
EXECUTIVE SUMMARY

Aggiornamento 2008

**PROGETTO MONDIALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA REVENZIONE DELLA
BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA**



Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

COMITATO ESECUTIVO GOLD¹

A. Sonia Buist MD, Presidente
Oregon Health Sciences University
Portland, Oregon, USA

Antonio Anzueto, MD
(Rappresentante American Thoracic Society-ATS)
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, UK

Alejandro Casas, MD
(Rappresentante Latin American Thoracic Society-ALAT)
Bogotá, Colombia

Alvaro Cruz, MD
(Rappresentante della WHO)
Geneva, Switzerland

Teresita S. deGuia, MD
Philippine Heart Center
Quezon City Philippines

Yoshinosuke Fukuchi, MD
(Rappresentante Asian Pacific Society for Respiriology-APSR)
Tokyo, Japan

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
North Sydney NSW Australia

Ali Kocabas, MD
Cukurova University School of Medicine
Balcali, Adana, Turkey

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
University School of Medicine
Krakow, Poland

Klaus F. Rabe MD, PhD
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Chris van Weel, MD
(Rappresentante World Organization of Family Doctors-WONCA)
University of Nijmegen
Nijmegen, The Netherlands

COMITATO SCIENTIFICO GOLD

Klaus F. Rabe MD, PhD, *Chair*
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

A. G. Agusti, MD
Hospital Universitari Son Dureta
Palma de Mallorca, Spain

Antonio Anzueto, MD

University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, UK

A. Sonia Buist MD
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, UK

Marc Decramer, MD
University Hospital
Leuven, Belgium

Yoshinosuke Fukuchi, MD
President Asian Pacific Society
for Respiriology-APSR
Tokyo, Japan

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
London, UK

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic
Barcelona Spain

Jorgen Vestbo, MD
Hvidovre University Hospital
Hvidovre, Denmark

Jan Zielinski, MD
Institute of TB and Lung Diseases
Warsaw, Poland

AUTORI CHE HANNO CONTRIBUITO ALLA STESURA DI SINGOLI CAPITOLI

Leonardo Fabbri, MD
Università di Modena e Reggio Emilia
Modena, Italia

James C. Hogg, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
North Sydney, NSW, Australia

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
University School of Medicine
Krakow, Poland

Sean Sullivan, MD
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Chris van Weel, MD
University of Nijmegen
Nijmegen, The Netherlands

REVISORI

Bart Celli, MD
Caritas St. Elizabeth's Medical Center
Brighton, Massachusetts, USA

M.W. Elliott, MD
St. James's University Hospital

West Yorkshire, UK

H.A.M. Kerstjens, MD, PhD
University Medical Center Groningen
Groningen, The Netherlands

Peter Lange, MD
Hvidovre Hospital
Hvidovre, Denmark

Carlos M. Luna, MD
President, Latin American Thoracic
Society-ALAT
Buenos Aires, Argentina

Dennis Niewoehner, MD
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota, USA

Jim Reid, MD
Dunedin School of Medicine
University of Otago
Dunedin, New Zealand

Sanjay Sethi, MD
VA Medical Research
Buffalo, New York, USA

Peter Sterk, MD
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

LEADERS NAZIONALI GOLD CHE HANNO SOTTOPOSTO COMMENTI

Lorenzo Corbetta, MD
Università di Firenze
Firenze, Italia

Maia Gotua, MD, PhD
Center of Allergy & Immunology
Tbilisi, Georgia

Gérard Huchon, MD
University of Paris
Paris, France

Prof. E.M. Irušen
South Africa Thoracic Society-SATS
University of Stellenbosch
Cape Town, South Africa

Youssef Mohammad, MD
Tishreen University School of Medicine
Lattakia, Syria

Jaromir Musil, PhD
Stanislav Kos, MD, PhD
F. Salajka, PhD
Vladimir Vondra, MD, PhD
Czech Association Against COPD
Prague, Czech Republic

Júlio A. Oliveira, MD
Fernando Lundgren, MD
José R. Jardim, MD
Brazil

Vesna Petrovic, MD
JUDAH Association for Asthma and COPD
Serbia

¹ Ulteriori informazioni riguardo ai membri delle Commissioni GOLD sono reperibili al sito web www.goldcopd.org

EXECUTIVE SUMMARY

PROGETTO MONDIALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

INDICE

PREFAZIONE	4
Metodologia	5
Introduzione	5
SOMMARIO DELLE NUOVE RACCOMANDAZIONI	6
Livelli di evidenza	7
1. Definizione, classificazione di gravità e meccanismi alla base della BPCO	7
DEFINIZIONE	7
CLASSIFICAZIONE SPIROMETRICA DI GRAVITÀ E STADI DELLA BPCO	8
ANATOMIA PATOLOGICA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA	10
2. Impatto della BPCO	10
EPIDEMIOLOGIA	11
IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLA BPCO	12
FATTORI DI RISCHIO	12
3. Le quattro parti del trattamento della BPCO	13
INTRODUZIONE	13
Parte 1: Inquadramento e Monitoraggio della malattia	14
MESSAGGI PRINCIPALI	14
DIAGNOSI INIZIALE	15
MONITORAGGIO	17
Parte 2: Riduzione dei fattori di rischio	19
MESSAGGI PRINCIPALI	19
PREVENZIONE E CESSAZIONE DELL'ABITUDINE TABAGICA	19
ESPOSIZIONI PROFESSIONALI	20
INQUINAMENTO DEGLI AMBIENTI INDOOR ED OUTDOOR	20
Parte 3: Trattamento della BPCO stabile	21
MESSAGGI PRINCIPALI	21
INTRODUZIONE	22
EDUCAZIONE	22
TERAPIA FARMACOLOGICA	23
TERAPIA NON FARMACOLOGICA	27
CONSIDERAZIONI PARTICOLARI	30
Parte 4: Gestione delle riacutizzazioni	30
MESSAGGI PRINCIPALI	30
INTRODUZIONE	30
DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ	31
TERAPIA DOMICILIARE	33
TERAPIA OSPEDALIERA	33
DIMISSIONE OSPEDALIERA E FOLLOW-UP	37
4. Implementazione delle raccomandazioni delle linee guida nel contesto dell'assistenza primaria	38
MESSAGGI PRINCIPALI	38
DIAGNOSI	39
COMORBIDITÀ	39
BIBLIOGRAFIA	41

PREFAZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica. Negli Stati Uniti rappresenta la quarta delle più frequenti cause di morbidità cronica e di mortalità, e, secondo uno studio pubblicato dalla World Bank/World Health Organization, è destinata a diventare nel 2020 la quinta causa in tutto il mondo. Tuttavia la BPCO rimane ancora relativamente sconosciuta o ignorata dalla popolazione generale, dalla sanità pubblica e dai governi. Nel 1998, nel tentativo di portare maggiore attenzione sulla BPCO, sul suo trattamento e sulla sua prevenzione, un comitato di esperti, su invito dell' US National Heart, Lung and Blood Institute e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dato vita al Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD). Il principale obiettivo di GOLD è di aumentare la consapevolezza nei confronti di questa malattia per aiutare i milioni di persone che soffrono e muoiono prematuramente a causa della BPCO o delle sue complicanze. Il primo step del programma GOLD è stato di stilare un Consensus Report, *Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva* pubblicato nel 2001.

La presente revisione del documento ricalca il formato del report originale ma è stato aggiornato sulla base delle molte pubblicazioni che sono apparse dall'epoca della prima stesura. Una rete di esperti internazionali, i GOLD National Leaders, ha dato inizio a ricerche sulle cause e la prevalenza della BPCO nei loro Paesi ed ha sviluppato approcci innovativi per la diffusione e l'implementazione delle linee guida. Apprezziamo l'enorme mole di lavoro che i GOLD National Leaders hanno svolto a vantaggio dei loro pazienti con BPCO. Nonostante i risultati raggiunti nei 5 anni dalla prima pubblicazione del Rapporto GOLD, rimane ancora molto lavoro da svolgere per porre sotto controllo questo importante problema sanitario. L'iniziativa GOLD porterà la BPCO all'attenzione dei governi, degli organismi di sanità pubblica, degli operatori sanitari e del pubblico, ma sarà anche necessario uno sforzo di collaborazione da parte di tutti coloro che sono coinvolti nella tutela della salute. Desidero ringraziare i membri del Comitato Scientifico GOLD che hanno realizzato questa versione del Rapporto. Ci auguriamo di portare avanti il nostro lavoro con le organizzazioni interessate ed i GOLD National Leaders

per raggiungere gli obiettivi di questa iniziativa. Siamo molto riconoscenti per il contributo educativo non vincolante dato alla stesura del Rapporto alle aziende: Almirall Astrazeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Dey, GlaxoSmithKline, Mitsubishi, Tanabe, Pharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, and Schering-Plough che hanno reso possibile la realizzazione di questo rapporto.



A. Sorla Buist, MD

Portland, Oregon, USA Presidente,
GOLD Executive Committee

Il materiale qui riportato è la traduzione fedele del documento originale internazionale, e quindi si adatta a tutte le realtà internazionali a cui il documento si rivolge. Come è noto, sono state approntate nei vari Paesi delle versioni locali delle Linee Guida GOLD, che costituiscono non solo la traduzione in linguaggio locale del documento internazionale, ma che rappresentano anche un adattamento delle Linee Guida Internazionali ad ogni singola specifica realtà. In Italia, una versione locale è stata prodotta già da alcuni anni, e riassunta in un set di diapositive, aggiornato periodicamente (l'ultimo aggiornamento risale al marzo 2008) e scaricabile dal sito www.goldcopd.it. Da un anno le Linee Guida GOLD afferiscono al progetto italiano LIBRA che gestisce, coordina e implementa le Linee Guida Italiane per l'Asma, la Rinite Allergica e la BPCO. Si ringrazia per l'aggiornamento italiano 2007 il Dott. Paolo Vivoli, il Dott. Tommaso Benedetti e tutti coloro che si stanno impegnando per rendere disponibili nella nostra lingua tutte le risorse realizzate nell'ambito del Progetto GOLD.

Si ringraziano inoltre le seguenti Aziende, che grazie ad un grant educativo non vincolante, supportano le iniziative del Progetto Mondiale BPCO-Italia nell'ambito delle attività del Progetto LIBRA (Linee Guida Italiane per BPCO, RINITE ed ASMA): Altana Pharma, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Istituto Gentili, GlaxoSmithKline, Menarini, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Pfizer, SanofiPasteur MSD.

Prof. Lorenzo Corbetta

Delegato Nazionale GOLD

Coordinatore Operativo Progetto LIBRA (Linee Guida Italiane per BPCO, Rinite e Asma
<http://www.progettolibra.it>)

Metodologia

Dopo la pubblicazione del GOLD Report del 2001 si è formato un Comitato Scientifico, incaricato di tener aggiornati i documenti GOLD mediante la revisione dei nuovi dati pubblicati, la valutazione dell'impatto degli stessi sulle raccomandazioni per il trattamento contenute nei documenti GOLD e la pubblicazione annuale degli aggiornamenti sul sito Web GOLD (www.goldcopd.org).

La metodologia seguita è descritta in ogni aggiornamento(vedi p.e. l'update 2005).

Nel gennaio 2005 il Comitato Scientifico GOLD ha iniziato la preparazione del presente documento aggiornato al 2008 sulla base della letteratura più attuale.

Si sono tenuti numerosi incontri, inclusi molti con i Leaders Nazionali GOLD per discutere contenuti e nuove raccomandazioni. Prima della sua pubblicazione molti revisori sono stati invitati a commentare il documento.

Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo.

Molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa della stessa o delle sue complicanze.

Gli obiettivi dell'Iniziativa Globale per la BPCO sono migliorare la prevenzione ed il trattamento della malattia attraverso uno sforzo coordinato a livello mondiale dei soggetti coinvolti in tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria e delle politiche assistenziali e incoraggiare l'interesse nell'ampliamento delle ricerche intorno a questa malattia ad alta prevalenza.

Una delle strategie per raggiungere gli obiettivi GOLD è fornire informazioni sullo stato dell'arte sulla BPCO e specifiche raccomandazioni sulle strategie più appropriate di trattamento e prevenzione agli operatori sanitari, agli amministratori della sanità ed alla popolazione generale. Il documento GOLD, Strategia Globale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva , si basa sui concetti attuali più validati sulla patogenesi della BPCO e sulle evidenze disponibili riguardo alle strategie più appropriate di trattamento e prevenzione.

Una parte sostanziale del documento è dedicata alla gestione clinica della BPCO e propone un piano di trattamento in quattro parti: (1) Valutazione e Monitoraggio della Malattia; (2) Riduzione dei Fattori di Rischio; (3) Trattamento della BPCO Stabile; (4) Gestione delle Riacutizzazioni.

Un capitolo nuovo, alla fine del documento, vuol essere di ausilio ai lettori nell'applicazione delle raccomandazioni delle Linee Guida al contesto delle cure primarie.

GOLD è partner in un programma lanciato nel Marzo 2006 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Alleanza Globale Contro le Malattie Respiratorie Croniche (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases-GARD) .

Attraverso il lavoro dei comitati GOLD e la cooperazione con le iniziative GARD, nel prossimo decennio dovrebbero essere evidenti i progressi nell'assistenza di tutti i pazienti con BPCO.

SOMMARIO DELLE NUOVE

RACCOMANDAZIONI

1. Viene sottolineato che la BPCO è caratterizzata da una limitazione cronica al flusso aereo e da una varietà di alterazioni anatomo-patologiche polmonari, da significativi effetti extrapolmonari e importanti comorbidità che possono contribuire alla gravità della malattia nei singoli pazienti.
2. Nella definizione di BPCO è stata aggiunta la frase “prevenibile e trattabile” in seguito alle raccomandazioni ATS/ERS di riconoscere la necessità di fornire una prospettiva positiva ai pazienti, di incoraggiare la comunità sanitaria ad acquisire un ruolo più attivo nello sviluppo di programmi per la prevenzione della BPCO e di stimolare programmi efficaci di trattamento per i pazienti.
3. La classificazione spirometrica di gravità della BPCO attualmente include quattro stadi. Stadio I: Lieve; Stadio II: Moderata; Stadio III: Grave; and Stadio IV: Molto Grave. Una quinta categoria “Stadio 0: A Rischio” presente nel documento del 2001 non è più inclusa come stadio della BPCO perché non vi sono sufficienti evidenze che gli individui classificati come “A Rischio” (tosse cronica ed espettorazione con spirometria normale) necessariamente progrediscono verso lo Stadio I. Tuttavia, l’importanza del messaggio per la salute pubblica che la tosse cronica e l’espettorazione non sono normali resta valida.
4. La classificazione spirometrica di gravità continua a raccomandare l’uso del rapporto fisso postbroncodilatatore VEMS/CVF < 0.7

per definire la limitazione al flusso aereo. L’uso del rapporto fisso (VEMS/CVF) è particolarmente problematico nei pazienti anziani con malattia lieve dato che il normale processo d’invecchiamento interessa anche i volumi polmonari. È necessario individuare urgentemente i valori di riferimento post-broncodilatatore in questa popolazione per evitare di sovrastimare la diagnosi di BPCO.

5. Il capitolo 2, Impatto della BPCO, fornisce le referenze dei dati pubblicati da studi di prevalenza che stimano che circa un quarto degli adulti di 40 anni ed oltre presentano una limitazione al flusso aereo classificabile in Stadio 1 : Lieve o in Stadi superiori e che la prevalenza della BPCO (in Stadio 1 : Lieve o superiori) è apprezzabilmente superiore nei fumatori e negli ex fumatori che nei soggetti che non hanno mai fumato, nei soggetti di età superiore a 40 anni rispetto a quelli di età inferiore e nei maschi che nelle femmine. Il capitolo mostra anche dati nuovi sulla morbilità e sulla mortalità.
6. Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio per la BPCO e l’eliminazione di questo fattore di rischio è una parte importante della prevenzione e del controllo della malattia. Comunque devono essere tenuti in considerazione altri fattori di rischio come polveri e sostanze chimiche professionali e inquinamento indoor da combustione di biomasse utilizzate per la cucina ed il riscaldamento in abitazioni poco ventilate – quest’ultimo specialmente nelle donne dei Paesi in via di sviluppo.
7. Il Capitolo 4, Implementazione delle Raccomandazioni delle Linee Guida nel

Contesto delle Cure Primarie, pone ancora l'accento sul dato che l'inalazione del fumo di sigaretta e di altre particelle nocive causa infiammazione polmonare, una risposta normale, amplificata nei pazienti che sviluppano BPCO. Il capitolo necessita di aggiornamento e revisione.

8. Il Trattamento della BPCO è ancora suddiviso in quattro parti: 1) Inquadramento e Monitoraggio della Malattia, 2) Riduzione dei Fattori di Rischio, 3) Trattamento della BPCO Stabile, giocate sulla base della letteratura pubblicata di recente. Tutto il documento enfatizza il concetto che l'approccio complessivo al trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere personalizzato sulla base dei sintomi e finalizzato al miglioramento della qualità della vita.
9. Nella parte 4, Gestione delle riacutizzazioni, una riacutizzazione di BPCO è definita come: un evento nel decorso naturale della malattia caratterizzato da un peggioramento dei sintomi di base del paziente, dispnea, tosse, e/o espettorazione di entità superiore alla normale variabilità giornaliera con esordio acuto e che può richiedere un cambiamento nella terapia regolare in un paziente con BPCO.
10. È universalmente riconosciuto che è richiesto un ampio spettro di figure professionali per assicurare una diagnosi accurata della BPCO ed un trattamento efficace dei soggetti affetti da questa malattia. L'identificazione di team sanitari efficaci dipenderà dal sistema sanitario locale e resta ancora molto da fare per capire come meglio possano essere costituite tali squadre. Nel testo è stato incluso

anche un capitolo sui programmi per l'implementazione per la BPCO ed argomenti di pratica clinica che resta un campo che richiede considerevole attenzione.

Livelli di evidenza

Nel Capitolo 3, Trattamento della BPCO, sono stati assegnati, ove possibile, livelli d'evidenza alle raccomandazioni, con il sistema usato nei documenti precedenti (Figura 1). I livelli di evidenza sono indicati in grassetto tra parentesi, dopo le relative raccomandazioni, per esempio (**Evidenza A**).

1. Definizione, classificazione di gravità e meccanismi alla base della BPCO

DEFINIZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e trattabile con significativi effetti extrapolmonari che possono contribuire alla gravità della patologia nei singoli pazienti. La sua componente polmonare è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo. La limitazione al flusso è generalmente progressiva e associata ad una abnorme risposta infiammatoria del polmone a particelle nocive o gas. La limitazione cronica al flusso aereo, caratteristica della BPCO, è causata da una commistione di malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e distruzione parenchimale (enfisema), il contributo relativo delle quali varia da persona a persona. Il mezzo migliore per misurare la limitazione al flusso aereo è la spirometria, che rappresenta l'esame più diffuso e riproducibile della funzionalità polmonare. Poiché la BPCO si sviluppa spesso in

fumatori di vecchia data nell'età media, i pazienti sono frequentemente affetti da altre malattie correlate all'abitudine tabagica o all'età. La stessa BPCO ha anche significativi effetti extrapolmonari (sistemici) che portano di per sé a condizioni di comorbidità (5).

La malattia quindi deve essere trattata con particolare attenzione anche alle comorbidità ed al loro impatto sulla qualità di vita del paziente.

In ogni paziente che presenti limitazione al flusso aereo dovrebbe essere condotta un'accurata diagnosi differenziale ed una valutazione omnicomprensiva di gravità delle condizioni di comorbidità.

Figura 1. Descrizione dei livelli di Evidenza		
Categoria di Evidenza	Fonte	Definizione
A	Trial randomizzati controllati (RCT). Elevato numero di studi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di RCT ben disegnati che forniscono un corpo consistente di rilievi nella popolazione per la quale vengono redatte le raccomandazioni. La categoria A richiede un numero sostanziale di studi che coinvolgano un numero sostanziale di partecipanti.
B	Trial randomizzati, controllati (RCT). Scarso numero di studi	L'evidenza deriva dagli obiettivi di studi di intervento che includono solo un numero limitato di pazienti, di analisi posthoc o di sottogruppi di RCT o di metanalisi di RCT. In generale la Categoria B pertiene ai casi in cui esistano pochi trial randomizzati, che essi siano di dimensioni limitate, che siano stati condotti su una popolazione diversa da quella destinataria della raccomandazione o che i risultati siano in qualche misura inconsistenti.
C	Trial non randomizzati. Studi osservazionali	L'evidenza è il risultato di trial non controllati, non randomizzati o di studi osservazionali.
D	Giudizio di un gruppo di esperti	Questa categoria viene utilizzata solo nei casi in cui le indicazioni fornite siano ritenute valide, ma non adeguatamente supportate dalla letteratura clinica da giustificare l'inserimento in una delle altre categorie. Il Giudizio di un gruppo di esperti si basa sull'esperienza clinica o su conoscenze che non soddisfino i criteri sopra-elencati.

Figura 2. Classificazione spirometrica di gravità della BPCO basata sul VEMS post-broncodilatatore	
Stadio I: Lieve	VEMS/CVF <0.7 VEMS ≥ 80% del predetto
Stadio II: Moderata	VEMS/CVF <0.7 50% ≤ VEMS <80% del predetto
Stadio III: Grave	VEMS/CVF <0.7 30% ≤ VEMS <50% del predetto
Stadio IV: Molto Grave	VEMS/CVF <0.7 VEMS <30% del predetto o VEMS <50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica

VEMS: Volume Espiratorio Massimo in un Secondo; CVF: Capacità Vitale Forzata; insufficienza respiratoria: pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂) inferiore a 8,0 kPa (60 mmHg) con o senza pressione parziale arteriosa di CO₂ (PaCO₂) maggiore di 6

Per ragioni didattiche è raccomandato l'uso di una semplice classificazione in quattro stadi della malattia (Figura 2).

La spirometria è essenziale per la diagnosi e fornisce un'indicazione utile della gravità delle alterazioni anatomico-patologiche della BPCO. A scopo di semplicità si usano specifici valori spirometrici soglia (per esempio il rapporto VEMS/CVF postbroncodilatatore <0.7 o VEMS <80, 50, 30% del predetto). Tali valori tuttavia non sono stati clinicamente validati.

Uno studio su un campione di popolazione generale ha riscontrato che il rapporto VEMS/CVF eccede il valore di 0.7 in tutti i gruppi di età, ciò supporta l'uso di tale rapporto fisso (6).

CLASSIFICAZIONE SPIROMETRICA DI GRAVITÀ E STADI DELLA BPCO

Tuttavia, poiché l'invecchiamento influenza i volumi polmonari, l'uso del rapporto fisso può avere come conseguenza la sovra diagnosi di BPCO negli anziani, soprattutto dei casi di malattia lieve.

I sintomi caratteristici della BPCO sono la dispnea cronica e progressiva, la tosse e l'espettorazione. La tosse cronica e l'espettorazione possono precedere di molti anni lo sviluppo di limitazione al flusso. Questa condizione offre un'opportunità unica per identificare soggetti, fumatori e non, a rischio di BPCO e di intervenire quando la malattia non è ancora un problema maggiore per la salute. D'altro canto una significativa limitazione al flusso si può sviluppare anche in assenza di tali sintomi.

Stadio I: BPCO Lieve – Lieve limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0.7$; $VEMS > 80\%$ del predetto) e a volte, ma non sempre, tosse cronica e produzione di escreato.

A questo stadio il soggetto affetto non è in genere consapevole della sua alterazione funzionale.

Stadio II: BPCO Moderata – Peggioramento della limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0.7$; $50\% \leq VEMS < 80\%$ del predetto) con dispnea tipicamente da sforzo. Talvolta presenti anche tosse ed espettorazione.

Questo è lo stadio nel quale il paziente tipicamente richiama l'attenzione del medico a causa dei sintomi respiratori cronici o di una riacutizzazione di malattia.

Stadio III: BPCO Grave – Ulteriore peggioramento della limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0.7$; $30\% < VEMS < 50\%$ del predetto) maggiore dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo, affaticabilità, riacutizzazioni ripetute che quasi sempre hanno un impatto sulla qualità di vita del paziente.

Stadio IV: BPCO Molto Grave – Grave limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0.7$; $VEMS < 30\%$ del predetto o $VEMS < 50\%$ del predetto con insufficienza respiratoria cronica).

L'esistenza di insufficienza respiratoria è indicata da una pressione parziale arteriosa di O_2 (PaO_2 inferiore a 8.0 kPa (60 mmHg) con o senza pressione parziale arteriosa di CO_2 ($PaCO_2$) superiore a 6.7 kPa (50 mmHg) durante il respiro in aria ambiente al livello del mare. L'insufficienza respiratoria può avere conseguenze cardiache come il cuore polmonare (insufficienza cardiaca destra). I segni clinici di cuore polmonare sono l'aumento della pressione giugulare e gli edemi declivi. I pazienti possono avere BPCO Molto Grave (Stadio IV) anche con $VEMS > 30\%$ qualora sia presente questa complicanza.

A questo stadio la qualità della vita è significativamente alterata e le riacutizzazioni possono mettere a rischio la vita stessa.

L'asma bronchiale è in genere facilmente distinguibile dalla BPCO ma in alcuni individui con sintomi respiratori cronici e limitazione al flusso aereo è difficile identificare le due condizioni.

In molti Paesi in via di sviluppo sono inoltre comuni sia la BPCO sia la tubercolosi (7). Nei Paesi dove la tubercolosi è una malattia frequente le eventuali alterazioni respiratorie possono essere troppo precipitosamente attribuite ad essa (8). D'altro canto dove la frequenza della tubercolosi è significativamente diminuita talvolta è sovrastimata la sua diagnosi. In tutti i soggetti con sintomi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di tubercolosi, specialmente nelle aree dove la malattia ha un'alta prevalenza (9).

ANATOMIA PATOLOGICA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

Le alterazioni anatomico-patologiche caratteristiche della BPCO interessano le vie aeree prossimali, le vie aeree periferiche, il parenchima polmonare e le strutture vascolari del polmone (10). Esse sono rappresentate da infiammazione cronica, con aumento del numero di specifici tipi di cellule infiammatorie nelle diverse parti del polmone, e da alterazioni strutturali conseguenti ai fenomeni ripetuti di danno e riparazione. Generalmente le alterazioni infiammatorie e strutturali delle vie aeree aumentano con l'aumentare della gravità della malattia e persistono nonostante la cessazione dell'abitudine tabagica.

L'infiammazione dell'albero respiratorio nel paziente con BPCO appare come un'amplificazione della risposta infiammatoria normale ad agenti irritanti come il fumo di sigaretta. Il meccanismo che sta alla base di tale amplificazione non è ancora noto ma si presume che sia geneticamente determinato. Alcuni pazienti sviluppano la BPCO senza aver mai fumato, non è nota la natura della risposta infiammatoria in questi casi (11).

L'infiammazione polmonare è ulteriormente amplificata dallo stress ossidativo e da un eccesso di proteinasi. Insieme questi fattori portano alle alterazioni anatomico-patologiche caratteristiche della BPCO.

Oggi comprendiamo bene come il processo di malattia conduca alle alterazioni fisiopatologiche caratteristiche ed allo sviluppo dei sintomi. Per esempio la diminuzione del VEMS è la conseguenza in primo luogo dell'infiammazione e del restringimento delle vie aeree periferiche mentre la diminuzione degli scambi gassosi deriva

prevalentemente dalla distruzione parenchimale caratteristica

dell'enfisema. L'estensione del processo infiammatorio, della fibrosi e dell'essudato endoluminale nelle piccole vie aeree correla con la riduzione del VEMS e del rapporto VEMS/CVF e probabilmente con il declino accelerato del VEMS caratteristico della malattia (4).

La riduzione degli scambi gassosi determina l'insorgenza di ipossiemia ed ipercapnia ed è a sua volta determinata da meccanismi diversi nella BPCO. In generale il transfer dei gas peggiora con il progredire della malattia. Tardivamente nel corso della BPCO si può sviluppare ipertensione polmonare da lieve a moderata, essa è dovuta alla vasocostrizione ipossica delle piccole arteriole polmonari. È ormai universalmente riconosciuto che la BPCO ha molti effetti extrapolmonari, soprattutto nei pazienti con malattia grave e che essi hanno un impatto importante sulla sopravvivenza e sulle altre malattie eventualmente presenti (12,13).

2. Impatto della BPCO

La prevalenza, la morbilità e la mortalità della BPCO variano da Paese a Paese e fra gruppi di popolazione all'interno di una stessa Nazione ma in generale sono direttamente correlate alla prevalenza dell'abitudine tabagica sebbene in molti Paesi anche l'inquinamento dell'aria derivante dalla combustione del legno e di altre biomasse combustibili sia stato identificato come fattore di rischio per la malattia.

Si prevede che la prevalenza e l'impatto della BPCO aumenteranno nelle prossime decadi a causa del persistere dell'esposizione ai fattori di rischio e

dell'aumento dell'età media della popolazione mondiale.

EPIDEMIOLOGIA

In passato l'uso di definizioni non precise e diverse della BPCO ha reso difficile la misura della prevalenza, della morbidità e della mortalità. Inoltre la ridotta sensibilità nei confronti della malattia e la sua sottodiagnosi hanno portato alla sua sottostima.

L'entità di tale fenomeno varia da Paese a Paese e dipende dal livello di consapevolezza e comprensione della malattia fra gli operatori sanitari, dall'organizzazione dei servizi sanitari per la gestione della malattia e dalla disponibilità di farmaci (14).

Prevalenza

Diverse fonti di variabilità possono influenzare le stime della prevalenza fra cui, i metodi di campionamento, i tassi di risposta, il controllo di qualità della spirometria e se l'esame viene eseguito pre o post-broncodilatazione. Nonostante questa complessità sono disponibili al momento dati sufficienti a trarre alcune conclusioni. Una revisione sistematica e la metanalisi degli studi condotti in 28 Paesi fra il 1990 ed il 2004 (15) ed uno studio giapponese (16) mostrano che la prevalenza della BPCO (Stadio I: BPCO Lieve e stadi superiori) è significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori che nei non fumatori, nei soggetti di 40 anni e più rispetto a quelli di età inferiore a 40 e negli uomini che nelle donne.

Morbidità

Tradizionalmente le misure della morbidità sono le visite mediche, gli accessi al Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni. Sebbene i dati relativi a questi

indici siano meno facilmente disponibili e di solito meno attendibili di quelli di mortalità, i pochi dati disponibili indicano che la morbidità da BPCO aumenta con l'età ed è maggiore negli uomini rispetto alle donne (17-19).

La BPCO nei suoi stadi precoci (Stadio I: BPCO Lieve e Stadio II: BPCO Moderata) può non essere inclusa come diagnosi

nella cartella del paziente perché di solito non riconosciuta, diagnosticata e trattata.

La morbidità per BPCO può essere influenzata da altre condizioni croniche di comorbidità (20) (p.es. malattie muscolo-scheletriche, diabete mellito) non direttamente correlate alla BPCO ma che possono avere un impatto sullo stato di salute del paziente o possono interferire negativamente con il trattamento della malattia. Nei soggetti con stadi più avanzati della malattia (*Stadio III: BPCO Grave e Stadio IV: BPCO Molto Grave*) la morbidità della BPCO può essere attribuita erroneamente ad un'altra condizione di comorbidità.

Mortalità

La BPCO è una delle più importanti cause di morte nella maggior parte dei Paesi. Il Global Burden of Disease Study (2, 21, 22) ha previsto che la BPCO, che nel 1990 occupava il sesto posto come causa di morte, diverrà la terza causa di morte a livello mondiale nel 2020. Tale aumento di mortalità dipende dall'espansione dell'epidemia tabagica e dai cambiamenti demografici che si verificano nella maggior parte dei Paesi, caratterizzati dall'aumento dell'età media.

IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLA BPCO

La BPCO è una malattia costosa. Nei Paesi sviluppati le riacutizzazioni sono responsabili della maggior parte della spesa sanitaria.

Nell'Unione Europea i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, con la BPCO responsabile del 56% di esso (38.6 miliardi

Negli Stati Uniti nel 2002 i costi diretti per BPCO sono stati di 18 miliardi di dollari ed i costi indiretti di 14.1 miliardi di dollari (1).

I costi per paziente variano da Paese a Paese giacché dipendono dal modo con cui le cure fornite vengono pagate (24).

Non sorprende che esista una relazione forte fra la gravità della BPCO ed il costo delle cure ad essa devolute (25) e che la distribuzione dei costi cambi con il progredire della malattia.

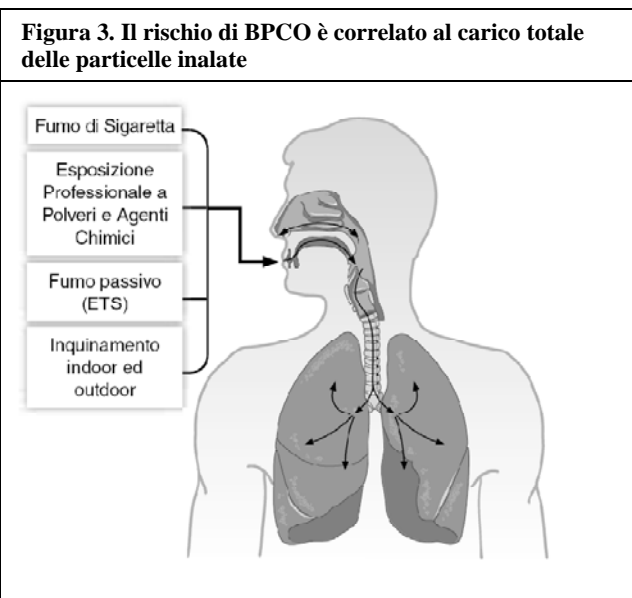
FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione del fumo di sigaretta come principale responsabile della BPCO ha portato all'inserimento di programmi per la cessazione del fumo come elementi chiave nella prevenzione e intervento importante nei soggetti già affetti. Comunque sebbene il fumo sia il fattore di rischio meglio studiato non è l'unico e vi sono evidenze da studi epidemiologici che anche soggetti non fumatori possono sviluppare la malattia (26, 27) (Figura 3).

Geni

Con l'aumentare della comprensione dell'importanza dei fattori di rischio per la BPCO diviene sempre più chiaro che il rischio globale di sviluppare la malattia dipende da un'interazione fra

genetica e ambiente. Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il deficit ereditario grave di (α 1-antitripsina (28), uno dei principali inibitori circolanti delle serino-proteasi. Questo raro difetto recessivo presenta la maggior frequenza fra gli individui di origine nord europea (29). Gli studi di associazione genetica hanno implicato numerose alterazioni genetiche nella eziopatogenesi della BPCO. Tuttavia i risultati sono stati inconsistenti e le varianti genetiche che potrebbero influenzare lo sviluppo della malattia (a parte il deficit ereditario grave di (α 1- antitripsina) non sono state definitivamente identificate (30).



Esposizioni inalatorie

Fumo di sigaretta I fumatori di sigaretta hanno la più alta prevalenza di sintomi respiratori e di alterazioni funzionali polmonari, un tasso di declino annuo del VEMS ed una mortalità per BPCO superiori ai non fumatori. I fumatori di pipa e di sigaro hanno morbilità e mortalità per BPCO superiori ai non fumatori, anche se in misura minore rispetto ai soggetti che fumano sigarette (31).

Anche altre tipi di consumo di tabacco, diffusi in vari Paesi, costituiscono fattori di rischio per la

BPCO (32, 33). Non tutti i fumatori sviluppano malattia clinicamente evidente, il che suggerisce che fattori genetici siano in grado di modificare il rischio individuale (34).

Anche l'esposizione al fumo passivo può contribuire all'insorgenza di sintomi respiratori (35) e di BPCO (36), aumentando il carico globale polmonare di particelle inalate e di gas (37, 38). Il fumo durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, in quanto influisce sulla crescita e sullo sviluppo del polmone in utero e forse anche sullo sviluppo del sistema immunitario (39,40).

Esposizioni professionali a polveri e ad agenti chimici Le esposizioni professionali riguardano polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e fumi. Uno statement pubblicato dall'American Thoracic Society ha concluso che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20% dei sintomi e delle alterazioni funzionali della BPCO (41).

Inquinamento indoor e outdoor L'evidenza che l'inquinamento indoor da biomasse combustibili usate per cucinare e riscaldare ambienti scarsamente ventilati è un fattore di rischio importante per la BPCO (specialmente fra le donne dei Paesi in via di sviluppo) continua a prendere corpo (42-48), grazie alla disponibilità di studi caso-controllo (47, 48) ed di altri studi ben disegnati attualmente disponibili.

Elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi per soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria ma non è chiaro il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinismo della BPCO.

Sesso

Studi condotti in Paesi sviluppati (1, 49), mostrano che la prevalenza della malattia, adesso, è quasi uguale negli uomini e nelle donne, cosa che probabilmente riflette i cambiamenti nell'abitudine al fumo di tabacco. Alcuni studi suggeriscono che le donne siano più suscettibili degli uomini agli effetti del fumo (50-52).

Infezioni

Una storia di gravi infezioni respiratorie nell'infanzia è stata associata ad una ridotta funzionalità polmonare e ad un aumento dei sintomi respiratori nell'età adulta (53-55). Tuttavia la suscettibilità alle infezioni virali può essere correlata ad un altro fattore, quale il peso alla nascita, a sua volta correlato con la BPCO.

Stato socioeconomico

Vi è evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO è inversamente correlato allo stato socioeconomico (56). Non è chiaro comunque se ciò rifletta una maggiore esposizione all'inquinamento indoor ed outdoor, l'affollamento degli ambienti domestici, deficit nutrizionali o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico (57, 58).

3. Le quattro parti del trattamento della BPCO

INTRODUZIONE

Un piano di trattamento efficace della BPCO include quattro parti:

1. Inquadramento e monitoraggio della malattia
2. Riduzione dei fattori di rischio
3. Trattamento della BPCO stabile
4. Gestione delle riacutizzazioni

Mentre la prevenzione è l'obiettivo principale, una volta che la BPCO sia stata diagnosticata, un

trattamento efficace dovrebbe essere finalizzato ai seguenti obiettivi:

- Miglioramento della sintomatologia
- Prevenzione della progressione della malattia
- Miglioramento della tolleranza all'esercizio
- Miglioramento dello stato di salute
- Prevenzione e trattamento delle complicanze
- Prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni
- Riduzione della mortalità

Questi obiettivi dovrebbero essere raggiunti con i minimi effetti collaterali delle terapie, una sfida particolarmente difficile nei pazienti con BPCO, che spesso presentano comorbidità. Le modalità con le quali raggiungere tali obiettivi variano da individuo a individuo ed alcune terapie produrranno effetti benefici riguardo a più obiettivi. Nello scegliere un piano di trattamento devono essere considerati i rischi ed i benefici per l'individuo, i costi, diretti ed indiretti, per l'individuo stesso, per la sua famiglia e per la comunità.

I pazienti dovrebbero essere identificati più precocemente possibile nel corso della malattia e di sicuro prima dello stadio

terminale, quando il grado di disabilità è avanzato. L'accesso alla spirometria riveste un ruolo chiave nella diagnosi e dovrebbe essere disponibile per tutti gli operatori sanitari che curano i pazienti affetti da BPCO. Tuttavia i benefici di programmi di screening di popolazione, sia generale che selezionata in base alla presenza di storia di fumo, non sono chiari. Educare i pazienti, i medici e la popolazione generale a riconoscere che la tosse, l'espettorazione e specialmente la dispnea non sono sintomi da sottovalutare è un aspetto essenziale dell'intervento della sanità pubblica contro la BPCO.

La riduzione della terapia una volta che i sintomi siano stati posti sotto controllo non è generalmente possibile nella BPCO.

L'ulteriore deterioramento della funzionalità polmonare di solito richiede la progressiva introduzione di più trattamenti, farmacologici e non, nel tentativo di limitare l'impatto di tale fenomeno. Le riacutizzazioni dei segni e dei sintomi sono caratteristiche tipiche della BPCO, alterano la qualità di vita del paziente e determinano il deterioramento del suo stato di salute. Un trattamento appropriato e misure volte a prevenire ulteriori riacutizzazioni dovrebbero essere messi in atto quanto prima.

Parte 1: Inquadramento e Monitoraggio della malattia

MESSAGGI PRINCIPALI

- La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentino dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia. La diagnosi dovrebbe essere confermata dalla spirometria.
- La spirometria rappresenta il gold standard per la diagnosi e la valutazione della BPCO ed è il mezzo più standardizzato, riproducibile e obiettivo per misurare la limitazione al flusso aereo. Un rapporto VEMS/CVF post-broncodilatatore < 0.7 conferma la presenza di limitazione al flusso aereo.
- Gli operatori sanitari coinvolti nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con BPCO dovrebbero poter eseguire la spirometria.
- La valutazione della gravità della BPCO si basa sull'entità dei sintomi del paziente, sulla gravità delle alterazioni spirometriche e sulla presenza di complicanze.

- Tutti i pazienti con VEMS < 50% del predetto o con segni clinici di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro, dovrebbero essere sottoposti ad emogasanalisi arteriosa.
- La BPCO è una malattia solitamente progressiva che si accompagna ad un peggioramento della funzione polmonare nel tempo persino con la migliore terapia. I sintomi e le misure obiettive della limitazione al flusso aereo dovrebbero essere monitorati per individuare la eventuale necessità di modificare la terapia e l'insorgere di complicanze.
- Le comorbidità sono comuni nella BPCO e dovrebbero essere attivamente ricercate. Esse spesso complicano la gestione della BPCO e viceversa.

DIAGNOSI INIZIALE

La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentino dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia d'esposizione ai fattori di rischio per la malattia (Figura 4). La diagnosi dovrebbe essere confermata dalla spirometria.

Valutazione dei sintomi

La dispnea, il sintomo cardine della BPCO, è il motivo principale per il quale i pazienti richiedono l'intervento medico ed è la causa primaria dell'invalidità e dell'ansia legate alla malattia.

Col peggioramento della funzionalità polmonare la dispnea diviene più importante.

La tosse cronica, spesso il primo sintomo che insorge in corso di BPCO (59), può presentarsi saltuariamente ma, con il

progredire della malattia, diventa quotidiana. In alcuni casi si sviluppa una significativa limitazione al flusso aereo in assenza di tosse. I pazienti con BPCO producono comunemente piccole quantità di escreato denso con gli accessi di tosse.

Il respiro sibilante e la costrizione toracica sono sintomi non specifici, che possono variare da giorno a giorno e durante la stessa giornata. L'assenza di essi non esclude la diagnosi di BPCO. Il calo ponderale, l'anoressia ed i sintomi psichiatrici, in particolare di depressione e/o di ansia sono problemi comuni nella BPCO avanzata (60, 61).

Anamnesi

L'anamnesi dettagliata di un paziente in cui sia nota o si sospetti la diagnosi di BPCO dovrebbe valutare:

- Esposizione a fattori di rischio
- Storia di asma, allergia, sinusite, poliposi nasale, infezioni respiratorie nell'infanzia ed altre malattie respiratorie
- Storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche
- Modalità di sviluppo dei sintomi
- Storia di ricattizzazioni o di precedenti ospedalizzazioni per disturbi respiratori
- Presenza di comorbidità, quali malattie cardiache, neoplasie maligne, osteoporosi, alterazioni muscolo-scheletriche, che possono anche contribuire alla limitazione dell'attività (62)
- Appropriatezza dei trattamenti in corso
- Impatto della malattia sulla vita del paziente, inclusa la limitazione dell'attività, la perdita di lavoro, le conseguenze

- economiche; gli effetti sulla quotidianità familiare, la comparsa di depressione o ansia
- La disponibilità di un supporto sociale o familiare per il paziente
- La possibilità di ridurre i fattori di rischio, in particolare la cessazione dell'abitudine tabagica.

Figura 4. Indicatori chiave per considerare la diagnosi di BPCO	
Considerare la diagnosi di BPCO ed eseguire la spirometria se uno qualunque dei seguenti indicatori è presente in un individuo di età superiore ai 40 anni. Questi non sono diagnostici di per sé ma la presenza di più indicatori chiave aumenta la probabilità di diagnosi di BPCO. La spirometria è necessaria per fare diagnosi di BPCO.	
Dispnea con le seguenti caratteristiche:	Progressiva (peggiora nel tempo) Peggiora usualmente con l'esercizio fisico Persistente (presente tutti i giorni) Descritta dal paziente come "aumentato sforzo per respirare", "pesantezza", "fame d'aria", "boccheggiamento"
Tosse cronica:	Può essere intermittente e non produttiva
Espettorazione cronica:	Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO
Storia di esposizione a fattori di rischio, in particolare:	Fumo di tabacco Polveri occupazionali e sostanze chimiche Fumi di cucina e di riscaldamento

Esame obiettivo

Ritenuto una parte importante della gestione del paziente, l'esame obiettivo è, tuttavia, raramente diagnostico nella BPCO. I segni obiettivi della limitazione al flusso aereo sono raramente presenti, fino a che non si sviluppa una significativa alterazione della funzionalità respiratoria (63,64), ed il loro riscontro ha una sensibilità ed una specificità relativamente basse.

Misura della riduzione del flusso aereo espiratorio (Spirometria)

La spirometria dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con sospetto di BPCO per confermare la diagnosi.

La spirometria dovrebbe misurare il volume di aria espirata con una manovra forzata eseguita a partire da un'inspirazione massimale (capacità vitale forzata, CVF) ed il volume di aria espirata nel primo secondo di questa manovra (Volume Espiratorio Massimo in un Secondo, VEMS); dovrebbe poi essere calcolato il rapporto fra queste due misure (VEMS/CVF). I valori ottenuti alla spirometria sono messi a confronto con valori di riferimento (65) basati sull'età, sull'altezza, sul sesso e sulla razza (per l'uso di appropriati valori di riferimento consultare la voce bibliografica (65). Tipicamente, i pazienti con BPCO presentano una riduzione sia del VEMS che della CVF. La presenza di limitazione al flusso aereo è definita da un rapporto VEMS/CVF post-broncodilatatore <0.7. Questo rappresenta un approccio pragmatico dettato dalla mancanza di valori di VEMS e di CVF universalmente applicabili. Dove possibile i valori dovrebbero essere comparati con valori normali relativi all'età per non sovrastimare la diagnosi di BPCO nell'anziano (66).

L'uso del rapporto fisso (VEMS/CVF) è particolarmente problematico nei soggetti anziani con limitazione al flusso lieve dato che il normale processo di invecchiamento coinvolge i volumi polmonari.

Valutazione di gravità

La valutazione di gravità della malattia si basa sull'entità dei sintomi, sulla gravità delle alterazioni spirometriche (Figura 2) e sulla presenza di complicanze, quali insufficienza respiratoria e scompenso cardiaco destro, calo ponderale ed ipossiemia arteriosa.

Ulteriori indagini

Per soggetti in Stadio II: BPCO Moderata o più gravi dovrebbero essere prese in considerazione le seguenti indagini addizionali:

Test di reversibilità con broncodilatatori: Contrariamente alle aspettative iniziali, né la risposta al test di reversibilità con broncodilatatori né quella al test con glucocorticosteroidi orali, predicono la progressione della malattia, quando definita dal declino del VEMS, dal deterioramento dello stato di salute o dalla frequenza delle riacutizzazioni (67,68) in pazienti con diagnosi clinica di BPCO e spirometria patologica (68).

In alcuni casi (ad es. un paziente con storia atipica come asma nell'infanzia e risvegli notturni regolari con tosse o respiro sibilante) può essere utile eseguire un test di reversibilità con broncodilatatori e/o con glucocorticosteroidi.

Radiografia del torace: Una radiografia del torace anormale è raramente diagnostica nella BPCO, a meno che non sia presente una patologia bollosa evidente, ma comunque riveste un ruolo fondamentale nella esclusione di diagnosi alternative e nell'individuare la presenza di comorbidità significative come lo scompenso cardiaco. La Tomografia Computerizzata (TC) del torace non è consigliata quale indagine di routine. Tuttavia, in presenza di un dubbio diagnostico, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) può essere utile nella diagnosi differenziale. Inoltre in previsione di eseguire una riduzione chirurgica del volume polmonare, la tomografia computerizzata è necessaria in quanto la distribuzione dell'enfisema è uno dei criteri più importanti di idoneità all'intervento (69).

Misura dei gas arteriosi: La determinazione dei gas arteriosi durante la respirazione in aria ambiente è

importante nei pazienti con BPCO avanzata. Essa dovrebbe essere eseguita in pazienti stabili con VEMS <50% del predetto o con segni clinici di insufficienza respiratoria o di insufficienza cardiaca destra.

Screening per il deficit di α -1 antitripsina: Nei pazienti di razza caucasica che sviluppano la malattia in giovane età (<45 anni) o che presentano una storia familiare importante di BPCO, può essere utile determinare la coesistenza di un deficit di α -1 antitripsina. Ciò può condurre ad uno screening sulla famiglia o ad un counseling adeguato.

Diagnosi differenziale

In alcuni casi di asma non è riscontrabile una chiara distinzione dalla BPCO impiegando le tecniche di imaging ed i tests funzionali correntemente usati e si assume che le due malattie coesistano in questi pazienti. In questi casi il trattamento è simile a quello dell'asma. La diagnosi differenziale con altre patologie presenta solitamente minore difficoltà (Figura 5).

MONITORAGGIO

Monitoraggio della progressione della malattia e dello sviluppo delle complicanze La BPCO è una malattia generalmente progressiva.

La funzionalità respiratoria di solito peggiora nel tempo, anche con la miglior cura possibile. I sintomi e le misure obiettive della limitazione al flusso aereo dovrebbero essere monitorizzati, al fine di determinare quando modificare la terapia e di identificare la comparsa di complicanze. Le visite di follow-up dovrebbero includere l'esame obiettivo e l'indagine sui sintomi, in particolare

riguardo alla comparsa di sintomi nuovi o al peggioramento di quelli esistenti.

La spirometria dovrebbe essere eseguita se un paziente riferisce un peggioramento significativo dei sintomi o l'insorgere di una complicanza. La comparsa di insufficienza respiratoria è indicata da una $PaO_2 < 8.0$ kPa (60 mmHg) con o senza una $PaCO_2 > 6.7$ kPa (50 mmHg) in aria ambiente al livello del mare. La misura della pressione in arteria polmonare non è raccomandata nella pratica clinica, in quanto non aggiunge ulteriori informazioni rispetto alla misura della PaO_2 .

Figura 5. Diagnosi differenziale della BPCO	
Diagnosi	Elementi distintivi
BPCO	Esordio in età media Sintomi lentamente progressivi Lunga storia di fumo Dispnea da sforzo Limitazione al flusso aereo scarsamente o affatto reversibile
Asma	Esordio precoce (spesso nell'infanzia) Sintomatologia variabile a seconda dei giorni Frequenti sintomi notturni o nelle prime ore del mattino Spesso presenti allergia, rinite e/o eczema Storia familiare di asma Limitazione al flusso aereo ampiamente reversibile
Scompenso cardiaco congestizio	Fini rantoli crepitanti basali all'auscultazione del torace La radiografia del torace mostra aumento dell'ombra cardiaca, edema polmonare Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una sindrome restrittiva, non ostruttiva
Bronchiectasie	Espettorato abbondante e purulento Comunemente associate ad infezioni batteriche Rantoli grossolani all'auscultazione, dita a bacchetta di tamburo La radiografia/TC del torace mostra dilatazioni bronchiali, ispessimento delle pareti bronchiali
Tubercolosi	Esordio in qualunque età La radiografia del torace mostra un infiltrato polmonare o lesioni nodulari Esami microbiologici di conferma Elevata prevalenza locale di malattia
Bronchiolite obliterante	Esordio in età giovanile, in soggetti non fumatori Può essere presente una storia di artrite reumatoide o di esposizione a fumi La TC del torace in espirio mostra aree

	ipodense
Panbronchiolite diffusa	La maggior parte dei pazienti sono maschi e non fumatori Quasi tutti i pazienti presentano sinusite cronica La radiografia del torace e la HRCT mostrano piccole opacità nodulari centrolobulari diffuse ed iperinsufflazione

Questi elementi tendono ad essere caratteristici delle rispettive patologie ma non sono presenti in tutti i casi. Per esempio un soggetto che non ha mai fumato può sviluppare BPCO (specie nei Paesi in via di sviluppo dove altri fattori di rischio possono essere più importanti del fumo di sigaretta); l'asma può esordire in età adulta ed anche senile.

Monitoraggio della terapia farmacologica e degli altri trattamenti medici.

Per adeguare la terapia in modo appropriato alla progressione della malattia, ogni visita di controllo dovrebbe includere una discussione con il paziente sul regime terapeutico in atto. Dovrebbero essere oggetto della discussione il dosaggio dei vari farmaci, l'aderenza del paziente al trattamento, la tecnica d'inalazione, l'efficacia della terapia nel controllare i sintomi, gli effetti collaterali.

Monitoraggio della storia delle riacutizzazioni

Dovrebbero essere valutate la frequenza, la gravità e le cause verosimili di riacutizzazione. Rilevanti un aumento del volume di escreato, un peggioramento acuto della dispnea, e la presenza di espettorazione purulenta. Una stima di gravità può essere ottenuta basandosi sull'aumento del ricorso a farmaci broncodilatatori o corticosteroidi o sulla necessità di una terapia antibiotica.

Dovrebbero essere documentati tutti i ricoveri incluso il tipo di struttura in cui sono avvenuti, la durata della degenza ed ogni ricorso a terapia intensiva o ad intubazione.

Monitoraggio delle comorbidità

Si riscontrano comunemente comorbidità, che possono divenire più difficili da trattare quando è presente la BPCO sia perché quest'ultima si somma alle altre cause di disabilità sia perché la terapia della BPCO ha effetti anche sulle altre condizioni morbose. Finché non saranno disponibili linee guida più integrate sulla gestione della malattia con attenzione specifica alle comorbidità si dovrebbe porre l'attenzione all'identificazione ed al trattamento di questi problemi specifici mantenendosi in linea con le pratiche di cura locali.

Parte 2: Riduzione dei fattori di rischio

MESSAGGI PRINCIPALI

- La riduzione dell'esposizione personale complessiva al fumo di tabacco, alle polveri ed alle sostanze chimiche professionali e agli inquinanti *indoor* ed *outdoor* sono obiettivi importanti per la prevenzione dell'insorgenza e della progressione della BPCO.
- La cessazione dell'abitudine tabagica è la singola misura più efficace ed economicamente vantaggiosa
- per ridurre il rischio di sviluppare BPCO e per rallentare la progressione. **(Evidenza A)**
- Politiche finalizzate al controllo del fumo e programmi con messaggi chiari, coerenti e ripetuti in favore della dissuasione dall'abitudine tabagica dovrebbero essere divulgati attraverso tutti i canali disponibili.
- I tentativi di ridurre il fumo di sigaretta attraverso iniziative pubbliche dovrebbero focalizzarsi anche sul fumo passivo per minimizzare i rischi per i non fumatori.

- Molte malattie respiratorie professionali possono essere ridotte o controllate attraverso una serie di strategie volte alla riduzione del carico totale di particelle e gas inalati.
- La riduzione del rischio da inquinanti *indoor* ed *outdoor* è ottenibile e richiede una combinazione di politiche pubbliche e comportamenti protettivi assunti dai pazienti stessi

PREVENZIONE E CESSAZIONE DELL'ABITUDINE TABAGICA

Politiche finalizzate al controllo del fumo e programmi con messaggi chiari, coerenti e ripetuti in favore della dissuasione dall'abitudine tabagica dovrebbero essere divulgati attraverso tutti i canali disponibili, inclusi i centri di assistenza sanitaria, i luoghi di ritrovo, le scuole, la radio, la televisione e la stampa.

Leggi che liberino dal fumo le scuole, le strutture pubbliche e gli ambienti di lavoro dovrebbero essere sviluppate ed implementate da parte dei governi e degli operatori sanitari pubblici ed incoraggiate dalla popolazione generale.

Interventi per la cessazione del fumo

La cessazione dell'abitudine tabagica è la singola misura più efficace ed economicamente vantaggiosa per ridurre l'esposizione ai fattori di rischio per la BPCO. A tutti i fumatori, sia a rischio sia malati, dovrebbe essere offerto il programma più intensivo disponibile per la cessazione del fumo. Anche solo un breve (3 minuti) periodo di counseling per indurre un fumatore a smettere ottiene il risultato nel 5-10% dei casi (70). Come minimo, ciò dovrebbe essere riservato a ciascun fumatore in qualsiasi contesto clinico (70, 71).

L'US Public Health Service ha pubblicato le linee guida per la cessazione del fumo "Treating Tobacco Use and Dependence: A Clinical Practice Guideline (72)" (Trattare l'uso di tabacco e la dipendenza: una linea guida per la pratica clinica), il documento raccomanda un intervento in cinque parti (Figura 6) e fornisce un approccio strategico utile agli operatori sanitari coinvolti negli interventi per la cessazione del fumo (72-75).

Terapia farmacologica

Sono oggi disponibili numerose terapie farmacologiche efficaci per la cessazione del fumo (72,73,76) (**Evidenza A**). La terapia farmacologica è raccomandata quando il counseling non è sufficiente ad aiutare il paziente a smettere di fumare. Numerosi studi indicano che la terapia sostitutiva con nicotina in qualunque forma (gomme da masticare, inalatori, spray nasali, cerotti transdermici, tavolette sublinguali, pastiglie) determina significativi aumenti dei tassi di astinenza a lungo termine (72,77). Anche gli antidepressivi bupropione (78) e nortriptilina si sono dimostrati efficaci nell'aumentare i tassi di cessazione a lungo termine dell'abitudine tabagica (76, 77, 79), ma dovrebbero sempre essere impiegati come parte dei programmi di supporto piuttosto che da soli.

Figura 6. Brevi Strategie per Aiutare il Paziente che Voglia Smettere di Fumare (72-75)

1. Domandare: Identificare sistematicamente tutti i fumatori ad ogni visita.

Implementare un sistema che garantisca che, per TUTTI i pazienti in TUTTE le visite, la condizione di fumatore sia indagata e documentata.

2. Informare: Invitare con insistenza tutti i fumatori a smettere.

In un modo chiaro, deciso e personalizzato invitare con insistenza tutti i fumatori a smettere.

3. Valutare: Valutare la volontà di fare un tentativo di smettere.

Domandare ad ogni fumatore se ha la volontà al momento di fare un tentativo di smettere di fumare (ad esempio entro i successivi 30 giorni).

4. Assistere: Aiutare il paziente a smettere.

Aiutare il paziente con un programma di cessazione; fornire consigli pratici; supporto sociale all'interno del programma di trattamento; aiutare il paziente ad ottenere supporto sociale al di fuori del programma di trattamento; prescrivere una terapia farmacologica se appropriata; fornire materiale supplementare.

5. Organizzare: Programmare visite di follow-up.

Programmare contatti di follow-up sia attraverso incontri che telefonicamente.

L'uso del farmaco antipertensivo clonidina è limitato dagli effetti collaterali (77). La vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico per l'acetilcolina, che aiuta la cessazione del fumo togliendo i sintomi da astinenza e riducendo la gratificazione da nicotina, si è dimostrata sicura ed efficace (80-82).

La terapia farmacologica deve essere prescritta con cautela in certe categorie di soggetti: pazienti con controindicazioni mediche, deboli fumatori (meno di 10 sigarette al giorno), donne incinte e adolescenti.

ESPOSIZIONI PROFESSIONALI

Sebbene non sia noto il numero di soggetti esposti al rischio professionale per BPCO nei Paesi sviluppati e nei Paesi in via di sviluppo, molte malattie professionali possono essere evitate o controllate attraverso varie strategie volte a ridurre il carico di particelle e gas inalati (83-85).

L'attenzione principale dovrebbe essere rivolta alla prevenzione primaria, che si ottiene principalmente con l'eliminazione o la riduzione dell'esposizione a varie sostanze in ambito lavorativo.

Anche la prevenzione secondaria, attraverso la sorveglianza e l'individuazione precoce dei casi, riveste grande importanza.

INQUINAMENTO DEGLI AMBIENTI INDOOR ED OUTDOOR

Gli individui vivono in ambienti interni ed esterni diversi durante la giornata, ciascuno dei quali presenta specifici contaminanti e particolati aerei che hanno effetti dannosi sulla funzione polmonare (86).

Nonostante l'inquinamento indoor e quello outdoor siano generalmente considerati separatamente, il

concetto di esposizione individuale totale può essere più rilevante per la BPCO. Ridurre il rischio che deriva dall'inquinamento indoor ed outdoor è possibile e richiede una combinazione di strategie pubbliche e di misure protettive prese da ciascun paziente.

A livello nazionale, dovrebbe essere prioritario raggiungere un determinato livello di qualità dell'aria; tale obiettivo richiede l'intervento del legislatore.

La riduzione dell'esposizione al fumo proveniente da biomasse combustibili, in particolare delle donne e dei bambini, è un obiettivo cruciale per ridurre la prevalenza della BPCO nel mondo. Sebbene siano oggi disponibili stufe efficienti e non inquinanti, la loro adozione trova un ostacolo nei costumi sociali e nei costi.

Gli operatori sanitari dovrebbero considerare i fattori di rischio (storia di fumo, storia familiare, esposizione ad inquinanti indoor ed outdoor) e lo stato socio-economico per ciascun paziente.

I soggetti a rischio dovrebbero evitare l'esercizio fisico intenso all'aria aperta negli episodi di inquinamento acuto. I pazienti con malattia in stato avanzato dovrebbero controllare gli annunci pubblici sulla qualità dell'aria ed essere consapevoli che restare a casa nei momenti di maggior inquinamento può ridurre l'intensità dei sintomi. Si dovrebbe incoraggiare una ventilazione adeguata dove si usino combustibili solidi per la cucina o per il riscaldamento. Dovrebbero essere compiuti tutti i tentativi di ridurre l'esposizione abbassando le emissioni nei luoghi di lavoro e migliorando la ventilazione piuttosto che semplicemente usando protezioni delle vie respiratorie. I depuratori, sia quelli per gli inquinanti indoor sia quelli per gli inquinanti di

provenienza esterna, non sembrano avere effetti benefici sulla salute.

Parte 3: Trattamento della BPCO stabile

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'approccio globale al trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere personalizzato per la gestione dei sintomi e per il miglioramento della qualità di vita del paziente.
- Per i pazienti affetti da BPCO l'educazione alla salute gioca un ruolo importante nella cessazione del fumo (**Evidenza A**) e può migliorare la conoscenza e la capacità di gestire la malattia e lo stato di salute in generale.
- Nessuno dei farmaci disponibili al momento attuale si è dimostrato in grado di modificare il declino a lungo termine della funzionalità polmonare, che rappresenta la principale caratteristica della BPCO (**Evidenza A**). Comunque la terapia farmacologica si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi e/o le complicanze.
- I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nella gestione dei sintomi (**Evidenza A**). Si somministrano al bisogno o in terapia regolare per prevenire o ridurre i sintomi e le riacutizzazioni.
- I principali farmaci broncodilatatori sono i β_2 -agonisti, gli anticolinergici e le metilxantine, usati da soli o in terapie di combinazione (**Evidenza A**).
- La terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace e comoda del trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione (**Evidenza A**).
- L'aggiunta alla terapia broncodilatatrice di un trattamento regolare con glucocorticosteroidi

inalatori è appropriato nei pazienti sintomatici con VEMS<50% del predetto (*Stadio III: BPCO Grave e Stadio IV: Molto Grave*) e riacutizzazioni ripetute (**Evidenza A**).

- Il trattamento cronico con corticosteroidi sistemici dovrebbe essere evitato a causa di un rapporto costobeneficio sfavorevole (**Evidenza A**).

- *Il vaccino anti-influenzale* riduce l'incidenza di malattie gravi (**Evidenza A**). Il vaccino polisaccaridico anti-pneumococcico è raccomandato nei pazienti con BPCO dell'età di 65 anni o più anziani e nei soggetti di età inferiore a 65 anni con VEMS<40% del predetto (**Evidenza B**).

- Tutti i pazienti affetti da BPCO traggono beneficio da programmi di riabilitazione di ricondizionamento fisico che migliora la tolleranza allo sforzo, la dispnea e l'affaticabilità (**Evidenza A**).

- L'ossigeno-terapia a lungo termine (>15 ore al giorno) aumenta la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica. (**Evidenza A**).

INTRODUZIONE

L'approccio globale al trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere caratterizzato da un'impostazione terapeutica basata sulla gravità e sullo stato clinico del paziente. Il trattamento dunque è basato su di una valutazione individuale della gravità e della risposta alle diverse terapie. La classificazione di gravità della BPCO stabile comprende, nel programma di gestione globale della malattia, una valutazione individuale della gravità di malattia e della risposta alla terapia. Il grado di limitazione al flusso aereo rappresenta una guida generale all'impostazione del

trattamento ma la scelta della terapia è determinata anche dai sintomi e dal quadro clinico del paziente. La scelta dipende anche dal livello di consapevolezza e capacità di seguire le raccomandazioni da parte del paziente, dall'ambiente sociale in cui egli vive e dalla disponibilità di farmaci.

EDUCAZIONE

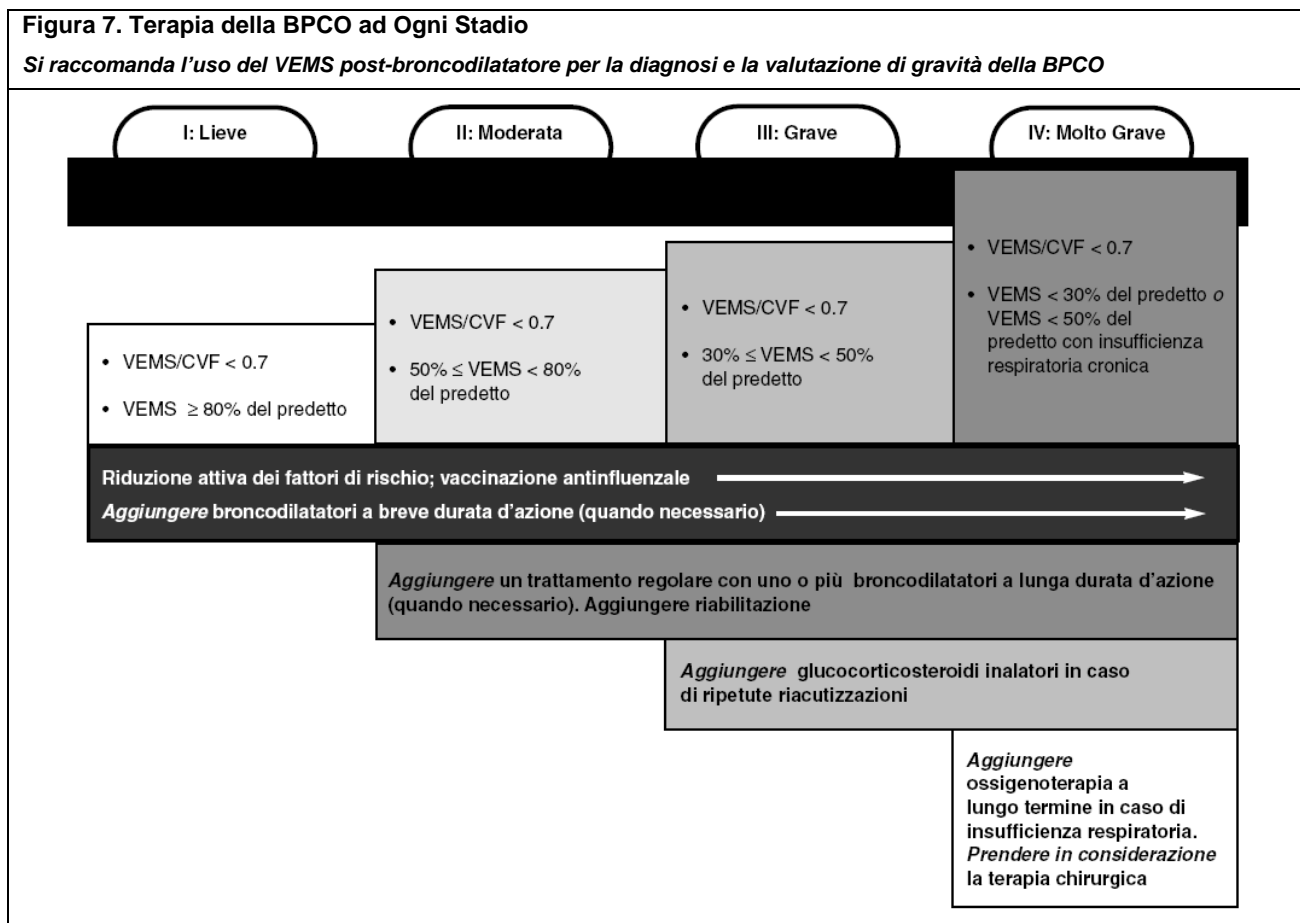
Sebbene l'educazione del paziente sia considerata in generale una parte essenziale del trattamento di qualunque malattia cronica, il riconoscimento del suo valore nella gestione della BPCO può essere reso difficile dal tempo relativamente lungo necessario per ottenere miglioramenti nelle misure obiettive di funzionalità polmonare. L'educazione del paziente da sola non migliora la capacità di esercizio o la funzione polmonare (87-90) (**Evidenza B**) ma può giocare un ruolo nell'aumentare la capacità di gestire la malattia e lo stato di salute in generale (91). L'educazione del paziente riguardo alla cessazione dell'abitudine tabagica è la misura più efficace nell'influenzare la storia naturale della malattia (**Evidenza A**). L'educazione migliora la risposta dei pazienti alle riacutizzazioni (92,93) (**Evidenza B**). La comunicazione con il paziente sulle fasi terminali di malattia può aiutare la comprensione delle decisioni terapeutiche prese in questa fase (94) (**Evidenza B**).

Idealmente i messaggi educazionali dovrebbero aver spazio in tutti gli aspetti della gestione della BPCO ed in molti contesti clinici: colloqui con il curante o altri operatori sanitari, interventi di cura domiciliare o nella fase di dimissione, interventi globali di riabilitazione polmonare. Gli interventi educazionali dovrebbero essere adattati alle necessità ed all'ambiente del paziente, interattivi,

diretti a migliorare la qualità di vita, semplici da seguire, pratici ed appropriati al livello culturale e sociale del paziente e di coloro che lo assistono. Le aree che rappresentano l'oggetto più appropriato di un programma educativo sono: la cessazione del fumo, le informazioni di base riguardo alla BPCO ed alla sua fisiopatologia, l'approccio generale al trattamento ed aspetti specifici della terapia, la capacità di autogestione del paziente, le strategie per ridurre al minimo la dispnea, i consigli su quando chiedere aiuto, l'autogestione ed i processi decisionali nelle riacutizzazioni, la gestione delle fasi terminali della malattia.

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica è volta a prevenire ed a gestire i sintomi (Figura 7), a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e ad aumentare la tolleranza all'esercizio. Nessuno dei farmaci disponibili al momento attuale (Figura 8) si è dimostrato in grado di modificare il declino a lungo termine della funzionalità polmonare, che rappresenta il tratto caratteristico della BPCO (51, 95-97) (**Evidenza A**). Ciò comunque non dovrebbe precludere ogni sforzo nell'impiegare i farmaci al fine di gestire i sintomi.



Broncodilatatori

I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel controllo dei sintomi (98-101) (**Evidenza A**) (Figura 9). Si somministrano al bisogno per

combattere i sintomi o il loro aggravamento o in terapia regolare per prevenirli o ridurli. Gli effetti collaterali dei broncodilatatori sono prevedibili e dosedipendenti.

pazienti sintomatici con VEMS<50% del predetto (*Stadio III: BPCO Grave e Stadio IV BPCO Molto Grave*) e riacutizzazioni ripetute (per esempio 3 negli ultimi 3 anni) (123-126) **(Evidenza A)**.

Figura 9. Broncodilatatori nella BPCO stabile

- I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel controllo dei sintomi.
- La terapia inalatoria è preferibile.
- La scelta fra β_2 -agonisti, anticolinergici, metilxantine o terapia di combinazione dipende dalla disponibilità dei farmaci e dalla risposta individuale del paziente in termini di sintomi ed effetti collaterali.
- I broncodilatatori si somministrano al bisogno o in terapia regolare per prevenire o ridurre i sintomi.
- La terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace e comoda del trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione.
- Combinare broncodilatatori di classi diverse può migliorarne l'efficacia e ridurre il rischio di effetti collaterali rispetto alla strategia di aumentare la dose di un singolo broncodilatatore.

Tale terapia ha mostrato di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e di migliorare quindi lo stato di salute (127) **(Evidenza A)** e la sospensione del trattamento porta a riacutizzazioni in alcuni pazienti (128).

La rianalisi dei dati da molti studi di più lunga durata sui glucocorticosteroidi inalatori suggeriscono che essi riducono la mortalità per tutte le cause ma queste conclusioni richiedono conferma da studi prospettici prima di poter indurre un cambiamento nelle raccomandazioni correnti.

Un glucocorticosteroide inalatorio in combinazione con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione è più efficace dei singoli farmaci da soli (123,125,126,130,131) **(Evidenza A)**.

Non sono note la relazione dose-risposta e la sicurezza a lungo termine degli steroidi inalatori nella BPCO. Il trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi orali non è raccomandato **(Evidenza A)**.

Un effetto collaterale del trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi sistemici è la miopatia steroidea (132-134), che contribuisce alla debolezza muscolare, all'alterazione funzionale ed all'insufficienza respiratoria nei soggetti con malattia in stato avanzato.

Altre terapie farmacologiche

Vaccini. Il *vaccino anti-influenzale* riduce l'incidenza di malattie gravi (135) e la mortalità nei pazienti affetti da BPCO nella misura del 50% (136,137) **(Evidenza A)**.

È raccomandato l'impiego di vaccini contenenti virus uccisi o attenuati (138), più efficaci nei pazienti più anziani con BPCO (139). I ceppi sono modificati ogni anno, la somministrazione dovrebbe avvenire una volta all'anno (140). Il vaccino polisaccaridico anti-pneumococcico è raccomandato nei pazienti con BPCO più anziani dell'età di 65 anni (141,142); riduce l'incidenza delle polmoniti acquisite in comunità anche nei soggetti di età inferiore a 65 anni con VEMS<40% del predetto (143) **(Evidenza B)**.

Terapia sostitutiva con α_1 -antitripsina. I pazienti giovani con deficit grave ereditario di α_1 -antitripsina ed enfisema accertato possono essere candidati alla terapia sostitutiva con α_1 -antitripsina. Questa è tuttavia molto costosa non è disponibile in molti Paesi e non è indicata nei pazienti in cui la malattia non sia correlata ad un deficit di α_1 -antitripsina **(Evidenza C)**.

Antibiotici. L'uso preventivo continuo di antibiotici non ha mostrato effetti sulla frequenza delle riacutizzazioni (144-146) ed uno studio che ha valutato l'efficacia della chemioprolassi invernale per un periodo di cinque anni non ha dimostrato alcun beneficio (147). Non vi è al momento alcuna evidenza che l'impiego degli antibiotici sia di utilità al di fuori delle riacutizzazioni su base infettiva e di altre infezioni batteriche (148,149) (**Evidenza A**).

Farmaci Mucolitici (Mucocinetici, Mucoregolatori) (ambroxol, erdoestina, carbocisteina, glicerolo iodato). L'uso regolare di mucolitici è stato valutato in numerosi studi a lungo termine che hanno dato risultati contrastanti (150-152). Sebbene alcuni pazienti con escreato molto denso possano trarre beneficio dall'uso di mucolitici (153,154) il vantaggio totale è minimo, pertanto il loro largo impiego non è raccomandato (**Evidenza D**).

Agenti antiossidanti. Gli antiossidanti, in particolare la N-acetilcisteina hanno dimostrato in un numero limitato di studi di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni facendone ipotizzare un ruolo nel trattamento dei pazienti con riacutizzazioni frequenti (155-158) (**Evidenza B**). Tuttavia un trial randomizzato controllato non ha dimostrato effetti dell'N-acetilcisteina sulla frequenza delle riacutizzazioni ad eccezione dei pazienti non trattati con steroidi inalatori (159).

Immunoregolatori (Immunostimolanti, Immunomodulatori). Studi con un farmaco immunoregolatore hanno mostrato una riduzione della gravità e della frequenza delle riacutizzazioni (160,161). Ciononostante sono necessari ulteriori studi sugli effetti a lungo

termine di questa terapia prima di raccomandarne un uso regolare (162).

Antitussivi. Nonostante la tosse sia talvolta un sintomo fastidioso, ha un significativo ruolo protettivo (163). Per questo l'uso regolare di antitussivi non è raccomandato nella BPCO stabile (**Evidenza D**).

Vasodilatatori. In pazienti con BPCO l'inalazione di ossido nitrico può peggiorare lo scambio dei gas a causa di un'alterazione del meccanismo di regolazione ipossica del rapporto ventilazione/perfusione (164,165). Perciò, basandosi sulle evidenze disponibili, la somministrazione di ossido nitrico in pazienti con BPCO stabile è controindicata.

Narcotici (morfina). La somministrazione per via orale o parenterale di oppioidi è efficace nel trattamento della dispnea nei pazienti con BPCO con malattia avanzata. Ci sono dati insufficienti per concludere se gli oppioidi per via inalatoria siano efficaci (166). Tuttavia alcuni studi clinici suggeriscono che la morfina, usata per controllare la dispnea può avere gravi effetti collaterali ed i benefici potrebbero essere limitati solo a pochi soggetti sensibili (167-171).

Altri farmaci. Il nedocromile, gli antileukotrieni e la medicina alternativa (per esempio erboristica, agopuntura e omeopatia) non sono state adeguatamente sperimentate in soggetti con BPCO ed il loro utilizzo non può pertanto essere al momento raccomandato.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Riabilitazione

Gli obiettivi principali della riabilitazione sono la riduzione dei sintomi, il miglioramento della

qualità della vita e della partecipazione fisica e psichica alle attività quotidiane.

Per realizzare tali obiettivi, la riabilitazione polmonare è diretta ad una serie di problemi di ambito non respiratorio, che non possono essere trattati adeguatamente con la terapia medica.

Questi problemi, che interessano soprattutto soggetti con malattia in Stadio II: BPCO Moderata, in Stadio III: BPCO Grave ed in Stadio IV: BPCO Molto Grave, comprendono la disabilità all'esercizio fisico, l'isolamento sociale, le alterazioni dell'umore (in particolare la depressione), il deterioramento muscolare ed il calo ponderale.

Sebbene siano necessarie maggiori conoscenze relative ai criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a programmi di riabilitazione polmonare, i pazienti con BPCO in tutti gli stadi sembrano beneficiarne, i programmi di allenamento all'esercizio migliorano la tolleranza allo sforzo, la dispnea e l'affaticabilità (172) **(Evidenza A)**. I dati suggeriscono che questi vantaggi possono essere mantenuti anche dopo un singolo ciclo di riabilitazione (173-175).

I risultati ottenuti diminuiscono dopo la cessazione della riabilitazione ma, se il paziente continua l'allenamento a domicilio, il suo stato di salute rimarrà ad un livello superiore a quello preriabilitazione **(Evidenza B)**.

A tutt'oggi non vi è accordo sul fatto che ripetuti cicli di riabilitazione permettano ai pazienti di mantenere i risultati ottenuti nel ciclo iniziale. Gli effetti benefici sono stati registrati sia nei pazienti ospedalizzati che nei pazienti ambulatoriali ed in quelli che hanno svolto riabilitazione a domicilio (176-178).

Idealmente la riabilitazione polmonare dovrebbe coinvolgere diverse figure professionali. Le componenti di un intervento riabilitativo variano ampiamente fra i diversi programmi ma un approccio globale dovrebbe includere: l'allenamento all'esercizio, consigli nutrizionali ed educazione. L'inquadramento di base e la valutazione degli outcomes in ciascun partecipante ad un programma riabilitativo dovrebbe essere finalizzato a quantificare gli obiettivi raggiunti e le aree che necessitano di ulteriori interventi. L'inquadramento dovrebbe includere:

- Anamnesi dettagliata ed esame obiettivo
- Spirometria prima e dopo broncodilatazione
- Valutazione della capacità di esercizio
- Misura dello stato di salute e dell'impatto della dispnea
- Valutazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori e degli arti inferiori (per esempio i quadricipiti) in pazienti con atrofia muscolare.

I primi due interventi sono importanti per stabilire l'idoneità e lo stato di base ma non si usano nella valutazione degli outcomes. Gli ultimi tre sono misure dello stato basale e degli outcomes.

Ossigenoterapia a lungo termine

L'ossigenoterapia a lungo termine (>15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di incrementarne la sopravvivenza (179,180).

Può avere effetti benefici sull'emodinamica polmonare, sul profilo ematologico, sulla capacità di esercizio, sulla meccanica polmonare e sullo stato mentale (181).

Essa è generalmente somministrata a pazienti con BPCO in *Stadio IV: BPCO Molto Grave* che presentano:

- $\text{PaO}_2 \leq 7.3$ kPa (55 mmHg) o $\text{SaO}_2 \leq 88\%$, con o senza ipercapnia (**Evidenza B**);

oppure

- PaO_2 compresa fra 7.3 kPa (55 mmHg) e 8.0 kPa (60 mmHg), o una $\text{SaO}_2 = 88\%$, se vi è evidenza di ipertensione polmonare, di edemi periferici che suggeriscano la presenza di scompenso cardiaco congestivo o policitemia (ematocrito $> 55\%$) (**Evidenza D**).

L'obiettivo primario è aumentare la PaO_2 di base ad almeno 8.0 kPa (60 mmHg) a livello del mare a riposo, e/o produrre una SaO_2 di almeno 90%, che preserva la funzione degli organi vitali assicurando un adeguato rilascio di ossigeno.

La decisione di instaurare l'ossigenoterapia a lungo termine dovrebbe essere presa sulla base dei valori di PaO_2 durante la veglia. La prescrizione dovrebbe sempre contenere la fonte d'erogazione dell'ossigeno (gassoso o liquido), la modalità di erogazione, la durata dell'uso, il flusso di ossigeno a riposo, durante lo sforzo fisico e durante il sonno.

Ventilazione

Sebbene la ventilazione intermittente a pressione positiva (NIPPV) non possa essere raccomandata per il trattamento routinario dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da BPCO, la sua combinazione con l'ossigenoterapia a lungo termine può essere utile in un sottogruppo di pazienti selezionati, particolarmente in quelli con ipercapnia diurna importante (182).

Terapia chirurgica

Bullectomia. In pazienti accuratamente selezionati, questa tecnica risulta efficace nel ridurre la dispnea e migliorare la funzionalità respiratoria (183) (**Evidenza C**).

È essenziale eseguire una TC del torace, un'emogasanalisi arteriosa e le prove di funzionalità respiratoria complete prima di prendere una decisione riguardo alla idoneità alla resezione chirurgica di una bolla.

Riduzione chirurgica del volume polmonare (LVRS). Un ampio studio multicentrico che ha comparato LVRS e terapia medica su 1200 pazienti ha mostrato che dopo 4 anni di follow-up i pazienti con enfisema del lobo superiore e ridotta tolleranza allo sforzo sottoposti a intervento chirurgico presentavano un tasso di sopravvivenza maggiore di quelli sottoposti a terapia medica (54% vs 39.7%) (184). Inoltre i pazienti sottoposti all'intervento chirurgico presentavano un miglioramento maggiore della capacità di esercizio massimale e dello stato di salute. Il vantaggio della terapia chirurgica su quella medica risultava meno significativo nei pazienti con diversa distribuzione dell'enfisema o maggiore capacità di esercizio prima del trattamento.

Sebbene i risultati di questo studio fossero molto a favore della terapia chirurgica in un gruppo selezionato di pazienti (69, 184) la LVRS è una procedura chirurgica palliativa costosa e può essere raccomandata solo in pazienti attentamente selezionati.

Trapianto polmonare. In pazienti adeguatamente selezionati con BPCO molto avanzata, il trapianto polmonare si è dimostrato in grado di migliorare la qualità della vita e la funzionalità respiratoria

(185-188) (**Evidenza C**). I criteri di idoneità al trapianto polmonare sono: VEMS < 35% del predetto, PaO₂ <7.3-8.0 kPa (55-60 mmHg), PaCO₂ > 6.7 kPa (50 mmHg) ed ipertensione polmonare secondaria (189,190).

CONSIDERAZIONI PARTICOLARI

La chirurgia nella BPCO

Le complicanze polmonari postoperatorie sono tanto importanti e comuni quanto quelle cardiache e, di conseguenza, un elemento chiave nell'aumento del rischio chirurgico nei pazienti affetti da BPCO. I fattori principali che contribuiscono al rischio sono il fumo di sigaretta, uno stato di salute generale compromesso, l'età, l'obesità e la gravità della BPCO. Una definizione comprensiva delle complicazioni polmonari postoperatorie dovrebbe includere solamente le complicanze respiratorie polmonari maggiori, in particolare le infezioni polmonari, le atelectasie e/o l'aumento dell'ostruzione delle vie aeree, tutte potenzialmente risultanti in insufficienza respiratoria acuta ed aggravamento della BPCO di base (191-196).

Parte 4: Gestione delle riacutizzazioni

MESSAGGI PRINCIPALI

- Una riacutizzazione di BPCO si definisce come un evento nel decorso naturale della malattia caratterizzato da una variazione dei sintomi di base del paziente, dispnea, tosse e/o espettorazione di entità superiore alla normale variabilità giornaliera con esordio acuto e che può richiedere un cambiamento nella terapia regolare in un paziente con BPCO.

- La causa più frequente delle riacutizzazioni sono le infezioni dell'albero tracheo-bronchiale e l'inquinamento atmosferico ma in circa un terzo dei casi di riacutizzazioni gravi non si identifica la causa (**Evidenza B**).

- I broncodilatatori somministrati per via inalatoria (in particolare β₂-agonisti con o senza anticolinergici) ed i glucocorticosteroidi orali sono trattamenti efficaci delle riacutizzazioni della BPCO (**Evidenza A**).

- I pazienti che presentano riacutizzazioni con segni clinici di infezione delle vie aeree (per esempio aumento della purulenza dell'escreato) possono trarre beneficio da un trattamento antibiotico (**Evidenza B**).

- La ventilazione meccanica non invasiva nelle riacutizzazioni, riduce l'acidosi, aumenta il pH, riduce la necessità di intubazione tracheale, riduce la PaCO₂, la frequenza respiratoria, la gravità della dispnea, la durata della degenza ospedaliera e la mortalità (**Evidenza A**).

- I farmaci e l'educazione alla prevenzione di successive riacutizzazioni dovrebbero essere considerate come parte del follow-up poiché le riacutizzazioni hanno un impatto importante sulla qualità della vita e sulla prognosi dei pazienti con BPCO.

INTRODUZIONE

La BPCO è spesso associata a riacutizzazione della sintomatologia (197-201). Una riacutizzazione di BPCO si definisce come un evento nel decorso naturale della malattia caratterizzato da una variazione dei sintomi di base del paziente, dispnea, tosse e/o espettorazione di entità superiore alla normale variabilità giornaliera con esordio acuto e che può

richiedere un cambiamento nella terapia regolare in un paziente con BPCO (202,203). Le riacutizzazioni sono classificate sia in termini di presentazione clinica (numero di sintomi) (199) che di utilizzo di risorse sanitarie (202). L'impatto delle riacutizzazioni è significativo e sia la sintomatologia del paziente che la funzionalità polmonare possono richiedere varie settimane per tornare ai livelli di base (204). Le cause più comuni di riacutizzazione sono le infezioni dell'albero tracheobronchiale e l'inquinamento atmosferico (205), ma la causa di circa un terzo delle riacutizzazioni gravi non può essere identificata. Il ruolo delle infezioni batteriche è controverso ma recenti studi hanno mostrato che almeno il 50% dei pazienti ha alte concentrazioni di batteri nelle basse vie aeree durante le riacutizzazioni (206-208). Lo sviluppo di risposte immunitarie specifiche verso i ceppi batterici infettanti e l'associazione di infiammazione neutrofila con le riacutizzazioni batteriche supportano il ruolo delle infezioni batteriche in una quota di riacutizzazioni (209-212).

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DI GRAVITÀ

Anamnesi

Il peggioramento della dispnea, il principale sintomo di una riacutizzazione, è spesso accompagnato da respiro sibilante, senso di costrizione toracica, aumento della tosse e dell'escreato, viraggio del colore e/o della viscosità dell'escreato e febbre. Le riacutizzazioni possono essere accompagnate anche da sintomi non specifici quali tachicardia, tachipnea, malessere, insonnia, sonnolenza, affaticabilità, depressione e confusione. Una riduzione della

tolleranza allo sforzo, la febbre e/o alterazioni radiologiche di recente comparsa, suggestive di patologia polmonare possono annunciare una riacutizzazione. Un incremento del volume e della purulenza dell'espettorato suggeriscono una causa batterica, così come un'anamnesi d'espettorazione cronica (199,212).

Valutazione di gravità

La valutazione della gravità di una riacutizzazione di BPCO si basa sulla storia del paziente, sulla precedente esistenza di comorbidità, sui sintomi, sull'esame obiettivo, sulla misura dei gas arteriosi e su altri esami di laboratorio. Sono necessarie informazioni specifiche sulla frequenza e sulla gravità degli attacchi di dispnea e di tosse, sul volume e sul colore dell'escreato, sulla limitazione delle attività quotidiane. Quando disponibili, le misure precedenti dei gas arteriosi sono estremamente utili per confrontare i valori con quelli dell'episodio acuto, in quanto un cambiamento acuto di tali parametri è più importante del loro valore assoluto. Per questo, ove possibile, i medici dovrebbero istruire i pazienti a portare con sé la documentazione della loro ultima valutazione quando si recano in ospedale per una riacutizzazione. In pazienti in *Stadio IV: BPCO Molto Grave* il segno più importante di riacutizzazione grave è un'alterazione dello stato mentale, che necessita di una valutazione ospedaliera immediata.

Spirometria e PEF. Per un paziente in fase acuta può essere difficoltosa la corretta esecuzione anche di una semplice spirometria.

Queste misure non sono accurate durante una riacutizzazione, per cui il loro uso routinario non è raccomandato.

Pulsossimetria e Misura dei gas arteriosi. La pulsossimetria può essere utilizzata per valutare la saturazione d'ossigeno e la necessità di ossigenoterapia supplementare. Per i pazienti che necessitano del ricovero, la misurazione dei gas arteriosi è importante per valutare la gravità della riacutizzazione. Una $\text{PaO}_2 < 8.0$ kPa (60 mmHg) e/o una $\text{SaO}_2 < 90\%$, con o senza una $\text{PaCO}_2 > 6,7$ kPa (50 mmHg) in aria ambiente indicano un'insufficienza respiratoria.

Inoltre un'acidosi da moderata a severa ($\text{pH} < 7.36$) con ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 6-8$ kPa, 45-60 mmHg) in un paziente con insufficienza respiratoria è un'indicazione alla ventilazione meccanica (196, 213).

Radiografia del torace ed ECG. Le radiografie del torace (postero- anteriore e laterale) sono utili nell'identificare diagnosi alternative che possono simulare una riacutizzazione di BPCO.

Un ECG aiuta nella diagnosi di ipertrofia cardiaca destra, aritmie o episodi ischemici. L'embolia polmonare può essere molto difficile da distinguere da una riacutizzazione, soprattutto nella BPCO grave in quanto l'ipertrofia del ventricolo destro e la dilatazione dell'arteria polmonare danno risultati ECG e radiografici confondenti. Una bassa pressione arteriosa sistolica e l'impossibilità di aumentare la PaO_2 sopra gli 8.0 kPa (60 mm Hg), nonostante la somministrazione di elevati flussi di ossigeno, suggeriscono la diagnosi di embolia polmonare. Se vi è un forte sospetto di embolia polmonare è meglio instaurare un trattamento per questa in aggiunta a quello per la riacutizzazione.

Altri esami di laboratorio. L'esame emocromocitometrico può identificare una policitemia ($\text{ematocrito} > 55\%$) o un sanguinamento.

La conta dei globuli bianchi non è di solito molto utile. La presenza di un espettorato purulento, durante una riacutizzazione dei sintomi, è un'indicazione sufficiente ad iniziare un trattamento antibiotico empirico (33). Lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilis influenzae* e la *Moraxella catarrhalis* sono i batteri più comunemente riscontrati in corso di riacutizzazione di BPCO. Se una riacutizzazione infettiva non risponde al trattamento antibiotico iniziale, dovrebbero essere eseguiti un esame colturale dell'espettorato ed un antibiogramma. Alterazioni di parametri biochimici possono essere associate ad una riacutizzazione, esse includono alterazioni elettrolitiche (iponatriemia, ipokaliemia, ecc.), alterato controllo glicidico, alterazione dell'equilibrio acido-base. Queste anomalie possono anche essere dovute a comorbidità associate.

Diagnosi differenziale

I pazienti con un'apparente riacutizzazione che non rispondono al trattamento (204, 214) dovrebbero essere rivalutati per altre condizioni morbose che possono aggravare i sintomi o mimare le riacutizzazioni (153) incluse polmonite, scompenso cardiaco congestizio, pneumotorace, versamento pleurico, embolia polmonare e aritmie cardiache. Anche la scarsa aderenza al regime terapeutico prescritto può causare un aumento dei sintomi che può essere confuso con una vera riacutizzazione. Elevati livelli sierici del *brain-type natriuretic peptide* (BNP) insieme ad altre

informazioni cliniche, identificano i pazienti con dispnea acuta secondaria a scompenso cardiaco congestizio e permettono di distinguerli dai pazienti con riacutizzazione di BPCO (215, 216).

TERAPIA DOMICILIARE

Vi è un crescente interesse per la terapia domiciliare dei pazienti con BPCO in stadio avanzato, sebbene i criteri precisi per questo approccio rispetto a quello ospedaliero, rimangono incerti e possano variare a seconda del contesto sanitario (217-220).

Broncodilatatori

Il trattamento domiciliare delle riacutizzazioni della BPCO comporta un aumento della dose e/o della frequenza di somministrazione della terapia broncodilatatrice a breve durata d'azione già in atto, preferibilmente con β_2 -agonisti (**Evidenza A**). Se non ancora utilizzato, può essere aggiunto un anticolinergico fino al miglioramento della sintomatologia.

Glucocorticosteroidi

I glucocorticosteroidi per via sistemica sono efficaci nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO.

Essi accelerano la guarigione, migliorano la funzionalità respiratoria (VEMS) e l'ipossiemia (PaO_2) (221-224) (**Evidenza A**) e possono ridurre il rischio di recidive precoci, di fallimento della terapia e la lunghezza della degenza (225). Essi dovrebbero essere aggiunti ai broncodilatatori se il paziente ha un VEMS di base $<50\%$ del predetto. Si raccomanda una dose giornaliera di 30-40 mg di prednisolone per 7-10 giorni (221, 222, 226).

Antibiotici

L'uso degli antibiotici nel controllo delle riacutizzazioni della BPCO è discusso successivamente nella sezione riguardante la terapia ospedaliera.

TERAPIA OSPEDALIERA

La mortalità in corso di riacutizzazione di BPCO è strettamente correlata all'insorgenza di acidosi respiratoria, alla presenza di comorbidità significative ed alla necessità di ventilazione assistita (227). I pazienti che non presentano queste caratteristiche non sono a rischio di morte, ma quelli con BPCO di base grave necessitano spesso comunque dell'ospedalizzazione. I tentativi di gestire tali pazienti interamente a domicilio hanno avuto scarso successo (228), mentre la dimissione seguita da un aumento del sostegno sociale e da un programma di assistenza medica monitorizzata dopo un'iniziale valutazione nel dipartimento di emergenza ha avuto molto più successo (229). I costi necessari per mantenere un team d'assistenza domiciliare sono controbilanciati dal risparmio delle spese d'ospedalizzazione (230). Si attendono tuttavia dettagliate analisi costo-beneficio di questo approccio.

Nella figura 10 sono elencati i criteri per la valutazione in ambito ospedaliero o il ricovero in caso di riacutizzazione di BPCO.

Alcuni pazienti richiedono l'immediato ricovero in terapia intensiva (Figura 11). Il ricovero dei pazienti con riacutizzazione grave di BPCO nelle unità di assistenza respiratoria sub intensiva può essere utile se sono disponibili personale, competenze, ed attrezzature idonee ad identificare

e gestire efficacemente l'insufficienza respiratoria acuta.

La prima cosa da fare quando un paziente giunge al pronto soccorso è somministrare ossigenoterapia supplementare e capire se il paziente è a rischio di vita. In tal caso il paziente deve essere ricoverato immediatamente in Terapia Intensiva, altrimenti può essere trattato in Pronto Soccorso o in degenza ordinaria (Figura 12).

Figura 10. Indicazioni per la valutazione ospedaliera o il ricovero in corso di riacutizzazione di BPCO*

- Marcato incremento di intensità dei sintomi, come improvvisa insorgenza di dispnea a riposo
- Presenza di BPCO grave
- Insorgenza di segni nuovi (per esempio cianosi o edemi periferici)
- Assenza di risposta al trattamento medico iniziale
- Comorbidità importanti
- Riacutizzazioni frequenti
- Aritmie cardiache di recente insorgenza
- Incertezza diagnostica
- Età avanzata
- Insufficiente supporto familiare

*È necessario considerare le risorse locali

Figura 11. Indicazioni al ricovero in Unità di Terapia Intensiva in corso di riacutizzazione di BPCO*

- Dispnea grave che risponde inadeguatamente alla terapia d'emergenza iniziale.
- Cambiamenti dello stato mentale (confusione, letargia, coma).
- Ipossiemia persistente o ingravescente ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}, 40 \text{ mmHg}$), e/o ipercapnia grave/ingravescente ($\text{PaCO}_2 > 8.0 \text{ kPa}, 60 \text{ mmHg}$), e/o acidosi respiratoria grave/ingravescente ($\text{pH} < 7.25$) nonostante la somministrazione di ossigeno e la ventilazione non invasiva
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Instabilità emodinamica – necessità di vasopressori

*È necessario considerare le risorse locali

Figura 12. Trattamento delle riacutizzazioni gravi, ma senza pericolo di vita in Pronto Soccorso o in degenza ordinaria (226)*

- Valutare la gravità dei sintomi, la misura dei gas arteriosi e la radiografia del torace
- Somministrare ossigenoterapia controllata e ripetere l'emogasanalisi dopo 30-60 minuti
- Broncodilatatori:
 - Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione
 - Associare β_2 -agonisti ed anticolinergici
 - Usare distanziatori o nebulizzatori attivati dal flusso aereo
 - Aggiungere metilxantine per via endovenosa, se necessario
- Aggiungere corticosteroidi orali o endovenosi
- Considerare l'opportunità di aggiungere antibiotici (orali o, occasionalmente, per via endovenosa) quando presenti segni
 - di infezione batterica.
- Considerare l'opportunità di ventilazione meccanica non invasiva
- In tutti i momenti:
 - Monitorare il bilancio idro-elettrolitico e nutrizionale
 - Considerare la possibilità di somministrare eparina sottocute
 - Identificare e trattare altre condizioni associate (scompenso cardiaco, aritmie, ecc)
 - Monitorare strettamente le condizioni del paziente

*È necessario considerare le risorse locali

Ossigenoterapia controllata

L'ossigenoterapia rappresenta il caposaldo del trattamento ospedaliero di una riacutizzazione di BPCO. L'ossigenoterapia dovrebbe essere basata sul livello di ipossiemia. Adeguati livelli di ossigenazione ($\text{PaO}_2 > 8.0 \text{ kPa}, 60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 > 90\%$) sono facili da raggiungere nelle riacutizzazioni non complicate, ma la ritenzione di CO_2 compare insidiosamente con modeste variazioni sintomatologiche. A distanza di 30-60 minuti dall'inizio dell'ossigenoterapia deve essere eseguita un'emogasanalisi per assicurare livelli d'ossigenazione soddisfacenti senza che vi sia

ritenzione di CO₂ o acidosi. La maschera di Venturi (dispositivi ad alto flusso) offre un rilascio di ossigeno controllato più accurato rispetto agli occhialini nasali, ma è meno tollerata dal paziente (196).

Terapia broncodilatatrice

I β₂-agonisti a breve durata d'azione sono solitamente i broncodilatatori preferiti nel trattamento delle riacutizzazioni della BPCO (153,196, 231) (**Evidenza A**).

Se non vi è una pronta risposta a tali farmaci, è consigliata l'aggiunta di un anticolinergico, anche se l'evidenza a supporto dell'efficacia di questa combinazione è controversa.

Nonostante la diffusione nella pratica clinica, il ruolo delle metilxantine nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO

rimane dubbio. Le metilxantine (teofillina e aminofillina) sono considerate attualmente una terapia di seconda scelta, da somministrare in infusione endovenosa, utilizzata quando la risposta ai broncodilatatori a breve durata d'azione è inadeguata o insufficiente (232-236) (**Evidenza B**). I possibili effetti benefici in termini di funzionalità polmonare e di outcomes clinici sono modesti e inconsistenti mentre gli effetti collaterali sono significativamente aumentati (237, 238). Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato l'utilizzo dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (sia β₂-agonisti che anticolinergici) con o senza glucocorticosteroidi inalatori durante riacutizzazioni acute.

Glucocorticosteroidi

I glucocorticosteroidi somministrati per via orale o parenterale sono raccomandati in aggiunta ad altre terapie nel trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni della BPCO (222, 223) (**Evidenza A**). La dose esatta che dovrebbe essere raccomandata non è nota ma alte dosi sono associate con un rischio significativo di effetti collaterali. Una dose giornaliera compresa fra 30 e 40 mg di prednisolone per 7-10 giorni è efficace e sicura (**Evidenza C**). Un trattamento più prolungato non ha maggiore efficacia ed aumenta il rischio di effetti collaterali.

Antibiotici

Secondo quanto indicano le evidenze correnti disponibili (196, 62), la terapia antibiotica dovrebbe essere somministrata a:

- Pazienti con riacutizzazione con i tre seguenti segni/sintomi cardinali: aumento della dispnea, aumento del volume dell'escreato e aumento della purulenza dell'escreato (**Evidenza B**).
- Pazienti con riacutizzazione con due segni/sintomi cardinali, uno dei quali sia l'aumento della purulenza dell'escreato (**Evidenza C**).
- Pazienti con riacutizzazione grave che richiedano ventilazione meccanica (invasiva e non invasiva) (**Evidenza B**).

Gli agenti infettivi nelle riacutizzazioni della BPCO possono essere virali o batterici (140, 239). I batteri più frequentemente isolati dalle vie aeree inferiori dei pazienti con BPCO riacutizzata sono l'*H. influenzae*, lo *S. pneumoniae*, la *M. catarrhalis* (140, 206, 207, 240). I cosiddetti patogeni atipici come il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* (240, 241) sono stati

identificati in pazienti con riacutizzazione della BPCO, ma a causa dei limiti diagnostici non è nota la prevalenza reale di tali infezioni.

Stimolanti del respiro

Gli stimolanti del respiro non sono raccomandati nell'insufficienza respiratoria acuta (231). L'uso del doxapram, uno stimolante del respiro aspecifico ma piuttosto sicuro, disponibile in alcune Nazioni per la somministrazione endovenosa, dovrebbe avvenire solamente quando la ventilazione intermittente non invasiva non è disponibile o non è raccomandata (242).

Ventilazione assistita

I principali obiettivi della ventilazione meccanica in pazienti con BPCO in fase di riacutizzazione sono rappresentati dalla riduzione della mortalità e della morbilità e dal miglioramento dei sintomi. Il supporto ventilatorio comprende sia la ventilazione intermittente non invasiva, che si avvale di strumenti a pressione negativa o positiva, che quella invasiva (convenzionale) con intubazione oro-tracheale o tracheostomia.

Ventilazione Meccanica non Invasiva. L'uso della ventilazione non invasiva intermittente (NIV) nell'insufficienza respiratoria acuta è stato studiato in molti trial randomizzati controllati che hanno dato risultati positivi consistenti con tassi di successo di circa l'80-85% (182, 243-245). Questi studi forniscono l'evidenza che la NIV riduce l'acidosi respiratoria (aumenta il pH e riduce la PaCO₂), la frequenza respiratoria, la gravità della dispnea e la durata della degenza ospedaliera (**Evidenza A**).

Dato ancora più importante è che la mortalità – o un parametro simile quale la frequenza di intubazioni – si riducono con questo intervento (245-248). Tuttavia, la NIV non è adatta a tutti i pazienti (Figura 13) (182).

Figura 13. Indicazioni e controindicazioni relative per la NIV (196, 243, 249, 250)

Criteri di selezione

- Dispnea di grado moderato o grave con utilizzo dei muscoli accessori e movimento addominale paradossale
- Acidosi da moderata a grave (pH \leq 7.35) e/o ipercapnia (PaCO₂ > 6.0 kPa, 45 mmHg) (251)
- Frequenza respiratoria > 25 atti respiratori/minuto

Criteri di esclusione (uno qualunque può essere presente)

- Arresto respiratorio
- Instabilità cardiovascolare (ipotensione, aritmie, infarto del miocardio)
- Cambiamenti dello stato mentale: paziente non collaborante
- Alto rischio di aspirazione
- Secrezioni viscoso o abbondanti
- Chirurgia facciale o gastroesofagea recenti
- Trauma cranio-faciale
- Alterazioni stabili del rinofaringe
- Ustioni
- Marcata obesità

Ventilazione Meccanica Invasiva. Le indicazioni ad iniziare la ventilazione meccanica invasiva durante una riacutizzazione di BPCO sono mostrate nella figura 14 ed includono il fallimento di un tentativo iniziale con NIV (252).

Con l'aumentare dell'esperienza con l'uso generalizzato della NIV nella BPCO, molte delle indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva vengono trattate con successo con questa tecnica.

L'impiego della ventilazione invasiva in pazienti con BPCO allo stadio terminale è condizionato dalla verosimile reversibilità dei fattori precipitanti, dalla volontà del paziente e dalla disponibilità di servizi di terapia intensiva.

I rischi maggiori sono la polmonite da ventilatore (specialmente quando abbiano alta prevalenza le infezioni da microrganismi multiresistenti), il barotrauma e l'impossibilità di svezzare il paziente.

Contrariamente all'opinione di alcuni, la mortalità acuta per insufficienza respiratoria fra i pazienti con BPCO è più bassa

di quella dei pazienti ventilati per altre patologie (253).

Quando disponibile, una dichiarazione chiara sulla volontà del paziente riguardo alle scelte terapeutiche in fase critica può facilitare la decisione clinica.

Figura 14. Indicazioni alla Ventilazione Meccanica Invasiva

- Incapacità di tollerare la Ventilazione Meccanica Non Invasiva o suo fallimento
- (per i criteri di esclusione consulta la figura 13)
- Dispnea grave con utilizzo dei muscoli accessori e movimento addominale paradossale
- Frequenza respiratoria > 35 atti/ minuto
- Ipossiemia a rischio di vita
- Acidosi grave (pH < 7.25) e/o ipercapnia (PaCO₂ > 8.0 kPa, 60 mmHg)
- Arresto respiratorio
- Sonnolenza, deterioramento dello stato mentale
- Complicanze cardiovascolari (ipotensione, shock)
- Altre complicanze (alterazioni metaboliche, sepsi, polmonite, embolia polmonare, barotrauma, versamento pleurico massivo)

Lo svezzamento o l'interruzione della ventilazione meccanica possono essere particolarmente difficili e rischiosi in pazienti con BPCO ed è ancora dibattuto il metodo migliore (supporto pressorio o un trial con Tubo a T) (254-256). Nei pazienti con BPCO nei quali l'estubazione fallisce, la ventilazione non invasiva

facilita lo svezzamento e previene la reintubazione ma non riduce la mortalità (89, 92).

Altri provvedimenti

Altri trattamenti che possono essere utilizzati in ospedale comprendono: la somministrazione di liquidi (è essenziale un accurato monitoraggio dell'equilibrio idroelettrolitico); la nutrizione parenterale (supplementare quando necessario); la profilassi della trombosi venosa profonda (device meccanici, eparina ecc.) in pazienti allettati, policitemici, disidratati con o senza storia di malattia tromboembolica; la clearance dell'escreato (mediante stimolazione della tosse ed espirazioni forzate a bassi volumi come nel trattamento domiciliare). La percussione toracica manuale o meccanica ed il drenaggio posturale possono essere utili in pazienti che producono un volume di escreato > 25 ml/die o con atelettasia lobare.

DIMISSIONE OSPEDALIERA E FOLLOW-UP

Non sono disponibili dati clinici sufficienti per stabilire la durata ottimale della ospedalizzazione nei singoli pazienti che sviluppano una riacutizzazione della BPCO (197, 257, 258). Il consenso generale e dei dati limitati supportano i criteri di dimissione elencati nella figura 15. La figura 16 mostra gli indici di valutazione da includere nel follow up a 4-6 settimane dalla dimissione ospedaliera. Dopo tale periodo il programma di follow-up è uguale a quello dei pazienti con BPCO stabile e comprende la sorveglianza relativa alla sospensione dell'abitudine tabagica, il monitoraggio dell'efficacia dei vari trattamenti farmacologici e delle variazioni dei parametri spirometrici (229).

Le visite domiciliari di infermieri del territorio consentono la dimissione precoce dei pazienti ricoverati con riacutizzazione di BPCO, senza aumentare il numero delle riammissioni (153, 259-261).

Nei pazienti ipossiemicici in corso di riacutizzazione di BPCO, dovrebbero essere eseguite prima della dimissione e nei tre mesi successivi la misura dei gas arteriosi e/o la pulsossimetria.

Se il paziente rimane ipossiémico può essere necessaria l'ossigenoterapia a lungo termine.

Figura 15. Criteri di dimissione per pazienti con riacutizzazione di BPCO

- La terapia con β_2 -agonisti inalatori è richiesta ad intervalli non inferiori alle 4 ore
- Il paziente, se in precedenza seguito ambulatorialmente, è in grado di camminare nella stanza
- Il paziente è capace di mangiare e di dormire senza interruzioni frequenti causate dalla dispnea
- Il paziente è clinicamente stabile da 12-24 ore
- La misura dei gas arteriosi è stabile da 12-24 ore
- Il paziente (o chi lo assiste a casa) ha capito perfettamente l'uso corretto dei farmaci
- La programmazione del follow-up e l'attrezzatura del domicilio per la cura sono stati completati (per esempio visite infermieristiche, scorte di ossigeno, provviste di cibo)
- Il paziente, i familiari ed il medico sono fiduciosi del fatto che egli possa essere trattato con successo a casa

Figura 16. Elementi da valutare nelle visite di follow-up a 4-6 settimane dalla dimissione ospedaliera per riacutizzazione di BPCO

- Capacità di vivere nell'ambiente abituale
- Misura del VEMS
- Rivalutazione della tecnica inalatoria
- Comprensione dei regimi di trattamento raccomandati
 - • Necessità di ossigenoterapia a lungo termine e/o nebulizzatore (domiciliare per pazienti con *Stadio IV: BPCO Molto Grave*)

Prima della dimissione dovrebbero essere rivedute le opportunità di prevenzione di future riacutizzazioni, con particolare attenzione alla cessazione del fumo, alle vaccinazioni disponibili (per esempio anti-influenzale ed anti-pneumococcica), alla conoscenza sulla terapia in corso, inclusa la tecnica inalatoria, (32, 262, 263), al riconoscimento dei sintomi delle riacutizzazioni.

Dovrebbero essere presi in considerazione i farmaci noti per essere in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni e di ricoveri e di allungare il tempo del primo o dei successivi ricoveri, quali i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione, i glucocorticosteroidi inalatori e le combinazioni per via inalatoria.

Se il paziente ha una disabilità persistente, vanno affrontati i relativi problemi sociali ed identificati gli operatori sanitari in grado di assisterlo.

4. Implementazione delle raccomandazioni delle linee guida nel contesto dell'assistenza primaria

MESSAGGI PRINCIPALI

- Vi sono evidenze importanti che la gestione della BPCO non è condotta generalmente in accordo alle linee guida correnti. Sono urgenti quindi una migliore diffusione delle stesse ed una loro implementazione efficace nei vari ambiti sanitari.
- In molte nazioni i medici di medicina generale assistono la maggioranza dei pazienti con BPCO e possono essere attivamente coinvolti in campagne sanitarie pubbliche e nella divulgazione dei messaggi volti a ridurre

l'esposizione ai fattori di rischio sia per i pazienti che per la popolazione.

- La conferma spirometrica è una componente chiave della diagnosi di BPCO ed i medici di base dovrebbero poter disporre di una spirometria di qualità.
- I pazienti più anziani hanno frequentemente molteplici condizioni patologiche croniche. Le comorbidità possono aumentare l'impatto della BPCO sullo stato di salute e rendere più complesso il trattamento della malattia.

Le raccomandazioni fornite nei Capitoli dall'1 al 3 definiscono, dal punto di vista della malattia, le condotte migliori nella diagnosi, nel monitoraggio e nel trattamento della BPCO. Comunque l'assistenza sanitaria di base si fonda su un rapporto di fiducia con il *paziente* che determina il successo o il fallimento della scelta del trattamento. Per tale motivo la pratica medica richiede un adattamento delle raccomandazioni specifiche per la malattia alle condizioni del singolo paziente, alla comunità in cui vive, al sistema sanitario da cui riceve l'assistenza medica.

DIAGNOSI

Nel perseguire una diagnosi precoce, è consigliabile adottare una politica che permetta di individuare i pazienti ad alto rischio, seguita da un'attenta sorveglianza degli stessi.

Sintomi respiratori

Dei sintomi cronici caratteristici della BPCO (dispnea, tosse ed espettorazione), la dispnea è il sintomo che interferisce di più con le attività quotidiane e con lo stato di salute dei pazienti. Durante la raccolta dell'anamnesi è quindi

necessario esplorare l'impatto di questo e di altri sintomi sulle attività quotidiane, sul lavoro e sulle attività sociali e fornire un trattamento adeguato.

Spirometria

La spirometria di qualità nell'assistenza di base è possibile, (264, 265) a patto che vengano forniti un adeguato corso di formazione ed un programma di controllo continuo della qualità.

In alternativa si può garantire che la spirometria di qualità sia disponibile nella comunità, per esempio, nel contesto della stessa assistenza primaria, in un laboratorio di base o in un contesto ospedaliero, a seconda della struttura del sistema sanitario locale (266). Il controllo di qualità può essere assicurato anche dalla collaborazione continua fra le unità di assistenza primaria e quelle specialistiche.

COMORBIDITÀ

I pazienti più anziani hanno varie malattie croniche e la gravità delle comorbidità ed il loro impatto sullo stato di salute varia fra paziente e paziente e nello stesso soggetto nel tempo.

Le comorbidità per i pazienti con BPCO possono includere altre malattie correlate al fumo, come la cardiopatia ischemica e il cancro del polmone; condizioni che insorgono come complicanza di una malattia specifica preesistente come l'ipertensione polmonare e la conseguente insufficienza cardiaca; condizioni croniche coesistenti non correlate dal punto di vista patogenetico ma correlate all'età, come tumori intestinali o della prostata, depressione, diabete mellito, morbo di Parkinson, demenza e artrite; o malattie acute che possono avere un impatto più grave in pazienti con una determinata malattia

cronica sottostante. Per esempio le infezioni del tratto respiratorio superiore sono il problema sanitario più frequente in tutti i gruppi d'età ma possono avere un impatto più grave o richiedere un trattamento diverso nei pazienti affetti da BPCO.

RIDUZIONE DELL'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

La riduzione dell'esposizione individuale totale al fumo di tabacco, alle polveri ed alle sostanze chimiche professionali ed agli inquinanti indoor ed outdoor, incluso il fumo da biomasse combustibili, usate per cucinare, sono obiettivi importanti per prevenire l'inizio e la progressione della BPCO. In molti sistemi sanitari i medici di base possono essere attivamente coinvolti nelle campagne sanitarie pubbliche e possono essere latori di messaggi importanti volti a ridurre l'esposizione ai fattori di rischio per i pazienti e la popolazione generale. I medici di base possono anche giocare un ruolo importante ribadendo il pericolo del fumo passivo e l'importanza di liberare gli ambienti dal fumo.

L'abolizione del fumo di tabacco è l'intervento più effi cace per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO, e semplici consigli da parte degli operatori sanitari sembrano rendere i pazienti più disponibili alla cessazione del fumo. I medici di base vedono spesso i pazienti, cosa che fornisce loro l'opportunità di discutere dell'abolizione del fumo, di stimolare a smettere e di identif care i casi in cui c'è la necessità di un trattamento farmacologico di supporto. Allo scopo di fornire alla popolazione generale un messaggio coerente è molto importante allineare i consigli dei singoli sanitari con le campagne sanitarie pubbliche.

IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA PER LA BPCO

I Leader Nazionali GOLD stanno giocando un ruolo essenziale nella diffusione dell'informazione sulla prevenzione, la diagnosi precoce ed il controllo della BPCO nei sistemi sanitari di tutto il mondo. Uno dei maggiori programmi che ha aiutato a collegare i team sanitari locali è la giornata mondiale della BPCO (World COPD Day), che si tiene il terzo mercoledì di Novembre di ogni anno*. I Leader GOLD, spesso in accordo con i medici locali, gli infermieri, le associazioni, i pazienti e le istituzioni sanitarie hanno organizzato varie tipologie di attività per incrementare la conoscenza della BPCO.

Anche l'Organizzazione Mondiale dei Medici di Famiglia [World Organization of Family Doctors (WONCA)] è un collaboratore attivo nell'organizzazione delle attività del World COPD Day. In molte Nazioni l'incremento della partecipazione di un'ampia rappresentanza degli operatori sanitari alle attività del World COPD Day potrebbe aiutare a migliorare la conoscenza della BPCO. GOLD è partner di un programma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Alleanza Globale contro le Malattie Respiratorie [Global Alliance Against Chronic Respiratory Disease (GARD)] che ha l'obiettivo di aumentare la conoscenza dell'impatto delle malattie respiratorie croniche in tutte le Nazioni del mondo e di diffondere ed implementare le raccomandazioni contenute nelle linee guida internazionali.

Sebbene la conoscenza e la diffusione delle Linee Guida siano obiettivi importanti, sarà importante perseguire anche un progetto di effettiva

implementazione di un sistema sanitario globale nel quale coordinare il controllo della BPCO.

È sempre più evidente che un programma di controllo di malattia cronica per la BPCO, che incorpori interventi diversi, includa la riabilitazione polmonare e passi attraverso le cure primarie, può ridurre i ricoveri ospedalieri ed il numero di giorni di degenza. Elementi chiave sono la partecipazione dei pazienti e l'informazione condivisa fra gli operatori sanitari (267).

**per ulteriori informazioni sulla giornata mondiale della BPCO:*

<http://www.goldcopd.org/WCDindex.asp>.

BIBLIOGRAFIA

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/chtbook.htm>; 2004.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Updated 2005. Available from <http://www.goldcopd.org> 2005.
4. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-107.
5. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70.
6. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1316-25.
7. Fairall LR, Zwarenstein M, Bateman ED, Bachmann M, Lombard C, Majara BP, et al. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331(7519):750-4.
8. de Valliere S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):767-71.
9. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J* 2004;94(7 Pt 2):559- 75.
10. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364(9435):709-21.
11. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1078-83.

12. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121(5 Suppl):127S-30S.
13. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-60.
14. Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, van Herwaarden CL, van den Boom G, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996;46(406):277-81.
15. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006.
16. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9(4):458-65.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
18. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
19. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004;25(2):331-41.
20. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44(383):259-62.
21. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
22. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
23. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
24. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(1):188-207.
25. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122(6):1994-2002.
26. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
27. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
28. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.

29. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1- antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27(1):77-84.
30. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1229-39.
31. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
32. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
33. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, AZahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988;40(2):115-23.
34. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350(9078):630-3.
35. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
36. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
37. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
38. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65(2):161-71.
39. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
40. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
41. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97.
42. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004: URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.

43. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366(9480):104-6.
44. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor airpollution from household solid fuel use. In: Ezzati M., Lopez, AD, Rodgers M., Murray CJ, eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
45. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14(10):740-7.
46. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27(3):446-7.
47. Orozco-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez- Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
48. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16(1):59-62.
49. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance. United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16.
50. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
51. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
52. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2152-8.
53. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):837-49.
54. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303(6804):671-5.
55. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):616-9.
56. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13(5):1109-14.
57. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for

- preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992;127(1-2):57-67.
- 58.** US Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
- 59.** Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
- 60.** Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
- 61.** Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. [editorial]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(1):5-6.
- 62.** Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
- 63.** Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-8.
- 64.** Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):930-4.
- 65.** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
- 66.** Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20(5):1117-22.
- 67.** Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58(8):654-8.
- 68.** Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):659-64.
- 69.** Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomised trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
- 70.** Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. Sick of Smoking.: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
- 71.** Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999;54(1):1-2.
- 72.** The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.

- 73.** American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
- 74.** Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
- 75.** Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
- 76.** Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- 77.** Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321(7257):355-8.
- 78.** Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357(9268):1571-5.
- 79.** Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
- 80.** Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56-63.
- 81.** Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomised, placebo- and bupropion- controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1561-8.
- 82.** Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
- 83.** Chapman RS, Xingzhou H, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331:1050.
- 84.** Ghambarian MH, Feenstra TL, Zwanikken P, Kalinina AM. Can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine* 2004;39:337-43.
- 85.** Nichter M. Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Quit Tobacco International. *Tobacco Control* 2006;15(Supplement 1):12-7.

86. Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):122-9.
87. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982.
88. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16(4):199-202.
89. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46(2):23-7.
90. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9(3):237-52.
91. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):861-4.
92. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
93. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995;70(11):957-9.
94. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1055-9.
95. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948-53.
96. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23.
97. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. 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(7245):1297-303.
98. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):850-5.
99. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(5):1188-91.
100. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in

- severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297(6662):1506-10.
- 101.** Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4(4):415-20.
- 102.** Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107(2):401-5.
- 103.** Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1069-74.
- 104.** Man WD, Mustfa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59(6):471-6.
- 105.** O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-40.
- 106.** Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-16.
- 107.** Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115(4):957-65.
- 108.** Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):778-84.
- 109.** Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23(2):241-9.
- 110.** Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-26.
- 111.** Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809-17.
- 112.** COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105(5):1411-9.
- 113.** The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112(6):1514-21.

- 114.** Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65(5):354-62.
- 115.** Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):747-51.
- 116.** Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15(5):878-85.
- 117.** ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119(6):1661-70.
- 118.** Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a doubleblind, randomised, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96(11):881-9.
- 119.** Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42(10):773-8.
- 120.** O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86(4):317-25.
- 121.** Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91(6):804-7.
- 122.** The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- 123.** Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
- 124.** Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21(1):68-73.
- 125.** Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449-56.
- 126.** Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74-81.
- 127.** Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
- 128.** Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1358-63.
- 129.** Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992-7.
- 130.** Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834- 43.
- 131.** Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(6):912-9.
- 132.** Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1958-64.
- 133.** Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11-6.
- 134.** Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):800-2.
- 135.** Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomised controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20.
- 136.** Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
- 137.** Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86(6):497-508.
- 138.** Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomised controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169(1):68-76.
- 139.** Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht,

- The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):120-5.
140. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
 141. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
 142. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm> .
 143. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
 144. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
 145. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
 146. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966;1(5499)(5499):1317-22.
 147. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4(678):265-9.
 148. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
 149. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998:264-77.
 150. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-80.
 151. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.
 152. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97(1):75-83.
 153. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal

assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.

- 154.** American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44.
- 155.** Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.
- 156.** British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832-5.
- 157.** Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405-15.
- 158.** Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351-5.
- 159.** Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
- 160.** Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. 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(6):1719-24.
- 161.** Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(6):828-34.
- 162.** Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1713-4.
- 163.** Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
- 164.** Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347(8999):436-40.
- 165.** Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.

- 166.** Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57(11):939-44.
- 167.** Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the pink puffer syndrome. *Eur Respir J* 1991;4(8):926-31.
- 168.** Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44(5):387-90.
- 169.** Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305(27):1611-6.
- 170.** Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81(3):287-92.
- 171.** Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1877-80.
- 172.** Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1248-53.
- 173.** Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13(1):125-32.
- 174.** Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29(1):59-65.
- 175.** Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355(9201):362-8.
- 176.** Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344(8934):1394-7.
- 177.** Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7(2):269-73.
- 178.** McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32(3):307-11.
- 179.** Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
- 180.** Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary

- oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
- 181.** Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
- 182.** Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116(2):521-34.
- 183.** Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5(4):717-34.
- 184.** Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):431-43.
- 185.** Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):789-818.
- 186.** Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322(11):772-4.
- 187.** Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):656-68.
- 188.** Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant data: 1988-1994. Washington, D.C.: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services; 1995.
- 189.** Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-7.
- 190.** Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-6.
- 191.** Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340(12):937-44.
- 192.** Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med. Clin North Am* 2001;85(5):1129-39.
- 193.** Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(2):116-25.
- 194.** Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11(1):198-212.
- 195.** Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23(1):159-72.
- 196.** Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with

- COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- 197.** Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105(5):366-72.
- 198.** Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998;18(2):125-33.
- 199.** Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
- 200.** Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1(8166):467-70.
- 201.** Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-41.
- 202.** Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- 203.** Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
- 204.** Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
- 205.** White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73-80.
- 206.** Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
- 207.** Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262-7.
- 208.** Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71
- 209.** Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448-53.
- 210.** Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway

inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557-65.

- 211.** White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680-5.
- 212.** Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Burden of Disease and Immune Response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-9.
- 213.** Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):523-7.
- 214.** Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
- 215.** Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Swcholer A, et al. The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 2005;258:77-85.
- 216.** Richards AM, Nicholls MG, Epiner EA, Lainchbury JD, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786.
- 217.** Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J., Roca J, Hernandez C, Alonso A, del Pozzo F, de Toledo P, Anto JM, Rodriguez-Roisin R, Decramer M: members of the CHRONIC Project. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006 Jul;28(1):123-30
- 218.** Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57(2):167-9.
- 219.** Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):907-12.
- 220.** Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig- Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21(1):58-67.
- 221.** Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
- 222.** Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
- 223.** Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
- 224.** Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703.
- 225.** Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348(26):2618-25.
- 226.** Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006;61(6):535-44.
- 227.** Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
- 228.** Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316(7147):1791-6.
- 229.** Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351(9119):1853-5.
- 230.** Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999;160(8):1151-5.
- 231.** National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
- 232.** Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1328-33.
- 233.** Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomised study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115(1):38-48.
- 234.** Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1(6):536-9.
- 235.** Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.

- 236.** Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):289-92.
- 237.** Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327(7416):643.
- 238.** Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(9):713-7.
- 239.** Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
- 240.** Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57(8):672-6.
- 241.** Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57(12):1087-8; author reply 8-9.
- 242.** Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000223.
- 243.** Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7382):185.
- 244.** Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120(9):760-70.
- 245.** Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.
- 246.** Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomised, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-806.
- 247.** Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
- 248.** Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-5.

- 249.** Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1450-8.
- 250.** International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
- 251.** Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56(9):708-12.
- 252.** Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1701-7.
- 253.** Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alial, Brochard L., Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28 day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-55.
- 254.** Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345-50.
- 255.** Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):896-903.
- 256.** Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11(6):1349-53.
- 257.** Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):158-64.
- 258.** Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266(1):80-3.
- 259.** Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2000;55(11):902-6.
- 260.** Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, Manheim L, Henderson W, Kubal JD, et al. Effectiveness of teammanaged home-based primary care: a randomised multicenter trial. *JAMA* 2000;284(22):2877-85.
- 261.** Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325(7370):938.
- 262.** Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):425-38.
- 263.** Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981;36(8):585-9.
- 264.** Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116(2):416-23.
- 265.** Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58(10):861-6.
- 266.** Schermer T, Eaton T, Pauwels R, van Weel C. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day. *Eur Respir J* 2003;22(5):725-7.
- 267.** Rea H, McAuley S, Stewart A, Lamont C, Roseman P, Didsbury P. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2004;34(11):608-14.
- 268.** Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Lofdahl CG, Partridge MR. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006 Jul;130(1):133-42.
- 269.** Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006 Aug;130(2):334-42.
- 270.** Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, Zheng J, Zhong N, Ran P. Positive benefits of theophylline in a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006 Sep;11(5):603-10.
- 271.** Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
- 272.** Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jan 15;175(2):144-9.
- 273.** Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, Mahler D, Saadeh C, Siler T, Snell P, Korenblat P, Smith W, Kaye M, Mandel M, Andrews C, Prabhu R, Donohue JF, Watt R, Lo KH, Schlenker-Herceg R, Barnathan ES, Murray J; COPD Investigators. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 May 1;175(9):926-34.
- 274.** Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006 Aug;28(2):330-8.

- 275.** Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM; British Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit (CEEu). UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006 Oct;61(10):837-42.
- 276.** Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006 Sep;11(5):619-26.