i>	Fumo di tabacco Polveri in ambito professionale Fumo proveniente dalla cucina e dalle esalazioni dei riscaldamenti

Il medico deve ricordare di porre sempre precise domande al paziente.

È stupefacente l'assuefazione ai sintomi respiratori di cui spesso i pazienti sono capaci. Non solo per quanto riguarda la tosse e l'espettorato cronici, anche alla dispnea spesso il paziente si adatta semplicemente riducendo il livello delle proprie performance fisiche.

Anamnesi

L'anamnesi di un nuovo paziente in cui è nota o si sospetta la diagnosi di BPCO dovrebbe considerare i seguenti punti:

1. l'esposizione a fattori di rischio;
2. una storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche;
3. l'anamnesi patologica remota, che deve approfondire la presenza di asma, allergie, sinusite o polipi nasali, infezioni respiratorie nell'infanzia e altre patologie respiratorie per la diagnosi differenziale e precedenti episodi di riacutizzazione bronchiale o ricoveri per disturbi respiratori;
4. il tipo di sintomi sviluppati e le caratteristiche;
5. la presenza di patologie concomitanti, quali le patologie cardiache e l'artrite reumatoide che possano aggravare la limitazione delle attività quotidiane;
6. le terapie farmacologiche in atto ed i loro effetti;
7. l'impatto della malattia sulla quotidianità del paziente, che comporta la limitazione delle attività quotidiane, la perdita del lavoro ed il conseguente impatto economico, le conseguenze sulla quotidianità familiare, la comparsa di depressione ed ansia;

8. la disponibilità di sostegno sociale e familiare;
9. le possibilità di ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, in particolare la sospensione dell'abitudine tabagica.

Non esiste nel nostro Paese la consuetudine di effettuare test spirometrici nell'ambito della Medicina di Famiglia. Malgrado questo la presenza del sintomo dispnea deve essere ricercata e, almeno orientativamente quantificata. A tale scopo può essere utile uno strumento validato quale il questionario MRC (*Medical Research Council*).

Classificazione MRC della dispnea (Medical Research Council)

- 0 Dispnea solo durante sforzi molto intensi.
- 1 Dispnea se cammina in fretta in piano, o in lieve pendenza, o su rampa di scale, a passo normale.
- 2 Dispnea se cammina con coetanei a passo normale in piano.
- 3 Deve fermarsi a riprendere fiato se cammina a passo normale in piano.
- 4 Dispnea troppo intensa per uscire di casa o per vestirsi e svestirsi.

Esame obiettivo

Nonostante rappresenti un momento importante nella valutazione del paziente, l'esame obiettivo risulta raramente diagnostico in corso di BPCO. I segni determinati dalla riduzione del flusso aereo espiratorio compaiono solo quando vi è una significativa alterazione della funzionalità respiratoria ed il loro riscontro pre-

3.2. La conferma diagnostica

senta una sensibilità ed una specificità relativamente bassa. È di particolare importanza nelle fasi avanzate della malattia il monitoraggio dell'indice di massa corporea o *Body Mass Index* (BMI). Nelle fasi evolute della malattia un calo di questo parametro rappresenta un indice prognostico sfavorevole.

Misura della riduzione del flusso aereo espiratorio (Spirometria)

Al fine di identificare precocemente i pazienti che soffrono di BPCO, dovrebbero essere sottoposti a spirometria tutti quei

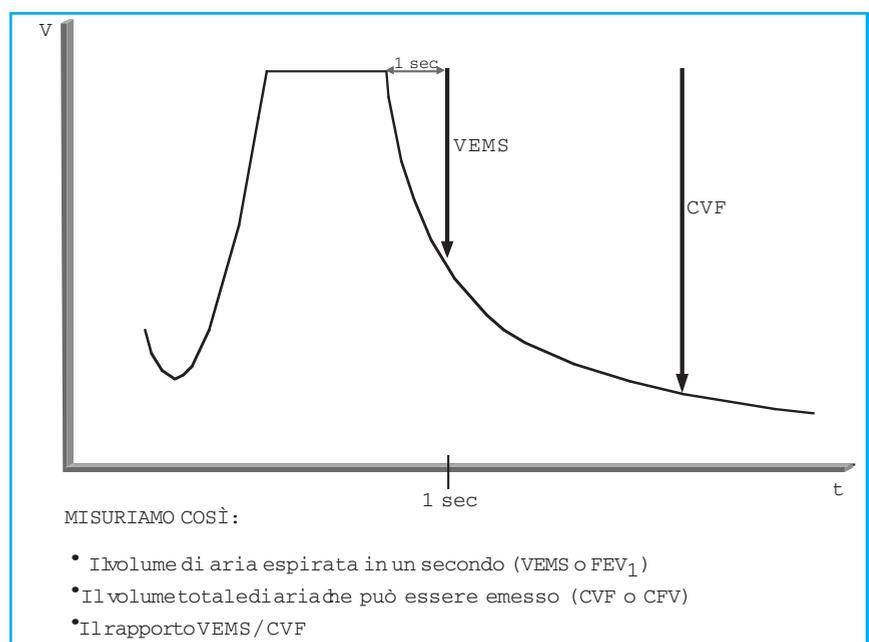
soggetti che presentano tosse cronica, escreato ed una storia di esposizione ai fattori di rischio, anche se non lamentano dispnea (Fig. 7). In presenza di dispnea la spirometria rappresenta un esame potenzialmente discriminante tra patologie respiratorie e patologie di altri apparati. Nell'ambito delle malattie respiratorie, la valutazione spirometrica consente di distinguere quelle ostruttive (asma, BPCO, bronchiectasie, fibrosi cistica, ecc.) da quelle restrittive (interstiziopatie e fibrosi polmonari, malattie neuromuscolari e della gabbia toracica, malattie del parenchima occupanti spazio, ecc). La spirometria di base dovrebbe misurare due parametri fondamentali ottenibili con una semplice manovra di espirazione forzata: il massimo volume di aria mobilizzabile a partire da un'inspirazione massima (CVF) ed il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (VEMS), dovrebbe poi essere calcolato il rapporto fra queste due misure (VEMS/CVF).

Il rapporto VEMS/CVF è l'indice più sensibile dell'iniziale riduzione del flusso ae-

Figura 7
Diagnosi di BPCO.



Figura 8
Grafico volume/tempo (V/T) della spirometria.



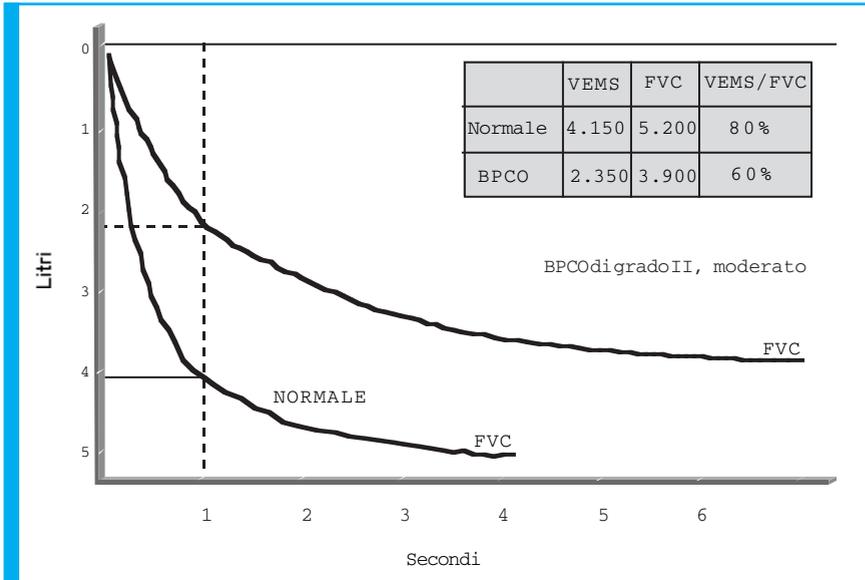


Figura 9
 Grafico volume/tempo (V/T) nel soggetto normale e nella BPCO di grado moderato.

reo espiratorio ed un rapporto $VEMS/CVF < 70\%$ dopo broncodilatatore è considerata il segno più precoce di riduzione del flusso aereo espiratorio non reversibile.

Il valore del VEMS rispetto al teorico permette di valutare anche la gravità della BPCO secondo la classificazione riportata nella Tabella IV.

Ci sono due modi di rendere graficamente le manovre di espirazione forzata: il grafico tradizionale volume-tempo (V/T)

(Figg. 8, 9) e la curva flusso/volume (F/V) (Figg. 10, 11). La curva flusso-volume fu sviluppata durante gli anni '60 da Hyatt e Fry e diventò largamente usata per la facilità con cui venivano rapidamente riconosciute le prove non attendibili e i quadri ostruttivi. Osservando il grafico di una normale curva F/V, si nota infatti che il flusso sale rapidamente raggiungendo il picco e poi ridiscende di 45° fino a terminare nell'angolo destro (come la vela di

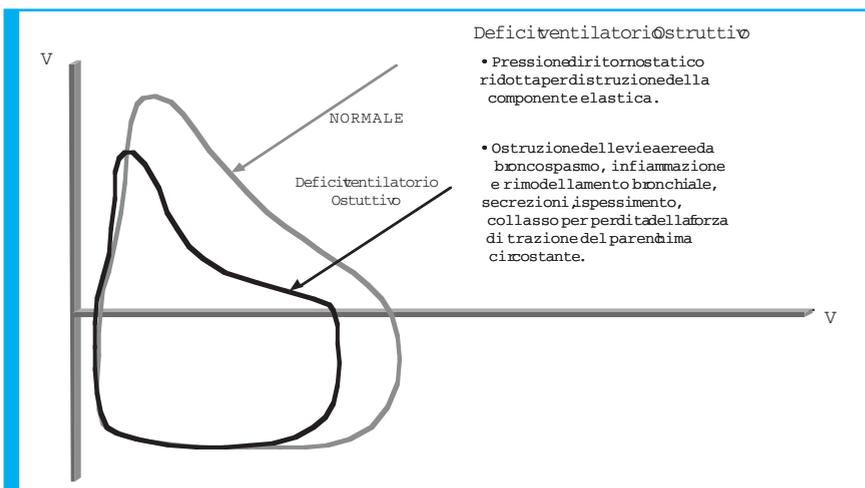
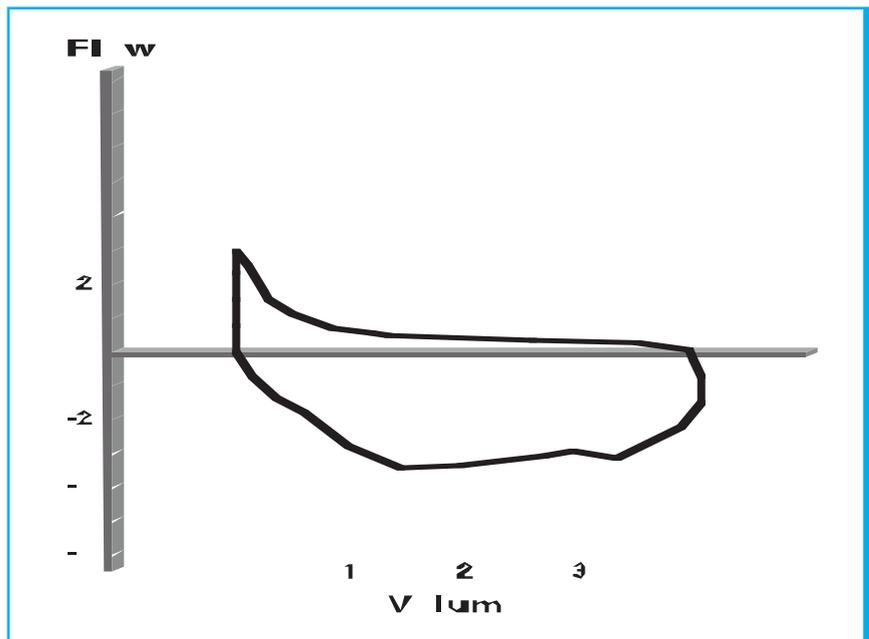


Figura 10
 Curva flusso/volume nel soggetto normale e nella BPCO moderata.

Figura 11
Curva flusso/volume nel
soggetto BPCO grave.



una barca). Le forme ostruttive presentano invece dopo il picco di flusso una curva espiratoria con concavità verso l'alto. Il flusso raggiunge il picco entro due decimi di secondo, come in una persona normale, ma poi rallenta improvvisamente fino a quasi azzerarsi e resta molto basso fino al termine dell'espirazione. Nelle forme severe di BPCO, la curva F/V è assottigliata a coda di topo (Fig. 11).

Ulteriori indagini

Per i soggetti con BPCO moderata-grave deve essere eseguita un'indagine spirometrica più approfondita, oltreché ulteriori indagini strumentali (Tab. VI).

Volumi polmonari statici e altre prove di funzionalità respiratoria

Altri test di funzionalità respiratoria, quali la misura dei volumi polmonari e la determinazione della diffusione del monossido di carbonio, non vengono determinati routinariamente, ma possono essere utili nel valutare l'impatto globale della malattia e nel fornire preziose informazioni

nei casi in cui vi siano incertezze diagnostiche, soprattutto nel discriminare un deficit restrittivo da uno ostruttivo nei pazienti con FVC ridotta rispetto al teorico. La capacità funzionale residua (CFR), che è la quantità di aria che rimane nei polmoni dopo un espirio tranquillo, e il volume residuo (VR), che è la quantità di aria che rimane dopo un espirio forzato, si possono misurare solo con test di laboratorio più sofisticati come il test di diluizione dell'elio e la pletismografia corporea. La somma del VR e della capacità vitale permettono di calcolare la capacità polmonare totale (CPT) indispensabile per discriminare un deficit ventilatorio ostruttivo (caratterizzato da CPT normale o aumentata per aumento del VR da iperdistensione polmonare) da uno restrittivo (CPT ridotta per riduzione di tutti i volumi polmonari).

Test di reversibilità con broncodilatatore

Questo test dovrebbe essere eseguito per escludere la diagnosi di asma, per stabilire la miglior funzionalità ventilatoria ot-

Altri esami.

Tabella VI

1. **Misurazione volumi statici:** capacità vitale inspiratoria, capacità funzionale residua, volume residuo, capacità polmonare totale.
2. **Test di reversibilità con risposta al broncodilatatore.**
3. **Test della diffusione del CO** per valutazione letto vascolare.
4. **Pulsossimetria ed emogasanalisi** arteriosa nei pazienti con VEMS < 40% del valore teorico o con segni di insufficienza respiratoria.
5. **Esame emocromo** per valutare la presenza di poliglobulia.
6. **Rx torace** per diagnosi differenziale con altre patologie e di altri organi toraco-mediastinici.
7. **TC ad alta risoluzione (HRCT)** per valutazione bolle polmonari (opzionale).
8. **ECG ed ecocardiografia** nei pazienti con insufficienza respiratoria per valutazione cuore polmonare.
9. **Test del cammino o test da sforzo** al cicloergometro per valutazione disabilità in previsione di una riabilitazione respiratoria.
10. **Test di valutazione muscoli respiratori:** PiMax, pressione transdiaframmatica, ecc.
11. **Polisonnografia** per valutazione ipossiemia notturna e sindrome delle apnee del sonno (*Overlap Syndrome*).
12. **Dosaggio α -1 antitripsina** (opzionale)

tenibile, per misurare la prognosi del paziente e per indirizzare le decisioni terapeutiche. Un miglioramento del VEMS > 12% del valore basale è significativo di reversibilità dell'ostruzione che può essere completa se il valore di VEMS si avvicina alla normalità (tipico dell'asma bronchiale) e parziale se permane una quota di ostruzione (zona grigia in cui può essere presente una BPCO parzialmente reversibile o un asma bronchiale di grado severo con alterazioni strutturali irreversibili). Non si può tuttavia escludere che pazienti con BPCO che non dimostrano una significativa risposta al test di broncodilatazione, possano invece trarre beneficio sintomatologico da una terapia con broncodilatatori protratta per lunghi periodi di tempo.

Radiografia e TC torace

La radiografia del torace è raramente di rilevanza diagnostica nella BPCO a meno che non sia presente una patologia bollosa o la BPCO sia a uno stadio grave con notevole componente enfisematosa. Essa riveste comunque un ruolo fondamentale

nella diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie. Non viene consigliata l'esecuzione routinaria della TC del torace, tuttavia può essere utile nella diagnosi differenziale quando vi sono dubbi relativi alla diagnosi di BPCO. Tale procedura diagnostica è invece giudicata di notevole importanza quando si debba attuare un intervento chirurgico come la bullectomia o la chirurgia di riduzione del parenchima polmonare.

Determinazione dei gas ematici

La determinazione dei gas ematici è particolarmente importante nelle forme avanzate. Essa dovrebbe essere eseguita in pazienti con valori di VEMS < 40% del predetto o con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro. I segni clinici di insufficienza respiratoria e cuore polmonare comprendono la cianosi centrale, gli edemi declivi ed un aumento della pressione venosa giugulare. I segni clinici determinati dall'ipercapnia sono estremamente aspecifici al di fuori delle riacutizzazioni e sono soprattutto a carico del sistema nervoso. *Un'insufficienza re-*

spiratoria è indicata da una PO_2 arteriosa $< 8,0$ kPa (60 mmHg) con o senza una PCO_2 arteriosa $> 6,0$ kPa (45 mmHg) durante il respiro in aria ambiente. La misura dei gas ematici arteriosi dovrebbe essere ottenuta mediante puntura arteriosa; la misurazione della saturazione dell'ossigeno al dito o all'orecchio rappresenta una metodica meno attendibile rispetto alla puntura arteriosa, ma utile in determinate situazioni come nella fase di screening dei pazienti da sottoporre a emogasanalisi, nelle riacutizzazioni, nella diagnosi differenziale del paziente con dispnea, nel paziente in ossigenoterapia domiciliare (Fig. 12).

Il *pulsossimetro* è uno strumento con numerose indicazioni di impiego e con caratteristiche d'uso particolarmente adatte alla Medicina Generale.

- Due principi di funzionamento: spettrofotometria e fotopleletismometria.
- Caratteristiche d'uso: valori precisi, tempo di risposta breve, non necessarie calibrazioni.
- Sedi di misura: dito in prossimità radice ungueale, lobo dell'orecchio.
- Attendibilità delle misurazioni: per $SatO_2 > 80\%$ = errore di 1-2 punti rispetto alla misura diretta con metodo selettivo. Per $SatO_2 < 80\%$ = l'errore può aumentare decisamente.

Figura 12

Il pulsossimetro.



- Fattori che riducono l'accuratezza della misura: ipoperfusione del tessuto (ipotermia, vasocostrizione), movimenti del paziente e brividi intensi.

- Caratteristiche gestionali: minimo ingombro, semplicità d'uso e manutenzione, costo relativamente basso.

3.3. Diagnosi differenziale

Screening per il deficit di α -1 antitripsina

In pazienti che manifestano la BPCO in giovane età (< 45 anni) o che presentano

una pesante storia familiare per questa malattia, può essere utile valutare la presenza di un deficit di α -1 antitripsina. La presenza di tale deficit può portare all'esecuzione

Diagnosi differenziale della BPCO.

Tabella VII

DIAGNOSI	ELEMENTI DISTINTIVI
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> Insorgenza nella mezza età I sintomi sono lentamente progressivi Associata ad una lunga storia di fumo Dispnea durante l'esercizio fisico Riduzione del flusso aereo espiratorio irreversibile
Asma	<ul style="list-style-type: none"> Inizio precoce (spesso da bambini) Sintomatologia variabile a seconda dei giorni Sintomatologia più spesso notturna od alle prime ore del mattino Spesso associata ad allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma Riduzione del flusso aereo espiratorio ampiamente reversibile
Scompenso cardiaco congestizio	<ul style="list-style-type: none"> Fini rantoli bibasali all'auscultazione del torace La radiografia del torace può presentare dilatazione cardiaca, edema polmonare Le prove di funzionalità ventilatoria indicano una sindrome restrittiva e non la riduzione del flusso aereo espiratorio
Bronchiectasie	<ul style="list-style-type: none"> Grandi volumi di espettorato purulento Comunemente associato ad infezioni batteriche Rantoli/clubbing grossolani all'auscultazione Dilatazioni bronchiali ed un ispessimento della parete
Tubercolosi	<ul style="list-style-type: none"> Può insorgere a qualunque età La radiografia del torace presenta infiltrati polmonari o lesioni nodulari Conferma microbiologica Elevata prevalenza locale della malattia

di uno screening familiare e fornire adeguati consigli.

La principale diagnosi differenziale è l'asma. In alcuni pazienti con asma cronica, utilizzando le tecniche di imaging ed i test fisiologici attuali, non è possibile una chiara distinzione con la BPCO. In questi casi il trattamento è simile a quello dell'asma. La diagnosi differenziale con altre malattie è solitamente di minor difficoltà (Tab. VII).

La formulazione del sospetto di BPCO in relazione agli elementi sopra ricordati non dovrebbe presentare particolari difficoltà per i Medici di famiglia che hanno un contatto frequente e continuativo con i propri assistiti. Si consideri tra l'altro, che i soggetti fumatori frequentano gli studi medici con una frequenza media maggiore degli

altri pazienti. Esistono invece maggiori problemi nella fase di conferma diagnostica della malattia, ottenuta attraverso la spirometria *da eseguire al momento attuale in ambiente specialistico sia come esame di base per la rilevazione dell'ostruzione bronchiale, sia per l'inquadramento funzionale completo*. Il ricorso a questo accertamento, sulla base delle indicazioni delle Linee Guida GOLD, è percentualmente ancora troppo scarso e molto spesso anche il dato dell'esame effettuato non viene registrato in cartella. Sebbene molti medici riferiscano di avere problemi logistici per far accedere a questo test i loro pazienti, molti altri ritengono che la propria valutazione clinica del paziente sia sufficiente a consentire la diagnosi e la

3.4. La partnership Medico di Medicina Generale-Specialista nello screening dei pazienti a rischio

3.5. Monitoraggio

La diagnosi

stadiazione della malattia. Questa posizione dovrebbe essere suffragata da dati scientifici che ancora oggi mancano. Non è peraltro accertato se l'offerta di strutture specialistiche in grado di effettuare una spirometria sia nel nostro Paese tale da soddisfare la potenziale domanda di tutti i soggetti BPCO, non solo in fase diagnostica, ma anche nelle successive fasi di monitoraggio della malattia.

Monitoraggio della progressione della malattia e sviluppo di complicanze

La BPCO è una malattia progressiva e la funzionalità respiratoria peggiora nel tempo, anche fornendo le migliori cure possibili. È importante monitorare i segni, i sintomi e la riduzione del flusso aereo espiratorio ed essere preparati alla comparsa di complicanze per decidere quando aumentare la terapia. Le visite di controllo dovrebbero comprendere la valutazione dei nuovi sintomi e l'eventuale peggioramento di quelli esistenti. La spirometria dovrebbe essere eseguita se un paziente riferisce un peggioramento dei sintomi od una complicanza. *La misura della pressione parziale dei gas ematici dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con valori di VEMS < 40% del predetto o quando sono presenti segni clinici di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro.* Un aumento della pressione venosa giugulare e la presenza di edemi declivi rappresentano spesso i segni più suggestivi di insufficienza cardiaca destra nella pratica clinica.

Monitoraggio della terapia farmacologica e degli altri trattamenti

Per adeguare la terapia all'aggravarsi della malattia, ogni visita di controllo dovrebbe comprendere una valutazione relativa alle terapie che il paziente sta assumendo. Dovrebbero essere monitorati inoltre i seguenti fattori: il dosaggio dei vari farmaci, la compliance del paziente alle terapie, le mo-

dalità di somministrazione dei farmaci per via inalatoria, l'efficacia delle terapie assunte nel controllare i sintomi, gli effetti collaterali delle terapie.

Monitoraggio dell'evoluzione delle riacutizzazioni

È importante valutare la frequenza, la gravità e le probabili cause di riacutizzazione. È importante considerare un aumento del volume di escreato, un peggioramento acuto della dispnea e la presenza di espettorazione purulenta. Una stima della severità può essere compiuta in base all'aumentato ricorso a farmaci broncodilatatori o corticosteroidi o all'assunzione di terapie antibiotiche. È inoltre utile documentare tutti i ricoveri, il tempo di degenza ed ogni ricorso a terapia intensiva o a intubazione.

Monitoraggio di patologie concomitanti

Il trattamento dei pazienti con BPCO deve considerare la presenza di patologie concomitanti quali il carcinoma bronchiale, la tubercolosi, la sindrome delle apnee ostruttive notturne e lo scompenso cardiaco sinistro. Bisogna ricorrere agli strumenti diagnostici più appropriati (radiografia del torace, ECG, ecc.) qualora i sintomi (per esempio l'emottisi) suggeriscano la concomitante presenza di una di queste condizioni.

Vengono considerati "frequenti esacerbatori" i soggetti che presentino almeno 2-3 episodi all'anno.

In tali pazienti la malattia può evolvere in modo più rapido e grave.

Gli spirometri portatili ambulatoriali e domiciliari

Fino a poco tempo fa non erano facilmente reperibili in commercio spirometri economici e di facile utilizzo clinico e ambulatoriale. È invece ora possibile disporre di uno spirometro ambulatoriale o portatile ad un

costo relativamente basso ed imparare facilmente ad eseguire una spirometria ambulatoriale semplice ed applicarne i risultati alla clinica (Fig. 13). Questo esame fornisce principalmente i due valori numerici che sono utili nella valutazione e nel monitoraggio dei pazienti con funzioni polmonari compromesse: la CVF di cui viene utilizzato più frequentemente il termine anglosassone FVC (*Forced Vital Capacity*), il VEMS di cui viene utilizzato più frequentemente il termine anglosassone FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in the 1st Second*). L'ostruzione delle vie aeree è caratterizzata dalla diminuzione del rapporto VEMS/CVF. Il soggetto con parametri alterati può quindi essere inviato dallo specialista per una conferma diagnostica ed un approfondimento strumentale.



Figura 13
Lo strumento ambulatoriale.

Perché si misura il VEMS e non il PEF (picco di flusso espiratorio)? Nella BPCO il parametro di risultato per monitorare la malattia e valutare l'efficacia del trattamento è il VEMS e non il PEF come nell'asma. Rispetto all'asma bronchiale infatti la variabilità dell'ostruzione è meno evidente per cui è necessario adot-



Figura 14
Lo strumento domiciliare.

Spirometri domiciliari: 1. archiviazione del dato spirometrico domiciliare e *download* dell'archivio tramite interfaccia con PC al momento della visita; 2. trasmissione in tempo reale per via telefonica del dato spirometrico e trasmissione a sito internet consultabile dal personale sanitario (MMG, Specialista).

Gli spirometri domiciliari sono invece utili per monitorare con parametri obiettivi la funzione respiratoria a domicilio del paziente. Nel caso della BPCO il valore di riferimento è il VEMS che può essere monitorato anche con semplici misuratori elettronici a basso costo (Fig. 14).

tare un parametro più sensibile e meno influenzato da altri fattori come la forza muscolare e la collaborazione del paziente.

Trattamento

Obiettivi del capitolo

- Definire gli elementi necessari per attuare un corretto piano di trattamento della BPCO, dalla fase della prevenzione, alla terapia, farmacologia della fase stabile e della riacutizzazione, alla riabilitazione.
- Strategie di intervento sul paziente fumatore.
- Appropriatelyzza degli interventi terapeutici in funzione dello stadio di gravità.

Gli obiettivi di una gestione terapeutica efficace della BPCO comprendono:

- prevenzione dell'evoluzione della malattia;
- miglioramento della sintomatologia;
- aumento della tolleranza allo sforzo;
- miglioramento dello stato di salute e della qualità di vita;
- prevenzione e trattamento delle complicanze;
- prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni;
- riduzione della mortalità.

Questi obiettivi dovrebbero essere raggiunti con una trascurabile incidenza degli effetti collaterali delle terapie, tenuto conto anche della frequente comorbidità che accompagna la BPCO.

Lo schema di trattamento della BPCO in fase stabile attualmente raccomandato dalle più accreditate Linee Guida è riportato nella Tabella VIII.

Si tratta di uno schema semplice, cumulativo, che prevede un crescendo del tratta-

mento in rapporto alla gravità della malattia, con inizio caratterizzato dall'intervento preventivo sull'eliminazione dei fattori di rischio e proseguendo con trattamenti farmacologici e non farmacologici.

Nella BPCO, rispetto all'asma bronchiale, non è normalmente possibile ridurre la terapia una volta raggiunto il controllo della sintomatologia.

Le riacutizzazioni dei sintomi e segni, caratteristica essenziale della BPCO, peggiorano sia la qualità di vita, sia lo stato di salute del paziente. Un adeguato trattamento e misure tese a prevenire la comparsa di ulteriori riacutizzazioni, dovrebbero essere approntate il più rapidamente possibile.

Riduzione dei fattori di rischio

- Importanti obiettivi per prevenire l'insorgenza e l'evoluzione della BPCO sono la riduzione dell'esposizione complessiva al fumo di tabacco, alle polveri ed alle sostanze di natura chimica in ambito professionale, all'inquinamento degli ambienti interni ed esterni.
- La sospensione dell'abitudine tabagica è considerata, nella maggior parte delle persone, l'intervento più efficace ed economicamente più vantaggioso per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO ed arrestarne la progressione (**Evidenza A**).
- Un breve trattamento per la dipendenza dall'abitudine tabagica è efficace (**Evidenza A**) e dovrebbe essere almeno proposto ad ogni fumatore.

Tabella VIII
Terapia della BPCO ad ogni stadio.



	+ O ₂ TERAPIA A LUNGO TERMINE IN CASO DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CONSIDERARE I TRATTAMENTI CHIRURGICI				
	+ STEROIDI PER VIA INALATORIA IN CASO DI RIPETUTE RIACUTIZZAZIONI				
	+ TRATTAMENTO REGOLARE CON UNO O PIÙ BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA D'AZIONE + RIABILITAZIONE				
EVITARE I FATTORI DI RISCHIO, VACCINAZIONI ANTINFLUENZALI					
Caratteristiche	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi cronici Esposizione a fattori di rischio Spirometria normale 	<ul style="list-style-type: none"> VEMS/CVF < 70% VEMS > 80% Con o senza sintomi 	<ul style="list-style-type: none"> VEMS/CVF < 70% 50% > VEMS < 80% Con o senza sintomi 	<ul style="list-style-type: none"> VEMS/CVF < 70% 30% > VEMS < 50% Con o senza sintomi 	<ul style="list-style-type: none"> VEMS/CVF < 70% VEMS < 30% o presenza di insufficienza respiratoria cronica o scompenso cardiaco destro
Stadio	0: a rischio	I: lieve	II: moderata	III: grave	IV: molto grave

VEMS Sintomi

- Tre tipi di interventi sono risultati particolarmente efficaci: i consigli pratici, il sostegno sociale come parte del trattamento e quello fornito al di fuori del trattamento (**Evidenza A**).
- Diverse terapie farmacologiche per combattere la dipendenza dal tabacco si sono dimostrate efficaci (**Evidenza A**) ed almeno una di queste

dovrebbe essere aggiunta alle raccomandazioni, se necessaria, ed in assenza di controindicazioni.

- Molti disturbi respiratori che insorgono in ambito professionale possono essere limitati o controllati avvalendosi di varie strategie volte a ridurre la quantità di particelle o gas inalati (**Evidenza B**).

Campagne contro il consumo di tabacco e programmi con messaggi chiari, coerenti e ripetuti in favore della dissuasione dall'abitudine tabagica dovrebbero essere diffusi attraverso ogni possibile canale. Nel nostro Paese dal 10 gennaio 2005 è in vigore la legge contro il fumo nei locali pubblici con il decreto del 23 dicembre 2003 in attuazione dell'art. 51, della legge 16 gennaio 2003, n. 3, in materia di tutela della salute dei non fumatori.

La sospensione dell'abitudine tabagica è l'intervento più efficace ed economicamente più vantaggioso per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO e per fermare la progressione. Anche il consiglio dato con un intervento strutturato di tre minuti può rivelarsi efficace nell'indurre un fumatore a smettere. Tale intervento minimo (*Minimal advice*) dovrebbe essere riservato ad ogni fumatore e reiterato ad ogni visita. Con questo intervento relativamente semplice è possibile ottenere una sospensione del fumo in circa il 2% dei soggetti. Si tratta, se si considera il grande numero di persone che fumano, di percentuali non trascurabili. L'educazione sanitaria, le politiche pubbliche e i programmi di informazione rappresentano componenti fondamentali rivolti a scoraggiare tale abitudine.

Ecco alcuni tra i documenti più significativi riguardanti attività e compiti del personale sanitario nelle azioni volte a contenere il problema del tabagismo (v. p. 57).

- Linee Guida per la sospensione dell'abitudine tabagica sono state pubblicate dall'*U.S. Agency for Health Care Policy and Research and US Public Health Service* (AHCPR) nel 1996 ed aggiornate nel 2000 come Rapporto del Servizio Sanitario Nazionale Statunitense dal titolo: "Trattare l'abuso tabagico e la sua dipendenza: Linee Guida pratiche per il clinico".
- *Linee Guida Cliniche per Promuovere la Cessazione dell'Abitudine al Fumo dell'ISS* (2002) realizzate in collaborazione tra Specialisti e Medici di famiglia italiani.
- *Libro bianco sul fumo*, con i più aggiornati dati epidemiologici italiani sugli effetti negativi del tabagismo sulla salute, viene pubblicato annualmente dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.
- *Raccomandazioni dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)*, "raccomandazioni educazionali" riguardanti i vari capitoli della patologia respiratoria.

Modalità di intervento relative alla sospensione dell'abitudine tabagica

Il Rapporto del *Public Health Service* consiglia un programma di intervento che si articola in cinque punti (Tab. IX) e che fornisce gli elementi per aiutare gli operatori sanitari interessati a migliorare le loro abilità dissuasorie. Tre tipi di interventi sono risultati particolarmente efficaci: i consigli pratici, il sostegno sociale come parte del trattamento e quello fornito al di fuori del trattamento (**Evidenza A**).

4.1. Prevenzione e sospensione dell'abitudine tabagica

Tabella IX

Brevi strategie per aiutare il paziente che desidera smettere.

1. CHIEDERE	Identificare sistematicamente tutti i fumatori ad ogni visita
2. INFORMARE	Invitare con urgenza tutti i fumatori a smettere
3. VALUTARE	Determinare il desiderio di compiere un tentativo per smettere
4. ASSISTERE	Aiutare il paziente a smettere
5. PREPARARE	Organizzare un follow-up

Terapia farmacologica

Sono oggi giorno disponibili diverse terapie farmacologiche efficaci per la sospensione dell'abitudine tabagica (**Evidenza A**). Ad eccezione di circostanze particolari, la terapia farmacologica è raccomandata quando non è sufficiente il counseling.

Numerosi studi indicano che la terapia sostitutiva con nicotina in qualunque forma (gomma di nicotina, nicotina somministrata per via inalatoria, nicotina spray nasale, cerotto di nicotina, compresse da assumere per via sublinguale o pastiglie) aumenta realmente i tassi di sospensione a lungo termine dell'abitudine tabagica. Il bupropione e la nortriptilina, entrambi farmaci antidepressivi, si sono anch'essi dimostrati capaci di aumentare i tassi di sospensione a lungo termine, nonostante siano stati condotti pochi studi con questi farmaci. La somministrazione di tali farmaci merita attenzione in particolari categorie di soggetti: quelli che presentano controindicazioni di ordine medico, coloro che fumano meno di dieci sigarette al giorno, le donne in gravidanza e gli adolescenti.

Il counseling per il paziente fumatore in Medicina Generale

Sebbene tutti gli operatori sanitari siano tenuti a svolgere un ruolo per cercare di contrastare l'abitudine tabagica, i medici di famiglia dovrebbero essere in prima linea su questo fronte. La numerosità della popola-

zione potenzialmente coinvolta fa sì che al Medico di famiglia si possano richiedere solo azioni semplici, ma di provata efficacia ed estese sul più ampio numero di pazienti. Nello svolgere la propria azione in questo campo, i punti centrali che il medico deve tener presente sono:

1. il fumo è una malattia (classificata tra le tossicodipendenze dal DSM-IV);
2. il numero di successi è proporzionale al tempo ed alle risorse impiegate;
3. piccoli interventi estesi a larghe fasce di popolazione producono risultati di rilievo;
4. esistono strategie di aiuto per chi vuole smettere e per aiutare chi ancora non ha deciso di smettere;
5. l'uso dei farmaci aumenta il numero di coloro che smettono;
6. le ricadute esistono, vanno prevenute, ma non devono scoraggiare;
7. alcuni soggetti necessitano di un aiuto possibile solo in centri di 2° livello.

È possibile valutare rapidamente anche il grado di disponibilità del fumatore a smettere attraverso appositi questionari (Tab. X).

Nelle strategie di aiuto al paziente fumatore, tutti gli operatori sanitari devono sentirsi impegnati a svolgere un ruolo attivo. A seconda della gravità della malattia dovranno essere naturalmente adottati indirizzi diversi.

La valutazione del grado di dipendenza dalla nicotina. Test di Fagerström.

Tabella X

DOMANDE	RISPOSTE	PUNTI
1. Dopo quanto tempo dal risveglio accende la prima sigaretta?	Entro 5 minuti	3
	Entro 6-30 minuti	2
	Entro 31-60 minuti	1
	Dopo 60 minuti	0
2. Fatica a non fumare in luoghi in cui è proibito (cinema, chiesa, mezzi pubblici, ecc.)?	Si	1
	No	0
3. A quale sigaretta le costa di più rinunciare?	La prima del mattino	1
	Tutte le altre	0
4. Quante sigarette fuma al giorno?	10 o meno	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 o più	3
5. Fuma più frequentemente durante la prima ora dal risveglio che durante il resto del giorno?	Si	1
	No	2
6. Fuma anche quando è così malato da passare a letto la maggior parte del giorno?	Si	1
	No	0

Un punteggio da 0 a 2 indica lieve dipendenza, 3 o 4 media dipendenza, 5 o 6 forte dipendenza, da 7 a 10 dipendenza molto forte.

Key-point

- Il trattamento di fondo della BPCO dovrebbe essere caratterizzato da un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità della malattia.
- La terapia farmacologica è importante per migliorare i sintomi e/o ridurre le complicanze della malattia anche se nessuno dei farmaci attualmente impiegati nel trattamento della BPCO si è dimostrato efficace nel modificare il progressivo declino della funzionalità ventilatoria, caratteristico della malattia (**Evidenza A**).
- I broncodilatatori sono i farmaci più efficaci (**Evidenza A**) e possono essere prescritti al

bisogno o regolarmente per prevenire o migliorare i sintomi. Nelle forme moderato-gravi (VEMS < 80% del teorico) è più efficace la somministrazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione. I principali farmaci broncodilatatori sono i β_2 -agonisti, gli anticolinergici, la teofillina. Può essere utile anche la loro somministrazione combinata (**Evidenza A**).

- L'aggiunta di un trattamento regolare con steroidi inalatori in aggiunta alla terapia broncodilatatrice è appropriato per i pazienti che presentano sintomi con un VEMS < 50% del predetto (Stadio III - BPCO grave e Stadio IV - BPCO molto grave) e che presentano ripetute riacutizzazioni (**Evidenza A**).

4.2.
Trattamento di
fondo della
BPCO

- È da evitare l'uso a lungo termine di corticosteroidi per via sistemica a causa di uno sfavorevole rapporto rischi/benefici (**Evidenza A**).
- L'educazione sanitaria del paziente affetto da BPCO può migliorare la sua capacità di gestire la malattia. È inoltre utile per raggiungere altri obiettivi, compresa la dissuasione dall'abitudine tabagica (**Evidenza A**).
- Tutti i pazienti affetti da BPCO traggono vantaggi dai programmi di allenamento fisico in quanto migliorano la tolleranza allo sforzo, la dispnea e la fatica (**Evidenza A**).
- L'ossigenoterapia a lungo termine (> 15 ore al giorno) nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza (**Evidenza A**).

Introduzione

Il trattamento di fondo della BPCO dovrebbe prevedere un progressivo incremento del trattamento in relazione alla gravità della malattia. Il trattamento si basa su una valutazione individuale della gravità della malattia e sulla relativa risposta alle varie terapie. La gravità della malattia è determinata dalla gravità dei sintomi, *dalla riduzione del flusso aereo espiratorio*, ma anche da altri fattori quali la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, l'insorgenza di complicanze, la presenza di insufficienza respiratoria, di comorbidità (malattie cardiovascolari, patologie legate al sonno, ecc.) e dallo stato di salute complessivo del paziente. Il trattamento è in funzione del livello di educazione del paziente, della sua volontà a seguire le terapie consigliate, del contesto culturale e locale e della disponibilità dei farmaci.

Educazione

Nonostante la sola educazione del paziente non migliori le capacità fisiche e la funzionalità ventilatoria, può tuttavia migliorare

l'abilità nel far fronte alla malattia e lo stato di salute. Inoltre, l'educazione del paziente è efficace nel realizzare alcuni obiettivi specifici: favorire la sospensione dell'abitudine tabagica (**Evidenza A**), favorire la comprensione delle scelte terapeutiche attraverso colloqui con il paziente relativi all'aspettativa di vita (**Evidenza B**), migliorare la risposta del paziente alle riacutizzazioni (**Evidenza B**).

Gli argomenti che sembrano più importanti in un programma educativo sono:

1. la dissuasione dall'abitudine tabagica;
2. informazioni di base relative alla malattia;
3. i concetti generali di terapia ed aspetti specifici del trattamento medico;
4. la possibilità di autotrattamento;
5. le strategie che aiutino a ridurre al minimo la dispnea;
6. i consigli relativi a quando chiedere aiuto;
7. l'auto-trattamento e la gestione delle riacutizzazioni;
8. le questioni relative alle fasi critiche e terminali della malattia.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica (Tab. VIII) ha lo scopo di prevenire e controllare i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. I farmaci raccomandati sono i β_2 -agonisti e gli anticolinergici per via inalatoria (broncodilatatori), gli steroidi (antinfiammatori), il vaccino antinfluenzale (Tab. XI). *I farmaci per il trattamento della BPCO (Tab. XII) non modificano la progressiva riduzione del flusso aereo espiratorio che è l'elemento caratteristico della malattia, ma ne è raccomandato l'uso per ridurre la morbilità, migliorare i sintomi, la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo.*

Broncodilatatori

I farmaci che migliorano il VEMS o modificano altri parametri spirometrici, di solito agendo sul tono della muscolatura liscia bronchiale, sono denominati broncodilatatori. Questi farmaci riducono inoltre il volume residuo, tendono a ridurre l'insufflazione a riposo e durante lo sforzo e migliorano la performance ventilatoria durante l'esercizio. Nelle forme moderate e severe le variazioni del VEMS non rappresentano un indice predittivo dell'efficacia del trattamento.

I farmaci broncodilatatori hanno un ruolo centrale nel trattamento sintomatico e nel trattamento regolare della BPCO (**Evidenza A**). I broncodilatatori a breve durata d'azione (salbutamolo, ipratropio bromuro) vengono somministrati al bisogno per alleviare i sintomi nella BPCO lieve o il riacutizzarsi degli stessi nelle forme moderato-gravi, mentre vengono raccomandati per la loro maggior efficacia i broncodilatatori a lunga durata d'azione (salmeterolo, formoterolo, tiotropio) nelle forme moderato-gravi per prevenire o migliorare i sintomi, per prevenire le riacutizzazioni e per aumentare la tolleranza allo sforzo. È sempre preferibile la via inalatoria rispetto a quella orale che è stata quasi completamente abbandonata.

La broncodilatazione indotta dai β 2-agonisti a breve durata d'azione persiste di solito per 4-6 ore. La broncodilatazione indotta dai β 2-agonisti a lunga durata d'azione, quali il salmeterolo ed il formoterolo, persiste invece per almeno 12 ore senza una riduzione della loro efficacia durante la notte con l'uso regolare. Il tiotropio, un broncodilatatore anticolinergico, ha una durata d'azione superiore alle 24 ore.

La teofillina è un farmaco efficace nei pazienti con BPCO, ma a causa della sua potenziale tossicità, viene considerata di seconda scelta rispetto ai broncodilatatori inalatori.

Effetti collaterali dei broncodilatatori

Gli effetti collaterali dei broncodilatatori sono prevedibili e dose-dipendenti. Essi sono meno frequenti e si risolvono più rapidamente quando somministrati per via inalatoria piuttosto che per via orale, anche se è necessario prestare maggiore attenzione alla corretta assunzione del farmaco. Sono disponibili apparecchi alternativi, attivati dal respiro o distanziatori per la maggior parte delle formulazioni. I pazienti affetti da BPCO sono in genere più anziani degli asmatici e presentano più spesso patologie concomitanti; i rischi di sviluppare effetti collaterali sono pertanto maggiori. In genere, nella BPCO è presente una riduzione stabile del flusso aereo espiratorio e flussi inspiratori più bassi che tendono a determinare la deposizione delle particelle del farmaco nelle vie aeree centrali.

I nebulizzatori vengono consigliati per un trattamento prolungato solo in alcune categorie di pazienti, che non usano in maniera appropriata i dispositivi per inalazione. Possono inoltre essere utili nelle riacutizzazioni.

β 2-agonisti: la stimolazione dei β 2 recettori può determinare tachicardia sinusale. La somministrazione del farmaco per via inalatoria riduce tale fenomeno. In soggetti anziani trattati con alte dosi di β 2-agonisti può comparire tremore, indipendentemente dalla modalità di somministrazione, limitando co-

Farmaci per la terapia di fondo della BPCO.**Tabella XI****Categorie di farmaci utilizzati**

- β 2-agonisti e anticolinergici (**Evidenza A**)
- Corticosteroidi inalatori (**Evidenza A**)
- Vaccino anti-influenzale (**Evidenza A**)

- Teofillina (**Evidenza B**)
- Immunomodulatori (**Evidenza B**)
- Antiossidanti (**Evidenza B**)
- Mucolitici (**Evidenza C**)

Tabella XII

Farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO.

FARMACI	INALATORI PREDOSATI (μg) ^a	NEBULIZZAZIONE (mg/ml) ^a	VIA ORALE (mg)	DURATA D'AZIONE (ORE)
<i>β2-agonisti: a breve durata d'azione</i>				
Fenoterolo	100-200	0,1	—	4-6
Salbutamolo (albuterolo)	100-200	5	4	
Terbutalina	500			4-6
<i>β2-agonisti: a lunga durata d'azione</i>				
Formoterolo	4,5-12		—	12+
Salmeterolo	25-50		—	12+
<i>Anticolinergici: a breve durata d'azione</i>				
Ipratropio bromuro	20-40	0,25-0,5	—	6-8
Oxitropio bromuro	100	1,5	—	7-9
<i>Anticolinergici: a lunga durata d'azione</i>				
Tiotropio	18			24+
<i>Combinazione dei β2-agonisti a breve durata d'azione con gli anticolinergici somministrati in un unico inalatore</i>				
Fenoterolo/Ipratropio	100/40	1,25/0,5		6-8
Salbutamolo/Ipratropio	75/15			6-8
<i>Metilxantine^b</i>				
Aminofillina (LR)	—	—	200-600	Variabile, fino a 24
Teofillina (LR)	—	—	100-600	Variabile, fino a 24
<i>Glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria</i>				
Beclometasone	100-400	0,2-0,4		
Budesonide	100-400	0,2-0,25-0,5		
Flunisolide	250	0,5-1		
Fluticasone	100-500	0,25-1		
<i>Combinazione dei β2-agonisti a lunga durata d'azione con i glucocorticosteroidi somministrati in un unico inalatore</i>				
Formoterolo/Budesonide	4,5-9/160-320			
Salmeterolo/Fluticasone	25/50-125-250			
	50/100-250-500			
<i>Steroidi Sistemici</i>				
Prednisone			5-60 mg	
Metil-prednisolone			4-16 mg	

^a = Dosi: la dose dei β 2-agonisti si riferisce ad un dosaggio medio ripetibile fino a quattro volte al giorno nel caso delle molecole a breve durata d'azione e fino a 2 volte al giorno nel caso delle molecole a lunga durata d'azione; gli anticolinergici *short-acting* vengono in genere somministrati 3-4 volte al giorno; ^b = Le metilxantine richiedono il loro dosaggio plasmatico, poiché da esso dipende il dosaggio da somministrare, che condiziona sia l'insorgenza di effetti collaterali che i livelli plasmatici (vedi testo).

si la dose che può essere tollerata. Sebbene possa insorgere ipokaliemia, specialmente quando si associa un trattamento con diuretici tiazidici, ed il consumo di ossigeno possa risultare aumentato in condizioni di riposo, questi effetti metabolici presentano tachifilassi a differenza degli effetti broncodilatatori. Modeste riduzioni nella PO₂ arteriosa insorgono dopo somministrazione di β_2 -agonisti sia a breve che a lunga durata d'azione, ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio.

Anticolinergici: i farmaci anticolinergici, come l'ipratropio bromuro, l'oxitropio ed il tiotropio sono poco assorbiti e questa caratteristica limita notevolmente l'insorgenza di effetti collaterali sistemici, osservati invece con l'atropina. L'utilizzo di questa classe di farmaci per via inalatoria ha dimostrato di essere notevolmente sicura. Il più importante effetto collaterale si è dimostrato essere la secchezza delle fauci. Nonostante siano stati riportati occasionalmente disturbi prostatici, non vi sono dati che provino una relazione causale tra tali sintomi e l'assunzione degli anticolinergici. Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. È riportato in letteratura che la prescrizione di soluzioni erogate da nebulizzatori con maschera facciale ha indotto l'aggravamento acuto di un glaucoma, probabilmente per un effetto diretto sull'occhio. La clearance muco-ciliare non è alterata da questi farmaci, così come non è aumentata la frequenza delle infezioni respiratorie.

Xantini (teofillina): la tossicità dei derivati delle xantine è dose-dipendente, e questo costituisce un problema poiché il suo effetto terapeutico è significativo a dosi prossime a quelle tossiche. Le metilxantine sono inibitori non specifici di tutte le fosfodiesterasi e ciò spiega l'ampia varietà degli effetti tossici, i più importanti dei quali sono rappresentati dall'insorgenza di aritmie atriali e ventricolari, che

possono risultare fatali. Possono anche favorire l'insorgenza di attacchi epilettici, tipo "grande male", anche in pazienti che non hanno una storia di epilessia. Effetti collaterali meno drammatici sono comuni e comprendono cefalee, insonnia, nausea ed epigastralgie.

Glucocorticosteroidi

Glucocorticoidi inalatori

Il trattamento regolare con steroidi inalatori è raccomandato per i pazienti sintomatici con BPCO che dimostrano alla spirometria un VEMS < 50% del teorico (Stadio III - Grave, Stadio IV - Molto grave) e con ripetute riacutizzazioni (ad es. 3 negli ultimi 3 anni) (**Evidenza A**). Gli steroidi infatti riducono le riacutizzazioni e migliorano la qualità di vita dei pazienti; la sospensione del trattamento con steroidi può inoltre portare alla comparsa di riacutizzazioni. Nei pazienti in cui sono indicati sia i broncodilatatori a lunga durata d'azione che i corticosteroidi inalatori, la somministrazione di questi farmaci in combinazione mostra effetti additivi rispetto ai singoli componenti su diversi parametri clinico-funzionali della BPCO (**Evidenza A**).

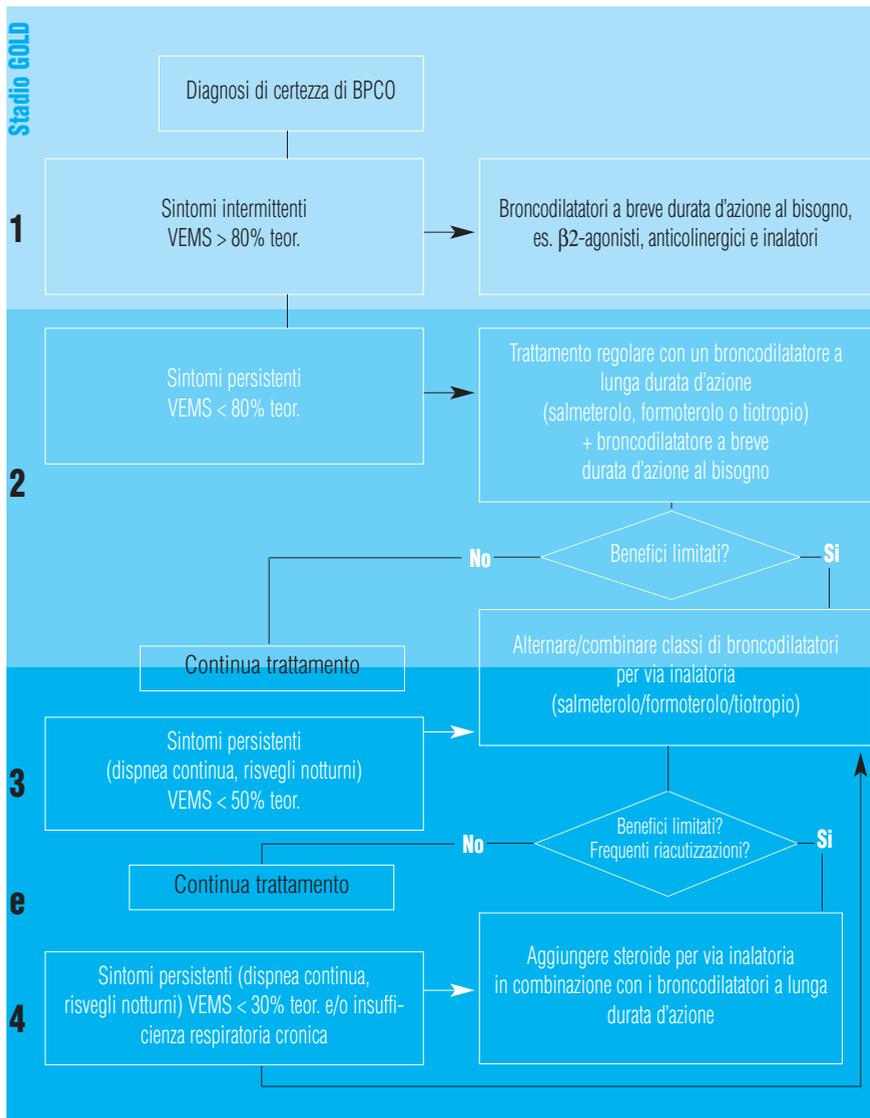
Il trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria non modifica comunque il progressivo peggioramento del quadro funzionale respiratorio, caratteristico della BPCO.

Effetti collaterali

Non sono ancora note la relazione dose-risposta e la sicurezza di tali farmaci nella BPCO. Due studi hanno mostrato un'aumentata incidenza di manifestazioni cutanee in una piccola percentuale di pazienti con BPCO. Uno studio a lungo termine ha dimostrato che budesonide non riduce la densità della trama ossea e non aumenta la frequenza di fratture; un altro studio ha invece dimostrato che il trattamento con triamcinolone acetone si associava ad una rarefazione della densità ossea. Poi-

Figura 15

Algoritmo terapeutico del trattamento per via inalatoria della BPCO sulla base dei 4 stadi delle Linee Guida GOLD. Nello Stadio I si raccomanda l'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno.



ché nell'asma l'efficacia e gli effetti collaterali degli steroidi inalatori dipendono dalla dose e dal tipo di steroidi utilizzati, è verosimile che ciò sia vero anche nella BPCO.

Glucocorticoidi orali

Non si consiglia di utilizzare cronicamente gli steroidi orali nella BPCO (**Evidenza A**). Non vi è fatti evidenza di un bene-

ficio derivante dalla somministrazione continuativa di tali farmaci. Un importante effetto collaterale del trattamento a lungo termine con corticosteroidi per via sistemica è miopatia da steroidi, che contribuisce alla comparsa della debolezza muscolare, delle alterazioni funzionali e dell'insufficienza respiratoria nei pazienti con BPCO avanzata.

Altre terapie farmacologiche

Vaccini

I vaccini antinfluenzali possono ridurre l'incidenza di riacutizzazioni e la morte in circa il 50% dei pazienti con BPCO. Essi dovrebbero essere somministrati una volta (in autunno) o due volte (in autunno ed in inverno) ogni anno (**Evidenza A**). Nella pratica clinica è stato impiegato il vaccino pneumococcico, che contiene 23 sierotipi.

Terapia sostitutiva con α 1-antitripsina

Giovani pazienti con deficit ereditario di α 1-antitripsina e con un enfisema consolidato possono essere candidati alla terapia sostitutiva. Tale terapia tuttavia è molto costosa e non è disponibile in molti Paesi; non è inoltre consigliata per le forme di BPCO che non sono determinate da un deficit di α 1-antitripsina (**Evidenza C**).

Antibiotici

La terapia antibiotica è consigliata soltanto nel trattamento delle riacutizzazioni infettive sostenute da batteri (**Evidenza A**).

Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori)

Ambroxol, erdoestina, carbocisteina, glicero iodinato. Nonostante alcuni pazienti con escreato viscoso possano trarre beneficio dai mucolitici i risultati complessivi sembrano limitati. Le attuali evidenze non ne consigliano pertanto l'utilizzo diffuso (**Evidenza D**).

Antiossidanti

Gli antiossidanti, in particolare l'N-Acetilcisteina, hanno dimostrato di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e potrebbero pertanto avere un possibile ruolo nel trattamento di tali pazienti con frequenti riacutizzazioni (**Evidenza B**).

Immunoregolatori (immunostimolanti, immunomodulatori)

Sebbene uno studio recente con un farmaco immunostimolante abbia mostrato una riduzione della gravità delle riacutizzazioni in corso di BPCO, ma non della loro fre-

quenza, nessun altro autore ha ottenuto analoghi risultati. L'utilizzo regolare di questa classe di farmaci non può pertanto essere raccomandata sulla base delle attuali evidenze (**Evidenza B**).

Antitussivi

Nonostante la tosse sia talvolta un sintomo fastidioso ha un significato protettivo, per tale ragione l'uso regolare di antitussivi è sconsigliato nella BPCO stabilizzata (**Evidenza D**).

Vasodilatatori

Nei pazienti con BPCO stabilizzata l'inalazione di ossido nitrico può peggiorare lo scambio dei gas a causa di un'alterata regolazione della ventilazione indotta dall'ipossiemia e da una riduzione della perfusione ed è pertanto controindicata in questi pazienti.

Stimolanti respiratori

L'utilizzo prolungato del doxapram, uno stimolante respiratorio non specifico, disponibile soltanto nella formulazione per via endovenosa, non è raccomandato nei pazienti con BPCO stabilizzata (**Evidenza D**). Anche la somministrazione prolungata dell'almitrina bimesilato non è raccomandata nei soggetti con BPCO stabilizzata (**Evidenza B**).

Narcotici

La somministrazione per via orale o parenterale di oppioidi è efficace nel trattamento della dispnea nei pazienti con BPCO con malattia avanzata. Non vi sono tuttavia sufficienti evidenze che avvalorino l'efficacia degli oppioidi per via inalatoria. Tuttavia alcuni studi clinici sembrano dimostrare che la morfina usata per controllare la dispnea può presentare seri effetti collaterali e i loro benefici possono essere limitati solo ad alcuni soggetti sensibili. Anche la codeina ed altri analgesici appartenenti alla famiglia dei narcotici dovrebbero essere evitati.

Altri

Il nedocromile, i leucotrieni o metodi di cura alternativi (per esempio medicine a base di erbe, l'agopuntura e l'omeopatia) non sono state adeguatamente sperimentate in soggetti con BPCO ed il loro utilizzo non può pertanto essere al momento raccomandato.

Terapia non farmacologica**Riabilitazione**

I principali obiettivi della riabilitazione sono rappresentati dal miglioramento dei sintomi, della qualità della vita e dall'aumento della partecipazione fisica e psicologica alle attività quotidiane. Per realizzare tali obiettivi, la riabilitazione polmonare è volta ad una serie di problemi di interesse non respiratorio, che comprendono la disabilità, l'isolamento sociale, l'alterazione dello stato dell'umore, in particolare la depressione, il deterioramento muscolare ed il calo ponderale. A tutti gli stadi i pazienti affetti da BPCO sembrano trarre beneficio dai programmi riabilitazione, che migliorano sia la tolleranza allo sforzo che la dispnea e la fatica (**Evidenza A**). Le evidenze disponibili suggeriscono che un solo ciclo di riabilitazione può essere sufficiente per ottenere risultati. I programmi di riabilitazione hanno favorito il miglioramento in pazienti ricoverati, ambulatoriali e domiciliari. In teoria la riabilitazione polmonare dovrebbe coinvolgere diverse figure professionali. I programmi di riabilitazione polmonare comprendono l'esercizio fisico, i consigli alimentari ed un programma educazionale.

Ossigenoterapia

La somministrazione di ossigeno a lungo termine (> 15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di incrementarne la sopravvivenza (**Evidenza A**). Essa può anche essere importante per l'emodinamica, per il profilo ematologico, per la capacità di esercizio, per la meccanica polmonare e per lo stato mentale. L'ossigenoterapia a lungo termine

è generalmente somministrata ai pazienti con BPCO nello Stadio III (BPCO severa) che presentano:

- una $\text{PaO}_2 \leq 7,3$ kPa (55 mmHg) o una saturazione dell'ossigeno dell'88% o più bassa, con o senza ipercapnia (**Evidenza A**);

oppure

- una PaO_2 compresa fra 7,3 kPa (55 mmHg) e 8,0 kPa (60 mmHg), o una SaO_2 dell'89%, se vi è evidenza di ipertensione polmonare, di edemi periferici che suggeriscano la presenza di scompenso cardiaco congestizio o di policitemia (valori di ematocrito > 55%) (**Evidenza D**).

Il principale obiettivo dell'ossigenoterapia è quello di aumentare il valore basale della PaO_2 almeno a 8,0 kPa (60 mmHg) al livello del mare ed a riposo e/o determinare una SaO_2 di almeno il 90%; tali valori preservano la funzionalità degli organi vitali garantendone un adeguato rilascio di ossigeno. La decisione di instaurare l'ossigenoterapia a lungo termine dovrebbe essere presa sulla base dei valori di PaO_2 stabili nel paziente sveglio. La prescrizione dovrebbe sempre comprendere la fonte di erogazione dell'ossigeno (gassoso o liquido), la modalità di erogazione, la durata dell'uso, il flusso di ossigeno a riposo, durante lo sforzo fisico e durante il sonno.

Ventilazione

A tutt'oggi non sono disponibili evidenze convincenti a conferma dell'utilizzo della ventilazione nel trattamento routinario della BPCO stabilizzata (Fig. 16).

Terapia farmacologica basata sulla gravità della malattia

La Figura 17 fornisce un riassunto dei broncodilatatori e degli altri trattamenti ad ogni Stadio della BPCO.

In pazienti con sintomi modesti o saltuari (*Stadio I - BPCO lieve*) è sufficiente una terapia al bisogno con farmaci a breve durata

d'azione per controllare i sintomi, in particolare dispnea o tosse. Se non sono disponibili broncodilatatori per via inalatoria, è opportuno considerare un trattamento con teofillina a lento rilascio.

In pazienti compresi fra lo *Stadio II - BPCO moderata* e lo *Stadio IV - BPCO molto grave*, i cui sintomi non sono controllati con broncodilatatori a breve durata d'azione somministrati al bisogno, è raccomanda-

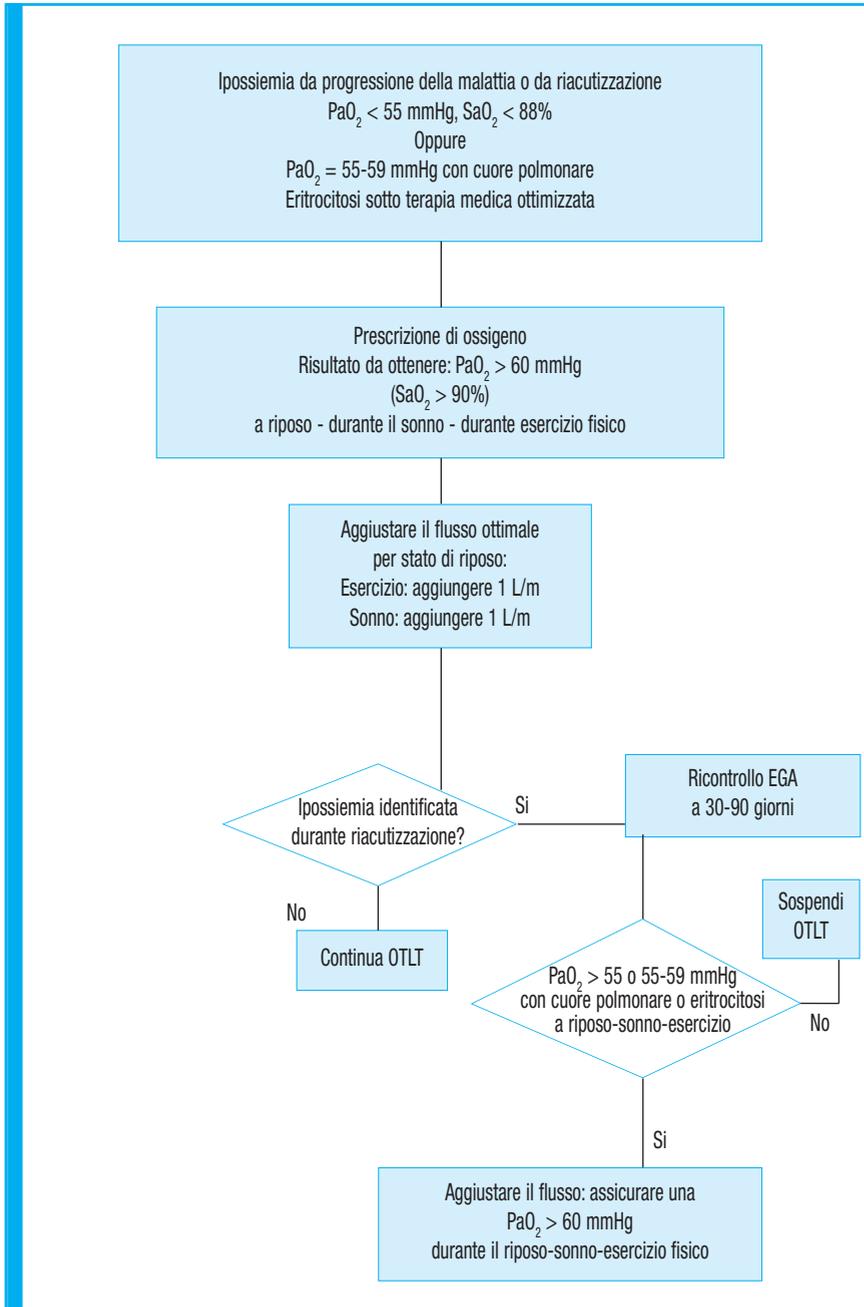


Figura 16

Flow-chart: indicazioni all'ossigenoterapia a lungo termine (ERS-ATS 2004).

EGA = Emogasanalisi arteriosa; OTLT = Ossigenoterapia a lungo termine.

Figura 17

Broncodilatatori e altri trattamenti per ogni stadio della BPCO.

Stadio I - Lieve	
<i>CARATTERISTICHE</i>	<i>TRATTAMENTO RACCOMANDATO</i>
VEMS/CVF \leq 70% VEMS \geq 80% con o senza sintomi cronici	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatatori a breve durata d'azione solo al bisogno
Stadio II - Moderata	
<i>CARATTERISTICHE</i>	<i>TRATTAMENTO RACCOMANDATO</i>
VEMS/CVF \leq 70% VEMS \geq 50% \leq 80% con o senza sintomi cronici	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno • Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione (A) • Riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni (B)
Stadio III - Grave	
<i>CARATTERISTICHE</i>	<i>TRATTAMENTO RACCOMANDATO</i>
VEMS/CVF \leq 70% VEMS \geq 30% \leq 50% con o senza sintomi cronici	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno • Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione (A) • Corticosteroidi inalatori in pazienti con ripetute riacutizzazioni (> 3 negli ultimi 3 anni) (A) • Riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni (B)
Stadio IV - Molto Grave	
<i>CARATTERISTICHE</i>	<i>TRATTAMENTO RACCOMANDATO</i>
VEMS/CVF \leq 70% VEMS \leq 30% o VEMS \leq 50% con insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco destro	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione (A) • Corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni (> 3 negli ultimi 3 anni) (A) • Riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni (B) • Trattamento complicanze • OLT (in presenza di insufficienza respiratoria) • Considerare NPPV (in grave ipercapnia) • Considerare un trattamento chirurgico

ta la somministrazione regolare di broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**). Non sono presenti sufficienti evidenze per preferire una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto alle altre. Per pazienti che continuano ad essere

sintomatici, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con teofillina a lento rilascio.

In pazienti compresi fra lo *Stadio II - BPCO moderata* e lo *Stadio IV - BPCO molto grave* che assumono regolarmente terapia con

broncodilatatori a breve o a lunga durata d'azione, il trattamento raccomandato può essere integrato dalla somministrazione di broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno.

In pazienti con un VEMS misurato dopo broncodilatazione < 50% del teorico (*Stadio III - BPCO grave e Stadio IV -BPCO molto grave*) ed una storia di ripetute riacutizzazioni (per esempio tre negli ultimi 3 anni), un trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria riduce la frequenza delle riacutizzazioni e migliora la qualità della vita. La sospensione del trattamento con steroidi può inoltre portare alla comparsa di riacutizzazioni.

In questi pazienti un trattamento regolare con steroidi inalatori dovrebbe essere aggiunto al trattamento regolare con broncodilatatori.

Il trattamento con corticosteroidi somministrati per via orale dovrebbe essere evitato.

Trattamenti chirurgici

Bullectomia

In pazienti adeguatamente selezionati, questa tecnica risulta efficace nel ridurre la dispnea e migliorare la funzionalità respiratoria (**Evidenza C**).

Chirurgia di riduzione del parenchima polmonare (LVRS)

Il razionale di questo intervento deriva dall'osservazione che la rimozione di aree polmonari funzionalmente inutili migliora la meccanica respiratoria attraverso una riduzione dei volumi toracici. Nonostante siano già disponibili dati incoraggianti (**Evidenza C**), la LVRS è considerata ancora una procedura chirurgica palliativa sperimentale. Sono in corso diversi grandi studi

per dimostrare l'efficacia ed i costi della LVRS a confronto con la terapia medica convenzionale. Si è osservato che i pazienti che presentano un VEMS < 20% del predetto, a cui si associa alla TC ad alta risoluzione un quadro di enfisema omogeneamente distribuito, o una diffusione del CO < 20% del predetto, presentano un elevato rischio di morte dopo LVRS ed è inoltre improbabile che, in caso di sopravvivenza, tali pazienti possano trarre beneficio da questo tipo di intervento chirurgico. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori risultati la LVRS non potrà essere utilizzata se non in casi selezionati e l'utilizzo della LVRS non potrà essere raccomandato su larga scala.

Trapianto polmonare

In pazienti adeguatamente selezionati con BPCO molto avanzata, il trapianto polmonare ha dimostrato di essere in grado di migliorare la qualità della vita e la funzionalità respiratoria (**Evidenza C**). I criteri per il trapianto polmonare comprendono la presenza di un grave deterioramento delle condizioni generali del paziente con una scarsa attesa di vita, un VEMS < 35% del predetto, una $\text{PaO}_2 < 7,3-8,0$ kPa (55-60 mm Hg), una $\text{PaCO}_2 > 6,7$ kPa (50 mm Hg) ed un'ipertensione polmonare secondaria.

La chirurgia nel paziente con BPCO

La BPCO aumenta il rischio post-operatorio di circa 2,7-4,7 con maggior frequenza negli interventi al torace ed addome. Il rischio è correlato con il fumo, l'età, l'obesità le condizioni generali e la gravità della BPCO. Prima di un intervento è necessario pertanto adottare tutti i provvedimenti utili a portare il paziente al miglior controllo possibile della BPCO.

4.3. Trattamento delle riacutizzazioni

Trattamento

Key-point

- Le riacutizzazioni che richiedono l'intervento del medico sono eventi clinici importanti nella BPCO.
- Le cause più comuni di riacutizzazione sono rappresentate dalle infezioni dell'albero tracheo-bronchiale e dall'inquinamento ambientale, ma la causa di circa un terzo delle riacutizzazioni severe rimane ad eziologia sconosciuta (**Evidenza B**).
- I broncodilatatori somministrati per via inalatoria (in particolare i β_2 -agonisti e/o gli anticolinergici), la teofillina ed i glucocorticoidi sistemici, preferibilmente quelli orali, costituiscono i farmaci di prima scelta per il trattamento delle riacutizzazioni della BPCO (**Evidenza A**).
- Le riacutizzazioni della BPCO con segni clinici di infezione bronchiale (aumento del volume e viraggio del colore dell'escreato e/o febbre) possono trarre beneficio da un trattamento antibiotico (**Evidenza B**).
- La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NIPPV) in corso di riacutizzazione, migliora i gas ematici ed il pH, riduce il tasso di mortalità ospedaliera e la necessità di ventilazione meccanica invasiva, di intubazione ed i tempi della degenza ospedaliera (**Evidenza A**).

La BPCO è spesso associata a riacutizzazione della sintomatologia. Il peso economico e sociale delle riacutizzazioni della BPCO è estremamente alto. Spesso è proprio in queste circostanze che il paziente si reca dal medico: si tratta di un momento importante, l'occasione spesso per effettuare proprio la prima diagnosi. Le cause più comuni di riacutizzazione sono rappresentate dalle infezioni dell'albero tracheo-bronchiale e dall'inquinamento ambientale, ma la causa di circa un terzo delle riacutizzazioni severe rimane ad eziologia sconosciuta. Il ruolo delle infezioni batteriche, in passato ritenute la

causa principale di riacutizzazione di BPCO, rimane controverso. Patologie che possono simulare una riacutizzazione comprendono la polmonite, lo scompenso cardiaco congestizio, il pneumotorace, i versamenti pleurici, l'embolia polmonare e le aritmie cardiache.

Definizione

Una riacutizzazione di BPCO è un evento importante nella storia naturale della malattia ed è caratterizzato dalla modifica, rispetto alla variabilità giornaliera, della dispnea, della tosse e/o della produzione di escreato, tale da richiedere una variazione del trattamento.

Diagnosi e valutazione di gravità della riacutizzazione

Segni e sintomi

Il peggioramento della dispnea rappresenta il principale sintomo di una riacutizzazione, spesso associata anche a respiro sibilante, senso di costrizione toracica, incremento della tosse e dell'escreato, e/o viraggio del colore e/o della viscosità dell'escreato e febbre. Le riacutizzazioni possono essere accompagnate anche da sintomi non specifici quali malessere, insonnia o sonnolenza, astenia, depressione e confusione mentale. Una ridotta tolleranza allo sforzo, febbre e/o nuove alterazioni radiologiche suggestive di patologia polmonare possono precedere la riacutizzazione. Un aumento del volume di escreato e la sua purulenza orientano verso un'eziologia batterica, così come una storia di espettorazione cronica.

L'anamnesi dovrebbe fornire informazioni relative alla durata del peggioramento sintomatologico ed all'eventuale insorgenza di nuovi sintomi, alla frequenza ed alla gravità degli attacchi di dispnea, alla tosse, al volume di escreato, al suo colore ed alla limitazione delle attività quotidiane. Dovreb-

be inoltre evidenziare l'insorgenza di pregresse riacutizzazioni e se queste hanno richiesto l'ospedalizzazione. Di notevole importanza anche la conoscenza delle terapie assunte dal paziente al momento della riacutizzazione.

BPCO riacutizzata: sintomi

- Aumento della dispnea.
- Aumento volume espettorato.
- Viraggio o aumento della purulenza dell'espettorato.
- Respiro sibilante.
- Eдеми arti inferiori.
- Sintomi da raffreddamento.
- Febbre e/o brividi.

Esami strumentali e diagnosi differenziale

Valutazione dei gas ematici arteriosi

In ambiente ospedaliero la valutazione dei gas ematici è di fondamentale importanza per determinare la gravità della riacutizzazione. La valutazione in aria ambiente della pressione parziale dell'ossigeno (PaO_2) < 8,0 kPa (60 mmHg), con o senza una PaCO_2 6,7 kPa (50 mmHg) e/o la saturazione arteriosa dell'ossigeno (SaO_2) < 90% valutabile anche con un semplice pulsossimetro, indicano un'insufficienza respiratoria. Inoltre, una PaO_2 < 6,7 kPa (50 mmHg), una pressione parziale dell'anidride carbonica (PaCO_2) > 9,3 kPa (70 mmHg) ed un pH < 7,30, sono espressione di una condizione in cui vi è pericolo di vita, che necessita di ricovero in terapia intensiva.

Esami radiologici

Le radiografie del torace (postero-anteriore + laterale) sono utili nell'identificare patologie respiratorie diverse, che possono simulare una riacutizzazione di BPCO.

Un ECG può essere utile per diagnosticare l'ipertrofia cardiaca destra, la presenza di aritmie o una cardiopatia ischemica.

Altri test di laboratorio

L'emocromo può evidenziare una policitemia (ematocrito > 55%) od un sanguinamento. La conta dei globuli bianchi non fornisce di solito informazioni significative. La presenza di un espettorato purulento in corso di riacutizzazione di BPCO rappresenta un'indicazione sufficiente ad iniziare una terapia antibiotica. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* rappresentano i patogeni più comuni nelle riacutizzazioni di BPCO. Se una riacutizzazione su base infettiva non risponde al trattamento antibiotico iniziale, dovrebbero essere eseguiti un esame colturale dell'espettorato ed un antibiogramma. Gli esami di laboratorio possono poi evidenziare se la causa della riacutizzazione è rappresentata da un'alterazione elettrolitica (iponatriemia, ipokaliemia, ecc.), da uno scompenso diabetico, o da una scarsa nutrizione (bassi valori proteici) o da un'alterazione dell'equilibrio acido-base.

Diagnosi differenziale

Può essere difficile la diagnosi differenziale fra l'embolia polmonare ed una riacutizzazione di BPCO, in particolare in caso di BPCO severa, poiché l'ipertrofia ventricolare destra e l'ingrandimento dell'arteria polmonare possono alterare sia i risultati dell'ECG che della radiografia del torace. La TC spirale, l'angiografia e il dosaggio del D-dimero, rappresentano gli strumenti più affidabili per la diagnosi di embolia polmonare; non sono invece di alcuna utilità le scintigrafie ventilatoria e perfusionale. Una bassa pressione arteriosa sistolica e l'impossibilità di incrementare la PaO_2 sopra gli 8,0 kPa (60 mm Hg), nonostante la somministrazione di ossigeno a flussi elevati, sono anch'essi elementi che suggeriscono la diagnosi di embolia polmonare. Se vi è la convinzione che sia presente

un'embolia polmonare è più urgente instaurare una terapia che sia diretta a questa patologia piuttosto che alla riacutizzazione di BPCO.

BPCO riacutizzata: diagnosi differenziale

- Embolia polmonare.
- Pneumotorace.
- Infarto miocardico.
- Scompenso ventricolare sinistro.
- Polmonite.
- Neoplasia bronchiale.

Valutazione di gravità

Per il MMG, la valutazione dello stato di gravità rappresenta molto spesso la premessa determinante in funzione della prima decisione importante da prendere al cospetto del paziente: gestione a domicilio o ricovero ospedaliero?

Numerosi elementi clinici devono essere presi in considerazione nella valutazione di un paziente con riacutizzazione di BPCO:

- la gravità della BPCO di base;
- l'eventuale presenza di comorbidità;
- la storia delle riacutizzazioni precedenti.

La valutazione della gravità delle riacutizzazioni si basa sull'anamnesi, sui sintomi, sull'esame obiettivo, sulla misura della funzionalità respiratoria, sull'emogasanalisi e sugli esami di laboratorio.

Per classificare ciascuna riacutizzazione in base alla sua rilevanza clinica ed al suo esito, si può adottare la seguente classificazione operativa di severità:

- *livello I*: riacutizzazione che può essere trattata a domicilio;
- *livello II*: riacutizzazione che richiede ospedalizzazione;
- *livello III*: riacutizzazione che porta all'insufficienza respiratoria.

La Tabella XIII mostra gli elementi della valutazione clinica e le procedure diagnostiche che generalmente sono di utilità nella valutazione del paziente con riacutizzazione di BPCO, in rapporto alla severità dell'episodio.

È evidente che i parametri di laboratorio non possono normalmente essere presi in considerazione dal MMG, che non ne dispone ed il cui comportamento si fonda esclusivamente dai dati clinico-anamnestici del paziente. Un aiuto importante potrebbe certamente derivare dalla disponibilità di un saturimetro; infatti la presenza di una desaturazione di $O_2 < 90\%$ potrebbe già di per sé costituire un'indicazione al ricovero del paziente.

Altro elemento importante nella decisione relativa al ricovero è la disponibilità di un adeguato supporto familiare e socio-assistenziale, adeguato alle esigenze del paziente.

Trattamento domiciliare e cenni di trattamento ospedaliero

Il trattamento farmacologico del paziente con riacutizzazione di BPCO si basa sugli stessi farmaci utilizzati nella gestione del paziente in fase stabile. Tuttavia, l'evidenza supporta l'utilizzo di glucocorticoidi per via sistemica (Fig. 18). Vi è un crescente interesse per la terapia domiciliare dei pazienti con BPCO, nonostante gli studi relativi all'economia del trattamento domiciliare abbiano fornito risultati contrastanti. Il principale motivo di discussione è quando trattare una riacutizzazione a casa o in ospedale (Tab. XIV).

Terapia broncodilatatrice

Il trattamento domiciliare delle riacutizzazioni di BPCO comporta un incremento delle dosi e/o della frequenza dei farmaci broncodilatatori che il paziente sta già assumendo (**Evidenza A**). Se non ancora utilizzato, è consigliata l'aggiunta di un

Storia clinica, reperti obiettivi e procedure diagnostiche.

Tabella XIII

	LIVELLO I	LIVELLO II	LIVELLO III
<i>Storia clinica</i>			
Comorbidità [#]	+	+++	+++
Riacutizzazioni frequenti	+	+++	+++
Severità della BPCO	lieve/moderato	moderato/grave	grave
<i>Reperti obiettivi</i>			
Emodinamici	Stabili	Stabili	Stabili/instabili
Utilizzo dei muscoli respiratori accessori, tachipnea	Non presente	++	+++
Sintomi persistenti dopo terapia iniziale	No	++	+++
<i>Procedure diagnostiche</i>			
Saturazione dell'ossigeno	Si	Si	Si
Emogasanalisi arteriosa	No	Si	Si
Radiografia toracica	No	Si	Si
Emocromo [*]	No	Si	Si
Concentrazione sierica dei farmaci ^{**}	Se applicabile	Se applicabile	Se applicabile
Colorazione Gram e coltura dell'espettorato	No [§]	Si	Si
Elettrocardiogramma	No	Si	Si

+ = Difficilmente presente; ++ = Verosimilmente presente; +++ = Molto probabilmente presente; # = Le comorbidità più frequentemente associate con cattiva prognosi delle riacutizzazioni sono insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, diabete mellito, insufficienza renale ed epatica; * = Gli esami del sangue includono conta cellulare, elettroliti, funzionalità renale ed epatica; ** = Concentrazioni sieriche dei farmaci, considerare se il paziente fa uso di teofillina, warfarin, carbamazepina, digossina; § = Considerare se il paziente ha fatto uso recente di antibiotici.

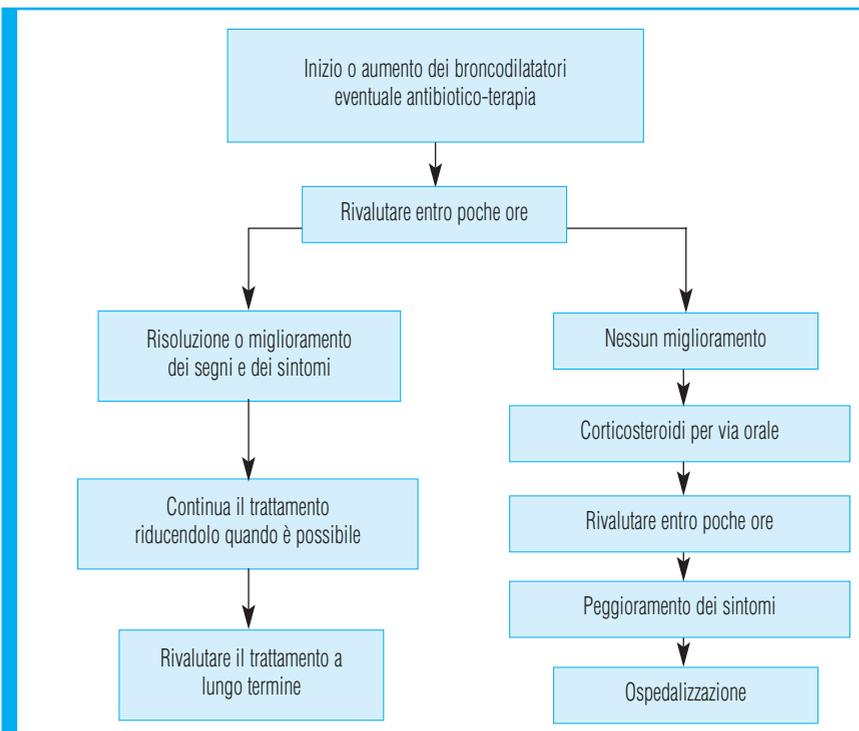


Figura 18

Algoritmo per il trattamento della riacutizzazione della BPCO a domicilio.

Tabella XIV

Indicazioni alla valutazione specialistica e/o al ricovero ospedaliero in corso di riacutizzazione di BPCO.

- Sintomi severi, quali il significativo peggioramento della gravità dei sintomi e l'improvvisa insorgenza di dispnea a riposo
- Storia di BPCO severa
- Insorgenza di nuovi segni fisici, quali la cianosi, gli edemi periferici
- Assenza di miglioramento con il trattamento medico iniziale
- Importanti patologie associate
- Aritmie cardiache di recente insorgenza
- Incertezza diagnostica
- Età avanzata
- Insufficiente supporto familiare

anticolinergico fino a quando non vi è miglioramento sintomatologico. Nelle forme più severe può essere somministrata una terapia per via inalatoria al bisogno, se disponibile un adeguato nebulizzatore. Tale terapia può essere somministrata per diversi giorni, nonostante non sia consigliata per lunghi periodi di tempo.

Glucocorticosteroidi

I glucocorticosteroidi sistemici sono efficaci nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. Essi contribuiscono a ridurre i giorni di degenza ospedaliera ed accelerano la ripresa della funzionalità respiratoria (**Evidenza A**). Dovrebbero pertanto essere impiegati in associazione alla terapia broncodilatatrice se il valore del VEMS basale è inferiore al 50% del predetto. Si consiglia la somministrazione di 40 mg/die di prednisolone per 10 giorni (**Evidenza D**). Uno studio di grandi dimensioni indica che la budesonide somministrata per via inalatoria può costituire un'alternativa ai corticosteroidi somministrati per via orale, nel

trattamento delle riacutizzazioni che non si associano ad acidosi.

Antibiotici

Gli antibiotici sono efficaci solo quando il paziente con dispnea ingravescente e tosse presenta un espettorato aumentato di volume e purulento (**Evidenza B**). La scelta degli antibiotici più appropriati è determinata dalle sensibilità locali a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

In Medicina Generale vi è la tendenza ad utilizzare la terapia antibiotica con una certa larghezza in presenza di riacutizzazione di BPCO. Pur ricordando che non tutte le riacutizzazioni sono di natura infettiva e che nell'ambito di queste ultime circa il 40% sono di natura virale, bisogna riconoscere che molto spesso è oggettivamente difficile, a domicilio del paziente, formulare una diagnosi corretta. Per questo i Medici di famiglia, soprattutto in presenza di pazienti fragili o complessi, tendono ad adottare un atteggiamento "prudente" di copertura antibiotica.

Trattamento della BPCO riacutizzata per livello di gravità (ERS-ATS).

Tabella XV

LIVELLO I: TRATTAMENTO DOMICILIARE

1. Educazione del paziente
 - Controllare la tecnica di inalazione
 - Considerare l'uso di spaziatori
2. Broncodilatatori
 - β 2-agonisti *short-acting*[#] e/o ipatroprio MDI con spaziatore o nebulizzatori al bisogno
 - Considerare l'aggiunta di broncodilatatori *long-acting* se il paziente non li sta usando
3. Corticosteroidi (la dose può variare)
 - Prednisone 30-40 mg per bocca per 5-7 giorni
 - Considerare l'uso di un corticosteroide inalatorio
4. Antibiotici
 - Può essere prescritto in presenza di alterazioni delle caratteristiche dell'espettorato*
 - La scelta dovrebbe essere guidata dagli spettri di resistenza locali
 - Amoxicillina/ampicillina[^], cefalosporine
 - Doxiciclina
 - Macrolidi[§]
 - Se il paziente non ha risposto ad una precedente antibiotico-terapia, considerare:
 - Amoxicillina/clavulanato
 - Fluorochinoloni respiratori^{**}

MDI = Inalatori a dose fissa; # = Salbutamolo, terbutalina; * = Purulenza e/o volume; ^ = A seconda delle prevalenze locali delle β -lattamasi batteriche; § = Azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina; ** = Gatifloxacina, levofloxacina e moxifloxacina.

LIVELLO II: TRATTAMENTO DEI PAZIENTI RICOVERATI

1. Broncodilatatori
 - β 2-agonisti *short-acting* (salbutamolo e/o ipatroprio) MDI con spaziatore o nebulizzatori al bisogno
2. Ossigeno (se la saturazione < 90%)
3. Corticosteroidi
 - Se il paziente tollera, prednisone 30-40 mg per bocca una volta al giorno per 5-7 giorni
 - Se il paziente non tollera la somministrazione orale, una dose equivalente e.v. fino a 14 giorni
 - Considerare l'uso di steroidi inalatori attraverso MDI o nebulizzatori
4. Antibiotici (basati sulle stime delle resistenze locali)
 - Possono essere iniziati nei pazienti che presentano un'alterazione delle caratteristiche dell'espettorazione (purulenza e/o volume)
 - La scelta dovrebbe essere basata sui dati delle resistenze locali
 - Amoxicillina/clavulanato
 - Fluorochinoloni respiratori (gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina)
 - Se si sospetta la presenza di *Pseudomonas* spp e/o *Enterobacteriaceae* spp, considerare una terapia di combinazione

MDI = Inalatori a dose fissa.

5

Follow-up dopo la dimissione ospedaliera

La Tabella XVI fornisce gli indici di valutazione del follow-up 4-6 settimane dopo la dimissione ospedaliera. Dopodiché il follow-up è uguale a quello eseguito in soggetti con BPCO stabilizzata e comprende quindi la sorveglianza relativa alla sospensione dell'abitudine tabagica, l'efficacia dei vari trattamenti farmacologici e le variazioni nei parametri spirometrici.

Se era comparsa ipossiemia durante la riacutizzazione, bisogna ripetere un'emogasanalisi alla dimissione e durante le visite di controllo. Se il paziente persiste ad essere ipossiémico è necessario intraprendere un'ossigenoterapia a lungo termine. La decisione di iniziare un'ossigenoterapia a lungo termine domiciliare, durante la fase di riacutizzazione, che si basi sulla gravità dell'ipossiemia acuta durante la riacutizzazione, è spesso fuorviante.

Prima della dimissione dovrebbe essere considerata l'opportunità di attuare un programma di prevenzione con particolare riferimento alla vaccinazione antinfluenzale, alle conoscenze relative alle attuali terapie, che comprendono le tecniche di inalazione, e a come riconoscere i sintomi di future riacutizzazioni. Dovrebbe essere considerata la terapia farmacologica in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni. Dovrebbero essere discussi i problemi sociali ed individuate le principali figure sanitarie se il paziente continua a presentare una persistente invalidità. Infine, prima della dimissione, specialmente per i pazienti complessi e con particolari necessità assistenziali, sarebbe opportuno stabilire un contatto tra Medici ospedalieri, Medici di famiglia e Personale assistenziale del territorio, per programmare gli interventi relativi ai diversi bisogni assistenziali del paziente.

Valutazione del follow up 4-6 settimane dopo la dimissione ospedaliera per una riacutizzazione di BPCO.

Tabella XVI

- Capacità di vivere in un ambiente consueto
- Misura del VEMS
- Rivalutazione delle corrette tecniche di inalazione
- Comprensione degli schemi di trattamento consigliati
- Necessità di un'ossigenoterapia a lungo termine e/o di nebulizzatori domiciliari (per pazienti con BPCO di grado severo)

6

Aspetti particolari

Fare riferimento ad uno specialista ha generalmente il presupposto di confermare la diagnosi, eseguire ulteriori esami, ottimizzare ed iniziare il trattamento, o escludere altre malattie. Questo è indicato nei pazienti con BPCO con:

- esordio della malattia < 40 anni;
- riacutizzazioni gravi frequenti (due o più per anno) nonostante un trattamento adeguato;
- decorso della malattia rapidamente progressivo (con declino del VEMS), dispnea progressiva, ridotta tolleranza allo sforzo, perdita di peso non intenzionale);
- BPCO severa (VEMS < 50% del predetto) nonostante un trattamento ottimale;
- ossigenoterapia necessaria (guardare "Gestione della BPCO stabile: ossigenoterapia a lungo termine", p. 40);
- comparsa di comorbidità (osteoporosi, insufficienza cardiaca, bronchiectasie, tumore del polmone);
- possibile indicazione alla chirurgia (guardare "Gestione della BPCO stabile: chirurgia nella e per la BPCO", p. 43).

Le comorbidità sono un problema frequente nella BPCO. Altre malattie, come le bronchiectasie, il tumore polmonare, l'insufficienza cardiaca, l'osteoporosi e la malnutrizione, sono frequenti nei pazienti con

BPCO. I sintomi di depressione sono anche frequenti, specialmente nei pazienti con malattia severa, che hanno un rischio maggiore di 2,5 volte.

Nei pazienti con BPCO grave si può osservare una diminuzione di peso corporeo ed una riduzione della massa magra, indipendentemente dal grado di limitazione del flusso aereo.

La perdita di peso e l'essere sottopeso è associato ad un aumentato rischio di mortalità.

La perdita di peso e soprattutto il deperimento muscolare contribuiscono significativamente alla morbilità e disabilità dei pazienti con BPCO.

Il depauperamento muscolare può essere presente anche in pazienti con peso stabile. La perdita di peso e la perdita di massa grassa è principalmente il risultato di un

bilancio negativo tra l'introduzione calorica e la spesa energetica, mentre il depauperamento muscolare è conseguenza di uno squilibrio tra sintesi e degradazione proteica.

Negli stadi avanzati della BPCO sia il bilancio proteico che quello energetico sono alterati. Tuttavia la terapia nutrizionale può essere efficace solo se combinata con l'esercizio fisico o altri stimoli anabolici. L'intervento nutrizionale per sé dovrebbe focalizzarsi sulla prevenzione ed il trattamento precoce della perdita di peso per conservare il bilancio energetico. Le integrazioni nutrizionali dovrebbero consistere inizialmente nell'adattamento delle abitu-

6.1. Indicazioni per un consulto specialistico**6.2. Trattamento delle comorbidità****6.3. Problemi nutrizionali**

Aspetti particolari

dini dietetiche del paziente e dovrebbero essere estese quindi alla somministrazione di supplementi nutrizionali altamente energetici in quantità ben divise durante il giorno per evitare la perdita di appetito e gli effetti avversi metabolici e ventilatori che possono risultare dall'apporto di un grande carico calorico. Supplementi liquidi ricchi di carboidrati sono più tollerati di un supplemento equicalorico ricco di grassi.

Aspetti psicologici

Il peso della malattia, specie nelle fasi avanzate, determina spesso limitazioni alla vita dei pazienti tali da indurre la comparsa di vere e proprie forme depressive. In que-

sti casi è utile effettuare il trattamento necessario con i farmaci appropriati e, se possibile, offrire anche una psicoterapia di supporto.

Viaggi aerei

Le cabine degli aerei hanno di solito una pressurizzazione diversa da quella del mare. I soggetti BPCO con malattia compensata a livello del mare possono, durante il volo, andare incontro ad ipossiemia. Questi soggetti dovrebbero essere istruiti a portare con il bagaglio a mano un inalatore di O₂, comunicando questa necessità alla compagnia al momento dell'acquisto del biglietto.

7

FAQ: domande frequenti sulla BPCO

Domanda: Cos'è la BPCO?

Risposta: La BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) è una malattia polmonare progressiva, non completamente reversibile. La BPCO ostruisce le vie aeree, rendendo difficoltosa la respirazione. Pazienti con BPCO, inclusi quelli con bronchite cronica ed enfisema, mostrano sintomi che vanno da tosse ed espettorato a mancanza di fiato durante sforzi anche modesti (anche camminare).

D.: Cosa causa la BPCO?

R.: Il fattore di rischio più importante nella BPCO è il fumo di sigaretta, ma anche quello di pipa, sigaro, e altri tipi di tabacco; anche il fumo passivo contribuisce a scatenare i sintomi respiratori della BPCO. Esistono altre cause documentate di BPCO quali polveri e agenti chimici (vapori, irritanti e fumi), e cause domestiche di inquinamento da combustibile (biomassa) utilizzato per cucinare e riscaldare in ambienti mal ventilati (l'OMS calcola che circa 400.000 persone muoiono di BPCO per l'esposizione ai fumi combustibili). Anche l'inquinamento atmosferico si aggiunge alla quantità di particelle inalate dai polmoni, ma il suo impatto sulle cause scatenanti la BPCO, non è ancora chiaro. Le infezioni respiratorie della prima infanzia vengono associate con la riduzione della funzionalità respiratoria e con l'aumento dei sintomi respiratori in età adulta.

D.: Tutti i fumatori svilupperanno BPCO?

R.: No. Svilupperanno la malattia da uno su tre a uno su cinque fumatori. I motivi che causano l'insorgenza della malattia non sono noti. È importante il numero di sigarette fumate e l'età d'inizio, specie nelle donne. Probabilmente giocano un ruolo anche fattori genetici.

D.: Come si diagnostica la BPCO?

R.: Ogni qualvolta ci si trova in presenza di un soggetto che è stato esposto a fattori di rischio e che presenta sintomi quali tosse, espettorato, mancanza di fiato durante lo sforzo fisico, si dovrebbe considerare una diagnosi di BPCO. La diagnosi dovrebbe comunque essere confermata da prove di funzionalità respiratoria che ne determinino la gravità e che permettano di seguire il decorso della malattia. La spirometria è il metodo migliore e viene eseguita presso cliniche specializzate; permette di misurare la capacità vitale forzata (FVC) e il volume espiratorio forzato nel primo secondo (VEMS). La gravità della BPCO (a rischio, lieve, moderata o grave), determinata in base all'anomalia della spirometria, alla gravità dei sintomi e alla presenza o meno di altre malattie polmonari, come asma e tubercolosi, è fondamentale nel programmare la terapia.

D.: Quante persone soffrono di BPCO?

R.: Secondo l'OMS, la BPCO è la 4^a causa mondiale di morte (dopo le malattie cardio-

vascolari, le infezioni respiratorie acute ed è al 4° posto con l'AIDS). Secondo una stima dell'OMS nel 2000 circa 2.74 milioni di persone sono morte di BPCO nel mondo.

D.: La BPCO colpisce sia uomini che donne?

R.: La BPCO colpisce sia uomini che donne. Nel 2000, negli Stati Uniti, il numero di donne morte per BPCO ha superato per la prima volta quello degli uomini, in relazione all'aumento del numero di donne fumatrici. In Cina, le malattie respiratorie croniche sono la 4ª causa di morte nelle vaste aree urbane e la principale causa nelle aree rurali. Si stima che oltre il 50% degli uomini cinesi fuma, mentre l'indice nelle donne rimane basso (circa 6%). In Cina l'incidenza della BPCO negli uomini e nelle donne è circa la stessa, e ciò sottolinea l'importanza di altri fattori di rischio oltre al fumo, come causa di BPCO nelle donne.

D.: Perché la BPCO è in aumento in così tanti Paesi?

R.: Uno studio mondiale datato 1990, fatto dalla Banca Mondiale/OMS, sull'impatto delle varie malattie, ha classificato la BPCO al 12° posto, ma si prevede che nel 2020 la malattia raggiungerà il 5° posto. Questo aumento progressivo sull'impatto globale della BPCO è il risultato dell'aumentato uso di tabacco in Paesi sviluppati ed in via di sviluppo.

D.: Perché la BPCO è sottodiagnosticata?

R.: Spesso i pazienti con sintomi di BPCO non consultano il medico e la diagnosi non viene fatta fino ad una progressione sostanziale della malattia. Uno studio americano datato 2000 ha calcolato che a circa 10 milioni di adulti è stata diagnosticata la BPCO dal medico curante e, in base a risultati spirometrici, 24 milioni di adulti soffrono di un danno polmonare compatibile con la BPCO. Anche uno studio epidemiologico giapponese ha mostrato dati simili. L'educazione dei pazienti e del personale sanita-

rio permette di riconoscere precocemente i sintomi della malattia e di intraprendere un trattamento nelle fasi iniziali della malattia.

D.: Come si differenzia la BPCO dall'asma?

R.: Sia la BPCO che l'asma sono ostruzioni croniche delle vie aeree, hanno sintomi comuni e spesso compaiono entrambi allo stesso paziente. Asma e BPCO comportano infiammazione delle vie aeree, ma le caratteristiche intrinseche di tale infiammazione sono molto diverse, e di conseguenza anche la risposta al trattamento. Mentre la limitazione alle vie aeree nell'asma è spesso completamente reversibile, sia spontaneamente o con trattamento, nella BPCO non è mai completamente reversibile e di norma, se continua l'esposizione ad agenti nocivi, è progressiva.

D.: L'asma porta alla BPCO? Esiste una relazione tra le due?

R.: Esiste certamente una sovrapposizione tra asma e BPCO; è provato che l'asma persistente può portare ad un'alterazione della struttura delle vie aeree e ad una parziale irreversibilità. Soggetti con asma esposti ad agenti nocivi, causa di BPCO, possono sviluppare una sovrapposizione di infiammazioni tipiche dell'asma e della BPCO.

D.: Come si cura la BPCO?

R.: Un programma di trattamento efficace include quattro componenti di cura: 1) accertamento e monitoraggio della malattia; 2) riduzione dei fattori di rischio; 3) trattare la BPCO in fase di stabilità tramite interventi farmacologici e non farmacologici; 4) trattare le esacerbazioni acute e cioè il peggioramento dei sintomi nel breve periodo che richiedono cure mediche domiciliari o ospedaliere. Al fine di ridurre il rischio di BPCO o rallentarne la progressione, il metodo più efficace, anche a livello economico, è sicuramente quello di smettere di fumare. Il trattamento della BPCO stabile comprende l'uso dei broncodilatatori per i sintomi della malattia

talvolta associati a steroidi inalatori e i vaccini influenzali uno o due volte l'anno. I trattamenti non farmacologici comprendono: programmi di riabilitazione respiratoria, ossigeno-terapia e, in situazioni limitate, intervento chirurgico. La BPCO è spesso associata a riacutizzazione dei sintomi che richiedono controllo medico domiciliare o ospedaliero.

D.: Cos'è una riacutizzazione?

R.: Si tratta di una condizione in cui i sintomi della BPCO peggiorano, compaiono nuovi sintomi, non vi è risposta alla terapia consueta. I pazienti in genere considerano questi episodi dovuti ad infezioni respiratorie ed in effetti a volte lo sono. Altre volte le cause sono l'inalazione di polveri o cambiamenti atmosferici.

**Bibliografia di
riferimento**

A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a U.S. Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 2000;283:3244-54.

Barnes PJ, Hansel TT. *Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease.* Lancet 2004;364:985-96.

Buffels J, Degryse J, Decramer M. *Office Spirometry Significantly Improves Early Detection of COPD in General Practice.* Chest Journal 2004;125:1394-9.

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;23:932-46.

Fabbri LM, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update.* Eur Respir J 2003;22:1-2.

Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. *Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program.* Chest 2000;117:1146-61.

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

Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, Codifava A, Corti F, Fossati R, et al. *L'intervento del Medico di Medicina Generale nel controllo del fu-*

mo: raccomandazioni per un approccio ottimale al paziente fumatore. Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio 2002;17:55-70.

Mahler A, Jones PW. *Key outcomes in COPD: exacerbations and dyspnea.* Eur Respir J Review 2002;12:7-8.

Nardini S, Bertoletti R, Carrozzì L, Sabato E. *Raccomandazioni per la attivazione e la gestione di un ambulatorio per il trattamento della dipendenza da fumo di tabacco in ambito pneumologico.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2000;15:201-31.

Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.

Pauwels RA, Rabe KF. *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).* Lancet 2004;364:613-20.

Rennard SI. *Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease.* Lancet 2004;364:791-802.

Wouters EF. *Management of severe COPD.* Lancet 2004;364:883-95.

US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. Respir Care 2000;45:1200-62.

Linkografia

Istituto Superiore Sanità: Osservatorio Fumo Alcohol Droga Ossfad. <http://www.iss.it/sitp/ofad/>

Rivista Società Italiana di Tabaccologia (SITAB). www.tabaccologia.org

European Respiratory Society (ERS). <http://www.ersnet.org/ers/>

Internazionale Linee Guida GOLD. www.goldcopd.org

Sito Italiano Linee Guida GOLD. www.goldcopd.it

U.S. Agency for Health Care Policy and Research and US Public Health Service (AHCPR) Treating Tobacco Use and Dependence. www.surgeongeneral.gov/tobacco/

Finito di stampare nel mese di Gennaio 2005
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinionline.it

