

Approccio al paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO-COPD) è una condizione clinico-funzionale caratterizzata da insufficienza ventilatoria ostruttiva cronica, parzialmente reversibile e progressivamente ingravescente, con fasi di relativa stabilità ed altre di riacutizzazione soprattutto infettiva (AECOPD). La gestione globale della BPCO prevede innanzitutto l'educazione del paziente ed ha due obiettivi primari: ridurre la progressione della malattia e l'incidenza delle riacutizzazioni, migliorando in tal modo la qualità della vita. Per ottenere questi obiettivi si possono impiegare sia opzioni non-farmacologiche, che vanno dal controllo dei fattori di rischio alla riabilitazione respiratoria, sia farmacologiche: broncodilatatori, antinfiammatori ed antibiotici. *Trends Med 2002; 2(4):191-202.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Key words:
pulmonary disease
bronchodilators
corticosteroids
antibiotics

Una limitazione, parzialmente reversibile o irreversibile, del flusso aereo caratterizza la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Il quadro di esordio di questa entità nosologica non è di facile riconoscimento, poiché nella maggior parte dei pazienti la BPCO rappresenta l'evoluzione di una bronchite cronica con componente enfisematosa di grado variabile e comunque poco evidente. Con l'evoluzione della malattia si ha il progressivo peggioramento delle condizioni strutturali dell'albero bronchiale, con reperti funzionali ed anatomici sempre più patognomici. Su un terreno progressivamente più compromesso, la funzione polmonare e la resistenza alle infezioni si riducono, favorendo l'insorgere di riacutizzazioni a comparsa più o meno frequente in rapporto ai fattori di rischio presenti ed alla condizione ana-

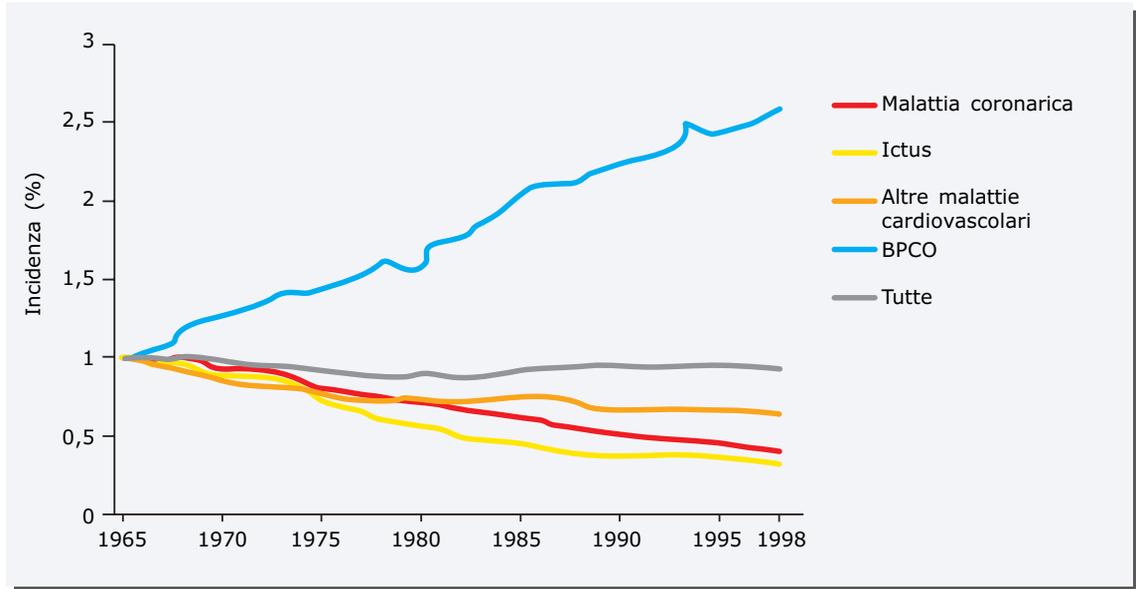
tomica polmonare pre-esistente. Nelle fasi più avanzate della malattia il quadro clinico si complica, con la frequente comparsa di condizioni patologiche correlate e talvolta severe, dallo scompenso cardiaco all'ipertensione polmonare.

Epidemiologia e fattori di rischio

In quasi tutti i Paesi ad economia avanzata la BPCO è in continua crescita, sia in valore assoluto sia in relazione ad altre patologie e negli USA rappresenta la quarta causa di morte. L'incremento di questa patologia è in parte associato all'aumentato numero di pazienti diagnosticati ed in parte alla riduzione delle condizioni che la precedevano in questa graduatoria. Tuttavia, anche quando il trend viene aggiustato in relazione alle altre patologie in esame, l'incidenza

 **Claudio Maria Sanguinetti**
 Unità Operativa di Pneumologia
 Ospedale "S. Filippo Neri"
 Via Martinotti, 20
 00135 Roma -RM-
 tel. 06 33062315
 e-mail:
 c.sanguinetti@sanfilippo.roma.it

Figura 1. Variazioni percentuali dell'incidenza di morte corretta per età negli Stati Uniti registrate nel periodo 1965-1998. (Adattata da GOLD Workshop Panel').



di BPCO risulta in crescita costante (figura 1).

Oltre al fumo di sigaretta, che rimane il fattore di rischio principale, nei non-fumatori i fattori di rischio più importanti per BPCO sono l'età, il sesso di appartenenza, le alterazioni genetiche (in una minoranza di pazienti), la storia di infezioni respiratorie croniche in età infantile e l'esposizione ad inquinanti ambientali (tabella 1).

Patogenesi e storia naturale della BPCO

Per bronchite cronica si intende l'infiammazione cronica dell'albero bronchiale. Tuttavia, affinché si possa porre diagnosi di bronchite cronica, il processo infiammatorio, pur costituendo il *primum movens*, si deve accompagnare ad ipersecrezione per almeno tre mesi all'anno per due anni consecutivi. La presenza di infiammazione bronchiale senza tosse produttiva non è quindi criterio sufficiente per porre diagnosi di bronchite cronica.

Con il peggioramento delle condizioni di base, la componente infiammatoria tende ad innescare una serie di fenomeni, soprattutto afflusso di neutrofili e rilascio di enzimi litici, che amplificano e rinforzano il danno tissutale iniziale e facilitano il più facile attecchimento di agenti microbici. I piccoli bronchi diventano quindi sede di infiammazione cronica e di rimodellamento, con riduzione del calibro ed alterata risposta adrener-

gica. Con l'evoluzione della malattia, la distruzione parenchimale produce perdita di tessuto alveolare con diminuzione della normale elasticità polmonare e conseguente enfisema (figura 2). La maggiore suscettibilità alle infezioni produce riacutizzazioni che si manifestano con frequenza variabile e che tendono ad innescare un circolo vizioso: la riacutizzazione peggiora il quadro anatomico polmonare, che a sua volta di-

Tabella 1. Principali fattori di rischio nello sviluppo e nella progressione della BPCO.

Fattori legati all'ospite

- Sesso (M:F= 4:1)
- Età >50 anni
- Alterazioni genetiche (deficit α -1-antitripsina)
- Iperreattività bronchiale
- Alterazioni anatomiche congenite

Fattori esterni all'ospite

- Fumo
- Inquinanti ambientali
- Infezioni
- Condizioni sociali

La riduzione dei fattori di rischio modificabili è condizione essenziale per rallentare la progressione della malattia.

venta più suscettibile alle riacutizzazioni.

Diagnosi

La diagnosi di BPCO si basa sull'anamnesi (presenza di eventuali fattori di rischio), sull'esame fisico del paziente e sulle prove di funzionalità respiratoria. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) rappresenta il parametro più spesso indagato e quello considerato più predittivo di evoluzione della malattia. Le indagini spirometriche rappresentano lo standard di riferimento oggettivo per riconoscere e valutare il grado di limitazione funzionale, dimostrandosi utili anche prima che

la sintomatologia clinica diventi evidente. Ma per risultare significative esse debbono essere eseguite correttamente e richiedono la collaborazione del paziente. A questo riguardo è stato proposto di misurare, come indici alternativi al FEV_1 , il volume di espirazione forzata in 6 secondi (FEV_6) ed il rapporto FEV_1/FEV_6 ². Questo rapporto sembra presentare sensibilità e specificità superiori al 95% e riproducibilità maggiore di quella della semplice misurazione della capacità vitale forzata (FVC)³.

La classificazione della BPCO prevede 4 stadi basati sui sintomi clinici e sulle alterazioni funzionali respiratorie. E' da notare come nella recente classificazione del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (tabella 3), rispetto a classificazioni proposte in precedenza, sia stato introdotto lo stadio zero, a richiamare la possibilità di presenza della ma-

lattia anche quando non vi sia ancora una chiara sintomatologia clinica o non si siano ancora prodotte evidenti alterazioni funzionali respiratorie.

La comparsa di insufficienza respiratoria finisce inevitabilmente per ripercuotersi sulla qualità di vita: i pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria hanno infatti più o meno gravi limitazioni della loro attività e della vita di relazione e non di rado lamentano disturbi durante il sonno, con episodi di apnea notturna ed associata ipossimemia arteriosa⁴.

Il decadimento generale nei pazienti più gravi può condurre anche a progressiva riduzione di peso; nelle fasi più avanzate il 5-10% dei soggetti presenta cachessia ed è stato recentemente confermato che l'indice di massa corporea correla direttamente con la mortalità⁵. Infine, l'ipossimemia e l'ipercapnia riducono le funzioni cognitive e con il decadimento compare talvol-

Figura 2. Patogenesi del deficit ventilatorio nella BPCO. La limitazione ventilatoria è principalmente correlata alle alterazioni dell'architettura broncopolmonare: perdita delle inserzioni alveolari, ostruzione infiammatoria delle vie aeree con ipersecrezione e riduzione del lume bronchiale, distruzione delle pareti alveolari.

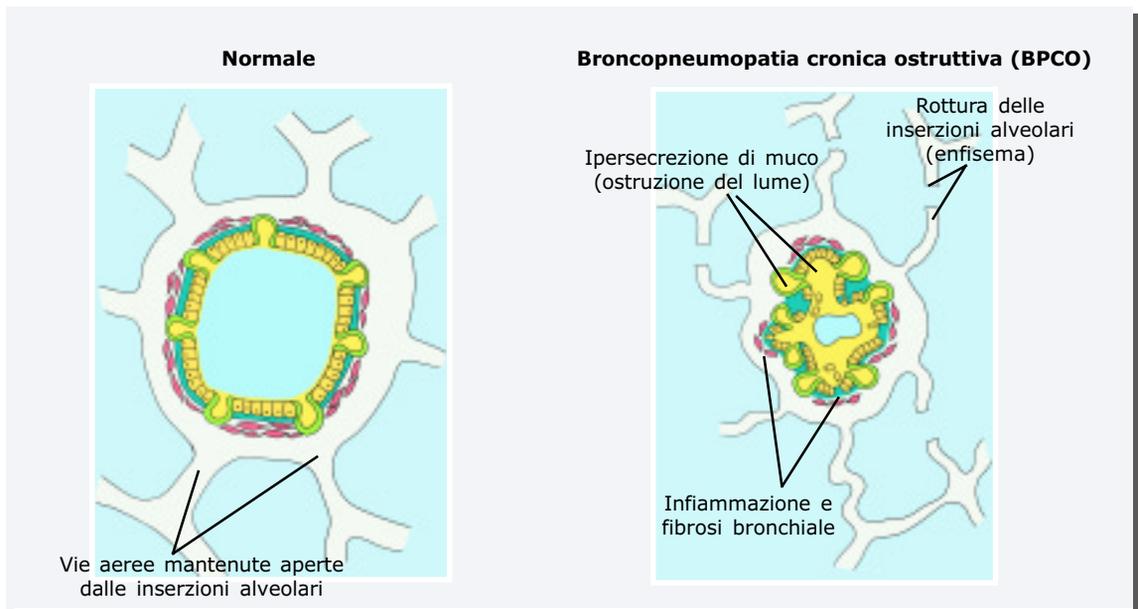


Tabella 3. Gravità della BPCO secondo la classificazione del GOLD Workshop Panel. I valori percentuali sono relativi a quelli previsti in rapporto a sesso, età ed altezza.

Stadio	Caratteristiche	
0 (a rischio)	Spirometria normale con presenza di tosse produttiva	
I (lieve)	$FEV_1/FVC < 70\%$; $FEV_1 \geq 80\%$ con o senza tosse con escreato	
II (moderato)	} con o senza tosse ed escreato	
IIA		$FEV_1/FVC < 70\%$ e $30\% \leq FEV_1 < 80\%$
IIB		$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$
III (grave)	$FEV_1/FVC < 70\%$; $FEV_1 < 30\%$ o $FEV_1 < 50\%$ più insufficienza respiratoria e/o segni clinici di scompenso cardiaco destro	

ta depressione, più spesso nei soggetti di sesso femminile⁶. A partire dallo stadio IIB le riacutizzazioni della BPCO diventano più frequenti. Secondo una definizione frequentemente adottata, la riacutizzazione di BPCO si identifica come il peggioramento della condizione di stabilità, che quindi deve essere nota, misurata sulla base di tre parametri:

- aumento della dispnea
- ipersecrezione bronchiale
- viraggio dell'escreato in senso purulento.

La riacutizzazione della BPCO è spesso il risultato di infezioni delle vie aeree. Le riacutizzazioni severe si associano ad elevata mortalità sia a breve (10-30%) sia a lungo termine (40-60%)⁷. Indagini sull'escreato e su campioni autoptici hanno dimostrato che il 50-75% delle riacutizzazioni infettive della BPCO è di natura batterica⁸. Nei paesi europei e negli Stati Uniti i principali patogeni isolati sono *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, responsabili di circa il 60% degli eventi, mentre *Streptococcus pneumoniae* è coinvolto in un ulteriore 15-20% dei casi. La partecipazione virale alle complicazioni infettive della BPCO è stimata intorno al 25% dei casi (figura 3)⁸.

Trattamento della BPCO stabile

In linea di massima vi è generale consenso fra le varie Linee Guida in ordine alla gestione del paziente con BPCO. Fermo restando il principio che la sospensione del fumo costituisce il primo step di qualunque trattamento, le misure di intervento possono essere suddivise in:

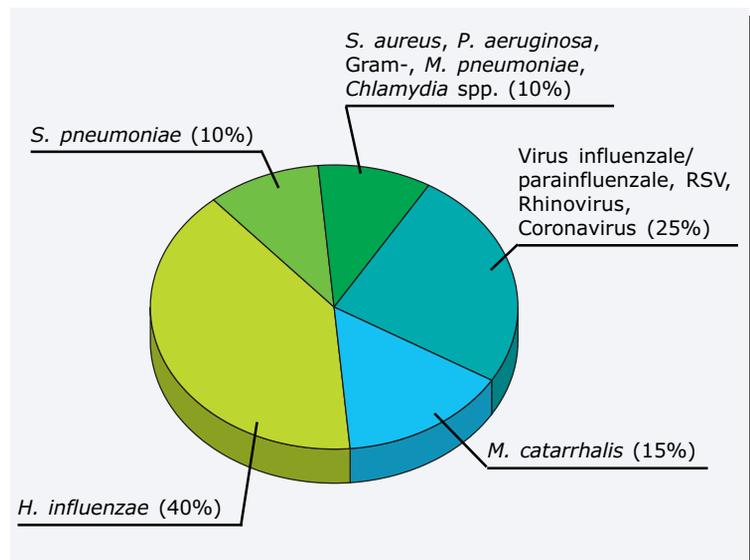
- non farmacologiche
- farmacologiche.

Misure non farmacologiche

Eliminazione del fumo

Per ridurre il declino funzionale respiratorio la migliore strategia rimane tuttora l'abolizione del fumo. Non è importante l'età a cui si rinuncia al fumo, perché

Figura 3. Specie batteriche di più frequente riscontro nelle esacerbazioni della BPCO. Studi comparativi hanno evidenziato che *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae* sono responsabili di oltre due terzi di tutte le riacutizzazioni infettive, indipendentemente dall'area geografica. Più recentemente rilevamenti culturali hanno registrato l'incremento di patogeni atipici, soprattutto *Chlamydia* spp. (Dati da Ball P⁸).



gli effetti benefici sono evidenti sia nei fumatori di lunga data sia in quelli recenti, anche se l'anzianità della abitudine al fumo correla con una maggiore gravità del danno respiratorio^{9,10}. Benché la terapia sostitutiva con nicotina rappresenti un aiuto importante, i dati sulle ricadute non sono esaltanti: vi sono segnalazioni che indicano che dopo cinque anni l'80% circa dei soggetti riprende a fumare¹⁰. Con altri presidi farmacologici, come il bupropione, si può dimezzare l'incidenza di ricadute e, con l'impiego contemporaneo del cerotto alla nicotina, il risultato migliora ulteriormente¹¹. Comunque, il presupposto fondamentale per assicurare l'inizio e la persistenza della cessazione dell'abitudine al fumo è la volontà del paziente, che deve essere continuamente rafforzata. In questo contesto un valido aiuto è quello derivante dagli ambulatori per il tabagismo, in cui viene offerta un'assistenza di gruppo comprendente anche il supporto psicologico.

Ossigenoterapia

I vantaggi a lungo termine dell'ossigenoterapia nei soggetti con $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ sono noti da tempo. Il trattamento migliora la qualità di vita del paziente con ripercussioni positive sulla capacità all'esercizio e sulle funzioni cognitive, particolarmente nell'anziano¹². Non è ancora certo invece se lo stesso trattamento possa essere utile nei soggetti con PaO_2 pari a 56-65 mmHg o nei pazienti con ipossiemia prevalentemente notturna¹³.

Chirurgia

L'opzione chirurgica della BPCO (riduzione del volume polmonare) può essere presa in considerazione in pazienti sele-

zionati per migliorare la funzionalità respiratoria. Ovviamente la riduzione del volume polmonare mediante resezione chirurgica deve essere praticabile: di qui l'utilità in soggetti con discreto stato di salute e con età < 75 anni¹⁴. La frequente presenza di diabete, coronaropatia e scompenso nei pazienti con BPCO limita ulteriormente il numero dei candidati a questa procedura, di cui peraltro non si hanno ancora sufficienti informazioni sui risultati a lungo termine.

Riabilitazione

La riabilitazione comprende una serie di iniziative atte a ritardare la progressione della malattia ed in grado di influenzare positivamente la qualità di vita. Lo svolgimento di esercizi regolari determina risultati apprezzabili nel 20-30% dei casi¹⁵. Mentre l'effetto sulla qualità di vita dei pazienti con BPCO è chiaro, meno convincente appare l'effetto di queste pratiche sulla sopravvivenza.

Misure farmacologiche

Il trattamento della BPCO stabile deve essere commisurato al grado di compromissione della funzionalità polmonare. I pazienti vanno educati e resi partecipi della strategia specifica da seguire per rendere più efficace il trattamento ed affinare l'abilità di far fronte alla malattia. Trattandosi di malattia caratterizzata da quadro clinico complesso, la terapia deve porsi obiettivi di medio e lungo termine. In condizione di stabilità, gli obiettivi primari sono ridurre la flogosi cronica, la frequenza delle riacutizzazioni ed aumentare il valore di FEV_1 . In presenza di alterazioni emodinamiche, queste devono essere compensate e, particolarmente nei pazienti

molto anziani, tale trattamento diviene la regola.

Broncodilatatori

I broncodilatatori occupano una posizione preminente nel trattamento della BPCO e la loro efficacia è tanto maggiore quanto più ampia è la componente reversibile della bronco-ostruzione. La broncodilatazione può essere ottenuta con diverse modalità:

- rilasciamento della muscolatura liscia delle vie aeree
- inibizione del recettore colinergico
- stimolazione del recettore β_2 -adrenergico.

Per oltre 150 anni, i teofillinici sono stati lo standard di riferimento. Tuttavia, i derivati xantini sono caratterizzati da una ridotta finestra terapeutica e da molteplici interferenze farmacologiche, alcune delle quali con farmaci di uso frequente ed obbligato nell'anziano, sollevando preoccupazioni relative sia al monitoraggio plasmatico della teofillinemia sia a quello delle molecole che condividono la stessa via catabolica o che con essa competono¹⁶.

Alla fine degli anni '60 sono stati introdotti i primi derivati dell'isoproterenolo, un agonista β -adrenergico non selettivo. L'identificazione del recettore β_2 ha successivamente permesso la sintesi di agonisti selettivi per lo stesso recettore.

Stimolando selettivamente il recettore β_2 -adrenergico, questa classe di farmaci induce broncodilatazione a comparsa più o meno rapida, in rapporto alla natura della molecola ed alla via di somministrazione. Oltre alle soluzioni da nebulizzare, alle formulazioni spray a dosaggio predeterminato (Metered Dose Inhaler - MDI), con le quali al-

cuni pazienti non riescono però a coordinare l'atto inspiratorio con l'erogazione del farmaco, sono stati introdotti anche erogatori di polveri secche a dosaggio fisso. Le formulazioni pre-dosate consentono di evitare situazioni di sotto- o sovradosaggio, garantendo un migliore risultato della terapia.

Rispetto al paziente asmatico, nel quale la rapidità d'azione del broncodilatatore costituisce elemento determinante, nel paziente con BPCO, caratterizzato da una condizione di broncoostruzione cronica, è maggiormente apprezzabile una lunga durata dell'effetto broncodilatatore. Con l'ulteriore riduzione di FEV₁, dovuta alla progressione della malattia, possono comparire crisi respiratorie acute, per le quali la rapidità dell'azione broncodilatatrice diviene un elemento altrettanto desiderabile. Pertanto, nella BPCO trovano applicazione sia i broncodilatatori adrenergici a lunga durata di azione (formoterolo e salmeterolo) e gli anticolinergici (ipratropio e ossitropio) sia quelli adrenergici a rapido esordio (salbutamolo, fenoterolo e terbutalina), per una broncodilatazione rapida ma di breve durata, cioè per le crisi di dispnea broncospastica acuta.

Nei casi più gravi, i β_2 -agonisti possono essere combinati alla teofillina o agli anticolinergici, con importanti vantaggi in termini di percentuale di responders e di riduzione degli effetti collaterali. Per quanto concerne la rapidità di insorgenza dell'azione broncodilatatrice dei β -adrenergici a lunga durata d'azione, il formoterolo ha caratteristiche simili a quelle del salbutamolo: recentemente è stato valutato l'esordio d'azione di salbutamolo e di formoterolo in pazienti con BPCO stabi-

le, misurando sia il tempo necessario a migliorare il FEV₁ (almeno 15%) sia il suo incremento in valore assoluto (almeno 200 mL), registrando rispettivamente per i due parametri 15,2 e 14,7 minuti dopo inalazione di una dose di 12 μ g di formoterolo, valori analoghi a quelli ottenuti con salbutamolo¹⁷.

Il paziente con BPCO trae beneficio significativo anche dall'uso degli anticolinergici. L'ipratropio e l'oxitropio rappresentano il primo step nel paziente con BPCO di grado lieve-moderato. Gli effetti collaterali che sono stati descritti per questa classe sono riferibili in gran parte all'effetto anticolinergico proprio della molecola: secchezza della fauci, possibile ipertrofia prostatica e glaucoma. Gli anticolinergici attualmente disponibili (ipratropio e oxitropio) richiedono almeno 3 somministrazioni al giorno, rendendo lo schema posologico complesso in termini di aderenza al trattamento.

Corticosteroidi: quale ruolo?

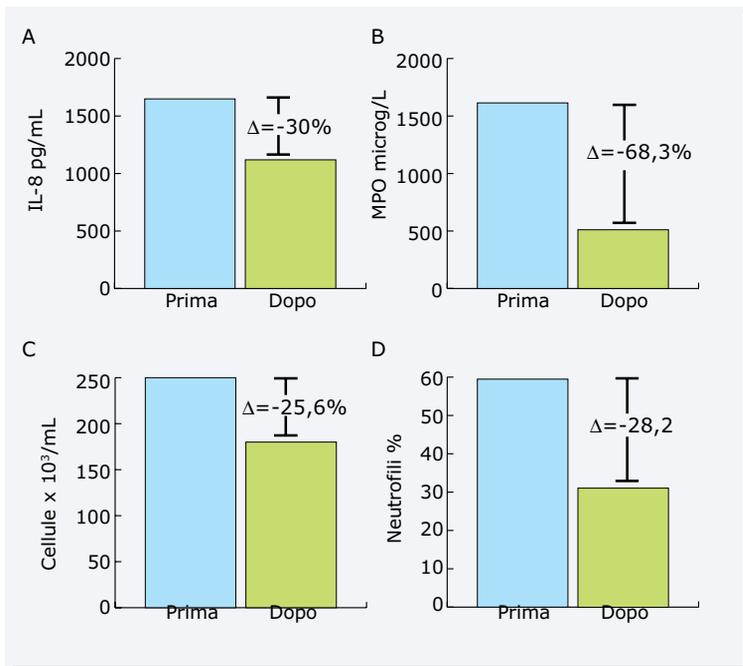
Numerosi studi di farmacologia clinica e di anatomia patologica hanno dimostrato il ruolo della componente infiammatoria nel mantenimento e nella progressione della BPCO. E' inoltre noto che la sospensione del fumo, l'intervento più incisivo sulla progressione della malattia, determina come primo effetto la diminuzione della componente infiammatoria, con riduzione dell'interleuchina-8 (IL-8) e degli enzimi litici di origine neutrofila, soprattutto la mieloperoxidasi (MPO) e l'elastasi (EL). Sulla base di queste osservazioni, ed in analogia con quanto si osserva nel trattamento dell'asma, grandi aspettative sono state riposte nell'impiego

Obiettivi primari del trattamento della BPCO sono ridurre la progressione della malattia, la flogosi cronica e la frequenza delle riacutizzazioni.

dei corticosteroidi. In realtà, gli studi clinici condotti negli ultimi venti anni hanno fornito risultati contrastanti. In funzione degli end-point presi in esame, miglioramenti importanti sono stati riportati solo per alcuni parametri, come tosse, produzione di escreato, numero delle riacutizzazioni e qualità di vita^{18,19}; sostanzialmente nulli sono apparsi invece i risultati relativi all'attenuazione del declino di FEV₁²⁰. Una minima percentuale di pazienti responsivi è costituita da quelli che presentano una prevalente componente asmatica, che si caratterizzano quindi per una limitazione respiratoria ancora reversibile, per atopia ed eosinofilia sia nel sangue sia nell'escreato²¹⁻²³. Tuttavia bisognerebbe ulteriormente indagare nell'ambito di questo gruppo di pazienti per verificare se essi siano realmente affetti da BPCO oppure da asma bronchiale persistente. Questi dati pongono anche il quesito circa l'opportunità di valutare la risposta ai corticosteroidi esclusivamente come monitoraggio del FEV₁ e, quindi, su quali debbano essere i marcatori aggiuntivi di risposta al trattamento con corticosteroidi. Questa consapevolezza ha suggerito un disegno maggiormente articolato dei trial più recenti, che hanno affiancano al monitoraggio del FEV₁ altri end-point.

Le basi molecolari e cellulari degli effetti del trattamento cor-

Figura 4. Marcatori cellulari ed umorali (A, B) di flogosi respiratoria in pazienti con BPCO stabile trattati per sei settimane con beclometasone alla dose di 1,5 mg/die. Il numero di neutrofili si è sensibilmente ridotto (D) ma è stato compensato dall'incremento di macrofagi e linfociti (C). (Adattata da dati di Balbi et al.²⁴).



ticosteroido nella BPCO sono state studiate da molti anni, ma solo recentemente sono divenuti dosabili con facilità alcuni markers infiammatori (IL-8 ed MPO) nei fluidi respiratori. In un recente studio di Balbi e collaboratori sono stati osservati i risultati del trattamento con beclometasone per via inalatoria (1,5 mg/die) sui principali markers di infiammazione. La valutazione è stata eseguita sul lavaggio broncoalveolare (BAL): i risultati di questo studio sono riportati in figura 4.

Dopo 6 settimane di trattamento i livelli di IL-8 si sono ridotti del 30% e quelli di MPO di oltre il 68%. Inoltre, la broncoscopia ha rilevato significative riduzioni dell'eritema e del secreto bronchiale. Questi risultati indicano che la risposta antinfiammatoria al beclometasone è significativa e coinvolge sia i me-

diatori umorali che cellulari.

In che modo questi risultati si possono tradurre in benefici clinici? Non è facile, nella pratica clinica, individuare i soggetti che trarranno con sicurezza beneficio del trattamento con cortisonici e ciò giustifica l'impossibilità di consigliare, allo stato attuale, l'impiego sistematico dei corticosteroidi per via inalatoria in tutti i pazienti con BPCO stabile. Tuttavia, quando i risultati del trattamento vengono valutati in termini di attenuazione della frequenza e gravità delle riacutizzazioni, di produzione di escreato, tosse e di miglioramento della qualità di vita, i risultati di alcuni studi clinici controllati con corticosteroidi inalatori sono positivi. Recentemente sono stati pubblicati i risultati del **Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe** (ISOLDE) ottenuti su 751 pa-

zienti di età compresa fra 40 e 75 anni, randomizzati al trattamento con fluticasone (500 µg bid) o placebo per 36 mesi²⁵. I pazienti in trattamento con fluticasone hanno evidenziato una riduzione modesta del decadimento di FEV₁ (50 mL/anno) rispetto ai pazienti del braccio placebo (59 mL/anno), ma riduzioni significative delle riacutizzazioni con importante miglioramento delle condizioni generali, suggerendo che nei pazienti con BPCO di grado moderato-severo l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria ha un suo razionale.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con beclometasone in un gruppo di pazienti con BPCO senza evidente componente reversibile, e quindi per definizione più refrattari al trattamento con corticosteroidi²⁶.

Sulla scorta di queste considerazioni l'impiego dei corticosteroidi nella BPCO, pur non ottenendo i risultati osservati nel paziente asmatico, dovrebbe essere valutato in maniera più estensiva di quanto sino ad oggi effettuato, specie nei pazienti che si dimostrano responsivi a tale terapia ed in quelli che, affetti da grave deficit della funzione respiratoria vanno incontro a ripetute riacutizzazioni. Inoltre, fermo restando un ade-

Il trattamento della bronco-ostruzione nella BPCO deve procedere per step successivi ed essere proporzionale alle condizioni basali registrate nel singolo paziente. Una quota variabile beneficia del trattamento con corticosteroidi.

La selezione dell'antibiotico nelle riacutizzazioni infettive deve tener conto di criteri di efficacia, costo e durata del trattamento.

guato rapporto fra risultati attesi ed eventi avversi, deve essere considerato l'aspetto correlato alle terapie "accessorie" eventualmente adottate per controllare le riacutizzazioni (antibiotici, antitussigeni e mucolitici). Se si confrontano le prescrizioni di farmaci in diversi Paesi europei, si osserva che ad un uso modesto dei corticosteroidi si accompagna un aumentato consumo di altri farmaci, soprattutto antibiotici e mucolitici (figura 5).

Terapia antibiotica delle riacutizzazioni

In linea di massima si può affermare che la frequenza degli episodi di riacutizzazione rispecchia le condizioni generali del paziente, l'aderenza alla terapia prescritta ed il grado di controllo dei fattori di rischio, primo fra tutti il fumo. Nonostante il consenso non sia generale²⁸, è opinione diffusa che i batteri giochino un ruolo determinante nelle riacutizzazioni²⁹. Diversi studi hanno confermato nei processi di riacutizzazione sia la presenza degli stessi stipiti batterici presenti nella fase stabile, sia la loro concentrazione a valori normalmente in causa solo nella polmonite (>1.000 CFU/mL)³⁰. In una recente metanalisi degli studi clinici si è osserva-

to che più dell'80% dei pazienti trae vantaggio dall'antibioticoterapia quando le riacutizzazioni sono caratterizzate da almeno due dei tre sintomi della triade di Anthonisen: aggravamento della dispnea, aumento dell'escreato e suo viraggio in senso purulento (figura 6)³⁰.

Parecchie osservazioni suggeriscono inoltre che i batteri in causa variano in funzione del quadro clinico e soprattutto del grado di compromissione della funzionalità respiratoria³⁰. E' noto che il paziente ancora fumatore è più frequentemente soggetto a riacutizzazioni da *Haemophilus influenzae* e che per valori di FEV₁ <50% si ha un rischio sei volte maggiore di riacutizzazioni da *P. aeruginosa* rispetto a pazienti con FEV₁ >50% (figura 7)³¹.

Figura 5. Rapporto percentuale fra prescrizioni di corticosteroidi, antibiotici e mucolitici in UK (elevato impiego di corticosteroidi) ed Austria (basso impiego di corticosteroidi): dati di confronto con l'Italia. (Dati adattati da Rudolf M²⁷).

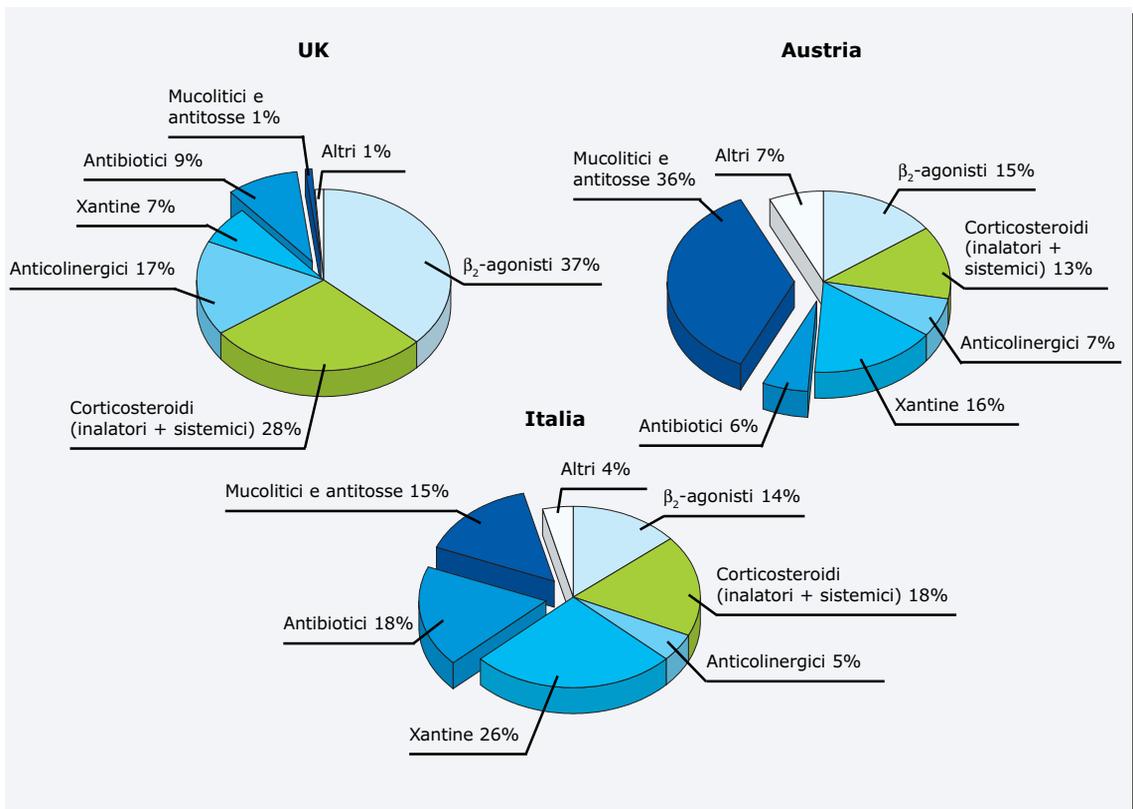
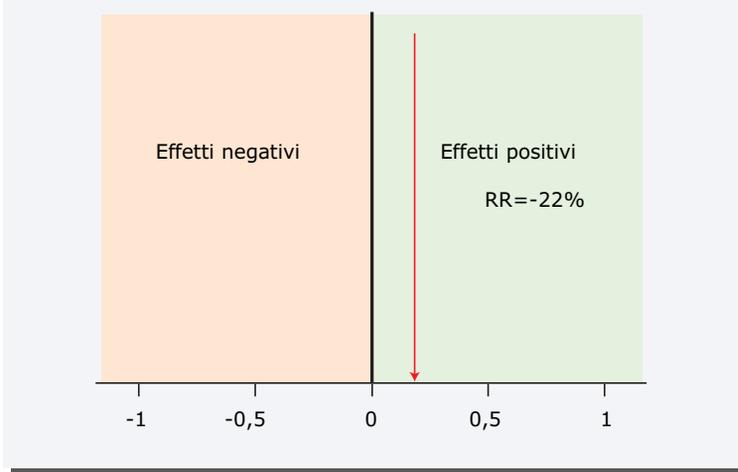


Figura 6. Metanalisi relativa all'efficacia della terapia antibiotica nelle riacutizzazioni della BPCO. (Dati da Saint S et al.³⁰).



Questa constatazione pone le basi per una terapia empirica razionale. Nella pratica clinica la terapia antibiotica delle riacutizzazioni non è quasi mai mirata, sia perché avviene prevalentemente in regime domiciliare sia perché si assume che i patogeni coinvolti siano in gran parte riconducibili ad *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*. Ne consegue che il criterio di selezione dell'antibiotico deve tener

conto di almeno quattro parametri:

- spettro antibatterico
- diffusione nelle secrezioni bronchiali
- facilità di somministrazione
- tollerabilità ed interferenze farmacologiche.

I farmaci maggiormente utilizzati sono i nuovi macrolidi, i β -lattamici, eventualmente associati ad un inibitore delle β -lat-

tamasi ed i fluorochinoloni; nei casi più severi possono essere impiegate le cefalosporine di III generazione per via iniettiva (tabella 4).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato l'importanza crescente dei patogeni atipici, soprattutto *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*, che in alcuni casi sono stati isolati in percentuali consistenti. Nei confronti di questi patogeni risultano indicati i macrolidi (claritromicina, azitromicina e rokitamicina) ed i fluorochinoloni di ultima generazione (levofloxacina e moxifloxacina). Un importante parametro di valutazione nella scelta dell'antibiotico è dato dalla sua diffusibilità nei fluidi respiratori. Quanto maggiore è la concentrazione dell'antibiotico nelle secrezioni respiratorie rispetto a quella nel plasma, tanto maggiore è l'efficacia attesa (tabella 5).

Anche i fluorochinoloni costituiscono una scelta efficace in questo tipo di infezioni, sia per lo spettro antibatterico sia per le elevate concentrazioni raggiunte nei fluidi respiratori. In un recente studio di Nouira³², uno dei pochi che abbiano messo in relazione il trattamento antibiotico al rischio di morte, si è osservato che la somministrazione di ofloxacina in pazienti con riacutizzazione richiedenti l'impiego della ventilazione assistita, ha determinato una riduzione del rischio di morte (17,5%), del tempo medio di degenza (9,6 giorni) e del ricorso alla ventilazione assistita. Risultati importanti sono stati ottenuti anche con levofloxacina e moxifloxacina. L'impiego di questa classe di farmaci richiede lo stretto controllo della teofillinemia per la potenziale interferenza con il metabolismo della xantina e rischio di accu-

Figura 7. Ceppi batterici isolati dall'escreato durante episodi di riacutizzazione in funzione del FEV₁. (Adattata da Miravittles M et al.³¹).

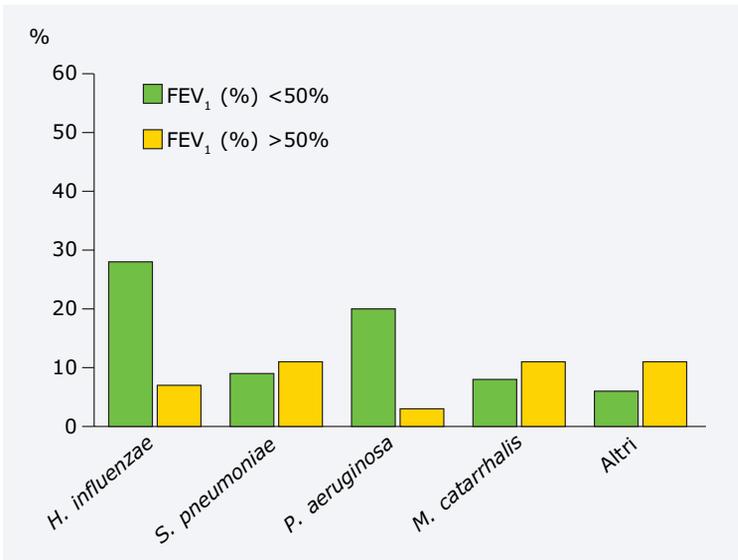


Tabella 4. Antibiotici con provata efficacia nel trattamento empirico delle riacutizzazioni infettive della BPCO. Nei pazienti in buone condizioni generali può essere sufficiente il trattamento con antibiotici orali. Nei pazienti con $FEV_1 < 50\%$ ed in condizioni generali scadenti e/o con importanti comorbidità, è prudente l'impiego di una cefalosporina di III generazione attiva contro *P. aeruginosa*.

Trattamento iniettivo		Trattamento per os	
Cefotaxime	2 g tid	Amoxiclavulanico	1 g tid
Ceftazidime	1 g bid	Cefuroxime axetil	250 mg bid
Ceftriaxone	2 g uid	Azitromicina	500 mg uid
Cefodizime	1 g uid	Claritromicina	250 mg bid
		Levofloxacina	500 mg uid
		Ciprofloxacina	0,5-1 g bid
		Ofloxacina	300 mg bid
		Lomefloxacina	400 mg bid
		Rokitamicina	400 mg bid

Tabella 5. Rapporto fra le concentrazioni nella mucosa bronchiale (C_{mb}) e quelle sieriche (C_s) per vari antibiotici dopo somministrazione di una dose singola. (Dati da Ball P⁸).

Farmaco (dose)	C_{mb}/C_s
Amoxicillina (500 mg)	0,65
Cefuroxime (500 mg)	0,51
Cefixime (400 mg)	0,36
Claritromicina (500 mg)	4,43
Azitromicina (500 mg)	9,75

mulo della stessa. Non deve inoltre essere trascurata la prevenzione antinfettiva, sia con l'impiego della vaccinazione antinfluenzale sia con la somministrazione prolungata di immunostimolanti³³ ed antiossidanti^{34,35}. Nello studio PARI-IS si è osservata una riduzione della riacutizzazione e del rischio di ospedalizzazione (-30%) nei pazienti trattati con un estratto di antigeni dei principali patogeni respiratori³³.

Key Message

La gestione ottimale della BPCO è un procedimento composito, nel quale un ruolo critico è senz'altro attribuibile al medico di medicina generale, sia nelle fasi precoci di diagnosi della malattia sia in quelle più avanzate di monitoraggio del trattamento e del decorso, in questa fase la collaborazione continua e reciproca con lo specialista di medicina respiratoria può determinare l'ottimizzazione dei risultati.

La sospensione del fumo ed il trattamento delle malattie concomitanti o direttamente connesse con l'insufficienza respiratoria deve avvenire quanto più precocemente possibile.

Gli episodi acuti devono essere trattati sia sotto il profilo respiratorio che infettivo e soprattutto appare importante, non solo dal punto di vista sanitario, ma anche socio-economico prevenirne l'incidenza. In tal senso sono importanti l'educazione del paziente, la circoscrizione o eliminazione dei fattori di rischio, la vaccinazione antinfluenzale e, secondo alcuni studi controllati, anche la somministrazione prolungata di immunostimolanti e di antiossidanti.

Approach for patients affected with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a clinical functional condition characterized by a partially reversible and progressively worsening chronic bronchial obstruction, with stages of relative stability and mainly infectious acute exacerbations (AECOPD). The overall management of COPD, which principally entails patient education, has two main aims: to decrease the progression of the disease and to reduce the incidence of AECOPD episodes, thus improving the patient's quality of life. To achieve these goals both non-pharmacological therapy (ranging from risk factor control to respiratory rehabilitation) and pharmacological treatment (bronchodilators, systemic corticosteroids and antibiotics) may be used.

Sanguinetti CM. Approach for patients affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Med* 2002; 2(4):191-202.

Bibliografia

- The GOLD Workshop Panel.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001. NIH Publication No. 2701.
- Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al.** National Lung Health Education Program (NLHEP). Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117:1146-1161.
- Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al.** FEV₁ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 pt 1):917-919.
- Douglas NJ, Flenley DC.** Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(4 pt 1):1055-1070.
- 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.
- Fioravanti M, Nacca D, Amati S, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline. *Dementia* 1995; 6:39-48.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, et al.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2001; 17:982-994.
- Ball P.** Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (Suppl. 2):43S-52S.
- Cohen D, Fowlic S.** Changing lifelong habits of elderly people. *BMJ* 1992; 304:1055-1056.
- Barnes PJ.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.** A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-691.
- Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR.** Effects of long-term oxygen therapy on quality of life and survival in chronic airflow limitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:193-196.
- Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al.** A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14:1002-1008.
- Fein AM.** Lung volume reduction surgery: Answering the crucial questions. *Chest* 1998; 113(Suppl 4):277S-282S.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al.** Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
- Tsui SJ, Self TH, Burns R.** Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990; 64:241-257.
- Cazzola M, Centanni S, Regorda C, et al.** Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbohaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:41-45.
- Wedzicha JA.** Inhaled corticosteroids in COPD: awaiting controlled trials [editorial]. *Thorax* 1993; 48:305-307.
- Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LTh, et al.** Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J respir Dis* 1985; 67:56-64.
- Callahan CM, Dittus RS, Katz BP.** Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-223.
- Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, et al.** Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993; 6:868-876.
- Harding SM, Freedman S.** A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: features determining response. *Thorax* 1978; 33:214-218.
- Sahn SA.** Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary em-

- physema. *Chest* 1978; 73:389-396.
24. **Balbi B, Majori M, Bertacco S, et al.** Inhaled corticosteroids in stable COPD patients. Do they have effects on cells and molecular mediator of airway inflammation? *Chest* 2000; 117:1633-1637.
 25. **Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al.** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-1303.
 26. **Weir DC, Bale GA, Bright P, et al.** A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl. 2):125-128.
 27. **Rudolf M.** The reality of drug use in COPD. *The European Perspective*. *Chest* 2000; 117 (Suppl.):29S-32S.
 28. **Hirschmann JV.** Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118:193-203.
 29. **Murphy TF, Sethi S, Niederman MS.** The role of bacteria in exacerbations of COPD - A constructive review. *Chest* 2000; 118:204-209.
 30. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-960.
 31. **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; 116:40-46.
 32. **Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al.** Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-2025.
 33. **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; 156:1719-1724.
 34. **BTS Research Committee.** Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40:832-35.
 35. **Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al.** Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88:531-35.