

Gestione integrata del paziente con BPCO in medicina generale

Integrated management of COPD patients in general practice

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become one of the most common diseases worldwide and a major global healthcare problem. Strong epidemiological evidence suggests that clinically relevant COPD now affects 4-6% of adults in Europe. Unfortunately, none of the existing treatments for COPD has been seen to slow down disease progression significantly. Early identification of subjects at risk and optimal management of affected patients are the only strategy to reduce the economic and social burden of the disease in the next few years. The role of the family physician is crucial both in the screening and optimal treatment of COPD patients.

Pozzi E, Caimi V. *Integrated management of COPD patients in general practice. Trends Med 2010; 10(2):87-106.*

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Ernesto Pozzi¹, Vittorio Caimi²

¹Professore ordinario di malattie dell'apparato respiratorio, Direttore della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Pavia

²Medico di medicina generale, Professore a contratto per l'Insegnamento di Medicina di Famiglia presso l'Università degli Studi Milano-Bicocca

Key words:

**chronic bronchitis
oxidative stress
respiratory
inflammation***

✉ Ernesto Pozzi

Dipartimento Scienze Ematologiche, Pneumologiche, Cardiovascolari mediche e chirurgiche
Sezione di Pneumologia
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo
Università degli Studi di Pavia
Via Taramelli, 5
27100 Pavia

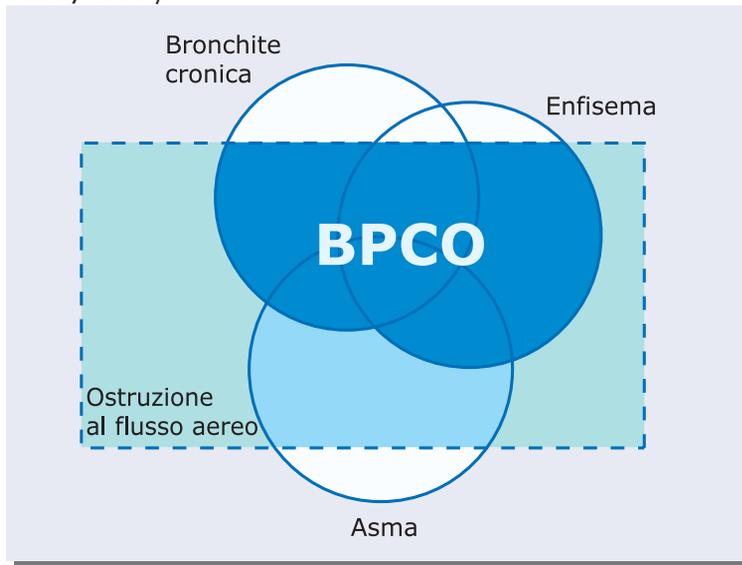
La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituisce una delle cause più importanti di mortalità e morbosità nella popolazione adulta, sia nei Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo, con prevalenza crescente in relazione ai due maggiori determinanti patogenetici, l'esposizione agli inquinanti volatili (fumo di sigaretta, inquinanti ambientali, etc) e l'aumento dell'età media¹⁻³. A partire dalla metà degli anni '90 la malattia ha inoltre suscitato grande allarme anche per l'impatto sociale ed economico che essa stava assumendo e che, sulla base di proiezioni epidemiologiche attendibili, avrebbe assunto negli anni a venire^{4,5}.

Definiamo la BPCO

La BPCO è una malattia respiratoria cronica, prevenibile e trattabile, spesso associata a comorbilità extrapolmona-

ri che possono contribuire ad aumentarne la gravità, caratterizzata da ostruzione al flusso aereo poco o per nulla reversibile, iperinsufflazione polmonare e tendenza ad episodi di esacerbazione sempre più frequenti e gravi con il peggioramento della malattia⁶⁻⁸. Ai fini della corretta classificazione, e quindi di un'accurata individuazione dei pazienti portatori (o a rischio di sviluppare la malattia), è utile ricordare i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Cause di Morte) attraverso cui passa qualunque valutazione epidemiologica: secondo questa classificazione sono incluse nella BPCO le patologie codificate come ICD 490-493 comprendenti *bronchite cronica, enfisema ed asma*, codifica che si basa sulla sovrapposizione nella BPCO di tali componenti patogenetiche, secondo l'ormai classico diagramma di Venn (figura 1)^{9,10}.

Figura 1. Concorso delle tre componenti patogenetiche nello sviluppo e nella progressione della BPCO (Dati da American Thoracic Society 1995⁹).



Epidemiologia ed impatto sociosanitario

Benché la diagnosi di BPCO sia relativamente semplice, la valutazione dei tassi di prevalenza, incidenza, morbosità e mortalità non sempre fornisce dati univoci a causa delle tecniche di campionatura, (età di inclusione, composizione del campione, etc) e della regione geografica ove la valutazione

è condotta. Studi epidemiologici eseguiti in varie regioni europee hanno indicato che *il 4-6% della popolazione adulta presenta BPCO clinicamente rilevante*, sebbene il 60-70% dei soggetti mostri alterazioni funzionali solo di lieve entità e passi facilmente inosservato^{11,12}. Con riferimento alla situazione italiana negli ultimi 15 anni si sono resi disponibili i dati di diversi rilevamenti

condotti con varie strategie ed in varie zone del paese: i dati sono stati ottenuti sia in modo retrospettivo, analizzando nel tempo database del SSN opportunamente allestiti, sia in modo prospettico monitorando ampie coorti di soggetti per periodi congrui.

I risultati di un'indagine del primo tipo sono stati presentati nel luglio 2007 e si basano sull'analisi dei dati di pazienti con BPCO afferenti a 22 ASL, distribuite nell'Italia settentrionale e centrale, facenti parte del progetto ARNO: il campione studiato includeva 7.731.628 assistiti con un follow-up medio di 20 anni (1987-2007), durante i quali erano state registrate tutte le informazioni di carattere clinico utili a valutare la prevalenza e l'andamento della malattia nel tempo (diagnosi eseguite, farmaci prescritti, ricoveri, etc)¹³. I risultati di questo studio sono riassunti in figura 2.

Assai interessanti sono i risultati ottenuti dopo stratificazione per sesso e fascia di età (figura 2B), dai quali emerge che la prevalenza aumenta con

Figura 2. Pazienti con diagnosi di BPCO nel database ARNO: la prevalenza media di BPCO nella fascia di età ≥ 45 anni è risultata pari a 36 casi ogni 1.000 assistiti (pannello A). In (B) stratificazione per età e sesso. (Dati da Anecchino C 2007¹³).

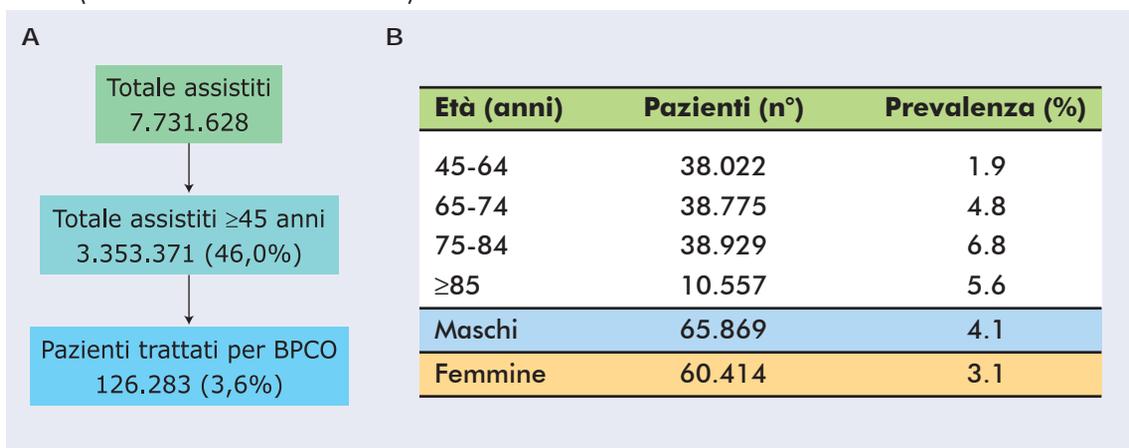


Tabella 1. Calcolo del numero totale di pazienti con BPCO per fascia di età e sulla base dei tassi di prevalenza registrati per ciascuna fascia. Gli indici di prevalenza sono stati applicati alla popolazione su censimento ISTAT 2006. I tassi di prevalenza adottati sono quelli ottenuti da Viegi 2002¹⁵, Scognamiglio 2003¹⁶ e De Marco 2004¹⁴.

Età (anni)	Popolazione (mln)	Prevalenza (%)	n° pazienti
20-45	21.8	1.3	283.00
46-55	7.8	6.0	468.000
56-65	7.0	11.0	770.000
>65	11.1	14.1	1.565000
Totale pazienti	47.7	—	3.086.000

l'età fino alla decade 75-84 anni, per poi ridursi e che i maschi hanno un rischio aggiuntivo rispetto alle donne pari al 32%. Questo ultimo dato è interessante perché dimostra che i pattern epidemiologici variano sensibilmente fra i vari Paesi: per esempio i dati canadesi danno un rapporto maschi/femmine inverso, con maggiore prevalenza di BPCO nelle donne, sicché i dati estrapolati da realtà geografiche e sociali diverse devono essere giudicati con prudenza⁷. Un aspetto non trascurabile ai fini di una corretta prevenzione, con un ruolo rilevante della Medicina Generale, è quello di porre attenzione anche alle fasce più giovani (<45 aa), poiché studi epidemiologici accurati hanno evidenziato che il 10% dei soggetti tra 20 e 44 anni presenta tosse ed espettorato cronico, pur senza segni di ostruzione bronchiale, reperto che però si manifesterà in una quota rilevante di casi nei successivi 5-10 anni¹⁴. Integrando i dati della popolazione generale italiana suddivisa per fascia di età con i tassi di prevalenza registrati per ciascuna fascia, si può ottenere una stima abbastanza accurata dei pazienti affetti da BPCO in Italia (tabella 1).

Quanto incide il fumo di sigaretta?

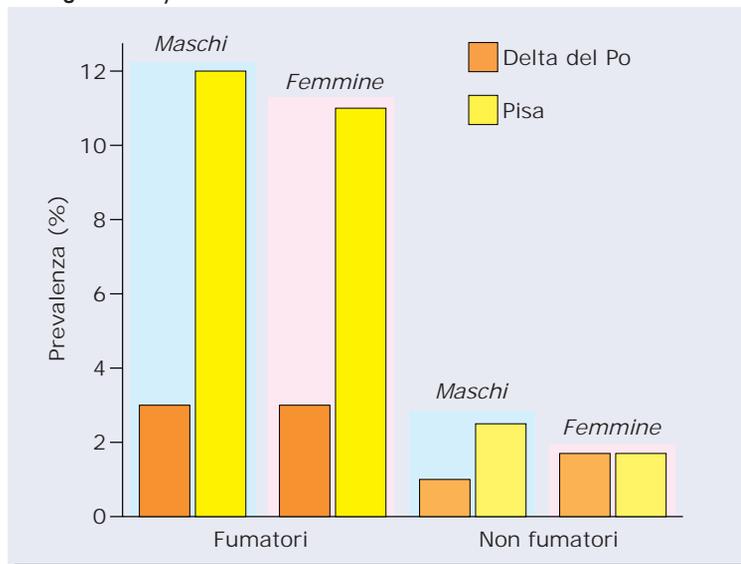
L'importanza del tabagismo nella patogenesi e nella progressione della BPCO è stata oggetto di numerosi studi osservazionali^{17,18}. Interessanti sotto questo profilo sono i dati raccolti tra il 1980 ed il 1993 da Viegi et al. con l'uso di un questionario in due diverse realtà geografiche e sociali: la zona rurale del Delta del Po e l'area urbana di Pisa^{19,20}. I tassi di prevalenza della bronchi-

te cronica stratificati per abitudine al fumo sono di seguito schematizzati (figura 3).

Perché la diagnosi di BPCO è sottostimata?

L'analisi di questi dati solleva due quesiti rilevanti: la facilità con cui si può sottostimare la diagnosi di BPCO e l'impatto, a parità di abitudine al fumo, dell'inquinamento ambientale. Per quanto riguarda il primo aspetto è interessante notare come la prevalenza

Figura 3. Prevalenza di bronchite cronica dopo stratificazione per abitudine al fumo: l'inquinamento ambientale fra la zona rurale (delta del Po) e quella urbana (Città di Pisa) incide in misura poco rilevante rispetto al fumo di sigaretta in entrambi i sessi. (Dati da Viegi 1991²⁰ e Viegi 1999¹⁹).



di “bronchite cronica più escreato” è sempre minore della diagnosi di “espettorato cronico”. Ciò significa che il paziente ricorda più facilmente la presenza di espettorato che quella di tosse cronica produttiva e ciò è fuorviante quando si usi un questionario. Questi risultati indicano che, ove sia presa in considerazione la sola diagnosi di bronchite cronica (tosse cronica produttiva per almeno 3 mesi/anno per 3 anni consecutivi), e l'indagine prevede solo l'uso di un questionario senza alcuna indagine strumentale, la frequenza della BPCO è facilmente sottostimata, in un range molto ampio compreso nei vari studi fra il 25 ed il 50%^{21,22}.

Costi economici della BPCO

I costi relativi alla BPCO non sono univoci, con differenze più o meno rilevanti in relazione al tipo di sistema sanitario esistente, ma risultano comunque ingenti in tutti i sistemi presi in considerazione, sia in valore assoluto sia come percentuale sull'intero budget sanitario. In Italia una prima valutazione retrospettiva è stata fatta alla fine del 2001 valutando i costi ospedalieri ricavati dalle schede di dimissione: i dati relativi all'anno precedente (anno 2000) hanno mostrato che il 20,6% delle dimissioni per patologie respiratorie (126.927 casi) è stato codificato con il DRG #88, corrispondente alla BPCO, per complessivi 1.159.995 giorni di degenza²³. Assumendo un costo medio di degenza in reparto non specialistico di € 550/die, i costi relativi ai soli ricoveri ammontavano per l'anno 2000 a circa 638 milioni di Euro. In realtà questo

dato è sottostimato, in quanto molti ricoveri per BPCO sono classificati sotto altri DRG (insufficienza respiratoria, bronchite, polmonite, etc). A tali costi andrebbero poi aggiunti quelli relativi alla gestione domiciliare (visite mediche, prescrizioni di farmaci ed accertamenti etc). La somma di questi due capitoli definisce i costi *diretti* di malattia, ovvero i costi direttamente sostenuti dal SSN o dal paziente in proprio. Infine, una malattia che altera la capacità lavorativa genera anche costi *indiretti* (assenze dal lavoro, mancati profitti, etc). In uno studio prospettico, una corte di 495 pazienti con BPCO residenti nel Triveneto è stata seguita per 1 anno e sono stati registrati i costi generati da ciascun paziente in relazione allo stadio della malattia (figura 4).

Sotto il profilo economico la BPCO assorbe risorse in misura crescente per almeno due decenni dal momento della diagnosi. Ne consegue che per

evitare un eccessivo aggravio di costi, sono state valutate sia le principali fonti di spesa che il paziente genera sia le modalità per il SSN di ridurre tali spese. In questo contesto si è osservato che una gestione ottimale non solo migliora la qualità di vita del paziente, e probabilmente la prognosi, ma può abbattere nel medio-lungo periodo i costi complessivi della malattia, che risultano essere prevalentemente legati ai ricoveri ospedalieri. Un'indagine di questo tipo, volta a valutare i costi generati con una gestione ottimale rispetto a quelli prodotti dalla stessa coorte trattata in modo usuale, è stata condotta con lo studio SIRIO (Social Impact on Respiratory Integrated Outcomes)²⁵. Questo studio ha valutato le risorse consumate in un anno da una coorte di 561 pazienti (408 maschi e 153 donne con età media 70.3 anni), opportunamente gestita dallo specialista con la collaborazione del medico di famiglia, ed ha comparato tali

Figura 4. Costi medi per paziente/anno dopo stratificazione per gravità; nel blocco di destra comparazione con quelli generati dall'asma (Dati da Dal Negro RW et al 2002²⁴).

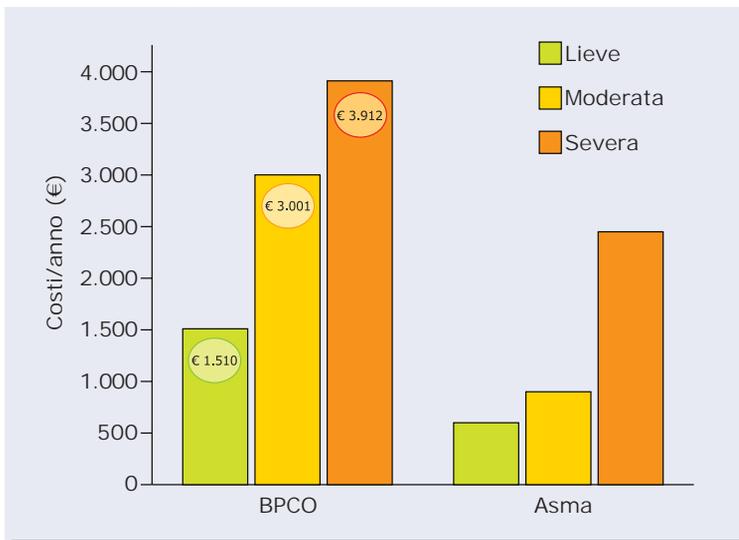


Tabella 2. Media dei costi diretti (€)/anno/paziente con BPCO: una gestione ottimale è in grado di ridurre i costi di malattia di oltre il 18%. (Dati da Dal Negro RW 2008²⁵).

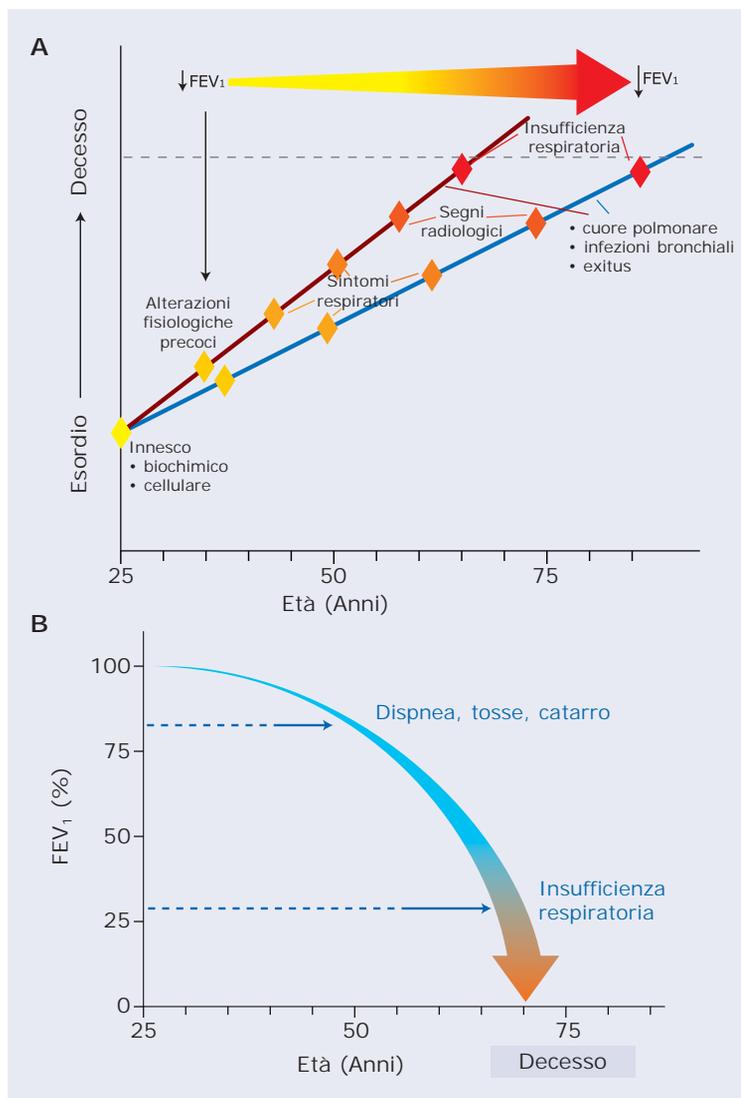
Voce di costo	Gestione ordinaria (%/Tot)		Gestione ottimale (%/Tot)	
Farmaci	534,00	(19.6)	920,20	(33.1)
Ospedalizzazioni	1.615,90	(59.4)	897,40	(42.1)
Visite mediche	150,60	(5.5)	93,90	(4.4)
Diagnostica	162,70	(6.0)	124,70	(5.8)
Altro	43,50	(1.6)	8,30	(0.4)
Totale costi diretti	2.506,80		2.044,50	

costi con quelli generati nei 12 mesi precedenti, evidenziando come una gestione integrata della BPCO sia condizione *necessaria* per ridurre i costi della malattia, prevalentemente associati alle ospedalizzazioni (59.4% *vs* 42.1% dei costi totali) conseguenti alle riacutizzazioni. I risultati di questo studio possono essere riassunti in cinque grosse voci di spesa (tabella 2).

Patogenesi e storia naturale

La malattia esordisce con bronchite cronica, flogosi respiratoria e dispnea da sforzo. Questa condizione si aggrava se permangono i fattori di rischio: la componente infiammatoria tende infatti ad innescare a livello broncopolmonare afflusso di neutrofili e rilascio di enzimi litici [elastasi, mieloperossidasi e metalloproteinasi della matrice (MMP)] che amplificano il danno tissutale iniziale e facilitano l'adesione batterica. I bronchi diventano quindi sede di infiammazione cronica e di rimodellamento, con riduzione del calibro ed alterata risposta adrenergica. Con l'evoluzione della malattia, la distruzione parenchimale produce perdita di tessuto alveolare, con diminuzione della normale elat-

Figura 5. Storia naturale della BPCO: la pendenza della curva indica la rapidità della progressione a parità di comparsa dei vari sintomi (A). In (B) la progressione della malattia e delle complicanze partendo da una FEV₁ normale all'età di 25 anni: in assenza di interventi farmacologici e di cessazione del fumo la capacità respiratoria si esaurisce mediamente prima dei 70-75 anni. (Dati da Petti TL²⁶, American Thoracic Society 1995⁹).



sticità polmonare e conseguente enfisema, un fenomeno certamente di lunghissima durata ma inesorabile in assenza di idonee misure preventive (figura 5).

Nelle fasi più avanzate il peggioramento della malattia si accompagna a scadimento delle condizioni generali, con cachessia e riduzione dell'indice di massa corporea (BMI), dispnea, ipertensione sistemica e polmonare, osteopenia, miopatia periferica, ipossia/ipercapnia con riduzione delle capacità cognitive ed episodi depressivi, più spesso nei soggetti di sesso femminile²⁷⁻²⁹. Alcuni di questi parametri (FEV₁, test del cammino per 6 minuti, dispnea e BMI) correlano direttamente con la mortalità calcolata con il BODE Index, un test multidimensionale nel quale a ciascuno di questi 4 parametri è associato un punteggio (0-4) per uno score complessivo massimo pari a 10³⁰. Ciò significa che una valutazione completa del paziente con BPCO non può prescindere

dall'esame di parametri extra-respiratori, come lo stato nutrizionale e la capacità di esercizio fisico. Infine, a partire dalla stadio moderato, le riacutizzazioni diventano più frequenti. La stadiazione deve essere eseguita su base strumentale (spirometria), ma ai fini dello screening di popolazione può risultare agevole una classificazione sulla base del deficit respiratorio (dispnea) (tabella 3).

Tabagismo e stress ossidativo nella progressione della BPCO

Allo sviluppo ed alla progressione della BPCO concorrono fattori costituzionali, come il sesso, la razza ed il deficit α 1-antitripsina e fattori ambientali, come l'esposizione lavorativa a sostanze tossiche inalate, fumo di sigaretta e dieta povera di antiossidanti. Il fumo di sigaretta è certamente il fattore di rischio maggiormente coinvolto sia nell'inizio che nella progressione della malattia ed è l'unico che, se abolito, può rallentare la sto-

ria naturale della malattia^{6,31}. Il ruolo deleterio del fumo è stato studiato sia in acuto che in cronico ed i suoi effetti tossici sono associati all'evocazione di una potente risposta infiammatoria, con rilascio di citochine pro-infiammatorie e pro-fibrotiche che, in turno, richiamano neutrofili, eosinofili, macrofagi e fagociti in generale; queste, continuamente attivate dalle sostanze ossidanti presenti nel fumo di sigaretta rilasciano a loro volta altri mediatori infiammatori, in un circolo vizioso che si autoamplifica (figura 6).

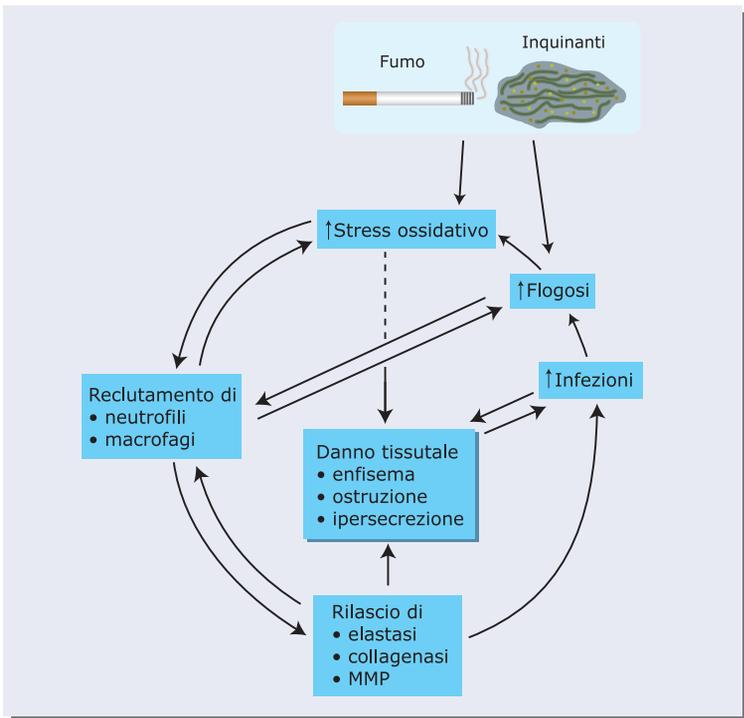
In sintesi, fumo di sigaretta, infiammazione cronica ed esaltato stress ossidativo sono componenti patogenetiche fra loro strettamente embricate nell'indurre la progressiva riduzione del calibro dei piccoli bronchi, la riduzione della componente elastica e l'alterata risposta adrenergica, tutti reperti patognomonici della BPCO³³.

Il ruolo dello stress ossidativo è stato confermato nell'ultima decade da studi che hanno

Tabella 3. Stadiazione della BPCO basata sulla spirometria dopo broncodilatatore o sulla dispnea (Dati da Linee Guida GOLD 2009⁶).

Stadio	Spirometria	Dispnea
I - lieve	VEVS/FVC <0,7; VEVS \geq 80% del teorico	Dispnea durante il cammino a passo svelto in leggera salita (MRC 2)
II - moderato	VEVS/FVC <0,7; 50% \leq VEVS <80%	Dispnea che costringe il paziente a fermarsi, durante il cammino sul piano, dopo 100 m (o pochi minuti) (MRC 3-4)
III - grave	VEVS/FVC <0,7; 30% \leq VEVS <50%	Dispnea che non consente al paziente di uscire di casa, vestirsi e svestirsi (MRC 5), e/o segni clinici di scompenso cardiaco destro
IV - molto grave	VEVS/FVC <0,7; VEVS <30% del teorico o VEVS <50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO ₂ <60 mmHg)	

Figura 6. Ruolo del fumo e dello stress ossidativo nell'inizio e nella progressione della BPCO. (Da Sanguinetti CM 2009³²).



misurato la concentrazione di radicali liberi (ROS) nel sangue periferico di pazienti con BPCO, evidenziando che le concentrazioni di ROS risultavano aumentate del 50-75% rispetto alla controparte sana a parità di età, e che tali valori erano ancora maggiori se i pazienti erano fumatori^{34,36}. Questi effetti possono essere sensibilmente ridotti sia abolendo il fumo di sigaretta sia aumentando la barriera antiossidante, come dimostrato da studi con diete ricche di vegetali pigmentati o, in alternativa, con la supplementazione esogena di sostanze antiossidanti^{37,38}.

Screening e diagnosi

La comparazione fra tassi di prevalenza registrati negli studi epidemiologici e numero di pazienti effettivamente trattati, suggerisce che la BPCO è

ampiamente sottovalutata e che una quota rilevante di pazienti (10-30%) non fruisce di trattamenti efficaci e di misu-

re preventive che avrebbero migliorato la prognosi^{39,40}. Ciò è dovuto alla scarsa implementazione delle Linee Guida nella pratica clinica: infatti, diversamente da quanto suggerito da tutti i documenti di consenso, che prevedono un “atteggiamento attivo” di individuazione dei pazienti a partire dai 40 anni di età con l’utilizzo di appositi questionari, nella grande maggioranza dei casi la diagnosi è posta quando la dispnea o una bronchite cronica obbligano il paziente ad un consulto medico: in uno studio osservazionale condotto su 818 fumatori di età >40 anni ed *apparentemente sani*, si registrarono 155 casi di BPCO (18.9%), di cui 61 (39%) erano già in stadio moderato-severo⁴¹.

Individuazione dei pazienti in Medicina Generale

Lo screening di popolazione costituisce una delle fasi nelle

Figura 7. Screening di popolazione: questionario da usarsi in tutti i soggetti fumatori o ex fumatori in occasione di una visita di controllo da parte del medico di famiglia (Adattato da Linee Guida GOLD 2009⁶).

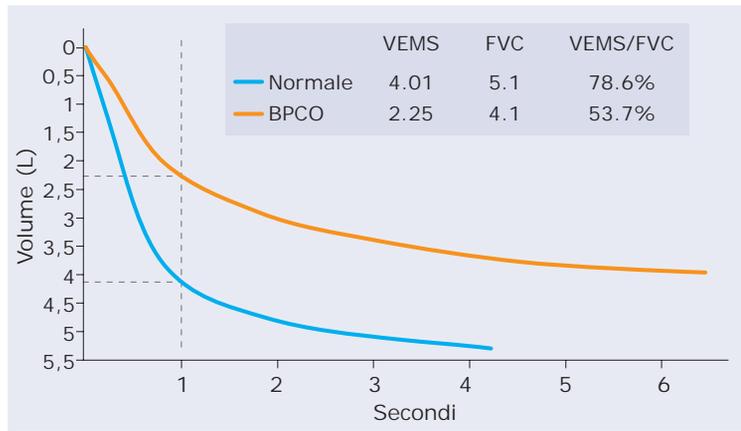
1	Ha tosse e catarro frequentemente?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2	Fa fatica a respirare rispetto ai suoi coetanei?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3	Ha limitato l'attività fisica per questo?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4	Ha più di 40 anni?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
5	E' stato o è tuttora fumatore?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

quali il ruolo del medico di famiglia è ineludibile. Chi dovrebbe essere indagato e con quali strumenti? In occasione di un qualunque controllo ambulatoriale, a tutti i soggetti fumatori o ex fumatori di età > 40 anni dovrebbe essere somministrato un questionario con 5 domande (figura 7). La risposta positiva ad almeno 3 quesiti impone una valutazione spirometrica, esaustiva sotto il profilo diagnostico ed in grado di definire la gravità della malattia (figura 3). In figura 8 sono riportati i tracciati spirometrici registrati in un soggetto sano ed in un soggetto con BPCO di grado moderato (GOLD II).

Ruolo dello specialista

Nel caso in cui il FEV₁ aumenti di oltre il 12% e/o di 200 mL dopo 30 minuti dall'inhalazione di 400 µg di salbutamolo, l'ostruzione deve essere considerata reversibile, va posta diagnosi differenziale con l'asma e, ove esclusa, va comunque tenuta in considerazione la presenza di una importante componente asmatica della malattia⁴². *I pazienti in stadio GOLD I e II possono essere gestiti direttamente dal medico di famiglia ove non vi siano altre comorbidità*. La valutazione dei pazienti in stadio III e IV è affidata allo specialista e prevede: 1) pulsossimetria (SaO₂); 2) emogasanalisi arteriosa; 3) test del cammino per 6 minuti; 4) test da sforzo al cicloergometro; 5) valutazione della forza muscolare diaframmatica; 6) radiografia del torace per la ricerca di comorbidità ed esclusione di eventuali neoplasie. Andrebbe inoltre valutata la componente enfisematosa anche per un più accurato

Figura 8. Curve spirometriche ed indici respiratori nel paziente con BPCO.



monitoraggio nel tempo della progressione della malattia⁴³.

Questi dati, insieme all'indice di massa corporea consentono non solo una stadiazione accurata della malattia, ma anche il calcolo del BODE Index e, quindi, la predizione dei tassi di mortalità, con un aumento del rischio relativo di morte per cause respiratorie del 62% per ogni punto BODE di incremento³⁰.

Misure di intervento

Il paziente con BPCO può beneficiare di varie misure di trattamento e prevenzione, dagli stadi più precoci a quelli più avanzati della malattia. La strategia terapeutica prevista dai documenti di consenso deve essere personalizzata e deve avvalersi di misure integrate di tipo comportamentale, dietetico, farmacologico ed eventualmente chirurgico, con intensità crescente in relazione alla gravità della malattia, secondo un modello a gradini progressivi (figura 9). Il coinvolgimento attivo del paziente è indispensabile in tutte le fasi: è

quindi necessario fornire motivazioni forti al cambiamento dello stile di vita, che deve essere perseguito da tutte le figure professionali coinvolte oltre che dai familiari.

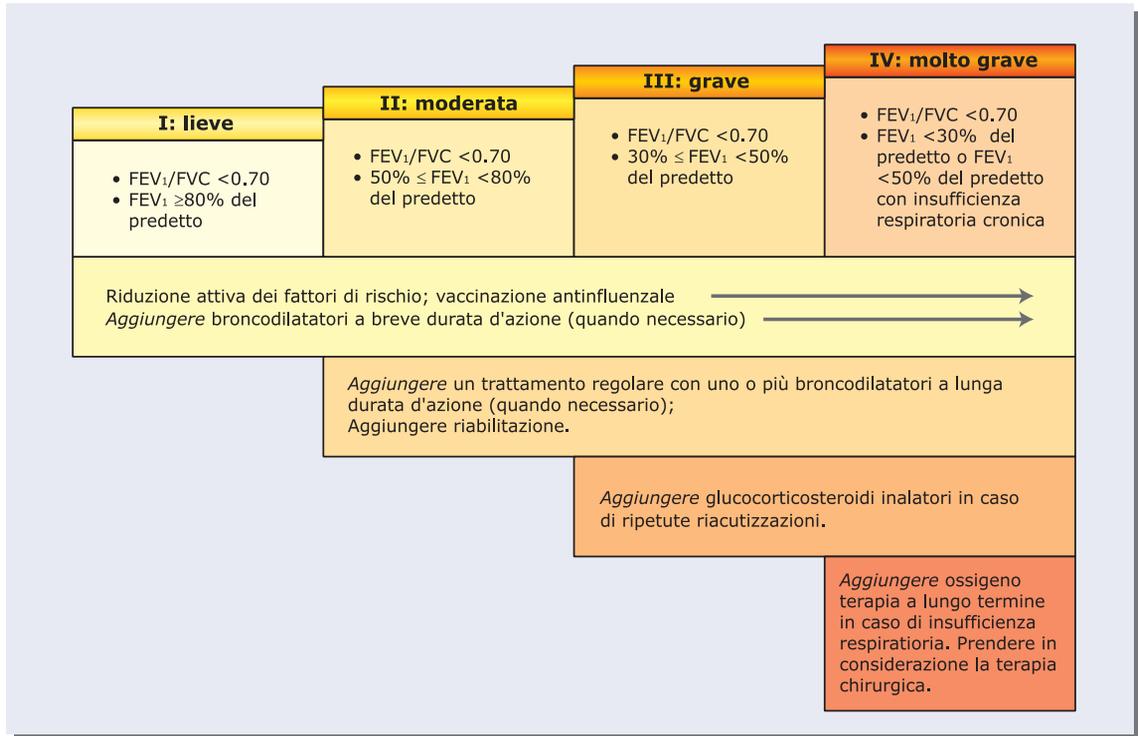
Obiettivi e strumenti terapeutici

Gli obiettivi primari di qualunque piano terapeutico sono: 1) prevenire/rallentare la progressione della malattia; 2) ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni; 3) alleviare la dispnea e gli altri sintomi respiratori; 4) migliorare la tolleranza allo sforzo e la capacità di esercizio; 5) trattare tempestivamente le esacerbazioni; 6) migliorare le condizioni fisiche generali. Se tali misure sono applicate con costanza, il paziente andrà incontro ad un sensibile miglioramento della qualità di vita, ad una riduzione delle complicanze e ad un aumento della sopravvivenza.

Strumenti terapeutici

Gli strumenti con cui tali obiettivi devono essere perseguiti sono tre:

- informazione sulla natura della malattia;

Figura 9. Trattamento integrato della BPCO sulla base della stadiazione clinica secondo le Linee Guida GOLD⁶.

- miglioramento globale dello stile di vita;
- dieta appropriata con eventuale supplementazione antiossidante;
- trattamenti farmacologici.

Informazione ed educazione del paziente

Una completa e chiara informazione sui rischi associati alla malattia deve essere fornita sia ai pazienti sia ai soggetti a rischio di BPCO. L'uso di un *opuscolo illustrato che evidenzia i fattori di rischio e le conseguenze a medio e lungo termine della malattia* può risultare di grande utilità e spesso dimostra quanto sia ancora scarsa la conoscenza della malattia da parte dei pazienti. Per questa ragione le Linee Guida canadesi specificamente indirizzate al *family physician* enfatizzano l'importanza dell'azione

formativa, incentivandone la pratica in medicina generale *"come parte di un continuum per la gestione ottimale della BPCO in Canada"*⁴⁴. Il paziente dovrebbe inoltre essere educato a riconoscere i sintomi di peggioramento della malattia di base (dispnea, tosse, escreato, etc) per consentire un più rapido intervento nelle riacutizzazioni. Infine, i soggetti sottoposti a terapie inalatorie dovrebbero essere educati ad un corretto uso dei dispositivi adottati.

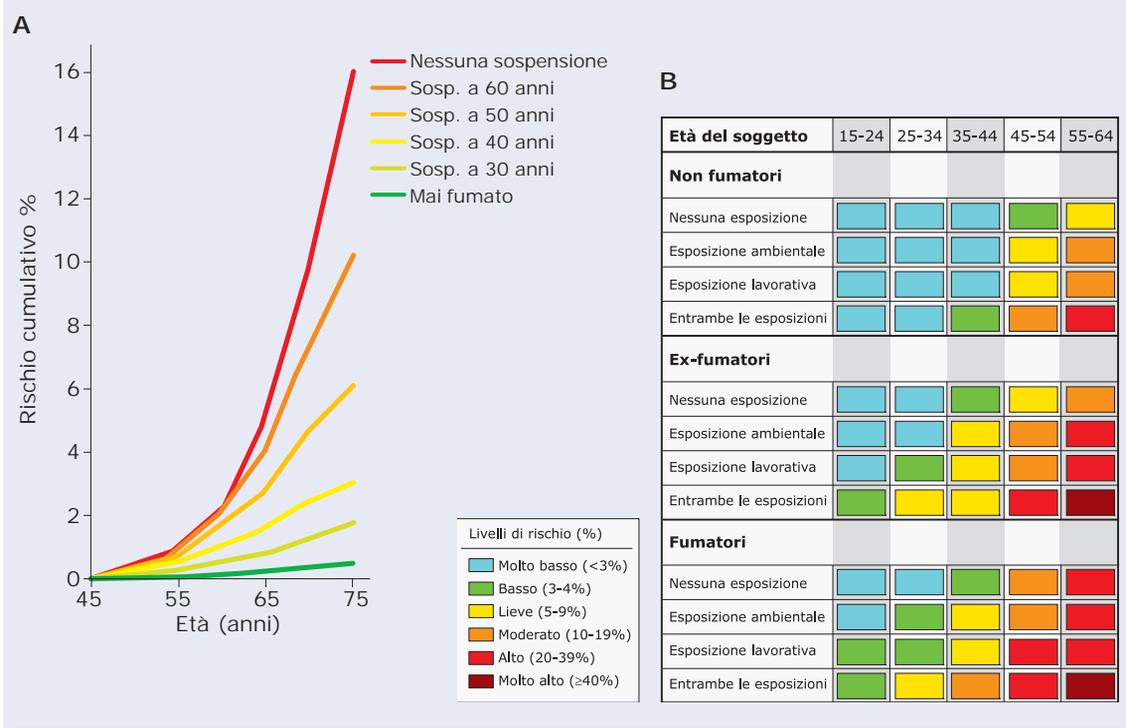
Variazioni dello stile di vita

Uno stile di vita sano ed adeguato al raggiungimento degli obiettivi sopra menzionati deve basarsi su tre punti: 1) abolizione del fumo di sigaretta; 2) moderata e costante attività fisica.

Cessazione del fumo

L'abolizione del fumo di sigaretta è la misura singola più efficace per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO ed è l'unico intervento che sia dimostrato utile nel rallentare sensibilmente la progressione della malattia (figura 10A). La figura 10 dimostra come non sia mai troppo tardi per smettere di fumare e che quanto più precoce è la cessazione del fumo maggiori sono i benefici in termini di aspettanza di vita residua. Nei giovani fumatori sono state allestite dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) carte del rischio che evidenziano come la probabilità di sviluppare la malattia aumenti con l'età e la durata del tabagismo (figura 10B). Come schematizzato nella precedente figura 6 il fumo esercita i suoi effetti tossici sia

Figura 10. Effetti della cessazione del fumo sul rischio di morte in funzione dell'età (A), e rischio di contrarre la malattia a 10 anni dalla valutazione (B). (Dati da Dal Negro RW 2009⁴⁵ e ISS 2004⁴⁶).



fornendo direttamente sostanze ossidanti contenute nelle componenti solide e gassose inalate, sia inibendo i meccanismi di difesa contro infiammazione e stress ossidativo (barriera antiossidante), due fenomeni strettamente interdipendenti^{47,48}. A questi due aspetti sono rispettivamente associati la ridotta risposta ai corticosteroidi e l'elevato consumo di sostanze antiossidanti dell'organismo che, se non reintegrate, determinano deficit della TAC (Total Antioxidant Capacity).

Attività fisica

Il mantenimento di una buona capacità cardiorespiratoria (tolleranza allo sforzo) è misura suggerita da tutti i documenti di consenso⁶⁻⁸. Gli esercizi possono avere finalità riabilitative, e dovranno quindi essere eseguiti in modo strut-

turato in centri di riabilitazione. I benefici ottenuti con la riabilitazione sono proporzionali alla durata ed al numero di sedute, e si mantengono per circa un anno dal termine del programma⁶. Esercizi specifici per i muscoli respiratori dovrebbero essere limitati ai soli pazienti con forza inspiratoria compromessa.

Indipendentemente dalle terapie riabilitative, una regolare ad appropriata attività fisica (camminare a passo sostenuto, nuoto, cyclette, etc) deve essere perseguita a domicilio, *va considerata parte del piano terapeutico e come tale va incentivata e monitorata dal medico di famiglia*. La pratica quotidiana di una moderata attività fisica è inoltre condizione essenziale per il mantenimento del peso corporeo, un fattore prognostico nega-

tivo, come precedentemente riportato³⁰.

Dieta

L'importanza di una dieta ad adeguato apporto di calorie e micronutrienti e ricca di antiossidanti è stata valutata negli ultimi dieci anni sia da studi osservazionali sia da studi sperimentali^{36,49,50}. In uno studio di coorte di ampie dimensioni comprendente adulti di entrambi i sessi è stato possibile valutare l'effetto di una dieta ricca di flavonoidi (composti fenolici che, insieme agli *stilbeni*, vengono utilizzati nella preparazione di numerosi integratori) sulla sintomatologia bronchiale tipica della BPCO (figura 11). I soggetti che assumono con la dieta una maggior quantità di antiossidanti *sembrano essere più protetti, ed i benefici appaiono ancora maggiori quando*

il paziente conservi l'abitudine al fumo.

Resveratrolo

Fra gli antiossidanti più studiati in questo contesto va annoverato il resveratrolo, un polifenolo di origine vegetale (stilbene), dotato di spiccata attività antiossidante ed antinfiammatoria che, a livello respiratorio, è in grado di inibire l'attivazione ed il rilascio di chemochine infiammatorie e metalloproteinasi (TNF- α , IL-

8, MMP-9, IFN- γ , etc) da parte dei macrofagi alveolari^{51,52}. L'efficacia di resveratrolo nel ridurre la flogosi bronchiale è stata dimostrata in numerosi studi, e sembra essere direttamente correlata alla sua capacità di inibire il rilascio e gli effetti tossici dei ROS: questo aspetto è stato dimostrato dosando le variazioni di 8-iso-Prostaglandina F_{2 α} (8-iPF_{2 α}), un marker di esaltata ossidazione, in pazienti con BPCO supplementati con re-

sveratrolo (figura 12A). All'effetto antiossidante è presumibilmente da correlare anche l'azione antinfiammatoria (umorale e cellulare), come dimostrato dal mancato rilascio di IL-8 e GM-CSF, due potenti trigger infiammatori, da parte di macrofagi alveolari di fumatori dopo incubazione con resveratrolo (figura 12B).

Poiché in questo studio resveratrolo si è dimostrato in grado di ridurre il rilascio di queste due citochine sia in condizioni basali che dopo stimolazione dei macrofagi con condensato di sigaretta [catrame 12 mg) + nicotina (0.9 mg)], si deve dedurre che l'efficacia antinfiammatoria della molecola è solo parzialmente ridotta dal fumo, ma non abrogata; viceversa, come vedremo nel prossimo paragrafo, lo stesso stimolo inibitorio (il condensato) è in grado di inibire completamente i corticosteroidi, gli antinfiammatori per eccellenza.

La possibilità di modulare la flogosi respiratoria in pazienti che presentano una spiccata componente infiammatoria e

Figura 11. Relazione fra sintomi della bronchite cronica e flavonoidi assunti con la dieta: sono riportate le variazioni dei tre parametri oggetto di valutazione comparando l'introito di flavonoidi dopo stratificazione per quintili. (Dati da Tabak C 2001⁴⁹).

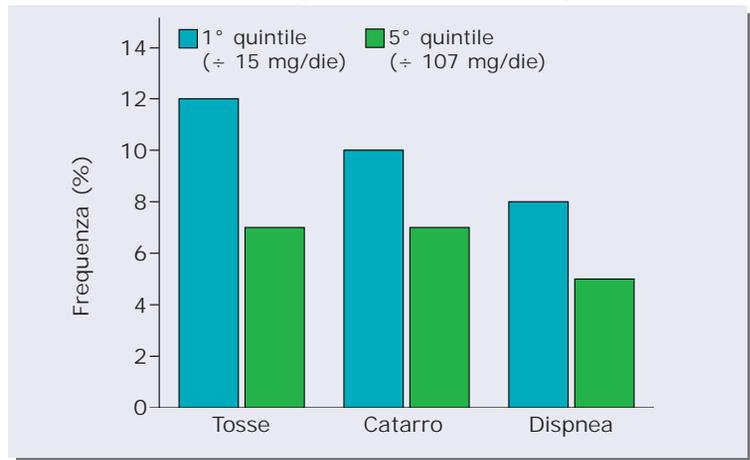
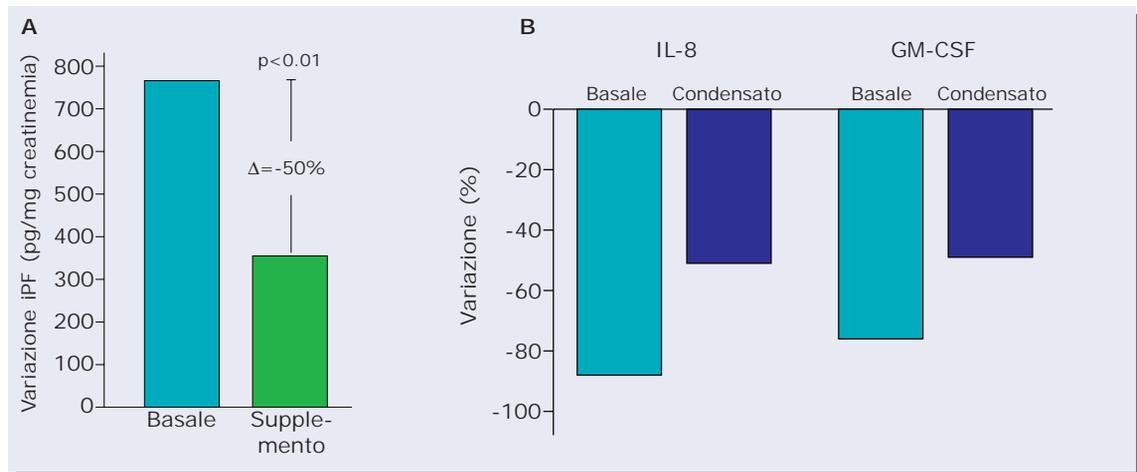


Figura 12. Effetti dell'assunzione di un supplemento ad alta concentrazione di resveratrolo sull'escrezione di isoprostanoidi (iPF_{2 α}) in fumatori affetti da BPCO (A). Rilascio di IL-8 e GM-CSF da parte di macrofagi alveolari prelevati con BAL da soggetti fumatori (B) (Dati da Santus P 2005³⁶ e Culpitt SV 2003⁵³).



nei quali tuttavia i corticosteroidi si possono dimostrare poco attivi per comparsa di steroido-resistenza, costituisce un'attraente opportunità terapeutica. Per quanto riguarda gli studi con resveratrolo, risulta interessante la sua capacità di inibire la fosfolipasi- A_2 (PLA $_2$), lo stesso target dei corticosteroidi, e conseguentemente limitare il richiamo di neutrofili e macrofagi nei fluidi e negli interstizi alveolari^{53,54}. Indipendentemente dai numerosi meccanismi con cui resveratrolo esercita i suoi positivi effetti su stress ossidativo e flogosi, gli antiossidanti sono stati riconosciuti dalla Linee Guida GOLD come sostanze che "possono ridurre la frequenza di riacutizzazioni nei soggetti non in trattamento regolare con steroidi inalatori (livello di evidenza B)"⁶. In tale asserzione non solo è affermata l'importanza della supplementazione con antiossidanti, ma si suggerisce che i benefici siano di tipo antiinfiammatorio, in sostituzione o in aggiunta a quelli della terapia con corticosteroidi.

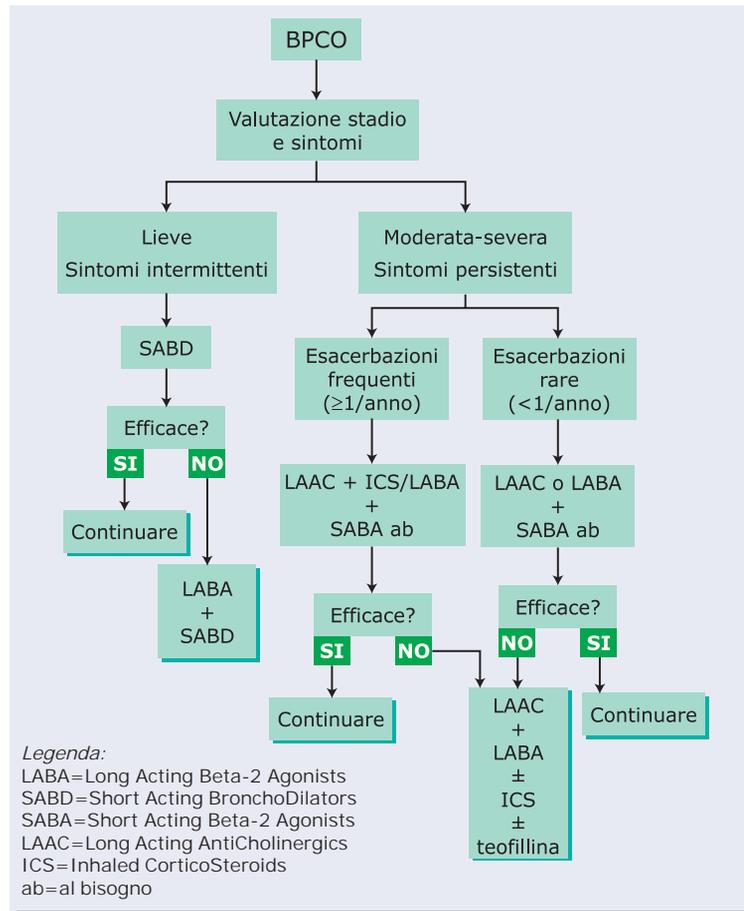
Terapia farmacologica

Premesso che l'intensità del trattamento farmacologico sarà proporzionale allo stadio della malattia (figura 9), la pietra angolare è costituita dai broncodilatatori, siano essi anticolinergici o beta-2 agonisti, a breve o lunga durata d'azione.

Broncodilatatori

Le linee guida ERS/ATS prevedono un uso progressivo dei broncodilatatori iniziando con quelli *short acting* (SABD) quando la dispnea è intermittente, fino ad arrivare alle formulazioni *long acting*

Figura 13. Ipotesi di algoritmo per l'uso dei broncodilatatori nella BPCO, coerente con le Linee Guida ATS/ERS 2004⁸ e Canadian Guidelines 2008⁷.



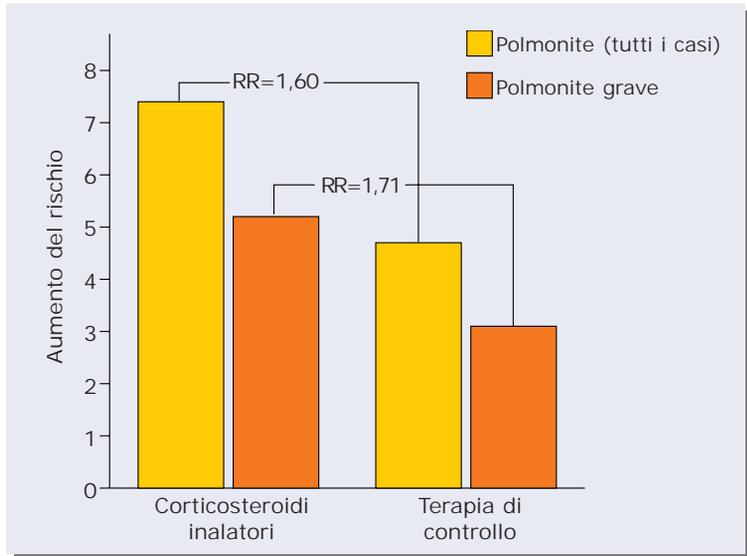
(LABD), di diversa classe, ed eventualmente in combinazione, quando la FEV $_1$ è sensibilmente minore del predetto (figura 13).

Corticosteroidi

Come si evince dall'algoritmo di figura 13, l'uso dei corticosteroidi inalatori (ICS) è riservato solo ai casi estremi con frequenti riacutizzazioni, refrattari a precedenti trattamenti e solo dopo l'uso combinato di broncodilatatori di diversa classe (beta-2 agonisti/anticolinergici). Secondo le Linee Guida GOLD 2009 "il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori è indicato

nei pazienti con FEV $_1$ \leq 50% del teorico (stadi III e IV) con riacutizzazioni frequenti (\geq 3 negli ultimi 3 anni) trattate con corticosteroidi sistemici e/o antibiotici"⁶. Perché tanta prudenza nell'uso dei corticosteroidi in un paziente che è certamente caratterizzato da spiccata componente infiammatoria? Le ragioni sono essenzialmente due: 1) l'uso protratto di ICS è gravato da importanti effetti avversi (ulcera peptica e sanguinamento gastrico, osteoporosi, riduzione della cortisolemia, diabete, aumentato rischio di polmonite, etc)^{55,56}; 2) diversamente da quanto si osserva nell'asma,

Figura 14. L'uso di corticosteroidi inalatori (>24 settimane) determina un aumento del rischio di polmoniti, anche severe (richiedenti ospedalizzazione o a rischio di vita). (Dati da Singh S 2009⁶⁰).



solo una quota modesta di pazienti risponde a questa classe di farmaci a causa di specifici meccanismi di corticosteroide-resistenza delucidati solo negli ultimi anni⁵⁷⁻⁵⁹.

Rischio infettivo. Per quanto riguarda l'aumentato rischio infettivo associato all'uso dei corticosteroidi inalatori (budesonide, fluticasone, beclometasone) per lunghi periodi (> 24 settimane), esso è stato recentemente confermato e quantificato per la polmonite (figura 14).

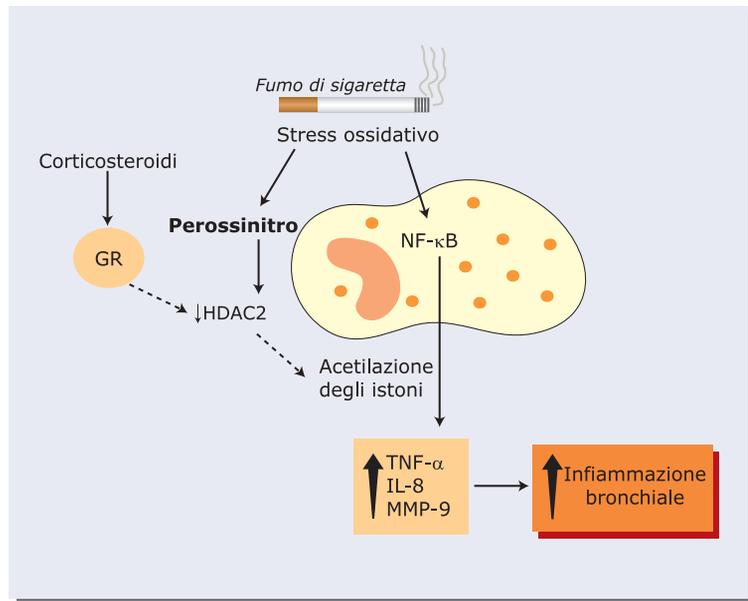
Purtroppo, a fronte di questi rischi e benché non vi siano studi di lungo periodo che ne abbiano confermato l'efficacia né sui sintomi né sul declino respiratorio, *nella pratica clinica i corticosteroidi inalatori sono sovrautilizzati, sia in valore assoluto sia rispetto agli anticolinergici ed ai beta-2 agonisti.*

La corticosteroide-resistenza. Il meccanismo di resistenza ai corticosteroidi osservato nella BPCO è stato delucida-

to solo negli ultimi dieci anni (figura 15). Esso sembra legato in parte (modesta) alle caratteristiche patogenetiche della malattia in sé e per la maggior parte all'impatto delle

sostanze ossidanti presenti nel fumo di sigaretta qualora il paziente persista nel tabagismo^{57,61}. Questa ipotesi è suggerita dalla maggior percentuale di pazienti responder ai corticosteroidi fra i non fumatori o gli ex fumatori a parità di stadio della malattia, ma anche dall'aumento della corticosteroide-resistenza negli asmatici fumatori, come dimostrato nell'elegante studio di Chalmers nel quale fumatori con asma moderato, trattati con fluticasone (1000 µg/die), presentavano un miglioramento del PEF di soli 5 L/min contro un incremento di 27 L/min registrato nei non fumatori⁶². Il ruolo del fumo è stato confermato successivamente da Chaudhuri in una coorte di asmatici trattati con prednisolone orale (40 mg/die): anche in questo caso risposta completa (valutata come FEV₁ e PEF mattutino) fu osservata *solo nei non fuma-*

Figura 15. La resistenza ai corticosteroidi nella BPCO è mediata dai ROS, in particolare dal perossinitro, presenti nel fumo di sigaretta. Questa sostanza interferisce con la HDAC-2 che diviene "insensibile" all'azione del corticosteroide permettendo l'espressione di geni infiammatori.



tori, mentre una risposta parziale fu osservata negli ex fumatori e nessuna risposta nei fumatori⁶³.

I glucocorticoidi esprimono la loro attività attraverso tre vie, tutte mediate dal legame con il recettore per i glucocorticoidi (GR)^{64,65}: 1) attivazione di geni che esprimono molecole antinfiammatorie (Annessina-1, IκBα, etc); 2) repressione di geni che esprimono molecole infiammatorie (TNF-alfa, MMPs, IL8, etc); 3) meccanismi non genomici. I primi due meccanismi sono ad esordio lento, mentre il terzo è a rapida insorgenza (pochi minuti)⁶⁶.

La resistenza indotta da esaltato stress ossidativo, in gran parte fumo dipendente, è mediata da due vie biochimiche regolate dal fattore nucleare-κB (NF-κB) e dall'enzima istone deacetilasi-2 (HAC-2). In sintesi che cosa accade: il fumo di sigaretta, ovvero i ROS in esso contenuti e le sostanze generatrici di altri radicali liberi, interagiscono con la subunità IκB (ad attività inibitrice) staccandola dal complesso NF-κB/IκB; il fattore NF-κB è ora libero di traslocare dal citoplasma al nucleo dove si lega agli istoni (proteine associate al DNA dei cromosomi) ed attiva l'espressione dei geni che codificano i mediatori dell'infiammazione (TNF-α, MMPs, etc). Tale meccanismo, *direttamente infiammatorio*, è enormemente amplificato dall'inibizione esercitata dai ROS contenuti nel fumo (in particolare il perossinitrito) dell'enzima HDAC-2. In condizioni normali, l'HDAC-2 sarebbe attivato dai corticosteroidi e bloccherebbe l'espressione dei geni infiammatori: come è stato

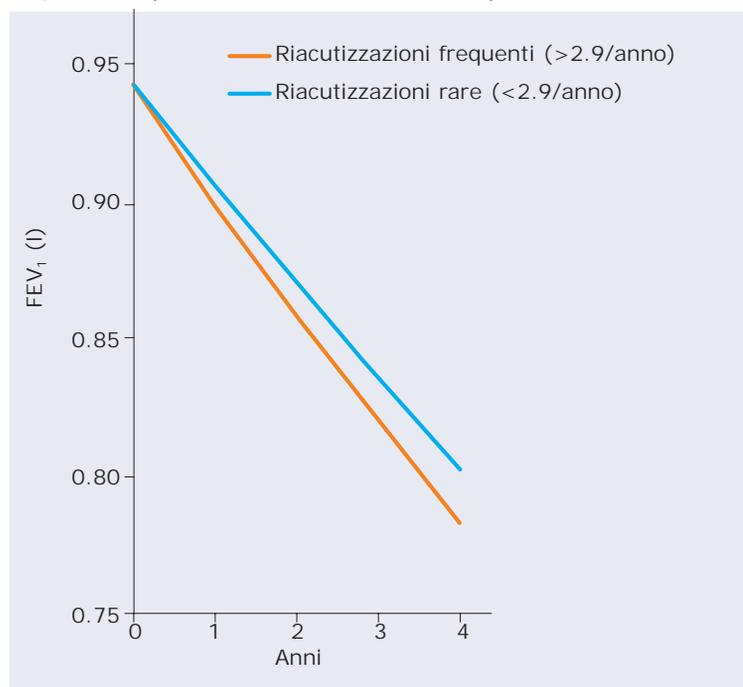
ben evidenziato dalla review di Adenuga e Rahman esiste una relazione diretta fra stress ossidativo, fumo e resistenza ai corticosteroidi, sia nella BPCO che nell'asma severo⁶⁷. In questo contesto, come suggerito dagli stessi Autori, sia il resveratrolo sia altri antiossidanti capaci di interferire con queste due vie (gallo catechine, curcumina, etc), *potrebbero ridurre sensibilmente la resistenza ai glucocorticoidi inibendo il principale trigger infiammatorio, lo stress ossidativo*.

Gestione delle riacutizzazioni

Le riacutizzazioni della BPCO sono definite come il peggioramento di tre segni cardinali, codificati per la prima volta nel 1987 da Anthonisen (criteri di Anthonisen)⁶⁸: 1) aumento della tosse; 2) incremento del catarro e suo viraggio in senso purulento; 3) au-

mento della dispnea. La frequenza e la gravità degli episodi di riacutizzazione correlano direttamente con le condizioni generali del paziente (stadio clinico), l'aderenza alla terapia ed il grado di controllo dei fattori di rischio⁶⁹. Negli ultimi anni le riacutizzazioni hanno assunto un ruolo rilevante non solo per gli aspetti terapeutici ma anche per le loro implicazioni nella patogenesi e nella prognosi della malattia: i dati di numerosi studi clinici e sperimentali suggeriscono infatti che le riacutizzazioni sono non solo episodi cui è associata elevata mortalità, ma anche causa di *esaltato stress infiammatorio che accelera, come fattore di rischio indipendente*, il declino della funzione respiratoria^{70,71}. La presenza di una relazione diretta e lineare fra frequenza delle riacutizzazioni e declino respiratorio è stata chiaramente dimostrata da Donaldson su

Figura 16. Effetto della frequenza delle riacutizzazioni sul declino respiratorio. (Dati da Donaldson GC 2002⁷⁴).



una coorte di 109 pazienti seguiti per oltre 4 anni (figura 16). Le ipotesi patogenetiche che cercano di correlare la frequenza delle riacutizzazioni con il declino respiratorio individuano nell'aumentato stress ossidativo *il trait d'union* fra i due eventi, con il concorso del fumo di sigaretta a monte e dei prodotti proinfiammatori rilasciati da virus e batteri durante i singoli episodi a valle⁷²⁻⁷⁴. Ancora una

volta dunque lo stress ossidativo assume un ruolo patogenetico importante nell'evoluzione della BPCO.

Trattamento antibiotico: chi trattare?

L'utilità del trattamento antibiotico nelle riacutizzazioni della BPCO è stato per anni oggetto di dibattito perché solo una quota delle riacutizzazioni sembra essere sostenuta da batteri⁷⁵⁻⁷⁷. Oggi la con-

troveria sembra risolta sulla base dell'osservazione che il trattamento antibiotico non solo migliora il decorso di oltre l'80% degli episodi ma riduce la frequenza delle riacutizzazioni^{78,79}. Sulla base di questi dati il trattamento antibiotico è oggi indicato come utile da tutte le Linee Guida, a condizione che l'antibiotico venga selezionato in modo appropriato sulla base del rischio di ospedalizzazione^{6,80}.

Tabella 4. Trattamento antibiotico delle riacutizzazioni sulla base del rischio: è prudente valutare comunque i tassi di antibioticoresistenza per singole aree geografiche e/o per singolo paziente prima di iniziare la terapia. (Modificata da Blasi 2003⁸¹).

Gruppo di rischio	Classificazione	Caratteristiche cliniche	Patogeni probabili	Trattamento	Osservazioni
I-basso	Riacutizzazione non complicata	Età <65 anni; ≤4 esacerbazioni/anno; FEV ₁ >50%	<i>H. influenzae</i> ; <i>M. catarrhalis</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus</i> spp.	Terapia orale con nuovi macrolidi o, in alternativa, cefalosporine orali II gen.	Trattare solo se sono presenti almeno 2 segni cardinali di Anthonisen
II-intermedio	Riacutizzazione complicata	Età >65 anni; FEV ₁ =50-35%; Durata della BPCO ≥10 anni; Ipersекреzione cronica; Pregressa polmonite; Comorbidità: - scompenso cardiocircolatorio; - diabete mellito; - insufficienza renale o epatica; - altre malattie croniche	Come sopra più elevato rischio per <i>Klebsiella</i> spp. ed altri Gram negativi; Elevato rischio di ceppi β-lattamasi produttori	Terapia orale con fluorochinoloni respiratori o amoxiclavulanato	Trattare sempre a prescindere dalla gravità dei sintomi; Prendere in considerazione terapia iniettiva con cefalosporine III gen. nei casi più gravi ed eventuale ricovero ospedaliero
III-elevato	Riacutizzazione complicata con malattia suppurativa cronica	Come in gruppo II con elevata prevalenza di bronchiectasie; FEV ₁ <35%; Trattamento cronico con corticosteroidi e/ o altri immunosoppressori; Trattamento antibiotico almeno 4 volte l'anno	Come in gruppo II più elevato rischio per infezione da <i>P. aeruginosa</i> o da Gram negativi "difficili".	Fluorochinolone anti- <i>Pseudomonas</i> o terapia parenterale con ceftazidima	Trattare sempre e prevedere ricovero ospedaliero in assenza di miglioramento dopo i primi tre giorni

A ciascun gruppo di rischio corrispondono infatti specifiche caratteristiche cliniche e funzionali (età, compromissione respiratoria, etc) ed una maggiore probabilità di infezione da parte di alcuni patogeni piuttosto che altri, circostanze che rendono il rischio di ospedalizzazione e di morte progressivamente crescenti. In tabella 4 è riportato uno schema di stratificazione del rischio sulla base di tali fattori.

Questa stratificazione si basa sull'osservazione che al peggiorare delle condizioni respiratorie, e in presenza di età avanzata e comorbidità, le riacutizzazioni sono sostenute da patogeni progressivamente più "difficili". Essa è quindi utile perchè permette, senza ricorrere necessariamente ad un trattamento mirato sulla base dell'antibiogramma, di impostare comunque *un trattamento appropriato con il miglior compromesso fra benefici e costi*.

Profilassi vaccinale

Nei pazienti con BPCO la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata indipendentemente dall'età e, in casi selezionati, anche quella antipneumococcica. Diversi studi clinici hanno infatti dimostrato che la vaccinazione stagionale è in grado di ridurre in questi pazienti la mortalità totale in misura apprezzabile^{82,83}. Nel recente studio di Schembri è stata osservata una riduzione del 41% durante il periodo invernale e del 3% nei rimanenti periodi dell'anno, mentre nessun beneficio è stato rilevato per la vaccinazione antipneumococcica⁸⁴. Se però si selezionano pazienti particolarmente

anziani (>65 anni) e con malattia in stadio avanzato, la vaccinazione antipneumococco determina una riduzione del rischio relativo di polmonite da pneumococco del 45% ed una riduzione della mortalità per la stessa causa del 59%⁸⁵.

Percorso Diagnostico Terapeutico

Il Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) si pone l'obiettivo di migliorare l'individuazione e la gestione del paziente con BPCO definendo:

- l'approccio organizzativo assistenziale ed i criteri di gestione integrata del paziente;
- il percorso diagnostico, i livelli di intervento e le modalità di follow-up;
- gli indirizzi dell'intervento farmacologico;
- gli indirizzi dell'intervento riabilitativo.

Il PDT fornisce ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti una guida per la gestione del paziente con BPCO coerente con le indicazioni della letteratura internazionale per ottimizzare l'intervento sanitario.

Il percorso ha come popolazione target tutti i pazienti affetti da BPCO.

Ruolo e funzioni dei diversi attori

I *Medici di Medicina Generale* garantiscono il governo clinico degli assistiti con BPCO attraverso l'attività ambulatoriale e domiciliare volta all'individuazione possibilmente precoce della malattia, al suo inquadramento diagnostico, al trattamento delle fasi di stabilità, alla prevenzione ed al

trattamento delle riacutizzazioni e delle complicanze.

Il Medico di Medicina Generale:

1. Individua e monitora i soggetti a rischio.
2. Formula diagnosi in raccordo con gli specialisti di riferimento.
3. Imposta e monitora il trattamento farmacologico.
4. Tratta le riacutizzazioni in raccordo, se del caso, con gli specialisti di riferimento.
5. Sorveglia l'eventuale insorgenza di effetti collaterali delle terapie praticate.
6. Svolge attività di prevenzione delle complicanze infettive.
7. Pianifica il follow-up.
8. Effettua interventi di educazione sanitaria e di counselling al paziente e ai suoi familiari (utilizza strategie per aiutare il paziente a smettere di fumare).
9. Richiede la consulenza degli specialisti e collabora con gli stessi.

I *Medici Specialisti* supportano le cure primarie:

1. Nell'inquadramento diagnostico e terapeutico in caso di dubbio diagnostico e nei casi complessi, in particolare nello stadio III e IV.
2. Nella gestione delle riacutizzazioni e degli eventuali interventi di emergenza.
3. Nella valutazione, definizione ed erogazione del programma riabilitativo respiratorio opportuno.

I *Pazienti* con BPCO svolgono un ruolo centrale all'interno del processo di cura integrato tra le diverse figure sanitarie ed è di fondamentale importanza che essi comprendano la natura del loro disturbo al fine di migliorare l'abili-

tà nell'affrontare la malattia e lo stato di salute.

Al paziente e al *Care Giver* vanno fornite le informazioni e l'educazione opportune in modo che il trattamento possa essere accettato e individualizzato, secondo un programma di alleanza terapeutica con il medico, che permetta di migliorare i risultati del trattamento e la qualità della vita.

Le informazioni di cui necessitano riguardano:

- conoscenza della malattia;
- modalità di diagnosi;
- fattori scatenanti, comportamenti a rischio e caratteri delle riacutizzazioni;
- farmaci utilizzabili nella terapia in fase stabile ed in presenza di riacutizzazioni;
- corretto utilizzo degli inalatori;
- conoscenza degli esercizi di rilassamento e di respirazio-

ne e delle attività fisiche di mantenimento e dell'auto-monitoraggio;

- messa in atto di corretti stili di vita, compresa la cessazione all'abitudine tabagica;
- conoscenza del ruolo, funzioni, modalità di accesso ai servizi sanitari coinvolti nel percorso.

Monitoraggio sistematico

Sono da indagare da parte del MMG con particolare attenzione gli assistiti che presentano rapporti con uno o più dei fattori di rischio quali:

- fumo di tabacco, inclusi sigarette, pipa, sigaro ed altri tipi di fumo di tabacco comuni in molti Paesi ed il fumo passivo. Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per la BPCO a livello mondiale;

- polveri respirate nell'ambiente lavorativo e sostanze chimiche (vapori, irritanti e fumi) quando le esposizioni siano sufficientemente intense o prolungate;
- inquinamento indoor da parte di biomasse combustibili usate per cucinare e per il riscaldamento in ambienti scarsamente ventilati;
- inquinamento outdoor, che contribuisce alla quantità totale di particelle inalate a livello polmonare; mentre sembra avere un effetto minore sulla genesi della BPCO, concorre invece in modo significativo ad indurre episodi di riacutizzazione;
- qualunque fattore che interferisca con la crescita polmonare durante la vita intrauterina e l'infanzia (basso peso alla nascita, infezioni respiratorie, etc). **TiM**

Bibliografia

1. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982-994.
2. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, et al. The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:2-14.
3. Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:93-99.
4. Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest* 2000; 117:336s-338s.
5. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Lancet* 1997; 349:1498-504.
6. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009. From www.goldcopd.com, accessed January 2010.
7. Canadian Thoracic Society. Recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease -2008 Update- highlights for primary care. *Can Resp J* 2008; 15 (Suppl A); 1A-8A.
8. American Thoracic Society-European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD-2004 Update- Available from: <http://www.thoracic.org/go/copd>.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77S-121S.
10. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death. vol.I, 9th revision. Geneva: WHO; 1977.
11. Mannino DM. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:204-210.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741-750.
13. Annetchino C, Rossi E, De Rosa M, et al. Epidemiologia assistenziale della BPCO. ARNO Osservatorio 1987-2007. Bologna 2 Luglio 2007. Accessed at http://streaming.cineca.it/arno/ventennale_s/frames/slides/ventennale/annetchino.pdf
14. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al; European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young

- adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59:120-125.
15. **Viegi G, Baldacci S.** Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults: In: The impact of air pollution on respiratory health. D'Amato G, Holgate ST (Ed). *Eur Respir Mon* 2002; 7:1-16.
 16. **Scognamiglio A, Matteelli G, Pistelli F, et al.** L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Ann Ist Sup Sanità* 2003; 39:467-484.
 17. **Stang P, Lydick E, Silberman C, et al.** The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2):354S-359S.
 18. **Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, et al.** Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006; 61:1043-1047.
 19. **Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, et al.** Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:1034-1042.
 20. **Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al.** Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples, exposed to different levels of air pollution. *Environ Health Perspect* 1991;94:95-9.
 21. **Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, et al.** Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991;4:257-266.
 22. **Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, et al.** Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002; 20:806-12.
 23. **Ministero della Salute.** Ricoveri Ospedalieri-Anno 2000. Disponibile all'indirizzo: www.ministerosalute.it.
 24. **Dal Negro R, Berto P, Tornella S, et al on Behalf of GOLD Study Group.** Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57:3-9.
 25. **Dal Negro RW, Tornella S, Tosatto R, et al.** Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: The SIRIO Study (Social Impact of respiratory Integrated Outcomes). *Resp Med* 2008; 102:92-101.
 26. **Petty TL.** COPD in perspective. *Chest* 2002; 121 (5 Suppl): 116S-120S.
 27. **Landbo C, Prescott E, Lange P, et al.** Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-1861.
 28. **Fiorvanti M, Nacca D, Amati S, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline. *Dementia* 1995; 6:39-48.
 29. **Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al.** Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:544-549.
 30. **Celli BR, Cote CG, Martin JM, et al.** The body mass index, airflow obstruction, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 1005-1012.
 31. **van der Vaart H, Postma DS, Timens W, et al.** Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59:713-721.
 32. **Sanguinetti CM.** Antioxidants in chronic bronchitis. Resveratrol's impact. *Trends Med* 2009; 9:57-66.
 33. **Silkoff PE, Busacker A, Trudeau J, et al.** Sputum dysplasia, related to bacterial load, oxidative stress, and airway inflammation in COPD. *Chest* 2004; 125 (5 Suppl):151S.
 34. **Langen RC, Korn SH, Wouters EF.** ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med* 2003; 35:226-235.
 35. **Rahman I.** The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy. *Treat Respir Med* 2005; 4:175-200.
 36. **Santus P, Sola A, Carlucci P, et al.** Lipid peroxidation and 5-lipoxygenase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:838-843.
 37. **Walda IC, Tabak C, Smit HA, et al.** Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:638-643.
 38. **Butland BK, Fehily AM, Elwood PC, et al.** Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2,212 middle aged men. *Thorax* 2000; 55:102-108.
 39. **Buffles J, Degryse J, Heyman J, et al.** Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: The DISCO Study. *Chest* 2004; 125:1394-1399.
 40. **Mannino DM, Watt G, Hole D, et al.** The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-643.
 41. **Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, et al.** COPD screening efforts in primary care: what is it yield? *Prim Care Resp J* 2007; 16:41-48.
 42. **ATS/ERS Task Force.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
 43. **Cerveri I, Dore R, Corsico A, et al.** Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004; 125:1714-1718.
 44. **O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 Update-Highlights for primary care. *Can Resp J* 2008; 15 (suppl A): 1A-8A.
 45. **Dal Negro RW.** La Salute del Respiro: un'attualità nazionale. Venezia 13 Febbraio 2009.
 46. **Istituto Superiore di Sanità.**

- Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva e tumore del polmone. Roma 2004. Accessed at <http://www.goldcopd.it/materiale/iss/carta.pdf>.
47. **Kinnula VL.** Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway diseases. *Thorax* 2005; 60:693-700.
 48. **Facchinetti F, Amadei F, Gepetti P, et al.** Alpha,beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37:617-623.
 49. **Tabak C, Arts IC, Smit HA, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:61-64.
 50. **Csiszar A, Labinskyy N, Podlutzky A, et al.** Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and pro-inflammatory phenotypic alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H2721-H2735.
 51. **Robb EL, Page MM, Wiens BE.** Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367:406-412.
 52. **Leiro J, Alvarez E, Arranz JA, et al.** Effects of cis-resveratrol on inflammatory murine macrophages: antioxidant activity and down-regulation of inflammatory genes. *J Leukoc Biol* 2004; 75:1156-1165.
 53. **Culpitt SV, Rogers DF, Fenwick PS, et al.** Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. *Thorax* 2003; 58:942-946.
 54. **Biswas S, Rahman I.** Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:987-994.
 55. **Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, et al.** Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4:253-262.
 56. **Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, et al.** Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:171-175.
 57. **Barnes PJ.** Inhaled corticosteroids are not helpful in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:342-344.
 58. **Barnes PJ, Ito K, Adcock IM.** Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363:731-733.
 59. **Barnes PJ, Adcock IM, Ito K.** Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25:552-563.
 60. **Singh S, Amin AV, Loke YK.** Long term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:219-229.
 61. **Ito K, Lim G, Caramori G, et al.** Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15:1110-1112.
 62. **Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al.** Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226-230.
 63. **Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al.** Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1308-1311.
 64. **Ito K, Chung KF, Adcock IM.** Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:522-543.
 65. **Rhen T, Cidlowski JA.** Anti-inflammatory action of glucocorticoid-new mechanism for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
 66. **Zhou J, Kang ZM, Xie OM et al.** Rapid non genomic effects of glucocorticoids on allergic asthma reaction in the guinea pig. *J Endocrinol* 2003; 177:R1-R4.
 67. **Adenuga D, Rahman I.** Oxidative stress, histone deacetylase and corticosteroid resistance in severe asthma and COPD. *Curr Resp Med Reviews* 2007; 3:57-68.
 68. **Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al.** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
 69. **Zoia MC, Corsico AG, Beccaria M, et al.** Exacerbations as a starting point of pro-active chronic obstructive pulmonary disease management. *Respir Med* 2005; 99:1568-1575.
 70. **Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al.** Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
 71. **Drost EM, Skwarski KM, Saulea J, et al.** Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60:293-300.
 72. **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. *Chest* 1999; 116:40-46.
 73. **Abusriwil H, Stockley RA.** The Interaction of Host and Pathogenic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Their Role in Tissue Damage The Proceedings of the American Thoracic Society 2007; 4:611-617.
 74. **Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al.** Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852.
 75. **Editorial.** Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis? *Lancet* 1987; 2:23-24.

76. **Isada CM.** Pro: antibiotics for chronic bronchitis with exacerbations. *Semin Respir Infect* 1993; 8:243-253.
77. **Nicotra MB, Kronenberg RS.** Con: antibiotic use in exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 1993; 8:254-258.
78. **Siempos II, Michalopoulos A, Falagas ME.** Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1173-1182.
79. **Roede BM, Bresser P, Prins JM, et al.** Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:282-288.
80. **Blasi F, Ewig S, Torres A, et al.** A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm. Pharmacol Ther* 2006; 19:361-369.
81. **Blasi F, Capone P.** Acute exacerbation of chronic bronchitis. rationale behind antibiotic treatment. *Trends Med* 2003; 3:103-111.
82. **Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, et al.** Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2008; 62:10-17.
83. **Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, et al.** Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163:1089-1094.
84. **Schembri S, Morant S, Winter JH, et al.** Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64:567-572.
85. **Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al, for the EVAN Study Group.** Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:860-868.