

Gestione ottimale del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Negli ultimi anni si è assistito ad un rinnovato interesse per alcuni aspetti clinici e patogenetici della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), con particolare riguardo alle riacutizzazioni della malattia. Le principali sfide riguardano ancora tre aspetti: 1) la prevenzione della BPCO attraverso l'identificazione precoce dei pazienti a rischio; 2) il rallentamento della progressione una volta che sia stata posta la diagnosi; 3) la prevenzione e trattamento ottimale degli episodi di riacutizzazione. In questa rassegna discutiamo i più recenti progressi per ciascuno dei tre aspetti prima citati.

Optimal management of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

In last few years we assisted in a renewed interest in some clinical and pathogenic aspects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with emphasis on acute exacerbation. Main challenges regarding COPD continue to be: 1) prevention of the disease through high risk patients' early identification; 2) slowing progression of the disease once diagnosis has been established; 3) prevention and optimal treatment of the exacerbation's episodes. In this review we describe the most recent progress for each of the above mentioned challenges.

Sanguinetti C. *Optimal management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Trends Med 2005; 5(1):59-68.*

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:

COPD
chronic obstructive pulmonary disease
treatment of stable state
bronchodilators
corticosteroids
exacerbations
antibiotics

✉ **Claudio Maria Sanguinetti**

Direttore Unità Operativa Complessa di Pneumologia

Azienda Complesso Ospedaliero

"S. Filippo Neri"

Via Martinotti, 20

00135 Roma

tel. 06 33062315; e-mail:

c.sanguinetti@sanfilippone.roma.it

Vice-Presidente AIMAR (Associazione

Scientifica Interdisciplinare per lo

Studio delle Malattie Respiratorie)

La BPCO presenta come segno clinico e funzionale respiratorio distintivo la limitazione, poco o affatto reversibile, del flusso aereo. Il quadro di esordio può non essere di facile riconoscimento, poiché nella maggior parte dei pazienti la BPCO rappresenta l'evoluzione di una pregressa bronchite cronica, e se non si esegue un esame spirometrico non è facile cogliere l'ostruzione bronchiale. Con l'evoluzione della malattia si ha progressivo peggioramento delle condizioni strutturali dell'albero bronchiale, con reperti funzionali ed anatomici sempre più patognomonic. In questo contesto morfo-funzionale progressivamente più compromesso la funzione respiratoria e la resistenza alle infezioni si riducono, favorendo l'insorgenza di riacutizzazioni infetti-

ve bronchiali, che compaiono con maggiore o minore frequenza in rapporto ai fattori di rischio presenti ed alla gravità del danno anatomo-funzionale. 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.

Storia naturale della BPCO

Si pone diagnosi di bronchite cronica in un paziente con flogosi cronica dell'albero respiratorio caratterizzata da produzione di espettorato per almeno tre mesi all'anno per tre anni consecutivi. Questa condizione si aggrava ulteriormente se permangono i fattori di rischio: in-

fatti, 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 (elastasi e mieloperossidasi), che amplificano e rinforzano il danno tissutale iniziale e facilitano il più facile attecchimento della flora commensale. 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 elasticità polmonare e conseguente enfisema. Nelle fasi avanzate il peggioramento della BPCO si accompa-

gna a decadimento generale: il 5-10% dei soggetti presenta cachessia ed è stato recentemente confermato che l'indice di massa corporea correla direttamente con la mortalità¹. Questo è in accordo anche con il concetto, maturato sulla base di dimostrazioni abbastanza recenti², che una valutazione completa del paziente BPCO non può prescindere dall'esame di parametri che non siano unicamente funzionali respiratori ma anche di tipo clinico, come lo stato nutrizionale, il grado di dispnea e la capacità di esercizio fisico. Infine, l'ipossiemia e l'ipercapnia che progressivamente possono instaurarsi riducono le funzioni cognitive e con il decadimento compare talvolta depressione, più spesso nei sogget-

ti di sesso femminile³. A partire dallo stadio III, così come definito dalle classificazioni di gravità della malattia, che qui di seguito sono riportate nelle loro più recenti versioni^{4,5}, le riacutizzazioni della BPCO diventano più frequenti (tabella 1). La classificazione basata sui valori spirometrici è molto utile per avere una previsione sulle condizioni di salute, la probabilità di incidenza delle riacutizzazioni e di mortalità per BPCO, nonché per un corretto impiego delle risorse sanitarie. Tuttavia, la sola misurazione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) benché molto importante ai fini diagnostici e di monitoraggio, non dà una rappresentazione completa delle diverse e complesse conse-

Tabella 1. Classificazione di gravità della BPCO, sec. GOLD⁴ (A) e ERS/ATS⁵ (B).

| (A) Classificazione GOLD ⁴ | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Stadio | Caratteristiche | |
| 0 (a rischio) | Spirometria normale con presenza di tosse produttiva | |
| I (lieve) | FEV ₁ /FVC <70%; FEV ₁ ≥80% del predetto con o senza tosse con espettorazione | |
| II (moderata) | FEV ₁ /FVC <70% e 50% ≤FEV ₁ <80% del predetto, con o senza tosse, espettorazione, dispnea | |
| III (grave) | FEV ₁ /FVC <70%; 30% <FEV ₁ <50% del predetto, con o senza tosse, espettorazione, dispnea | |
| IV (molto grave) | FEV ₁ /FVC <70%; FEV ₁ <30% del predetto o FEV ₁ <50% del predetto più insufficienza respiratoria cronica | |
| (B) Classificazione ERS/ATS ⁵ | | |
| Gravità | FEV ₁ /FVC post-broncodilatatore | FEV ₁ %predetto |
| A rischio [#] | >0,7 | ≥80 |
| BPCO lieve | ≤0,7 | ≥80 |
| BPCO moderata | ≤0,7 | 50-80 |
| BPCO grave | ≤0,7 | 30-50 |
| BPCO molto grave | ≤0,7 | <30 |
| FEV ₁ : volume espiratorio forzato in un secondo; FVC: capacità vitale forzata. #: pazienti fumatori o esposti a inquinanti, con tosse, espettorato o dispnea. | | |

guenze cliniche della BPCO. Infatti, come sopra sottolineato, oltre al valore di FEV₁, per predire alcuni esiti (come la sopravvivenza) si sono dimostrati utili altri indici, che dovrebbero essere misurati in tutti i pazienti con BPCO.

Ruolo delle infezioni nella progressione della malattia

Secondo una definizione frequentemente adottata, la riacutizzazione della BPCO si identifica come peggioramento della condizione di stabilità misurata sulla base di tre parametri clinici individuati per la prima volta da Anthonisen nel 1987⁶:

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

In questo studio le riacutizzazioni sono state definite di tipo I se erano presenti tutti e tre i sintomi summenzionati, di tipo II se erano presenti solo due sintomi e di tipo III se era presente uno solo dei sintomi, ma associato ad altri segni/sintomi "minori", quali tosse, febbre, recente virosi delle prime vie aeree ecc. In uno studio successivo è stato confermato il ruolo della purulenza dell'espettorato come marcatore di infezione batterica⁷. Nel documento recentemente diffuso congiuntamente da European Respiratory Society e American Thoracic Society⁵, la gravità delle riacutizzazioni della BPCO viene valutata sul tipo e la sede di intervento che la riacutizzazione stessa richiede, e cioè:

- Livello I: si può trattare a domicilio
- Livello II: richiede il ricovero in ospedale
- Livello III: determina insufficienza respiratoria.

Ovviamente l'attribuzione ad uno o agli altri livelli richiede un accurato esame clinico del paziente (età, comorbidità, ecc.) e utilizza anche parametri obiettivi di valutazione, come il reperto emogasanalitico, la frequenza respiratoria e cardiaca ecc.

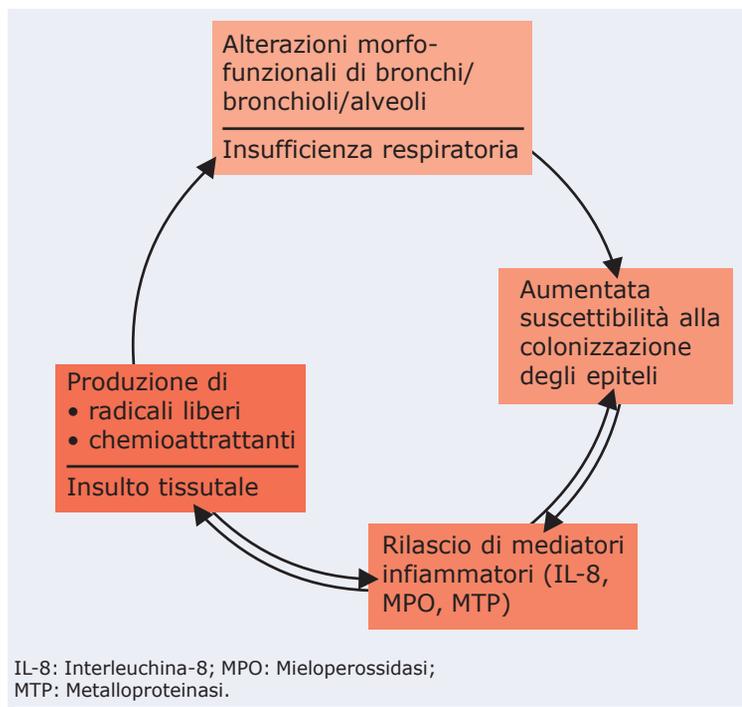
I pazienti con BPCO possono presentare molti episodi di riacutizzazione nel corso dell'anno, anche in rapporto alla gravità dell'ostruzione bronchiale, ai fattori di rischio presenti (fumo, ecc.) ed ai trattamenti in atto: quelli con malattia in fase avanzata possono accusare più di 4 episodi/anno⁸.

Una delle acquisizioni più interessanti degli ultimi anni è che, oltre ai fattori di rischio noti (tabagismo, ambiente di lavoro, deficit di α -1-antitripsina, etc.), le stesse infezioni rappresentano un fattore di rischio infettivo forte ed indipendente^{9,10}. La maggiore suscettibilità alle infe-

zioni facilita le riacutizzazioni, che si manifestano con frequenza via via crescente e che innescano un circolo vizioso: la riacutizzazione peggiora il quadro anatomico-funzionale dell'apparato respiratorio, che a sua volta diventa più suscettibile alle riacutizzazioni infettive, le quali in progressione danneggiano ulteriormente la struttura anatomica e la funzionalità (figura 1).

Le riacutizzazioni nei soggetti con malattia avanzata (stadio III e IV) si associano ad elevata mortalità sia a breve (~15%) che a lungo termine (~30%)^{11,12}. Indagini sull'escreato e su campioni autoptici hanno dimostrato che il 60-75% delle riacutizzazioni infettive della BPCO è di natura batterica¹³. 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 *Strep-*

Figura 1. Ruolo delle esacerbazioni infettive nella progressione della BPCO.



Staphylococcus pneumoniae è coinvolto in un ulteriore 15-20% dei casi.

Trattamento integrato del paziente con riacutizzazione di BPCO

Vi è oggi un certo accordo fra i vari documenti di consenso e 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 devono essere mirate a: 1) migliorare le condizioni generali dell'albero bronchiale (flogosi e funzionalità respiratoria); 2) ridurre la suscettibilità alle infezioni (profilassi e trattamento).

Misure farmacologiche generali

Il trattamento della BPCO stabile deve essere commisurato al grado di compromissione clinica e funzionale respiratoria e si articola su un approccio diversificato e complesso, di tipo farmacologico e non farmacologico. Trattandosi di malattia caratterizzata da un 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, se possibile, il valore di FEV₁. In presenza di alterazioni emodinamiche, queste devono essere compensate e, particolarmente nei pazienti molto anziani, tale trattamento diviene la regola.

Broncodilatatori

In una malattia caratterizzata da una ostruzione bronchiale cronica, come la BPCO, è evidente che i broncodilatatori occupano una posizione primaria nel trat-

tamento e la loro efficacia è tanto maggiore quanto più ampia è la componente reversibile della bronco-ostruzione. Comunque, pur essendo la BPCO per definizione malattia con ostruzione bronchiale scarsamente o affatto reversibile, la somministrazione prolungata di questi farmaci si è dimostrata egualmente utile verosimilmente per la loro azione di ridurre la iperinflazione polmonare, che condiziona un aumento del lavoro respiratorio in questi pazienti, anche se i flussi espiratori massimali ed in particolare il FEV₁, ne vengono solo minimamente influenzati. La broncodilatazione può essere ottenuta mediante rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree per: 1) inibizione del recettore colinergico; 2) stimolazione del recettore β_2 -adrenergico. Per oltre 150 anni, i teofilinici sono stati lo standard di riferimento per la broncodilatazione. 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 teofilinemia sia a quello delle molecole che condividono la stessa via catabolica o che con essa competono¹⁴.

L'identificazione del recettore β_2 sulla muscolatura liscia bronchiale ha permesso la sintesi di agonisti selettivi per lo stesso recettore a partire dalla fine degli anni '70^{15,16}. 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), sono stati introdotti più recentemente erogatori di polveri secche a dosaggio fisso (Dry Powder Inhalers - DPI). Le formulazioni predosate consentono di evitare situazioni di sotto- o sovra-dosaggio, garantendo un migliore risultato della terapia.

Rispetto al paziente asmatico, nel quale la rapidità d'azione del broncodilatatore costituisce elemento determinante, nel paziente con condizione di broncoostruzione cronica è maggiormente apprezzabile una lunga durata dell'effetto broncodilatatore. Nella BPCO trovano quindi applicazione sia i broncodilatatori adrenergici a lunga durata d'azione (formoterolo e salmeterolo) e gli anticolinergici a media (ossitropio) e lunga (tiotropio) durata di azione, onde ottenere una broncodilatazione persistente nel tempo, che quelli adrenergici a rapida azione per la attenuazione o risoluzione della dispnea critica (salbutamolo, fenoterolo, terbutalina).

Il ruolo dei β_2 -agonisti nell'indurre un rapido miglioramento della funzione respiratoria nei pazienti con BPCO è ampiamente accertato, mentre rimane più controverso il loro ruolo nel mantenimento dei benefici a lungo termine.

Il trattamento cronico con broncodilatatori β_2 -adrenergici long-acting e/o con tiotropio bromuro, nei pazienti con BPCO di grado moderato è in grado di migliorare la funzione respiratoria, ridurre la dispnea ed aumentare sensibilmente l'intervallo libero da riacutizzazioni.

Molto recentemente sono stati riportati risultati positivi in seguito al trattamento con formoterolo, da solo o in combinazione con budesonide^{17,18} in pazienti con malattia di grado moderato-severo (FEV₁ pari a circa 54%). Dopo 3 mesi di trattamento si è osservato un incremento sostanziale e significativo sia delle misure spirometriche, sia dei giorni liberi da sintomatologia.

Effetti molto positivi sono stati ottenuti recentemente anche con la combinazione budesonide/formoterolo (300/9 mg/bid) per 12 mesi¹⁷. In questo studio il trattamento combinato si è dimostrato significativamente più efficace del placebo sia nel mantenimento del FEV₁ sia soprattutto nel prolungamento dell'intervallo libero da riacutizzazioni (254 gg *vs* 96 gg).

Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio multicentrico¹⁹ condotto in 25 paesi per un totale di 1.465 pazienti, trattati per 1 anno con salmeterolo 100 mcg/die e fluticasone 1000 mcg/die, somministrati separatamente oppure come combinazione preformata, in confronto al placebo. Anche in questo studio la somministrazione nel lungo termine del corticosteroide inalatorio e del broncodilatatore beta-adrenergico long-acting ha prodotto un miglioramento significativo dello stato di salute e della funzione respiratoria ed una importante riduzione dei sintomi giornalieri e dell'uso di farmaci al bisogno, risultando la combinazione preformata significativamente più efficace su tutti questi parametri rispetto al placebo ed ai due farmaci somministrati singolarmente.

Per quanto riguarda gli anticolinergici, il tiotropio, farmaco di recente introduzione, si caratterizza per un profilo particolar-

mente favorevole nel paziente con malattia stabile, grazie alla lunga emivita, che ne consente la monosomministrazione, ed al superiore profilo di tollerabilità rispetto alle molecole della stessa famiglia²⁰. Nel trattamento a lungo termine della BPCO vi sono dimostrazioni di una superiorità del tiotropio rispetto ai β_2 -agonisti long-acting nel migliorare la funzione respiratoria, ridurre la dispnea, migliorare lo stato di benessere²¹ e nell'allungare il periodo di tempo fra le riacutizzazioni della BPCO²².

La terapia combinata tiotropio-formoterolo si è dimostrata sinergica e sicura nei pazienti con grave deficit respiratorio²³.

Corticosteroidi

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo della componente infiammatoria nel mantenimento e nella progressione della BPCO. Nella recentissima metanalisi di Gan e collaboratori la presenza di infiammazione sistemica è stata chiaramente correlata non solo alla progressione della BPCO ma anche ad altre comorbidità a prevalente componente infiammatoria di sovente riscontro in questi pazienti²⁴. 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 mieloperossidasi (MPO), elastasi (EL) e metalloproteinasi.

Sulla base di queste osservazioni, ed in analogia con quanto si osserva nel trattamento dell'asma, grandi aspettative sono state riposte nell'impiego dei corticosteroidi. Gli studi clinici condotti negli ultimi venti anni

hanno fornito risultati apparentemente contrastanti in funzione degli end-point presi in esame: miglioramenti importanti sono stati riportati sulla tosse, sulla riduzione dell'escreato, sulla frequenza delle riacutizzazioni e sulla qualità di vita; non significativi sono apparsi invece i risultati sul declino di FEV₁^{25,26}. 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 più articolato dei trial più recenti, che hanno affiancato al monitoraggio del FEV₁ altri end-point. Recentemente sono stati riportati risultati molto confortanti dopo trattamento con beclometasone per via inalatoria (1,5 mg/die) sui principali markers di infiammazione²⁷. Dopo 6 settimane di trattamento i livelli di IL-8 si sono ridotti del 30% e quelli di MPO di oltre il 68,3%. Inoltre, la broncoscopia ha rilevato significative riduzioni dell'eritema e del secreto bronchiale. Questi risultati indicano che la risposta antinfiammatoria al corticosteroide inalatorio è significativa e coinvolge sia i mediatori umorali che quelli cellulari. In che modo questi risultati si possono tradurre in benefici clinici? Non è facile, nella pratica clinica, individuare i soggetti che trarranno benefici ampi e certi dal trattamento con cortisonici. Se i risultati del trattamento vengono valutati in termini di attenuazione della frequenza e gravità delle riacutizzazioni, di produzione di escreato, di diminuzione del sintomo tosse e di miglioramento della qualità della vita, i dati di molti studi clini-

ci controllati con corticosteroidi inalatori sono più che positivi. Recentemente sono stati pubblicati gli effetti di due anni di trattamento con beclometasone in un gruppo di pazienti con BPCO senza evidente componente reversibile, e quindi per definizione più refrattari al trattamento con corticosteroidi: i risultati di questo studio dimostrano che la riduzione della componente infiammatoria rappresenta un elemento critico per il miglioramento della storia clinica della malattia²⁸.

Trattamento antibiotico 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. È opinione prevalente che i batteri giochino un ruolo determinan-

te nella maggior parte delle riacutizzazioni^{29,30}. 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)^{29,31}. In una metanalisi *ad hoc*, Saint e collaboratori hanno evidenziato che più dell'80% dei pazienti trae vantaggio dall'antibiototerapia quando le riacutizzazioni sono caratterizzate da almeno due dei tre sintomi della triade di Anthonisen: aggravamento della dispnea, aumento dell'escreato e viraggio in senso purulento³².

Inoltre in uno studio recente è stato dimostrato, con tecniche molecolari di identificazione del DNA microbico, che sono i ceppi mutanti dei batteri che colonizzano le vie aeree del paziente con BPCO in fase di stabilità quelli in causa nelle riacutizza-

zioni: ciò riguarderebbe soprattutto *M. catarrhalis* e, in minor misura, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, ma non *P. aeruginosa*³³. Parecchie osservazioni suggeriscono inoltre che i batteri in causa variano in funzione del quadro clinico, dell'età e del grado di compromissione funzionale respiratoria. È noto che il paziente ancora fumatore è più frequentemente soggetto a riacutizzazioni da *H. 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 2)³². Inoltre in soggetti di età superiore ai 65 anni è stato riscontrata la possibilità che le riacutizzazioni siano non raramente causate anche da *P. aeruginosa*, *S. aureus* meticillino-resistente ed *enterobacteriaceae*³⁴.

Questa constatazione pone le basi per una terapia empirica razionale, anche senza dover ricorrere sistematicamente al laboratorio di microbiologia. Nella pratica clinica la terapia antibiotica delle riacutizzazioni non è quasi mai eseguita in modo mirato, sia perché avviene prevalentemente in regime domiciliare, sia perché si assume che i patogeni coinvolti siano in gran parte riconducibili a tre generi: *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*. Inoltre, per anni vi è stato un atteggiamento terapeutico molto diverso da centro a centro e da clinico a clinico: in alcuni casi si tendeva a non trattare mai i pazienti con riacutizzazione, in altri si tendeva a trattare tutti i pazienti con antibiotici nonchè ad eseguire antibiotico profilassi per la prevenzione delle riacutizzazioni. Fra questi due estremi dello spettro vi erano tutti gli atteggiamenti terapeutici possibili. Oggi l'approccio è più mirato e si basa

Figura 2. Ceppi batterici isolati dall'escreato durante episodi di riacutizzazione in funzione del valore di FEV₁ in % del predetto.

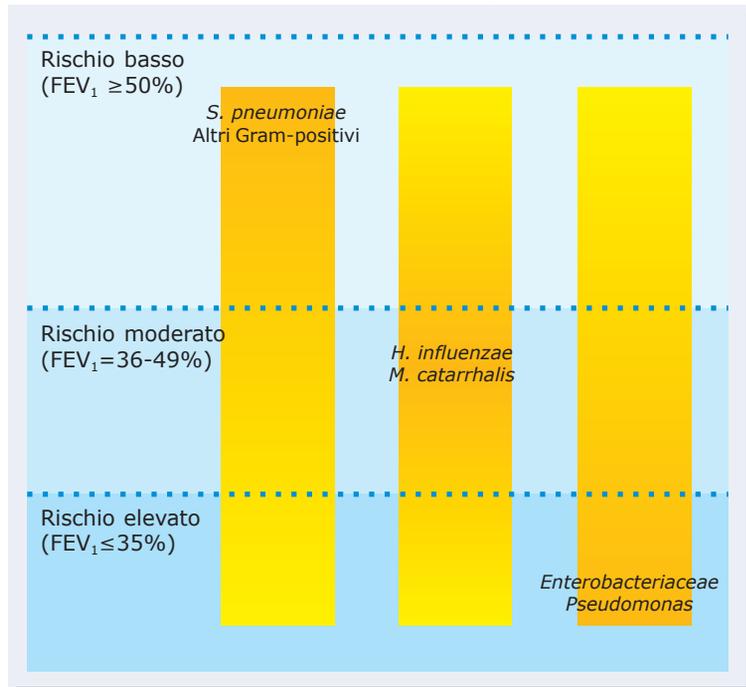


Tabella 2. Atteggiamento terapeutico in relazione al rischio basale ed ai patogeni potenzialmente coinvolti. Le indicazioni terapeutiche sono da intendersi come generali e dovrebbero essere valutati i tassi di antibioticoresistenza per singole aree geografiche e/o per singolo paziente.

| 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; Progressiva 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 fluoro-chinoloni 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 |

sul concetto di stratificazione del rischio, che assume che l'incidenza e la gravità delle riacutizzazioni sia prevedibile sulla base di certi parametri facilmente individuabili e validati in numerosi studi retrospettivi^{35,36}.

Stratificazione del rischio: quali pazienti trattare?

Sulla base di alcuni elementi predittivi, i pazienti con BPCO possono essere suddivisi in 3 grup-

pi di rischio. A ciascun gruppo corrispondono certe caratteristiche cliniche e funzionali ed una probabilità di infezione da parte di specifici patogeni progressivamente crescente. Questa stratificazione è stata adottata da numerosi Autori e, in alcuni casi, è stata avallata da importanti Linee Guida³⁵. In tabella 2 è riportato uno schema di stratificazione del rischio sulla base di specifici fattori ed una sintesi dei

possibili comportamenti terapeutici.

Da questa stratificazione si evince che al peggiorare delle condizioni generali e locali si associano patogeni progressivamente più "difficili". Essa è quindi utile non solo per stabilire quali siano i pazienti candidati al trattamento, ma anche la sede e l'intensità dello stesso. Per esempio, i pazienti a basso rischio necessitano di trattamento antibioti-

L'antibiotico ideale nel trattamento delle riacutizzazioni della BPCO deve essere dotato di elevata diffusibilità nei fluidi respiratori, bassi tassi di resistenza e ridotte interferenze farmacologiche.

co solo se la riacutizzazione si presenta con almeno 2 dei segni principali secondo Anthonisen⁶ (dispnea, aumento di volume e di purulenza dell'escreato). Quindi, pur senza ricorrere ad un trattamento mirato sulla base dell'antibiogramma, è possibile impostare un trattamento scalare con intensità crescente sia in termini di molecole sia di eventuali ricoveri in ospedale. Ciò consente una gestione ottimale del paziente con il miglior compromesso fra benefici e costi.

Selezione dell'antibiotico

Oltre all'elevata efficacia antibatterica ed all'ampia diffusione nei fluidi respiratori, l'antibiotico ideale per il trattamento delle riacutizzazioni della BPCO dovrebbe possedere alcune caratteristiche che ne rendono agevole e poco rischioso l'uso in pazienti generalmente anziani e frequentemente soggetti a politerapie. I farmaci più comunemente utilizzati risultano quindi essere i fluorochinoloni respiratori, i nuovi macrolidi e le cefalosporine orali di seconda generazione. Nei casi complicati e nei pazienti ospedalizzati devono essere prese in considerazione le cefalosporine iniettive di terza generazione ed i fluorochinoloni per via parenterale.

Pazienti a basso rischio

Nelle riacutizzazioni non complicate la prima scelta è costitui-

ta da nuovi macrolidi (claritromicina), azalidi (azitromicina), cefalosporine orali di seconda generazione e chetolidi (telitromicina). I patogeni più facilmente in causa sono ampiamente sensibili a queste molecole, mentre vi è rischio di bassa risposta su *H. influenzae* se vengono usate eritromicina e cotrimoxazolo.

Pazienti a rischio intermedio

La caratteristica principale di questo gruppo di pazienti è quella di avere un'età avanzata (>65 anni), funzionalità respiratoria marcatamente ridotta ($FEV_1=50-30\%$) e frequenti riacutizzazioni (>4 anni). In essi, a causa dei ripetuti cicli di antibiotico terapia, vi è un rischio moderatamente elevato o elevato di resistenze da parte di pneumococchi e batteri Gram-negativi. Questa sottopopolazione deve essere sempre trattata, ed i farmaci di prima scelta sono i fluorochinoloni respiratori e l'acido amoxiclavulanico. Nelle forme più severe devono essere prese in considerazione le cefalosporine iniettive (cefotaxime, ceftriaxone ed altre).

Pazienti a rischio elevato

In presenza di bronchiettasie e funzione respiratoria gravemente compromessa ($FEV_1 <35\%$) vi è elevato rischio di contagio da parte di *Pseudomonas*, *Klebsiella* ed altri Gram negativi "difficili". Si tratta dell'unico gruppo di pazienti nel quale il ricovero ospedaliero deve essere previsto sin dalle prime fasi e, quand'anche la terapia venga iniziata in ambito domiciliare, il paziente deve essere costantemente seguito con rapido invio a ricovero ospedaliero in presenza di ingravescenza del quadro clinico. Farmaci di prima scelta

sono i fluorochinoloni ad elevata attività anti-*Pseudomonas* (ciprofloxacina) e le cefalosporine iniettive dotate della stessa caratteristica (ceftazidime e cefepime).

Penetrazione nei fluidi bronchiali e sensibilità antibiotica

Uno degli aspetti più delicati del trattamento antibiotico nei pazienti con BPCO risiede nel ricercare il giusto compromesso fra alcune caratteristiche farmacocinetiche (diffusibilità nei fluidi e nei tessuti bronchiali, ridotte interferenze con altri farmaci) ed uno spettro antibatterico adeguato per i patogeni più frequentemente coinvolti. Inoltre, si deve tener conto che, trattandosi di pazienti con riacutizzazioni anche frequenti, tali cicli possono essere ripetuti più volte nel corso dell'anno e vi è quindi il problema crescente delle resistenze batteriche. Un esempio paradigmatico di questa problematica è rappresentato dalla amoxicillina che, pur raggiungendo concentrazioni nei fluidi bronchiali assai maggiori delle MIC per *H. influenzae* ed *S. pneumoniae*, sortisce risultati microbiologici modesti, essendo gravata da elevati tassi di resistenza. Ne consegue che deve essere ricercato un adeguato compromesso fra questi due parametri. Sotto questo profilo, i farmaci dotati del miglior rapporto fra concentrazione nell'escreato e bassi tassi di resistenza sono i macrolidi e derivati (azitromicina, claritromicina e telitromicina), i fluorochinoloni respiratori e, in misura lievemente inferiore, l'amoxicillina+ac.clavulanico.

Le interferenze farmacologiche devono essere attentamente valutate sia in fase di impostazione del trattamento, sia nella ge-

stione a lungo termine e ciò costituisce un impegno del medico di medicina generale cui è demandato il monitoraggio nel tempo del paziente a basso rischio. Nei pazienti in politerapia devono essere valutate le possibili interferenze non solo con altri farmaci respiratori (teofillinici), ma anche con warfarin, digossina, etc. Nei pazienti particolarmente anziani e defedati, devono essere valutate la funzione renale e le riserve d'organo onde evitare rischio di accumulo e maggior "esposizione farmacologica".

Conclusioni

La gestione nel lungo termine del paziente con diagnosi di BPCO costituisce ancora oggi una sfida, nella quale sono coinvolti sostanzialmente tre attori: 1) il paziente stesso, cui è demandato il compito di ridurre/

abolire i fattori di rischio per la progressione della malattia (abolizione del fumo, riduzione dell'esposizione ai contaminanti ambientali e stile di vita adeguato); 2) lo pneumologo, cui è riservata la valutazione clinica e funzionale del paziente e l'impostazione della terapia a lungo termine, sostanzialmente volta a ridurre la progressione del danno e migliorare la qualità di vita; 3) il medico di medicina generale, cui compete il ruolo di monitoraggio delle terapie in corso e di trattamento e profilassi delle riacutizzazioni bronchiali (vaccinazione antinfluenzale, immunostimolanti, etc.), collaborando con lo specialista pneumologo per gli interventi del caso.

Al medico di medicina generale compete inoltre la decisione circa il luogo in cui trattare le riacutizzazioni (regime domiciliare o ricovero in ospedale) sulla

base del quadro clinico e, quindi, del rischio di complicanze respiratorie. Nei pazienti con $FEV_1 < 30\%$ deve sempre essere preso in considerazione l'invio in ospedale, mentre con FEV_1 compresa fra il 30 ed il 50%, il paziente può essere trattato a domicilio, ma deve essere attentamente monitorato specie per quanto riguarda la risposta al trattamento, per evitare il rischio di rapido aggravamento.

Il problema dei costi di gestione ha assunto ed assumerà importanza crescente in un contesto in cui le risorse devono essere allocate con grande oculatezza: il paziente con BPCO costituisce, anche sotto questo profilo, una importante problematica farmacoeconomica, nella quale i costi delle terapie preventive devono essere opportunamente commisurati ai benefici attesi nel lungo periodo. **TiM**

Bibliografia

1. 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.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
3. Fioravanti M, Nacca D, Amati S, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline. *Dementia* 1995; 6:39-48.
4. 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.
5. Celli BR, MacNee W and the Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946. Documento completo su web: www.ersnet.org.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, *et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1987; 106:196-204.
7. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, *et al.* Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-1645.
8. Ball P, Harris JM, Lowson D, *et al.* Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88:61-68.
9. Eller J, Ede A, Schaberg T, *et al.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-1548.
10. 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.
11. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280.
12. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48:1204-1213.
13. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108(Suppl. 2):43S-52S.
14. Tsui SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990; 64:241-257.
15. Dwyer JM. The physiological approach to the management of asthma. I. Introduction to adrenergic

- bronchodilators. *Ann Allergy* 1981; 47(5 Pt 2):375-378.
16. **Morris HG.** Drug-induced desensitization of beta adrenergic receptors. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:83-86.
 17. **Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al.** Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912-919.
 18. **Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al.** Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19:936-943.
 19. **Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.** For the TRISTAN study Group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-456.
 20. **O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al.** Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-840.
 21. **Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al.** A 6-month, placebo controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122:47-55.
 22. **Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al.** Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58:399-404.
 23. **Cazzola M, Di Marco F, Santus P, et al.** The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17:35-39.
 24. **Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al.** Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
 25. **Wedzicha JA.** Inhaled corticosteroids in COPD: awaiting controlled trials [editorial]. *Thorax* 1993; 48:305-307.
 26. **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.
 27. **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.
 28. **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.
 29. **Hirschmann JV.** Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118:193-203.
 30. **Murphy TF, Sethi S, Niederman MS.** The role of bacteria in exacerbations of COPD - A constructive review. *Chest* 2000; 118:204-209.
 31. **Rudolf M.** The reality of drug use in COPD. The European Perspective. *Chest* 2000; 117 (Suppl.):29S-32S.
 32. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-960.
 33. **Sethi S, Evans N, Brydon RN, et al.** New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471.
 34. **Sanguinetti CM, De Benedetto F, Miragliotta G and the DEDALO Study Group.** Bacterial agents of lower respiratory tract infections (LRTIs), b-lactamase production, and resistance to antibiotics in elderly people. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:467-471.
 35. **Grossman RF.** Use of guidelines and risk stratification in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:113-122.
 36. **Sethi S, File TM.** Managing patients with recurrent acute exacerbations of chronic bronchitis: a common clinical problem. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1511-1521.