

Le riacutizzazioni di BPCO e strategie preventive

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione caratterizzata da ostruzione cronica delle vie aeree, costellata periodicamente da episodi di recrudescenza dei sintomi respiratori già presenti in fase di quiescenza clinica della malattia. L'aumento della dispnea, della tosse, con abbondante produzione di escreato che spesso vira verso la purulenza, sono i segni che definiscono "clanicamente un episodio acuto" che costringe il paziente a richiedere l'intervento medico e il curante a modificare e a rendere più aggressivo il trattamento. Questi episodi, paragonabili all'angina instabile, influenzano negativamente il decorso della BPCO perché accelerano il declino funzionale, foriero di ulteriori recidive facendo progredire la malattia verso l'insufficienza cardio-respiratoria¹. Se il paziente percepisce l'episodio come un evento che limita fortemente le sue normali attività, la realtà è diversa e documenta non solo un deterioramento della funzione respiratoria, un aumento della flogosi nelle vie aeree con conseguente distruzione del tessuto polmonare², ma anche un aumentato rischio di morbilità e di mortalità a breve e a lungo termine^{3,4}.

Il *Lung Health Study* valutando le conseguenze delle riacutizzazioni sul dato funzionale, per cinque anni in 6.000 pazienti

(fumatori, fumatori discontinui ed ex fumatori), ha confermato che una sola riacutizzazione è in grado di incrementare il declino del FEV1 di 7 ml/anno⁵.

Questi eventi acuti sono inoltre responsabili di una percentuale significativa di visite mediche, di accessi in Pronto Soccorso e in particolar modo di ospedalizzazioni¹, che si rendono necessarie per quei pazienti che presentano una funzionalità respiratoria più compromessa (FEV1 < 40%) e/o per il fallimento della terapia domiciliare, con importanti ripercussioni sulla spesa sanitaria⁶. In Italia il costo medio annuo è di € 2.100 a paziente, le visite specialistiche e generali variano da 3 a 5 all'anno, un terzo dei pazienti non trae beneficio in qualità della vita (QoL), mentre i ricoveri per riacutizzazioni di BPCO sono triplicati nel quinquennio 2000-2005 con una mortalità pari a 5.5/100.000 abitanti⁷.

Fattori che incrementano il rischio

La tosse e il catarro cronici⁸, la gravità della broncoostruzione (FEV1), la scarsa qualità di vita, la presenza di reflusso gastroesofageo, l'incremento dei leucociti sono stati identificati come potenziali fattori di rischio nello studio Eclipse⁹. Ulteriori fattori capaci di ridurre le difese immunitarie sono risultati la presenza di comorbilità¹⁰ e, in particolare, la colonizzazione batterica¹¹ favorita dal

ristagno delle secrezioni e dalla continua esposizione ad agenti nocivi (fumo di sigaretta, inquinanti ambientali o occupazionali, infezioni virali) che alterano le difese naturali del polmone. I batteri che colonizzano le vie aeree dei pazienti con BPCO non sono semplici commensali o innocenti spettatori ma producono, nel loro interno, forti quantità di sostanze flogogene¹², che *alimentano il sottostante processo infiammatorio*, responsabile di un ulteriore danno anatomico e funzionale nel distretto respiratorio e di una caduta "aggiuntiva" dei poteri difensivi locali, creando pertanto un circolo vizioso capace di autoalimentarsi (Fig. 1)¹³.

I batteri, pertanto, svolgono un ruolo importante sia come fattori stimolanti il decadimento funzionale in fase stabile della malattia, sia come agenti causali delle riacutizzazioni e, spesso come complicanza, di virusi respiratorie^{14,15}.

Gli altri agenti patogeni sono i virus che svolgono un ruolo importante sia nella insorgenza della BPCO sia come responsabili di riacutizzazioni.

Innanzitutto le infezioni virali da adenovirus contratte durante l'infanzia e in età giovanile possono rappresentare un reale fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO in età adulta¹⁶.

Gli adenovirus, infatti, hanno la prerogativa di persistere, per lunghi periodi, in forma latente nelle cellule delle vie aeree renden-

dole più vulnerabili ai batteri e alle *noxae* esterne.

In secondo luogo, più di un terzo degli episodi acuti è da riferire a un'infezione virale¹⁷. Infine, le lesioni anatomofunzionali e il peggioramento dell'infiammazione bronchiale provocati da questi microrganismi faciliterebbero la proliferazione batterica culminante poi nella riacutizzazione¹⁷.

L'infezione virale, infatti, è responsabile di una riduzione transitoria delle difese dovuta all'effetto citopatico sulle cellule ciliate, indotto sull'epitelio bronchiale e sulle cellule immunocompetenti, che favorisce una maggiore adesività batterica alla mucosa respiratoria¹⁷.

Tra i batteri, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, definiti "trio infernale", sono i patogeni di più frequente riscontro sia durante la fase stabile della malattia sia in corso di riacutizzazione.

L'*H. influenzae* resta, comunque, l'agente infettivo maggiormente isolato dalle vie aeree, con la peculiarità di riuscire non solo ad aderire alla mucosa bronchiale ma di penetrare all'interno delle sue cellule (internalizzazione) per proteggersi dall'azione degli antibiotici e dall'attività battericida anticorpo mediata, trasformandosi in un "reservoir di infezione" in grado di incrementare una risposta infiammatoria che perpetua il circolo vizioso (Fig. 1)¹⁸⁻²⁰.

Le indagini condotte in fibroscopia con catetere protetto²¹⁻²² hanno documentato che durante un episodio acuto il numero di colonie batteriche risulta più elevato e di conseguenza maggiore il rilascio di citochine infiammatorie (IL₆, IL₈, TNF_α, LTB₄, proteina C reattiva) rilevabili nell'escreato e nel plasma²³⁻²⁴ associate a incremento nelle vie aeree e nel sangue periferico di neutrofili²⁵ e di eosinofili²⁶, che contribuiscono al declino del FEV₁, diretto responsabile di ulteriori recidive.

La grave ostruzione (FEV₁ < 40%), le comorbidità (cardiopatie di varia natura, diabete), l'impiego protratto di antibiotici a largo spettro o di steroidi orali, i frequenti accessi, per varie cause, in ospedale o abitudini voluttuarie (alcool, fumo) possono essere predittivi di altre specie batte-

FIGURA 1.

Il circolo vizioso dell'infezione (da Sethi, 2005, mod.²⁷).



riche infettanti quali enterobatteri Gram negativi (*Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*) o *Pseudomonas*²⁸⁻²⁹.

L'escreato purulento³⁰⁻³¹ diventa, invece, un importante indicatore di riacutizzazione "batterica".

La resistenza batterica

Molte specie batteriche da diversi anni sono diventate resistenti a molti antibiotici: tale fenomeno, che ha assunto ormai dimensioni preoccupanti nel mondo, sarebbe da imputare allo sproposito, immotivato e talora non appropriato impiego degli antimicrobici.

Questa pressione selettiva sui batteri associata alla mancata introduzione in commercio di nuovi preparati e sovente alla scarsa aderenza al trattamento antibiotico, spesso sospeso in anticipo rispetto alla prescrizione, ha modificato nei patogeni la sensibilità agli antimicrobici.

Queste mutazioni batteriche che Darwin definiva "selezione naturale" sono divenute causa di fallimenti terapeutici nel terzo millennio e causa di morbilità e mortalità.

I batteri si difendono e sono varie le modalità con cui essi possono affilare le loro armi ...

Oltre a una resistenza *trasferibile* che si attua mediante il passaggio di frammenti di DNA (plasmidi) da una cellula batterica all'altra, esiste una resistenza "*acquisita*" e una resistenza definita "*fenotipica*", il biofilm.

La resistenza "acquisita" insorge con diversi meccanismi:

1. i patogeni possono *modificare il bersaglio* su cui agiscono gli antimicrobici: per i β-lattamici il bersaglio sono le PBPs (*Penicillin Binding Proteins*), enzimi deputati alla sintesi della parete e alla morfologia batterica. *S. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* attuano tale tipo di resistenza. Per i macrolidi il bersaglio è la subunità 50S ribosomiale di cui necessitano per attuare la sintesi proteica. *S. pneumoniae* diventa resistente modificando questo sito di attacco. Molti batteri alterano, invece, l'enzima *DNA girasi*, il bersaglio dei fluorochinoloni per impedire la loro replicazione;
2. altro tipo di resistenza è la *produzione di β-lattamasi*, enzimi inattivanti i beta-lattamici, messa in atto da *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e dagli enterobatteri Gram negativi, o di *carbapenemasi*, che inattivano i carbapenemici, attuata in particolare da *Klebsiella pneumoniae*. Inoltre, molte *Enterobacteriaceae* e diverse specie di *Pseudomonas* chiudono i pori della loro membrana esterna impedendo il passaggio di molecole antimicrobiche. Se l'*internalizzazione* aveva rappresentato per i batteri un ulteriore potenziale rimedio per sfuggire alla pressione degli antibiotici, prima dell'immissione nella farmacia di macrolidi e fluorochinoloni, con il *biofilm*, definito *la resistenza del terzo millennio*, forse hanno raggiunto il loro obiettivo. Il *biofilm* è un ulteriore mezzo di difesa messo in atto, ormai, da molti

patogeni implicati sia in patologia respiratoria sia in altre infezioni (rinosinusiti, prostatiti, uretriti, cistiti, ecc.). Questi microrganismi, dopo essersi ancorati alla superficie di diverse mucose oppure su materiali inerti (protesi, valvole cardiache, ecc.), iniziano una lenta fase moltiplicativa originando microcolonie che cominciano a secernere una matrice *mucopolisaccaridica (slime)* che impedisce la penetrazione di antibiotici e li protegge dalle difese immunitarie dell'ospite³²⁻³⁵. All'interno di questa matrice sono scavati minuscoli canali d'acqua che si anastomizzano fra loro, formando una sorta di sistema circolatorio. I germi che vivono all'interno di questo microcosmo biologico, riescono a comunicare fra loro inviandosi molecole-messaggio (*Quorum sensing*) necessarie alla produzione del biofilm, regolata geneticamente, ma anche per liberare all'esterno ceppi particolarmente virulenti destinati a colonizzare altre sedi complicando e cronicizzando l'infezione. Il CDC di Atlanta (*Centers for Disease Control and Prevention*) stima che la formazione dei biofilm batterici sia implicata almeno nel 65-80% di tutte le infezioni.

Per fronteggiare tale fenomeno occorre, pertanto ottimizzare l'impiego di antibiotici "già esistenti"; questo rappresenta il più efficace approccio per ridurre la diffusione di batteri resistenti preservando l'efficacia degli antimicrobici.

La prescrizione di un antibiotico non deve essere un atto routinario, automatizzato ... la scelta deve essere fatta conoscendo e valutando tutte le caratteristiche, efficacia, dosaggio, potenzialità e il giusto intervallo fra le dosi perché il successo terapeutico dipende dalla sua capacità di raggiungere, nella sede di infezione, una concentrazione efficace a produrre un effetto battericida.

Un antibiotico "ottimale" dovrebbe possedere una rapida azione battericida, un ampio spettro di attività, eccellente profilo farmacocinetica/farmacodinamica, buona tollerabilità, possibilmente somministrato in dose singola, consentire una breve durata di trattamento e una ridotta capacità a indurre resistenze.

Trattamento

Uno dei principali compiti che il trattamento deve assolvere è ridurre numero e gravità delle riacutizzazioni che i pazienti BPCO subiscono annualmente³⁶.

Gli obiettivi terapeutici sono: *alleviare* i sintomi, in particolare la dispnea con l'impiego di broncodilatatori *short acting* di classi diverse (β -adrenergici e anticolinergici) per nebulizzazione³⁷; *ridurre la flogosi* mediante corticosteroidi orali che, oltre ad agire sull'edema e l'ipersecrezione, incrementano sia la SLPI (*Secretory Leucoproteinase Inhibitor*) ad attività antivirale e antibatterica, sia il FEV1³⁸⁻³⁹.

La presenza di *espettorato purulento* *invece giustifica l'impiego dell'antibiotico*⁴⁰. In questo caso è fondamentale l'eradicazione batterica per evitare l'insorgenza di ceppi resistenti e un nuovo episodio dopo un breve periodo. Infatti, più si riduce il carico batterico nelle vie bronchiali, più lungo sarà il tempo necessario ai patogeni per moltiplicarsi e indurre una nuova riacutizzazione⁴¹.

Il trattamento antibiotico deve essere *precoce e appropriato*⁴² onde evitare *rischi certi* (nuova visita, uso di un antimicrobico alternativo, nuove indagini, ospedalizzazione, incremento costi) o *potenziali* (sviluppo di resistenza e fallimento con una molecola prima efficace).

Il ricorso all'antibiotico è giustificato in presenza dei 3 Criteri di Anthonisen (Fig. 2) e da pazienti con esacerbazioni gravi che richiedano ventilazione meccanica invasiva o non invasiva; la scelta dell'antibiotico deve essere in accordo a quanto previsto dalle linee guida stilate dall'ERS (*European Respiratory Society*) e dall'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*)⁴⁴ tenendo in considerazione i livelli di resistenza " clinicamente rilevabili".

Prevenzione

Qualsiasi intervento in grado di rallentare il calo funzionale respiratorio può prolungare la sopravvivenza del paziente con BPCO.

*La cessazione dell'abitudine tabagica*⁴⁵, *l'impiego appropriato di broncodilatatori long acting di classi diverse*⁴⁶⁻⁴⁷ *associati o meno a corticosteroidi inalatori*⁴⁸⁻⁴⁹, *sono alcune delle strategie da attuare per evitare le riacutizzazioni della BPCO.*

La vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica⁵⁰⁻⁵¹, i programmi di riabilitazione respiratoria⁵², la profilassi con antibiotici a dosaggi ottimali⁵³ sono ulteriori presidi validi a prevenire gli episodi acuti.

Un elemento chiave nel controllo della BPCO e nella prevenzione delle esacerbazioni infettive è rappresentato dall'OM-85, un immunostimolante ottenuto per lisi chimica di microrganismi Gram+ e Gram- spesso presenti nelle infezioni respiratorie. In parti-

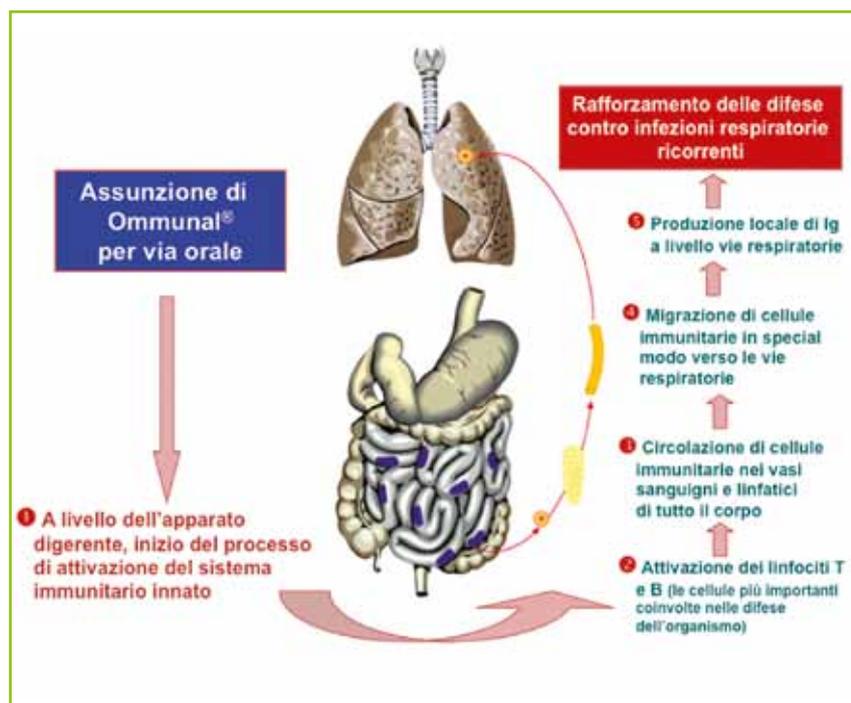
FIGURA 2.

Criteri di Anthonisen (da Anthonisen et al., 1987, mod. 43; Woodhead et al., 2011, mod. 44).



FIGURA 3.

I cinque stadi dell'OM-85 (da De Benedetto e Sevieri, 2013, mod. 54).



colare, OM-85 è costituito da *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *S. pneumonia*, *S. pyogenes*, *S. viridans* e *S. aureus* 54. L'estratto liofilizzato viene somministrato oralmente e contiene proteine, peptidi, tracce di acidi grassi, acidi lipoteici e lipopolisaccaridi detossifica-

ti. La formulazione di OM-85 contiene 7 mg dell'estratto batterico, mentre quella pediatrica ne contiene 3,5 mg. I passaggi di OM-85 nel tratto gastrointestinale e i suoi effetti sul sistema immunitario sono schematizzati nella Figura 3 54. Gli effetti protettivi di OM-85 sono essen-

zialmente dovuti al suo ruolo modulatorio sia nelle risposte umorali sia in quelle cellulari. In particolare, dati recenti suggeriscono che gli effetti immunoprotettivi di OM-85 sono mediati dalla stimolazione della reazione cellulare Th1 55 e dall'induzione della sintesi di immunoglobuline (Ig), essenzialmente IgA, da parte delle cellule B.

In contemporanea all'induzione della risposta cellulare, OM-85 aumenta anche la risposta immunitaria innata nei polmoni, stimolando l'attività dei fagociti e quindi aumentando la distruzione dei patogeni invasivi 56.

Sono stati suggeriti vari meccanismi mediante i quali OM-85 può stimolare cellule fagocitiche. Mauel et al. hanno dimostrato che immunomodulatori batterici incrementano la produzione di superossido e nitrito dei macrofagi alveolari incrementando così le attività microbicide e citolitiche 57. Inoltre, dati sperimentali hanno dimostrato che OM-85 incrementa l'espressione delle molecole di adesione 58 e che l'attivazione dei fagociti è innescata da una via CD-14 indipendente. I principali meccanismi di azione di OM-85 sono illustrati in Figura 4.

I componenti immunostimolanti di OM-85 – porina, mureina e la porzione N-terminale di lipoproteina 59 – probabilmente attivano i sistemi immunitari innati mediante interazione con i recettori *toll-like* (TLR) e con un meccanismo dipendente dalla proteina di adattamento al segnale MyD88 55 60 61.

L'attività preventiva svolta da OM-85 nel ridurre gli episodi di esacerbazioni in pazienti anziani con bronchite cronica e BPCO è stata confermata da Collet et al. in uno studio spontaneo in doppio cieco, randomizzato, controllato vs. placebo, condotto in 381 pazienti di età compresa tra 58 e 75 anni 62.

I pazienti, ex fumatori (più di un pacchetto al giorno per 20 anni), presentavano un volume espiratorio forzato in un secondo tra il 20 e il 70%, con un miglioramento dopo test con salbutamolo inferiore al 15%. Il trattamento prevedeva l'assunzione a stomaco vuoto di una capsula al giorno per 30 giorni consecutivi, seguita da una capsula al giorno per 10 giorni consecutivi nei successivi 3 mesi (Fig. 5).

Anche se nei due gruppi di trattamento non è stata evidenziata alcuna differenza tra il

FIGURA 4.

Effetti sul sistema immune (da De Benedetto e Sevieri, 2013, mod. 54).

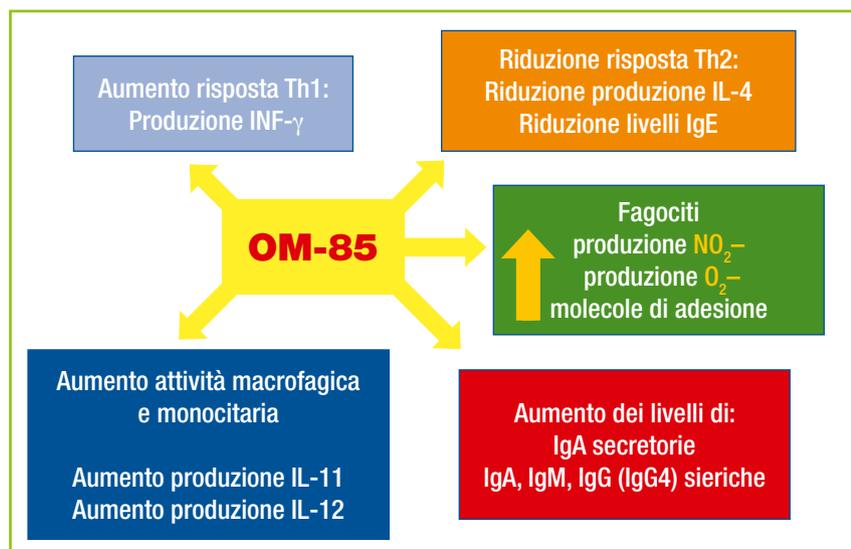
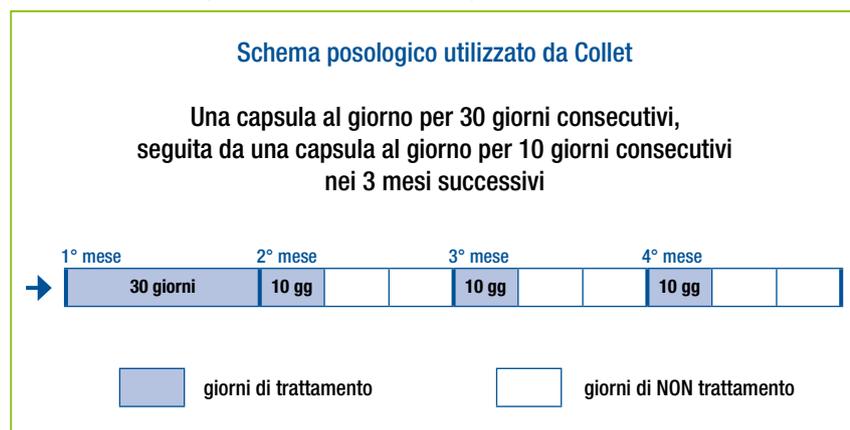


FIGURA 5.

Schema trattamento (da Collet et al., 1997, mod. ⁶²).



numero degli episodi di riacutizzazione registrati, è stato però possibile evidenziare una differenza tra alcuni parametri che in una valutazione globale possono essere considerati come minor gravità degli episodi di riacutizzazione (Tab. I) ⁶².

I risultati di questo studio suggeriscono che il trattamento di questo tipo di paziente, con un prodotto dotato di efficacia immunomodulante come OM-85, può avere un effetto favorevole sulla progressione della malattia, riducendo la probabilità di eventi respiratori gravi da richiedere l'ospedalizzazione.

Inoltre, sempre nel gruppo trattato con OM-85 sono state evidenziate anche le favorevoli implicazioni economiche in termini di riduzione dei costi diretti, correlati a visite mediche, prescrizioni di antibiotici, indagini diagnostiche, degenze ospedaliere, e di costi indiretti, rappresentati da un minore numero di ore destinate all'assistenza e da minore perdita di giornate lavorative anche da parte dei familiari ⁶³.

L'efficacia immunostimolante è stata con-

fermata da Solér et al. ⁶⁴ su un gruppo di 273 pazienti (età media 58 anni) con diagnosi di BPCO di grado lieve o da bronchite cronica, in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo. Utilizzando lo stesso schema terapeutico scelto da Collet (Fig. 5), gli Autori hanno riscontrato una probabilità significativamente elevata di non incorrere in episodi di riacutizzazione ($p = 0,014$) nel gruppo di pazienti trattati con OM-85. Inoltre, l'effetto del trattamento era più significativo tra i pazienti colpiti da due o più episodi di esacerbazione acuta, dal momento dell'inclusione nello studio, o fra i fumatori ($p = 0,001$).

Dati riguardanti la situazione in Oriente sono stati forniti da uno studio randomizzato, controllato vs. placebo, su 384 pazienti affetti da bronchite cronica ed esacerbazioni acute di BPCO ⁶⁵. Al termine dello studio la frequenza di episodi di esacerbazioni nel gruppo trattato con il farmaco era significativamente diminuita rispetto al gruppo trattato con placebo, (23 vs. 33%, $p < 0,05$).

Inoltre, i risultati hanno anche dimostrato che, tra i pazienti con esacerbazioni, quelli con esacerbazioni ricorrenti erano minori nel gruppo trattato con OM-85 rispetto al gruppo di controllo (38,7 vs. 73,1, $p < 0,01$) e che la percentuale di antibiotici somministrati era minore nel gruppo attivo rispetto a quello trattato con placebo (37,8 vs. 63%, $p < 0,05$) ⁶⁵.

Gli effetti di OM-85 sono stati sperimentati anche su una popolazione di pazienti HIV positivi. Questi pazienti hanno elevata prevalenza di BPCO e sono ad alto rischio di sviluppare ITR stagionali ⁶⁶.

Lo studio ha coinvolto 130 pazienti, trattati con OM-85 10 giorni al mese per tre mesi, ogni anno per quattro anni, in considerazione dell'alta compliance dimostrata dai pazienti. Il confronto degli eventi infettivi registrati nel gruppo, nel periodo precedente il trattamento e in quello successivo, ha mostrato una riduzione del numero delle infezioni delle vie respiratorie nel gruppo di pazienti con BPCO (da 92 a 13 in un biennio), della sinusite ricorrente (da 47 a 11) e in misura minore quelli di otite acuta ricorrente (da 15 a 4). Inoltre al termine del periodo di studio è stata registrata un diminuzione dei cicli di terapia antibiotica somministrata ai pazienti da 259 a 54. Nonostante si tratti di uno studio osservazionale e soffra per questo delle caratteristiche limitazioni, quali mancanza di un trattamento di controllo e di randomizzazione, mancanza di una valutazione dell'effetto della terapia di base dei pazienti, mancanza di una valutazione della variabilità stagionale durante il corso degli anni, le caratteristiche osservate si sono mantenute costanti nel corso degli anni di trattamento, quindi si può affermare che il OM-85 riduce la frequenza degli eventi respiratori che richiedono il trattamento antibiotico in tutti i gruppi trattati, in particolare nei fumatori ad alto rischio e nei pazienti affetti da BPCO ^{54 67}.

Infine, oltre alle linee guida GOLD 2011, che hanno definito l'uso di agenti immunostimolanti una scelta utile nel trattamento del paziente broncopneumopatico cronico, dal 2012 l'utilizzo degli immunostimolanti, e in particolare di OM-85, è stato inserito nelle linee guida dell'ERS/EAAC (*European Respiratory Society/European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) e viene

TABELLA I.

Confronto tra i pazienti trattati con OM-85 e placebo. Parametri scelti per indicare la gravità degli episodi (da Collet et al., 1997, mod. ⁶²).

	Trattati con OM-85	Trattati con placebo	p
Rischio di ospedalizzazione per problemi respiratori	16,2%	23,2%	$p = 0,089$
Giorni di ospedalizzazione	1,5	3,4	$p = 0,037$
Dispnea dopo riesacerbazione	Migliorata	Peggiorata	$p = 0,028$

considerato trattamento aggiuntivo alla terapia della rinosinusite cronica senza polipi^{37,68}.

Bibliografia

- 1 Donaldson GC, Wedzicha JA. *COPD exacerbations. 1: Epidemiology*. Thorax 2006;61:164-8.
- 2 Wedzicha JA, Seemungal TA. *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. Lancet 2007;370:786-96.
- 3 Kim S, Clark S, Camargo CA Jr. *Mortality after an emergency department visit for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. COPD 2006;3:75-81.
- 4 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2005;60:925-31.
- 5 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. *Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:358-64.
- 6 O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. *Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital*. Int J Clin Pract 2007;61:1112-20.
- 7 Istituto Nazionale di Statistica. *Condizioni di salute e ricorso ai servizi Sanitari*. Periodo di riferimento 2005. Pubblicato giovedì 31 gennaio 2008. <http://www.istat.it/it/archivio/10836>.
- 8 Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. *Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects*. Chest 2009;135:975-82.
- 9 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
- 10 Agustí A. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should)*. Proc Am Thorac Soc 2007;4:522-5.
- 11 Rosell A, Monsó E, Soler N, et al. *Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med 2005;165:891-7.
- 12 Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. *Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis*. Am J Med 2000;109:288-95.
- 13 Cole P, Wilson R. *Host-microbial interrelationship in respiratory infection*. Chest 1989;95:217S-21.
- 14 Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. *New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2002;347:465-71.
- 15 Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. *Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations*. Thorax 2002;57:759-64.
- 16 Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, et al. *Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction*. Am Rev Respir Dis 1992;146:177-84.
- 17 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. *Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1618-23.
- 18 Moller LV, Timens W, van der Bij W, et al. *Haemophilus influenzae in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:950-6.
- 19 Van Schilfgaarde M, Eijk P, Regelink A, et al. *Haemophilus influenzae localized in epithelial cell layers is shielded from antibiotics and antibody-mediated bactericidal activity*. Microb Pathog 1999;26:249-62.
- 20 Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. *Nontypeable Haemophilus influenzae in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2114-9.
- 21 Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1316-20.
- 22 Soler N, Torres A, Ewig S, et al. *Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1498-505.
- 23 Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, et al. *Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:71-8.
- 24 Valipour A, Schreder M, Wolzt M, et al. *Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Sci (Lond) 2008;115:225-32.
- 25 Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1114-21.
- 26 Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2000;343:269-80.
- 27 Sethi S. *Pathogenesis and treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:192-203.
- 28 Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. *Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000;118:1557-65.
- 29 Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD*. Chest 1999;116: 40-6.
- 30 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. Chest 2000;117:1638-45.
- 31 Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. *Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis*. Eur Respir J 2001;17:1112-9.
- 32 Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. *The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm*. Science 1998;280:295-8.
- 33 Lewis K. *Riddle of biofilm resistance*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:999-1007.
- 34 Stewart PS. *New ways to stop biofilm infections*. Lancet 2003;361:97.
- 35 Kobayashi H. *Airway biofilm disease*. Int J Antimicrob Agents 2001;17:351-6.
- 36 Benfield T, Lange P, Vestbo J. *COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease*. Chest 2008;134:46-53.
- 37 *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011*.
- 38 Quon BS, Gan WQ, Sin DD. *Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis*. Chest 2008;133:756-66.
- 39 Davies L, Angus RM, Calverley PM. *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial*. Lancet 1999;354:456-60.
- 40 Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review*. Respir Res 2007;8:30.
- 41 Chodosh S. *Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2005;127:2231-6.

- ⁴² Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, et al. *Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* JAMA 2010;303:2035-42.
- ⁴³ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Intern Med 1987;106:196-204.
- ⁴⁴ Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.* Clin Microbiol Infect 2011;17(Suppl 6):E1-59.
- ⁴⁵ Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. *The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial.* Ann Intern Med 2005;142:233-9.
- ⁴⁶ Casaburi R, Conoscenti CS. *Lung function improvements with once-daily tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Med 2004;117(Suppl 12A):33S-40.
- ⁴⁷ Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.* Ann Intern Med 2007;146:545-55.
- ⁴⁸ Celli B, Calverley PMA, Anderson JA et al.; The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study. *Salmeterol/fluticasone propionate (SFC) improves health status, reduces exacerbations and improves lung function over three years.* Abstract presented at European Respiratory Society Meeting Munich Sep 2-6th 2006.
- ⁴⁹ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med. 2007;356:775-89.
- ⁵⁰ Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD002733.
- ⁵¹ Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. *Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD.* Thorax 2006;61:189-95.
- ⁵² Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. *Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD.* Thorax 2010;65:423-8.
- ⁵³ Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al; PULSE Study group. *Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.* Respir Res 2010;11:10.
- ⁵⁴ De Benedetto F, Sevieri G. *Prevention of respiratory tract infections with bacterially safe OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art.* Multidiscip Respir Med 2013;8:33.
- ⁵⁵ Huber M, Mossmann M, Bessler WG. *Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV.* Eur J Med Res 2005;10:209-17.
- ⁵⁶ Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. *Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases.* Pneumonol Alergol Pol 2008;76:353-9.
- ⁵⁷ Muel J, Van Pham T, Kreis B, et al. *Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages.* Int J Immunopharmacol 1989;11:637-45.
- ⁵⁸ Duchow J, Marchant A, Delville JP, et al. *Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells.* Int J Immunopharmacol 1992;14:761-6.
- ⁵⁹ Bessler WG, Heinevetter L, Wiesmüller KH, et al. *Bacterial cell wall components as immunomodulators-I. Lipopeptides as adjuvants for parenteral and oral immunization.* Int J Immunopharmacol 1997;19:547-50.
- ⁶⁰ Alyanakian MA, Grella F, Aumeunier A, et al. *Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes.* Diabetes 2006;55:179-85.
- ⁶¹ Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, et al. *The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways.* Mucosal Immunol 2011;4:53-65.
- ⁶² Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al *Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant.* Am J Respir Crit Care Med 1997;1719-24.
- ⁶³ Collet JP, Ducruet T, Haider S, et al. *Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with COPD.* Can Respir J 2001;8:27-33.
- ⁶⁴ Solèr M, Mütterlein R, Cozma G; Swiss-German OM-85 Study Group. *Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease.* Respiration 2007;74:26-32.
- ⁶⁵ Tang H, Fang Z, Xiu Q, on Behalf of the Broncho-Vaxom Study Group (Shanghai, China). *Efficacy and safety of bacterial lysate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation. Biomarkers and exacerbations of asthma and COPD.* ERS Annual Congress, Amsterdam 2011 (abstract no. 3358).
- ⁶⁶ Crothers K. *Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection.* Clin Chest Med 2007;28:575-87.
- ⁶⁷ Capetti A, Cossu MV, Carezzi L, et al. *Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients.* Hum Vaccin Immunother 2013;9 [Epub ahead of print].
- ⁶⁸ Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. ERS/EAAACI guidelines for acute and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps based on systematic review.* Rhinology 2012;50:1-298.