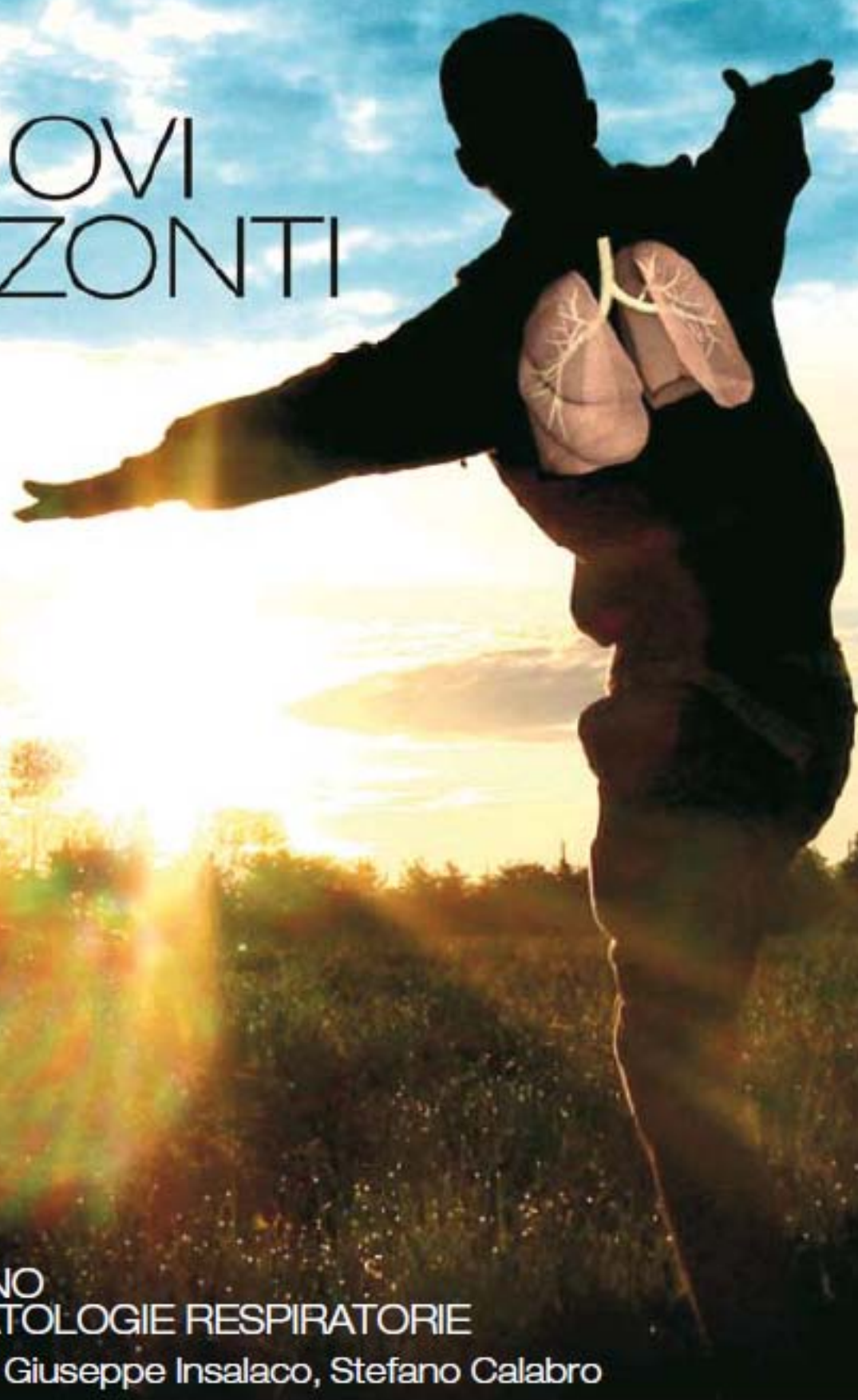


NUOVI ORIZZONTI



4

IL SONNO
E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

a cura di Giuseppe Insalaco, Stefano Calabro



AIPQ
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGHI
OSPITALIERI

LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

a cura di Andrea Rossi (Bergamo), Vito Brusasco (Genova)

con la collaborazione di Michele Albergati (Romano di Lombardia, BG), Sergio Baldi (Torino), Filippo Catalano (Palermo), Renato de Tullio (Putignano, BA), Riccardo Pellegrino (Cuneo), Pietro Pipitone (Partinico, PA), Biagio Polla (Alessandria), Sandro Rossi (Terni), Stefano Spagnotto (Garbagnate Milanese, MI), Adriano Vaghi (Garbagnate Milanese, MI)

1. Prefazione	
<i>Andrea Rossi, Vito Brusasco</i>	pag. 5
2. Epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Filippo Catalano, Pietro Pipitone</i>	» 9
3. Patogenesi della broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Adriano Vaghi, Stefano Spagnotto</i>	» 15
4. Fisiopatologia dell'ostruzione al flusso nella broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Riccardo Pellegrino, Biagio Polla</i>	» 25
5. La terapia della fase stabile della broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Renato de Tullio</i>	» 31
6. Le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva: diagnosi ed eziologia	
<i>Michele Albergati</i>	» 39
7. La terapia delle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Sergio Baldi</i>	» 47
8. Il carico socio-economico della broncopneumopatia cronica ostruttiva	
<i>Sandro Rossi</i>	» 55

PREFAZIONE

Andrea Rossi, Vito Brusasco*

U.S.C. di Pneumologia, Ospedali Riuniti, Bergamo;

**U.O. di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova*

Dopo la pubblicazione delle Linee Guida dell'ERS (*European Respiratory Society*)¹ e dell'ATS (*American Thoracic Society*)², la popolarità della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nella comunità scientifica ha conosciuto un ulteriore balzo in avanti con la pubblicazione del primo documento GOLD (*Global Initiative on Obstructive Lung Diseases*)³. A questo è seguito un documento congiunto ATS/ERS di revisione ed aggiornamento delle linee guida pubblicate nel 1995⁴. Infine, l'ultima revisione del documento GOLD⁵ ed un intero fascicolo di Lancet⁶. Di prossima stampa ancora un documento congiunto ATS/ERS su "markers and outcomes in COPD"⁷. A tutti questi si affianca un trattato che rappresenta certamente la più completa opera stampata disponibile sull'argomento: la BPCO appunto se non fosse ancora chiaro⁸.

Dunque il materiale non manca per chiunque sia desideroso di conoscenza (*fatti non foste a viver come bruti ...*). Questo fascicolo, parte di una più completa collana su vari argomenti di pneumologia, è dedicato alla BPCO dal punto di vista del clinico operativo per il clinico operativo. Non ha l'ambizione di un trattato, ma non vuole essere neppure una dispensa. *In medio stat virtus*. È uno strumento conciso, di facile lettura, aggiornato e scritto da pneumologi che dedicano regolarmente la maggior parte

del loro tempo alla visita ed alla cura dei malati nelle corsie degli ospedali. Non sono quindi i soliti scienziati "che non hanno mai visto un malato". Si tratta di un'opera viva in cui le più aggiornate conoscenze sono state volontariamente ed in buona parte involontariamente filtrate dall'esperienza "sul campo". Fin dalla pianificazione dell'opera si è stabilito un limite alle pagine disponibili per ogni autore per due motivi: 1) nessuno ha tempo di leggere cose lunghe; 2) scrivere brevemente richiede uno sforzo di sintesi e chiarezza. L'obiettivo della brevità è stato ragionevolmente ottenuto; per quello della chiarezza giudicheranno i lettori.

Lo schema dell'esposizione è quello classico dall'epidemiologia, alla patogenesi, alla diagnosi, alla terapia. Gli Autori sono noti e non necessitano di singola presentazione. I curatori si sono attribuiti il privilegio di chiedere ai colleghi il loro contributo basandosi in parte sulle note competenze ed in parte su una scelta collaborativa espressa direttamente dagli Autori. Vi sono ovviamente ripetizioni tra un capitolo e l'altro. Abbiamo tuttavia preferito questa certezza al rischio di grosse lacune. Ci auguriamo di esserci riusciti.

Il 2007 è stato un anno particolarmente ricco per la BPCO. Oltre alla pubblicazione del documento GOLD aggiornato⁵ e del corposo trattato di Stockley et al.⁸, hanno visto la

luce tre importanti studi clinici, prospettici e randomizzati che, pure citati dagli Autori negli articoli interni al fascicolo, necessitano di una menzione particolare in un fascicolo dedicato alla BPCO.

Per primo lo studio TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*)⁹, orientato all'effetto di una terapia regolare triennale, con la combinazione fissa salmeterolo50 + fluticasone500, sulla sopravvivenza di pazienti con BPCO moderata-grave. Sebbene la riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (-17% rispetto al placebo) sia superiore a quella riportata per la terapia dell'ipertensione (-14%), il confronto tra terapia con la combinazione e placebo ha sfiorato la significatività statistica ($p = 0,052$) dopo un'analisi particolarmente rigorosa. Lo studio, tuttavia, riporta un positivo effetto, altamente significativo, della combinazione fissa rispetto non solo al placebo, ma anche alle singole componenti, sul VEMS (volume espiratorio forzato in un secondo), sulla *health related quality of life* e sulla riduzione della frequenza e gravità delle riacutizzazioni.

Nello studio OPTIMAL¹⁰, si è valutato l'effetto a un anno di tre bracci terapeutici: uno con il tiotropio, uno con tiotropio + salmeterolo, ed uno con tiotropio + combinazione fissa salmeterolo/fluticasone. Quest'ultimo approccio terapeutico ha dimostrato il più efficace miglioramento della funzione polmonare e la maggior riduzione delle ospedalizzazioni.

Infine, lo studio INSPIRE (*International Asthma Patient Insight Research*)¹¹ ha confrontato per due anni l'effetto della combinazione salmeterolo/fluticasone con quello del tiotropio. Viene riportata una sostanziale sovrapposizione dei benefici ottenuti con i due trattamenti.

Nel 2008 sono attesi i risultati di uno studio quadriennale sull'effetto del tiotropio sulla funzione polmonare: lo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*)¹².

Al di là della valutazione dei singoli trattamenti è tuttavia opportuno concludere come questi recenti ed impegnativi studi clinici, prospettici e controllati dimostrino, in aggiunta all'ottima letteratura già esistente, che la terapia farmacologica regolare per i pazienti con BPCO moderata-grave determina un miglioramento della funzione polmonare e della "health related quality of life" ed una riduzione nella frequenza e nella gravità delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni.

Non si può infine trascurare il vivace dibattito sulle conseguenze sistemiche della BPCO o addirittura la considerazione spinta da alcuni della BPCO stessa come malattia sistemica⁶. Certamente, gli aspetti sistemici della BPCO devono essere considerati dal punto di vista della terapia regolare¹³ anche con farmaci che non fanno parte del comune bagaglio terapeutico dello specialista pneumologo^{14 15}.

Come curatori di questo fascicolo, ci auguriamo che il lettore ne esca condividendo con noi e con gli Autori tre conclusioni:

1. la BPCO non è una cenerentola nel panorama nosologico della medicina interna ed intensivistica, ma una condizione patologica molto stimolante sul piano intellettuale e della cultura scientifica;
2. la spirometria è un esame strumentale che deve entrare a far parte delle indagini "di massa" per la conservazione della salute sociale e comunitaria;
3. la terapia regolare della BPCO con i farmaci attualmente disponibili porta un significativo beneficio ai pazienti.

È troppo poco?

Bibliografia

- ¹ Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force.* Eur Respir J 1995;8:1398-420.

- 2 American Thoracic Society. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S120.
- 3 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- 4 Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.
- 5 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.
- 6 The Lancet. Vol. 370, issue 9589, 1 September 2007.
- 7 Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. *Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. On behalf of the ATS/ERS Task Force on Outcomes of COPD*. Eur Respir J 2008;31:416-69.
- 8 Stocley R, Rennard S, Rabe K, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Oxford: Blachwell Publishing Ltd. 2007.
- 9 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007;356:775-89.
- 10 Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007;146:545-55.
- 11 Wedzicha J, Calverley PMA, Seemungal TA. *The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.
- 12 Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. *Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial*. COPD 2004;1:303-12.
- 13 Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, et al. *Treating systemic effects of COPD*. Trends in Pharmacological Sciences 2007;28:544-50.
- 14 Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B, et al. *Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Coll Cardiol 2006;47:2554-60.
- 15 Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, et al. *Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline*. Ann Intern Med 2007;147:639-53.

EPIDEMIOLOGIA DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Filippo Catalano, Pietro Pipitone*

II U.O. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, A.O. Vincenzo Cervello, Palermo;

**Ambulatorio Territoriale di Pneumologia, Azienda USL 6 Palermo, Partinico (PA)*

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione clinica eterogenea e complessa, prevedibile e trattabile, in cui l'elemento caratterizzante è la limitazione al flusso aereo espressa come ostruzione bronchiale, misurata in termini di riduzione del volume di flusso espiratorio forzato in un secondo (VEMS) alla spirometria, non reversibile o parzialmente reversibile. La limitazione al flusso aereo è di solito progressiva e associata ad un'anomala risposta infiammatoria a particelle o gas inalati ¹.

Diverse sono le entità anatomico-cliniche che nel corso della loro storia naturale possono determinare tale alterazione funzionale, come: la bronchite cronica, l'enfisema polmonare, alcune forme di asma bronchiale. Questa complessità deve essere tenuta in considerazione perché influenza la raccolta, l'interpretazione e la valutazione dei dati epidemiologici sulla BPCO.

Il rischio di sviluppare BPCO è determinato dall'interazione tra fattori individuali (genetica, iperresponsività delle vie aeree, sesso e razza) ed esposizione a fattori esterni (fumo di tabacco, fumo passivo, aero-inquinanti ambientali *indoor* e *outdoor*, stato socio-economico, infezioni respiratorie). La stretta correlazione tra BPCO e fumo di tabacco è ampiamente dimostrata ²⁻⁴; la suscettibilità ad ammalarsi è, inoltre, influenzata dalla durata nel tempo della esposizione al fumo,

dal numero di sigarette fumate, per entrambi i sessi, con evidenza, tuttavia di un rischio significativo anche a bassi livelli di consumo di tabacco ⁵. Il fumo passivo è dimostrato essere un fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO ⁶. La sospensione del fumo di sigarette è l'unico intervento in grado di modificare la storia naturale della malattia. La sospensione del fumo è particolarmente importante nei soggetti che si trovano negli stadi precoci della malattia in cui si osserva un chiaro effetto sulla riduzione della mortalità ⁷. Anche l'inquinamento ambientale dell'aria, sia di tipo *outdoor* che *indoor*, è in grado di agire come fattore di rischio e aggravante la condizione clinica di BPCO ⁸.

Infine il progressivo invecchiamento della popolazione, ed il lungo tempo di evoluzione pluri-decennale, caratteristica della BPCO, predispongono, insieme a tutte le precedenti condizioni di rischio, ad una situazione di allarme sanitario per gli anni avvenire in considerazione dei dati epidemiologici disponibili. La malattia è soprattutto concentrata nell'adulto e nell'anziano, prevalentemente di sesso maschile, ove può raggiungere, oltre i 60 anni, tassi del 20% di prevalenza. Pertanto, le malattie broncostruttive croniche costituiscono uno dei capitoli più importanti della patologia umana a causa della crescente diffusione, dell'elevata mortalità e dell'enorme impegno finanziario

che comportano. Esse inoltre rappresentano più del 55% della mortalità per patologie respiratorie⁹, tenendo conto che l'assoluta maggioranza dei casi di morte interviene al di sopra dei 65 anni di età.

Le valutazioni di epidemiologia statistica sono influenzate dai problemi di identificazione della malattia. Il rilievo frequente di segni di enfisema all'autopsia, in soggetti nei quali questo non era stato diagnosticato in vita, induce a ritenere che le cifre pubblicate spesso sottostimino largamente la reale prevalenza dei danni da fumo attivo e passivo e da inquinanti ambientali: esistono fondate evidenze secondo le quali proprio per effetto dei problemi suddetti soltanto il 25% circa dei casi di BPCO vengono diagnosticati^{10 11}. Nonostante le stime della prevalenza della BPCO nei soggetti anziani mostrino un'elevata variabilità in relazione a particolari fattori confondenti, tra i quali la minor attenzione del medico e del paziente per l'elevata prevalenza di patologie cardiorespiratorie caratterizzate da una simile fenomenologia clinica, è nozione comune che la prevalenza aumenti notevolmente con l'invecchiamento^{12 13}.

La BPCO costituisce la quarta più importante causa di morte a livello mondiale e apre un importante capitolo della patologia respiratoria cronica. La sua prevalenza è in continuo aumento sia nei paesi industrializzati sia nei paesi in via di sviluppo. Attualmente può essere stimata nella misura del 5% della popolazione generale.

Da queste premesse scaturisce la costituzione della *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* (GARD), voluta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dopo che nel 2005 tale organizzazione ha stimato che 80 milioni di persone erano ammalate di BPCO di grado moderato e severo, che 4 milioni di persone erano morte di malattie respiratorie croniche, e che tali decessi aumenteranno in proiezione del 30% nel prossimo decennio se non sarà presa alcuna misura¹⁴. Appare evidente che la

dimensione mondiale del problema BPCO è enorme, pertanto è sempre più frequente incontrare in letteratura il termine di epidemia mondiale di BPCO.

Inoltre la BPCO, secondo le stime più recenti, sarà probabilmente la quinta causa di disabilità nel mondo entro il 2020¹⁵ per il fatto che molti pazienti rimangono non diagnosticati fin quando la malattia causa una severa disabilità¹⁶.

Le ragioni dell'incremento della malattia nel mondo sono da attribuire all'abitudine tabagica in aumento nelle donne, alla costante prevalenza negli uomini ed all'allungamento della vita media delle popolazioni, tali cambiamenti sono più evidenti nei paesi in via di sviluppo.

I dati di mortalità attualmente disponibili in Europa sono riassunti in un documento sulla salute respiratoria in Europa, pubblicato nel novembre 2003 dall'*European Respiratory Society* (ERS) e intitolato: "European Lung White Book"¹⁷. Tale documento evidenzia che ogni anno muoiono in Europa 200-300 mila persone per BPCO, ed in Italia su 500.000 decessi annui in media, il 15% è dovuto a malattie respiratorie croniche, quindi circa 30.000 persone. Un tentativo di studiare l'andamento della mortalità in Italia nella regione Lazio è stato fatto con una indagine longitudinale dal 1996 al 2000¹⁸, utilizzando come fonte di rilievo i registri ospedalieri. In tale studio la mortalità per BPCO standardizzata per età è stata di 3,68/10.000 negli uomini e 2,29/10.000 nelle donne residenti. Nel periodo di osservazione la mortalità si è incrementata lievemente per le donne, ma non ha mostrato un trend statisticamente significativo.

La situazione nel continente Nord americano è documentata in un recente lavoro¹⁹ che ha evidenziato in Canada nel 2002 un numero di morti per danni da fumo di 37.209 in età tra 0 e 80 anni di cui 23.766 uomini e 13.443 donne, che costituiscono il 16% di tutte le morti, di queste 8282 decessi per malattie

respiratorie croniche causate dal fumo di sigarette. Nei paesi Asiatici ed in particolare in India, dove è evidente l'inadeguatezza dei sistemi di rilevamento, la mortalità stimata per BPCO è del 7% di tutte le morti²⁰.

I dati di prevalenza della BPCO sono influenzati nei vari paesi del mondo dalle condizioni socio economiche, dal livello di industrializzazione e inquinamento ambientale, dalla diversa incidenza dell'abitudine della popolazione e tra i due sessi al fumo di tabacco, dalle condizioni climatiche e dalla efficienza dei sistemi sanitari in grado di consentire una diagnosi tempestiva e precisa.

La stima della prevalenza è influenzata dalla definizione che si usa per la diagnosi. La diagnosi è stata nel tempo prima basata sulla presenza di sintomi respiratori e, dopo l'implementazione delle Linee Guida GOLD, sulla dimostrazione della limitazione al flusso, misurata con l'uso della spirometria, secondo criteri standardizzati. L'evidenza dell'importanza dell'uso della spirometria per la diagnosi di BPCO è emersa nello studio *Nippon COPD Epidemiology* (NICE)²¹, che ha rilevato in Giappone una prevalenza di 8,5% in soggetti di età superiore a 40 anni, mentre le statistiche nazionali con diagnosi fatta senza l'uso della spirometria stimavano una prevalenza di 0,3%. Dati più recenti hanno stimato una prevalenza della BPCO di circa il 10% nella popolazione generale mondiale²²⁻²³. Nei Paesi asiatici dove frequente è l'abitudine al fumo di tabacco come in Cina²⁴, la prevalenza media in soggetti di età > 40 anni è stata stimata 8,2% (uomini 12,4%, donne 5,1%).

La prevalenza di BPCO è stata significativamente alta nelle popolazioni rurali, nei fumatori, in coloro con basso *Body Mass Index* (BMI) e scarsa scolarità. Di tutti i soggetti identificati come BPCO durante lo screening solo il 6,5% di questi erano stati sottoposti ad un esame spirometrico. In India²⁵, dove la BPCO è sicuramente sotto-diagnosticata è stata recentemente rilevata una prevalenza

media del 4,1%, un rapporto uomo/donna di 1,56. Nelle donne non fumatrici l'esposizione all'inquinamento "indoor" dei prodotti di combustione domestica è stato un importante fattore inducente la BPCO. In Giappone dove è alto il livello di industrializzazione in soggetti di età compresa tra 25 e 74 anni è stata rilevata una incidenza per anno di 0,81% per gli uomini e 0,31% nelle donne che si incrementava significativamente con l'età in entrambi i sessi²⁶. Tale incidenza annua in un periodo di osservazione di due anni è variata da 0,71 a 0,88% negli uomini e da 0,31 a 0,32% nelle donne. In relazione all'incremento dell'età il range va da 0,31 a 4,95% negli uomini e da 0 a 2,05% nelle donne.

Nei paesi europei¹⁷, la prevalenza di BPCO varia dal 4% al 10% e la maggior parte dei casi di BPCO si riscontra in soggetti di età > 45 anni. In Inghilterra la stima della prevalenza di BPCO attraverso il rilievo effettuato dai medici di medicina generale²⁷ è stata in media del 4,1% con una punta di prevalenza del 14,7% nell'età tra i 60 e 69 anni. In Olanda²⁸, uno studio di screening tra i fumatori di età superiore a 40 anni fatto dai medici di medicina generale applicando le Linee Guida GOLD per la diagnosi e la stadiazione, ha evidenziato una mancata diagnosi nel 10%-20% dei pazienti tranne quelli con malattia moderata-severa.

I dati relativi alla morbilità della BPCO sono ricavabili da fonti diverse, tra queste i ricoveri ospedalieri e le visite presso i medici di medicina generale. I dati relativi ai ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie in Italia sono contenuti nel database del Ministero della Salute (sito internet: www.ministerosalute.it), da questi si evidenzia che negli anni compresi tra il 2001 e il 2003 sono progressivamente diminuiti i ricoveri totali per acuti, ma contemporaneamente si sono incrementati i ricoveri per malattie respiratorie. Le malattie respiratorie con il 7,3% dei ricoveri (MDC4) hanno occupato la sesta

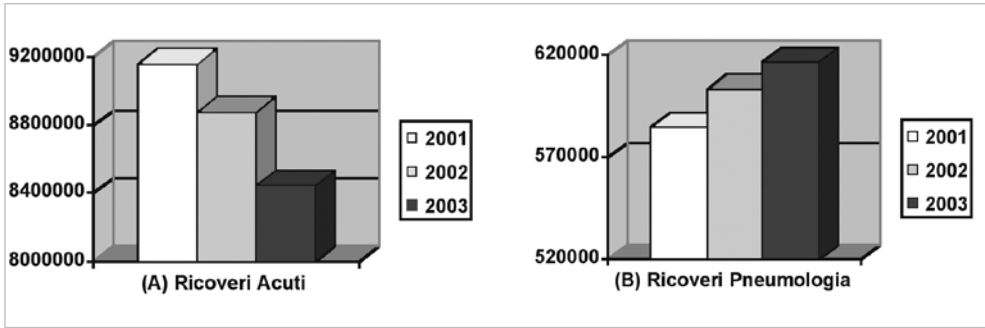


Figura 1. Numero di ricoveri ospedalieri per malattie acute (A) e numero ricoveri in Pneumologia (B).

posizione dopo le malattie cardiovascolari, sistema muscolo-scheletrico, apparato digerente, gravidanza-post parto e sistema nervoso (Fig. 1).

Nel 2003 i ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie (MDC4), sono stati 616.834, i DRG (*diagnosis related group*) più rappresentati vedono il DRG 88 (malattia polmonare cronica ostruttiva) con 113.959 ricoveri al secondo posto dopo i DRG 89/90/91 (polmonite e pleurite) (Fig. 2).

La BPCO è anche la più comune causa di perdita di giorni lavorativi determinando un alto impatto sui costi della malattia per la società. Ciò ha determinato un superamento dei costi dell'asma di circa tre volte¹⁶. I database di studi epidemiologici italiani hanno fornito stime del "rischio assoluto" e del "rischio relativo" di sviluppare patologia respiratoria²⁸.

Sono state realizzate le Carte di Rischio Respiratorio, che consentono di stimare il rischio respiratorio in termini di probabilità. Il rischio assoluto è la probabilità espressa in percentuale che possa realizzarsi un determinato evento dopo un determinato intervallo di tempo. Il rischio relativo è il rapporto tra il rischio assoluto di un soggetto esposto ad uno o più fattori di rischio e quello di un soggetto dello stesso sesso e della stessa età non esposto a tali fattori di rischio. In pratica la carta di rischio si presenta come una serie di tabelle colorimetriche dove il crescere del rischio è indicato dall'aumento d'intensità della colorazione. Con le carte di rischio è possibile valutare il rischio individuale per una specifica malattia considerando ogni fattore di rischio individuale.

I dati epidemiologici attualmente disponi-

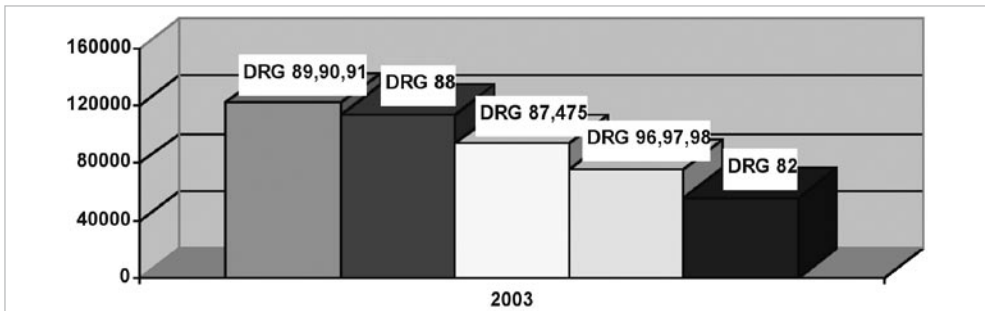


Figura 2. Ricoveri ospedalieri e DRG per malattie respiratorie.

bili, alla luce di tutte le considerazioni in precedenza fatte, permettono di concludere che oggi è necessaria una maggiore attenzione per il problema BPCO da parte delle categorie professionali, dell'opinione pubblica e dei governi. Ciò al fine di potere realizzare strategie globali di controllo e di prevenzione della BPCO. Appare necessario uno sforzo comune tra medico di medicina generale e specialista per affrontare in maniera più efficace l'epidemia di BPCO nel futuro. È necessario uno sforzo importante per identificare i soggetti negli stadi precoci della malattia e iniziare una terapia quanto più possibile efficace. Smettere di fumare precocemente è tuttavia l'unico presidio indispensabile per ottenere una riduzione dell'evoluitività della malattia e ridurre la morbilità e mortalità. La ricerca dei meccanismi genetici della malattia appare un imperativo per identificare la suscettibilità allo sviluppo della malattia con la possibilità di poter effettuare una seria prevenzione primaria già possibile in altre malattie croniche come le malattie cardiovascolari.

Bibliografia

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategies for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2006.
- 2 Tatsumi K. *Effects of smoking on the pathogenesis of COPD*. Nippon Rinsho 2007;65:605-10.
- 3 Yoshida T, Tuder RM. *Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease*. Physiol Rev 2007;87:1047-82.
- 4 Lokke A, Lange P, Vestbo J, et al. *Developing COPD - 25 years follow-up study of the general population*. Thorax 2006;61:935-9.
- 5 Amigo CH, Erazo BM, Oyarzun GM, et al. *Smoking and chronic obstructive pulmonary disease: attributable risk determination*. Rev Med Chil 2006;134:1275-82.
- 6 Bridevaux PO, Rochat T. *Passive smoking and respiratory health*. Rev Med Suisse 2006;87:2611-5.
- 7 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. *The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality. A randomized clinical trial*. An Intern Med 2005;142:233-9.
- 8 Osman LM, Douglas JG, Garden C, et al. *Indoor air quality in homes of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:465-72.
- 9 Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. *Epidemiologia delle malattie polmonari dell'anziano*. In: Grassi V, Rengo F, Olivieri D, eds. *Aging lung: dalla fisiologia alla clinica*. Firenze: Scientific Press 1997, pp. 113-128.
- 10 Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, et al. *Obstructive disease in Northern Sweden; respiratory symptoms assessed in a postal survey*. Eur Respir J 1991;4:257-66.
- 11 Manfreda J, Mas Y, Litven W. *Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1989;139:S19-S26.
- 12 Higgins M, Heller J. *Trends in COPD morbidity and mortality in Tecumseh, Michigan*. Am Rev Respir Dis 1989;140:S42-S48.
- 13 Viegi G, Paoletti P, Prediletto R et al. *Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy*. Eur Respir J 1988;1:311-8.
- 14 Khaltaev N, Minelli E, Desloovere P. *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD): a world where all people breathe freely*. Revue Française d'Allergologie et Immunologie Clinique 2007;47:246-7.
- 15 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. Eur Respir J 2006;27:397-412.
- 16 Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2006;27:188-207.
- 17 European Respiratory Society. *European Lung White Book*. Huddersfield: European Respiratory Society Journal, LTD 2003.
- 18 Faustini A, Marino C, D'ovidio M, Perucci CA. *The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy*. Respir Med 2007.
- 19 Baliunas D, Patra J, Rehm J, et al. *Smoking attributable mortality and expected years of life loss in Canada 2002: conclusion for*

- prevention and policy. Chronic Dis Can* 2007;27:154-62.
- ²⁰ Reddy KS, Shoh B, Varghese C, et al. *Responding to the threat of chronic diseases in India. Lancet* 2005;366:1744-9.
- ²¹ Fukuki Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. *COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. Respirology* 2004;9:458-65.
- ²² Menezes AM, Perez-Padilla R, Mauino A, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The platino Studies). A prevalence study. Lancet* 2005;366:1875-81.
- ²³ Xu F, Yin X, Zhang M, Shen H, et al. *Prevalence of physicians-diagnosed COPD and its association with smoking among urban and rural residents in regional mainland China. Chest* 2005;126:2818-23.
- ²⁴ Zhong N, Wong C, Yao W, et al. *Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large population-based survey. Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
- ²⁵ Jndal SK. *Emergence of chronic obstructive pulmonary disease as an epidemic in India. Indian J Med Res* 2006;124:619-30.
- ²⁶ Kojima S, Sakakibara H, Motani S, et al. *Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a Japanese population. J Epidemiol* 2007;2:54-60.
- ²⁷ Frank TL, Hazell ML, Lieham MF, Morris JA, Frank P. *The estimated prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general practice population. Prim Care Respir J* 2007;3:169-73.
- ²⁸ Schermer TRJ, Quancier PH. *COPD screening in primary care: who is sick? Prim Care Resp J* 2007;16:49-53.
- ²⁹ *Database sui ricoveri, diagnosi, interventi effettuati e durata delle degenze di tutti gli ospedali. 2001-2002-2003. Sito internet: www.ministerosalute.it*
- ³⁰ Zuccaro P, Pichini S, Mortoli C, et al. *Fumo e patologie respiratorie – Le carte del rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva e tumore del polmone. Istituto Superiore di Sanità, Maggio 2004, pp. 1-35; www.ossfad.iss.it.*

PATOGENESI DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Adriano Vaghi, Stefano Spagnotto

U.O. di Pneumologia, A.O. G. Salvini, Ospedale di Garbagnate Milanese (MI)

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) viene attualmente definita come una malattia respiratoria cronica associata ad una anomala risposta infiammatoria del polmone, secondaria all'inalazione di sostanze nocive (particelle o gas e principalmente al fumo di sigaretta). Il processo infiammatorio cronico è responsabile sia della distruzione del parenchima polmonare (enfisema) che del rimodellamento delle vie aeree di piccolo e maggior calibro (bronchiolite e bronchite cronica).

Sono stati proposti diversi meccanismi patogenici della BPCO che possono essere così sintetizzati:

- a) meccanismo infiammatorio;
- b) squilibrio tra proteasi e antiproteasi;
- c) stress ossidativo;
- d) disregolazione del processo apoptosi delle cellule strutturali del polmone.

I diversi meccanismi patogenetici non devono essere interpretati come tra loro come esclusivi ma possono agire in modo integrato nel determinismo della malattia.

Questo non esclude che alcuni particolari fenotipi, ad esempio i soggetti con enfisema giovanile e deficit di α -1-anti-tripsina (AAT1), possano essere espressione di un meccanismo patogenetico prevalente¹⁻⁴.

Meccanismo infiammatorio

Il rapporto tra flogosi e BPCO è stato dimostrato in numerosi lavori¹⁻⁶, inoltre recentemente è stata osservata una correlazione significativa tra severità dell'ostruzione e intensità della flogosi a livello sia delle piccole vie aeree che del parenchima polmonare⁶. Il pattern infiammatorio nella BPCO è specifico e le cellule che lo caratterizzano sono: i macrofagi, i neurofili, i T linfociti (con una netta prevalenza dei linfocitici citotossici CD8+ rispetto ai CD4+), inoltre nelle forme più severe è dimostrabile anche un aumento dei B linfociti.

Recentemente l'ipotesi patogenetica "flogistica" è stata integrata con quella "autoimmune" in seguito ad evidenze di una continuità tra reazione immunitarie di tipo "innate" e "acquisite" nella BPCO^{4,7-9}.

In sintesi: il fumo, le altre sostanze irritanti inalate, batteri, inquinamento (particolato) provocano una intensa risposta infiammatoria nel polmone grazie alla capacità di indurre un danno a livello delle cellule epiteliali con diversi meccanismi tra i quali: danno ossidativo delle membrane, attivazione dei sistemi di trascrizione intracellulari Nfkb (*Nuclear Factor kb*), stimolazione dei TLR (*Toll Like Receptor*). Le cellule epiteliali sintetizzano mediatori pro infiammatori dotati attività chemiotattica ed attivante i macrofagi ed in neu-

trofili che a loro volta possono poi liberare altri mediatori infiammatori, sostanze ossidanti come i ROS (specie reattive dell'ossigeno), i RNS (specie reattive dell'ossido nitrico) e le proteasi responsabili del danno polmonare. Recentemente è stato inoltre proposto che oltre a questa primitiva risposta immunologica "innata", comune a tutti i soggetti fumatori, possa seguire, in quel 20% dei pazienti che sviluppa un danno broncostruttivo, una risposta immunitaria "adattativa" che coinvolge i linfociti CD8+ e CD4+ e le cellule B. Questo fenomeno si verifica in soggetti geneticamente predisposti, a seguito di una modificazione di antigeni cellulari indotti dal fumo o prodotti durante il processo di apoptosi cellulare ma non si può escludere una risposta ad antigeni batterici o virali in corso di infezione cronica. Questi antigeni modificati o auto antigeni verrebbero captati dalle cellule dendritiche e presentati ai linfociti CD4+ e CD8+ che andrebbero incontro ad una espansione clonale, in particolare i

linfociti CD8+, ed all'attivazione e migrazione nel polmone sotto lo stimolo indotto dalle chemochine di tipo T-helper (Th)1 (in particolare interferon γ - INF- γ). Le cellule T a loro volta produrrebbero citochine di tipo Th1 che sono in grado di attivare le cellule infiammatorie residenti come i neutrofili ed i macrofagi. I linfociti T avrebbero pertanto una importante funzione di amplificare e mantenere il processo infiammatorio, mentre lo sviluppo dell' enfisema sarebbe dovuto in gran parte alla produzione di ROS e proteasi da parte dei neutrofili e macrofagi oltre al danno cellulare diretto indotto dai linfociti CD8+ citotossici (Fig. 1) ⁴⁸⁹. In sintesi riassumeremo le principali caratteristiche e funzioni di alcune cellule coinvolte nel processo infiammatorio della BPCO. **Neutrofili.** L'accumulo dei neutrofili nel polmone si verifica in seguito del rilascio di fattori chemiotattici prodotti dall'epitelio bronchiale e dai macrofagi (LTB₄, CXCL8 e CXCL1, CXCL5) ed al contemporaneo aumentato del-

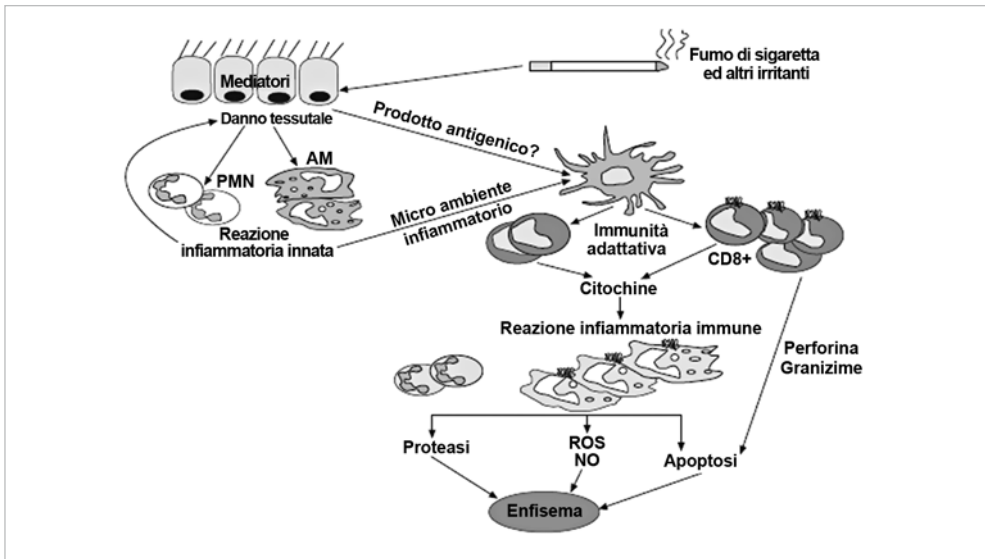


Figura 1. Nella figura sono schematizzati i meccanismi flogistici nella BPCO ed i meccanismi della risposta immunologica "innata" ed "acquisita" che hanno l'importante funzione di amplificare e mantenere il processo flogistico nella BPCO (vedi testo per ulteriori dettagli) (da Barnes et al., 2006 ⁴, mod.). NO: ossido nitrico; ROS: specie reattive dell'ossigeno

l'espressione di E-selectine presenti sull'endotelio vascolare. Per diapedesi i neutrofili penetrano nel parenchima polmonare, verosimilmente attraverso il circolo tracheobronchiale a livello delle venule post capillari, transitano rapidamente attraverso il parenchima e la mucosa bronchiale per raggiungere il lume delle vie aeree. Infatti sono scarsamente rappresentati nel parenchima polmonare ma sono notevolmente aumentati nell'espettorato e nel lavaggio bronco-alveolare (BAL) dei soggetti con BPCO^{10,11} e la loro presenza correla con il grado di severità della BPCO.

In seguito a fenomeni di "priming" indotto dalle citochine i neutrofili vengono attivati e possono produrre una aumentata quantità di proteasi: elastasi neutrofila, catepsina G, proteinasi-3, metalloproteinasi della matrice (MMP-8 e MMP-9) ed inoltre di mieloperossidasi e ROS (specie reattive dell'ossigeno) che possono aggredire e danneggiare il parenchima polmonare. I neutrofili, malgrado siano dotati di una notevole quantità di proteasi, non sono verosimilmente le uniche o le principali cellule effettrici dell'enfisema, in quanto altre malattie caratterizzate da un'intensa neutrofilia come le bronchiettasie o la fibrosi cistica non presentano gradi particolarmente severi di enfisema. I neutrofili sono però i principali responsabili dell'aumento delle secrezioni mucose nei pazienti affetti da BPCO, in quanto le serine proteasi sono in grado di indurre uno spiccato aumento della produzione di muco¹².

Macrofagi. Hanno verosimilmente un ruolo chiave nella BPCO in quanto: rappresentano le cellule infiammatorie più comuni nel parenchima polmonare e sono localizzati prevalentemente nelle aree del polmone più interessate dall'enfisema e attorno ai bronchioli (bronchiolite)¹³. La loro moltiplicazione tessutale, fino a 5-10 volte il normale, è dovuta a diversi meccanismi: a) aumentata proliferazione locale; b) aumentato reclutamento dal circolo in risposta a fattori chemiotattici come CCL12 ed all'espressione del relativo recettore CCR2; c) ridotta apoptosi.

Producono: *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleuchina (IL)-1 β , IL-6, CXCL8 (IL-8), CXCL10, LTB₄, ROS ed enzimi elastolitici come MMP-2, MMP-9, MMP-12 (metalloproteasi della matrice) e la catepsina^{14,15}. Nei pazienti con BPCO i macrofagi sono attivati per cui è aumentata l'efficienza del "killing batterico" e la capacità di provocare danni parenchimali. Come cellule attivate esprimono sulla membrana il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II e si comportano come APC (*antigen presenting cell*) e quindi possono assumere funzioni che promuovono l'immunità adattativa.

Producono altri fattori chemiotattici come il CXCL10 ed il CXCL11 che interagiscono con i recettori CXCR3 presenti sui linfociti CD8+ e CD4+ (TH1) e rappresentano una delle cause dell'aumento dei linfociti nella BPCO¹⁶. I macrofagi, oltre ad avere un'attività pro-infiammatoria, sono dotati anche di una attività anti-infiammatoria connessa alla loro capacità di fagocitare le cellule apoptotiche (neutrofili e cellule epiteliali) prodotte durante il danno infiammatorio (efferocitosi). Durante l'efferocitosi i macrofagi modificano il loro pattern citochinico producendo fattori di crescita come il TGF- α (*transforming growth factor α*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*) in sostituzione del TNF- α e IL-1 e IL-6. Questa nuova funzione dei macrofagi rappresenta un elemento fondamentale del processo di riparazione tessutale che però come vedremo è carente nella BPCO. Altra caratteristica dei macrofagi nella BPCO è la loro relativa insensibilità all'effetto antinfiammatorio dei cortisonici, conseguente alla ossidazione della istone deacetilasi (HDAC) e quindi alla scarsa possibilità di inibire la produzione, NF κ B mediata, di citochine pro infiammatorie come TNF e IL-8¹⁷.

T linfociti. Nella BPCO è dimostrabile un aumento del numero dei T linfociti sia nelle vie aeree centrali che periferiche con una netta prevalenza dei linfociti Tc1 (CD8+ ci-

totossici) rispetto ai Th1 (CD4+ helper)^{5 6 18-20}. I linfociti possono essere presenti nella sottomucosa od organizzati, nelle piccole vie aeree di pazienti con BPCO severa, in follicoli linfatici che mostrano nella loro porzione più esterna una ricca popolazione di B linfociti⁶.

È stata anche osservata una correlazione tra presenza di linfociti e sviluppo del danno ostruttivo.

Il meccanismo che provoca un aumento del numero di linfociti nel polmone è verosimilmente indotto dall'esaltata attività chemiotattica dei macrofagi attivati che producono: CXCL9, CXCL10 e CXCL11, che stimolano il recettore CXCR3 linfocitario, ed all'insorgere di un meccanismo immunitario di tipo "adattativo" nei confronti di antigeni polmonari modificati o batteri di cui abbiamo precedentemente accennato^{4 7 8}.

La recente dimostrazione di un elevato numero di linfociti T oliclonali attivati nella BPCO rafforzerebbe tale ipotesi²⁰. I CD8 hanno la potenzialità di produrre estesi danni polmonari ed apoptosi cellulare a seguito della produzione di perforina, granzyme-b e di citochine di tipo Th1 come TNF- α e INF- γ .

I CD4+ sono essenziali per il mantenimento della risposta immunologica dei linfociti CD8+ citochine di tipo Th1. Inoltre attivano i macrofagi mediante la sintesi di INF- γ e di citochine INF inducibili come: IP10, ITAC e Mig del ligando CD40 che aumentano, nei macrofagi, la sintesi di metalloproteasi della matrice (MMPs) e di citochine pro infiammatorie come la IL-8, TNF- α .

Cellule epiteliali: Rappresentano la prima linea di difesa dell'apparato respiratorio e di fatto sono le prime cellule coinvolte nella reazione immunitaria di tipo "innato". Sono infatti in grado di produrre: peptidi cationici che bloccano l'attività batterica come la defensina, antiproteasi come la SLPI (*secretor leukoprotease inhibitor*), diversi enzimi antiossidanti (glutazione perossidasi) e fattori di crescita come TGF- β e VEGF.

Quando vengono danneggiate, ad esempio

dal fumo o dai batteri che stimolano i TLR, rispondono promuovendo una intensa risposta infiammatoria con produzione di citochine come: TNF- α , IL-8, GM-CSF, conseguente ad un aumento del NFkb intracellulare. La liberazione di fattori chemiotattici (IL-8, GM-CSF) attrae ed attiva in loco immediatamente neutrofili e macrofagi^{2-4 21}.

L'epitelio polmonare presenta, dopo aver subito un danno, una rapida risposta riparativa, finalizzata ad una pronta ripresa della sua funzione difensiva, che è resa possibile dalla produzione di fattori di crescita come: TGF- β , VEGF e CTGF (*connective tissue growth factor*). Una eccessiva produzione di questi fattori od una loro sregolazione è verosimilmente responsabile dei processi di rimodellamento a carico delle piccole vie aeree che si verifica nella BPCO. D'altra parte una loro eccessiva riduzione, in particolare del VEGF, che rappresenta un fattore di sopravvivenza essenziale per l'endotelio vascolare alveolare, potrebbe rappresentare una possibile causa di accelerata apoptosi cellulare e quindi dell'insorgenza dell'enfisema.

In conclusione, il processo infiammatorio che si verifica nella BPCO non può essere ascrivibile ad un'unica cellula infiammatoria ma all'attività diverse cellule, infiammatorie e strutturali (epiteliali, fibroblasti ...), in un complesso quadro infiammatorio e immune che di fatto è la risultante delle loro reciproche interazioni.

Squilibrio tra proteasi e antiproteasi

Numerose evidenze dimostrano che lo squilibrio tra proteasi e antiproteasi può determinare la distruzione del tessuto connettivo polmonare, in particolare dell'elastina, e provocare enfisema²². Le prime osservazioni risalgono al lavoro di Laurell nel 1963 che ha descritto la comparsa di enfisema in tre su cinque pazienti con deficit di AAT1, il principale inibitore della elastasi (serina proteasi neutrofila neutra) ed in seguito è stato sperimentalmente indotto enfisema nell'animale

tramite l'instillazione endotracheale di papaina e di elastasi neutrofila^{23,24}. Altri lavori hanno confermato un aumento dei prodotti di degradazione dell'elastina nei pazienti con BPCO. A parziale conferma della validità generale dell'ipotesi proteasica e del ruolo del deficit della AAT1 è stata la dimostrazione di una riduzione dell'attività anti elastasica dell'AAT1, di circa il 40%, nei fumatori rispetto ai non fumatori²³, dovuta ad un effetto pro-ossidante del fumo di sigaretta. Di fatto, la riduzione di attività dell'AAT1 è solo transitoria e quindi tale ipotesi appare al momento non supportata da sufficienti esperienze così come il possibile effetto causale di un deficit relativo di un'altra anti proteasi la SLPI (anti leucopotesi).

Le dimostrazioni di un'aumentata attività proteolitica, oltre a quella della elastasi neutrofila, come possibile causa di enfisema hanno invece trovato maggiori riscontri. Infatti la catepsina, prodotta dai neutrofili, è responsabile dell'enfisema indotto nel topo in seguito alla somministrazione di INF- γ e di IL13 ed in particolare hanno assunto un ruolo patogenetico sempre più importante le MMPs prodotte dai macrofagi.

La MMP-1 (collagenasi) e la MMP-9 (gelatinaseB) sono aumentate nel BAL e nel parenchima di soggetti con BPCO ed enfisema e i macrofagi di soggetti con fumatori esprimono una maggior quantità di MMP-9 rispetto ai controlli²⁵. Una conferma particolarmente interessante è stata ottenuta con il modello animale del topo geneticamente modificato in modo da non produrre MMP-12. In questo modello è stato dimostrato che il fumo non è in grado di provocare enfisema ed è inoltre ridotto anche l'enfisema indotto dallo INF- γ e dalla IL-13. L'effetto protettivo è associato ad una marcata riduzione del reclutamento dei monociti nel polmone.

Il modello del topo transgenico ha inoltre consentito di osservare una reciproca interdipendenza tra fenomeni di proteolisi e quelli di tipo pro fibrotico²⁴.

Nel topo privo di MMP-9, contrariamente a

quello privo di MMP-12, non è stata osservata alcuna protezione nei confronti dell'enfisema indotto dal fumo mentre è significativamente ridotta la fibrosi delle piccole vie aeree. Questo fenomeno è dovuto al fatto che la MMP-9 attiva la forma latente del TGF- β , quindi in assenza di MMP-9 non è presente TGF- β attivato e non si può verificare fibrosi delle piccole vie aeree; al contrario quando la MMP-9 può essere sintetizzata si verifica sia un danno del parenchima (enfisema) che il rimodellamento delle piccole vie aeree. D'altra parte il TGF- β ha anche un effetto inibitorio sulla produzione di MMP-12²⁶.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo si verifica in seguito allo squilibrio tra carico ossidante e difese antiossidanti conseguente ad una aumentata produzione di ossidanti (ROS: anioni superossido (O_2^-), idrogeno perossido (H_2O_2), ione idrossilico (OH) e NOS) e/o ad una riduzione delle difese antiossidanti (catalasi, superossido desmutasi, glutazione per ossidasi, glutazione, vitamina C, a ed E) (Fig. 2).

Stimoli ambientali e infiammatori (citochine) promuovono la produzione da parte di numerose cellule infiammatorie e strutturali di superossido (O_2^-) che viene trasformato dalle SOD in idrogeno perossido (H_2O_2). L'idrogeno perossido può andare incontro a riduzione ed essere trasformato in acqua dalla catalasi o dalla glutazione perossidasi, in seguito alla reazione di fenton, in ione idrossilico (OH) o per intervento della mieloperossidasi in acido ipocloroso (HOCl). La reazione tra NO e O_2^- produce la sintesi di perossinitrati ($ONOO^-$) che hanno un'elevata attività ossidante le proteine.

Nella BPCO la presenza dello stress ossidativo è stata ampiamente dimostrata a seguito del riscontro di un aumento degli agenti ossidanti o dei prodotti di ossidazione nell'espettorato, esalato e nel BAL, inoltre un aumento dei marcatori dello stress ossida-

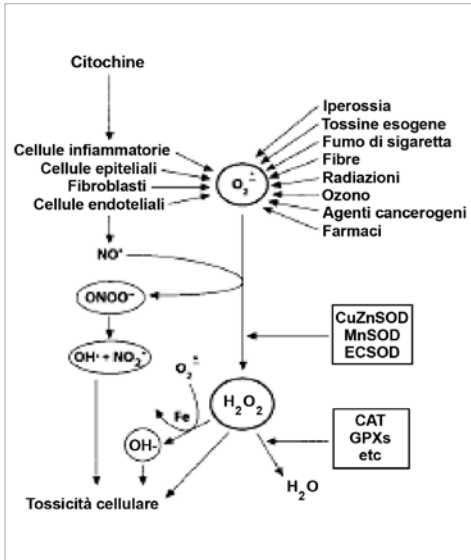


Figura 2. Fonti delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'ossido nitrico (RNS) e meccanismi antiossidanti (da Kinnula, 2005²⁸, mod.). CAT: catalasi; GPXs: glutatione perossidasi; SODs: superossido desmutasi; ECSOD: superossido desmutasi extracellulare; ZN e Mn SOD: superossido desmutasi zinco e manganese intracellulari

tivo sono presenti anche a livello sistemico (sangue e urine)²⁷⁻³¹.

Il carico ossidativo nella BPCO è prodotto, oltre che dal metabolismo cellulare, dalle cellule infiammatorie: neutrofilo e macrofagi, mentre un'importante fonte esogena è rappresentata dal fumo di sigaretta²⁷⁻²⁸.

Lo stress ossidativo ha verosimilmente un ruolo importante nella patogenesi della BPCO, non solo perché danneggia diverse strutture cellulari (membrane, proteine ed acidi nucleici) ma attraverso diversi meccanismi²⁷⁻³¹ che possono amplificare il processo infiammatorio della BPCO quali:

a) L'inibizione delle antiproteasi in particolare della AAT e SLPI che rappresenta uno dei principali meccanismi che provocano lo squilibrio tra proteasi ed an-

tiproteasi e la distruzione della matrice extracellulare.

- b) L'aumento del sequestro di neutrofilo nel polmone. Lo stress ossidativo infatti riduce la deformabilità dei neutrofilo, a seguito delle modificazioni del loro citoscheletro per polimerizzazione dei microfilamenti di actina, e aumenta la produzione delle molecole di adesione e la produzione di fattori chemiotattici da parte dei macrofagi e delle cellule epiteliali (IL8).
- c) L'aumento della produzione di citochine mediante l'attivazione di sistemi di trascrizione intracellulari (*redox sensitive*) come l'NFκb, l'AP1 e le MAPK. A cui consegue un aumento della sintesi di citochine pro infiammatorie: IL8, IL6, TNF e enzimi pro ossidanti (iNOS forma inducibile della nitrossido sintetasi).
- d) L'attivazione dei fattori di trascrizione avviene consensualmente al rimodellamento della cromatina. Lo stress ossidativo attiva la istone acetilasi (HAC) che apre la struttura della cromatina e la rende disponibile alla trascrizione dei geni pro-infiammatori e inibisce la istone de acetitasi (HDAC) che ha l'effetto di riavvolgere la cromatina rendendola inaccessibile alla trascrizione. L'azione antinfiammatoria del cortisone avviene tramite il legame con la HDAC attivata; pertanto il blocco della HDAC indotto dagli agenti ossidanti determina una relativa corticoresistenza¹⁷.
- e) Aumenta la produzione di derivati lipidi e proteici ossidati che hanno a loro volta un'attività pro ossidante come gli isoprostani, derivati dall'ossidazione dell'acido arachidonico, che ha effetto broncoconstrictore, permeabilizzante e aumenta la produzione di muco e il 4-idrossi-2-nonenal che causa una sovraregolazione della sintesi di TGF-β. L'ossidazione di derivati proteici prodotta dai perossinitriti può essere implicata nella

produzione di antigeni modificati non riconosciuti come self dal sistema immunitario adattativi e scatenare una reazione autoimmune mediata dai T linfociti. Inoltre lo stress ossidativi aumenta la risposta immunologica dei T linfociti alla presentazione degli antigeni da parte delle cellule presentanti l'antigene (APC).

- f) Infine promuove i processi pro apoptotici attivando la cosiddetta via intracellulare mitocondriale. L'apoptosi, indotta dallo stress ossidativo, oltre a promuovere lo sviluppo dell'enfisema è una delle cause della dimensione "sistemica della BPCO". L'apoptosi delle cellule muscolo scheletriche assieme ai fenomeni di ossidazione proteica, dei lipidi di membrana e dei processi di proteolisi indotti dallo stress ossidativo sistemico presente nei pazienti con BPCO costituiscono importanti fattori che determinano la riduzione della massa muscolare in questi soggetti³⁰.

Sregolazione del processo di apoptosi delle cellule strutturali del polmone

Recenti lavori hanno ipotizzato che nella BPCO sia presente uno squilibrio tra apoptosi e capacità proliferative/rigenerative del tessuto polmonare, con relativo deficit dei processi riparativi/rigenerativi su quelli di distruzione. Questo meccanismo può rappresentare uno dei fattori causali della BPCO ed in particolare dell'enfisema polmonare³²⁻³⁵. L'apoptosi è un meccanismo di regolazione e di programmazione della morte cellulare che si verifica per implosione della cellula conseguente all'attivazione di enzimi citolitici intracellulari (caspase) che provocano un danno non riparabile del DNA cellulare. Questo fenomeno avviene senza rottura delle membrane cellulari quindi senza provocare alcun danno tissutale o flogosi.

L'apoptosi ha pertanto un ruolo estremamente importante nel mantenere l'omeostasi tessutale e l'equilibrio tra rimozione delle cellule danneggiate e meccanismi riparativi di differenziazione e proliferazione cellulare.

Al momento attuale sono numerosi gli studi che, nell'uomo e nell'animale, dimostrano un rapporto tra sregolazione dell'apoptosi e BPCO.

I modelli animali hanno consentito di evidenziare il rapporto causale tra induzione dell'apoptosi delle cellule alveolari (pneumociti e cellule endoteliali) e sviluppo di enfisema, in assenza di flogosi polmonare.

In diversi studi è stato infatti dimostrato che l'apoptosi delle cellule alveolari provocata da: a) inibizione farmacologica del fattore di crescita vascolare VEGF o del suo recettore; b) la somministrazione di fattori che possono innescare diverse vie pro apoptotiche come: l'attivatore della caspase 3, la ceramide e l'INF^{36,37}, causano, nel topo, un ampliamento degli spazi aerei distali, cioè una condizione assimilabile all'enfisema.

Un fenomeno sicuramente interessante che emerge da questi lavori è che la sequenza temporale comunemente riconosciuta nella BPCO tra infiammazione, danno cellulare e apoptosi è invertita ed il processo apoptotico è in grado di indurre direttamente la lesione enfisematosa prima che si sviluppi un significativo grado di flogosi.

A conferma dell'importanza che può assumere il deficit di VEGF nel provocare l'apoptosi delle cellule alveolari è stato dimostrato, sempre nell'animale, che l'induzione di una reazione anticorpale autoimmune nei confronti delle cellule endoteliali e del VEGF, a seguito dell'iniezione intraperitoneale di cellule endoteliali, determina l'apoptosi dei setti alveolari e l'attivazione di metalloproteasi della matrice a cui consegue lo sviluppo di enfisema^{7,35}. Tali osservazioni integrano la cosiddetta ipotesi autoimmune della BPCO^{7,8}.

Anche nell'uomo gli studi che confrontano preparati istologici ottenuti da pazienti con

enfisema o BPCO e controlli (soggetti normali operati o morti per cause non correlate alla BPCO) dimostrano che nei pazienti enfisematosi si osserva un aumento dell'apoptosi delle cellule alveolari (endoteliali e epiteliali) rispetto ai controlli^{38,39}. Inoltre è stato confermato, analogamente ai modelli animali, che nei pazienti affetti da enfisema è riscontrabile una riduzione dell'espressione del VEGF e del VEGF R2^{40,41} e che la riduzione di VEGF nello sputo è proporzionale alla gravità dell'ostruzione²⁹. Anche nell'uomo pertanto disponiamo di dati, per lo meno indiretti, del rapporto tra: riduzione dei fattori di crescita, apoptosi e distruzione della struttura alveolari.

Conclusioni

Come abbiamo precedentemente sottolineato, i diversi processi patogenetici della BPCO sono tra loro strettamente interdipendenti. L'accelerata apoptosi delle cellule strutturali del polmone nella BPCO può di per sé produrre un processo flogistico. L'apoptosi infatti è associato non solo ad

una riduzione dei processi rigenerativi ma anche ad una riduzione dei meccanismi di rimozione cellulare (efferocitosi) da parte dei macrofagi, verosimilmente dovuta al danno del recettore fosfatidilcolinico dei macrofagi utile al riconoscimento delle cellule apoptotiche causato dalle proteasi neutrofile. Le cellule apoptotiche che non vengono rimosse vanno incontro a necrosi secondaria con liberazione, nei tessuti, di enzimi lisosomiali e proteasi, fattore che di per sé mantiene ed amplifica la flogosi nella BPCO (Fig. 3).

L'equilibrio tra proteasi ed antiproteasi modula il processo pro apoptotico e viceversa in quanto la riduzione del rapporto tra cellule epiteliali e membrana basale, indotto dalle proteasi, inibisce gli stimoli che regolano la sopravvivenza cellulare. Inoltre, la MMP-7 (una proteasi) è in grado di indurre la produzione di ligandi pro apoptotici (Fas) da parte dell'epitelio polmonare. Inoltre la AAT ha un effetto anti apoptotico in quanto si lega e inibisce la caspase 3⁴².

Infine sperimentalmente è stato osservato che l'enfisema indotto dal blocco del VEGF

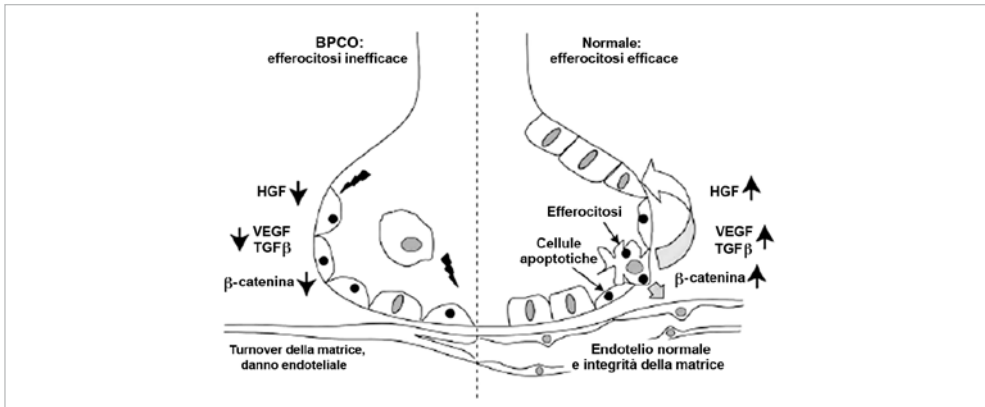


Figura 3. Nei pazienti con BPCO è ridotto il meccanismo di efferocitosi per cui le cellule apoptotiche non vengono rimosse. La ridotta efferocitosi determina la persistenza della flogosi ed una minor efficienza dei fenomeni di riparazione tissutale (da Henson et al., 2006³³, mod.).

HGF: fattore di crescita degli epatociti; VEGF: fattore di crescita vascolare endoteliale; TGFβ: fattore di trasformazione beta

si verifica nelle zone del polmone dove è presente un maggior stress ossidativo e la somministrazione di antiossidanti è in grado di prevenire, in questo modello, la comparsa di enfisema. Anche nell'uomo è stato recentemente osservata una correlazione tra entità dello stress ossidativo e riduzione del VEGF nell'espettorato ^{40 41}.

Bibliografia

- 1 MacNee W. *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thor Soc 2005;2:258-66.
- 2 Barnes PI, Shapiro SD, Pawels RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism*. Eur Respir J 2003;22:672-88.
- 3 Shapiro SD, Ingenito EP. *The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years*. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;32:367-72.
- 4 Barnes PI, Cosio MG. *Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease in management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph 2006, pp. 130-158.
- 5 Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. *CD8+ cells in the lung of smokers with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:711-7.
- 6 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:264-5.
- 7 Taraseviciene-Stewart L, Douglas I, Tuder RM, et al. *Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease?* Proc Am Thoracic Soc 2006;3:687-90.
- 8 Agusti A, MacNee W, Donaldson K, et al. *Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?* Thorax 2003;58:832-4.
- 9 Hogg JC. *Why does airway inflammation persist after the smoking stops?* Thorax 2006;61:96-7.
- 10 Lacoste IY, Bosquet J, Chanez P. *Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:537-48.
- 11 Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC. *The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1999;13:839-43.
- 12 Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB. *Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells*. J Clin Invest 1990;85:682-9.
- 13 Barnes PJ. *Macrophages as orchestrators of chronic obstructive pulmonary disease*. J COPD 2004;1:59-70.
- 14 Russel Re, Thorley A, Culpitt SY. *Alveolar macrophage-mediated elastolysis. Role of matrix metalloproteinase, cysteine and serine proteases* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;283:L867-L873.
- 15 Russell RE, Culpitt SY, DeMatos C, et al. *Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Cell Mol Biol 2002;26:602-9.
- 16 Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, et al. *Increase expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1404-9.
- 17 Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. *Histone acetylation and deacetylation importance in inflammatory lung disease*. Eur Respir J 2005;25:552-63.
- 18 Tzanakis N, Chrysofakis G, Tsoumakidou M. *Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med 2004;98:57-65.
- 19 Barnes PJ, Cosio MG. *Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease* PLoS Med 2004;1:25-7.
- 20 Sullivan AK, Simonian PI, Falta MT. *Oligoclonal CD4+ T cell in the lung of patients with severe emphysema*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:590-6.
- 21 Mio T, Romberger DJ, Thomson AB. *Cigarette smoke induced interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1770-6.
- 22 Owen CA. *Proteinases and oxidants as targets in the treatment of COPD*. Proc Am Thorac Soc 2005;2:373-85.
- 23 Gadeck J, Fells Ga, Crystal RG. *Cigarette smoking induces functional antiprotease de-*

- iciency in the lower respiratory tract of humans.* Science 1979;206:1315-6.
- 24 Senior RM, Teger H, Kuhn C, et al. *The induction of pulmonary emphysema with human leucocyte elastase.* Am Rev Respir Dis 1977;116:469-75.
- 25 Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y et al. *Matrix metalloprotease mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema.* Lab Invest 1998;78:1077-87.
- 26 Lanone S, Zheng T, Zhu Z. *Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloprotease-9- and 12 in IL13 induced inflammation and remodelling.* J Clin Invest 2002;110:463-74.
- 27 Rahman I, Adcock IM. *Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD.* Eur Respir J 2006;28:219-42.
- 28 Kinnula VL. *Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway disease.* Thorax 2005;60:693-700.
- 29 Drodge W. *Free radicals in the physiological control of cell function.* Physiol Rev 2002;82:47-95.
- 30 Boots AW, Haenen GR, Bast A. *Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J 2003;22(Suppl. 46):14-27.
- 31 MacNee W. *Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease.* Proc Am Thorac Soc 2005;2:50-60.
- 32 Tudor RM, Yoshida T, Arap W. *Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema.* Proc Am Thor Soc 2006;3:503-11.
- 33 Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. *Cell death, remodelling and repair in COPD?* Proc Am Thorac Soc 2006;3:713-7.
- 34 Tudor RM, Yoshida T, Fijalkowa I, et al. *Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema.* Proc Am Thorac Soc 2006;3:673-9.
- 35 Tudor RM, Petrache I, Elias J, et al. *Apoptosis and emphysema. The missing link.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003;28:551-54.
- 36 Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, et al. *Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:737-44.
- 37 Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. *Alveolar wall apoptosis caused lung destruction and emphysematous changes.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003;28:555-62.
- 38 Kasahara T, Tudor RM, Trasevidiene-Stewart L, et al. *Inhibition of VEGF receptor causes lung cell apoptosis and emphysema.* J Clin Invest 2000;106:1311-9.
- 39 Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, et al. *Upregulation of gelatinase A and B collagenases I and II and increased parenchymal cell death in COPD.* Chest 2000;117:684-94.
- 40 Kanzawa H, Yoshikawa J. *Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD.* Chest 2005;128:3191-7.
- 41 Tudor RM, Zhen L, Cho CY, et al. *Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:88-97.
- 42 Petrache I, Fijakowska I, Zhen L. *A novel anti-apoptotic role for AAT1 in the prevention of pulmonary emphysema.* Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1222-8.

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTRUZIONE AL FLUSSO NELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Riccardo Pellegrino, Biagio Polla*

Centro di Fisiologia Respiratoria e dello Studio della Dispnea, A.S.O. S. Croce, Cuneo;

**Struttura Semplice di Fisiopatologia Respiratoria, Divisione di Pneumologia,*

A.O. SS. Antonio, Biagio e C. Arrigo, Alessandria

La caratteristica funzionale tipica della broncopolmonopatia cronica ostruttiva (BPCO) è la riduzione del flusso aereo espiratorio^{1,2}. Questa è dovuta ad una riduzione del ritorno elastico (enfisema polmonare) e/o un aumento delle resistenze principalmente a livello delle piccole vie aeree (bronchite cronica)^{2,3}. Specificatamente, la riduzione del calibro bronchiale è conseguenza:

- i) del rimodellamento ed ispessimento della parete bronchiale con accumulo di secrezioni bronchiali e conseguente competizione spaziale con lo spazio intrabronchiale³;
- ii) dell'ipertono del tono del muscolo liscio;
- iii) della perdita di interdipendenza tra vie aeree e parenchima⁴.

Questi fenomeni non solo portano ad ostruzione al flusso ma rendono tale condizione spesso irreversibile. L'evoluzione inarrestabile della malattia porterebbe prematuramente a morte il paziente quando il flusso espiratorio, nel range del volume corrente, approssima lo zero se non si verificasse un aumento di capacità funzionale residua (CFR) (iperdistensione polmonare) che permette di respirare ad un volume con maggior riserva di flusso aereo². La causa di tale aumento del volume non è completamente conosciuta⁵, anche se si presume che la compressione delle vie aeree durante respiro corrente o tidal sia

in grado di attivare precocemente i muscoli inspiratori. Un'altra possibilità è che la costante di tempo per lo svuotamento del gas alveolare superi il tempo necessario all'espirazione corrente o tidal come nell'ostruzione molto grave.

Se da una parte l'iperdistensione polmonare permette di mantenere una ventilazione adeguata agli scambi gassosi, dall'altra parte essa si associa ad un aumento del lavoro respiratorio elastico, che sarà causa di scompenso respiratorio quando il carico elastico raggiungerà valori non più tollerabili dai muscoli respiratori². In alcuni casi e specialmente nell'enfisema, l'incremento di CFR si associa anche ad aumento della capacità polmonare totale (CPT) a causa della riduzione della pressione elastica del polmone^{2,5}. Questo adattamento respiratorio va inteso come un meccanismo capace di reclutare volume e dunque pressione elastica per mantenere un flusso espiratorio adeguato. Dunque, se l'ostruzione delle vie aeree è l'evento funzionale che caratterizza la fase iniziale della malattia, l'iperdistensione polmonare a riposo o a massima distensione polmonare segna il momento in cui la malattia è così grave che meccanismi di compenso respiratorio devono essere attivati per mantenere adeguati gli scambi gassosi.

Con il progredire della malattia, si riducono gli scambi gassosi e compaiono segni di insufficienza respiratoria⁶⁻⁷. La distribuzione della ventilazione diventa disomogenea nella BPCO a causa della disomogenea distribuzione delle lesioni morfologiche nel polmone. Tuttavia, anche il circolo polmonare subisce alterazioni morfologiche (rimodellamento vascolare e distruzione di vasi nelle aree enfisematose e vasocostrizione ipossica e/o da compressione meccanica per la sovraddistensione del parenchima adiacente). Tali alterazioni portano al formarsi di aree ad alto e basso rapporto ventilo-perfusorio. Se le seconde sono cause di ipossiemia, le prime hanno l'effetto di aumentare la ventilazione per mantenere normale la pCO_2 . Studi condotti con il metodo dell'eliminazione di multipli gas inerti suggeriscono che la dissociazione (*mismatch*) ventilo-perfusoriaionale sia il principale meccanismo di ipossia nella BPCO. Anche la diffusione del CO è alterata, in modo particolare nell'enfisema polmonare. Tuttavia, il test misura la diffusione del gas all'interno delle aree polmonari ventilate, e dunque non necessariamente identifica la reale capacità diffusiva dei gas nella malattia. Infine una parte dell'ipossiemia è anche data dall'aumento della CO_2 nell'aria alveolare, con conseguente riduzione della pressione di O_2 nel sangue arterioso.

Il paziente affetto da BPCO si presenta molte volte all'osservazione medica con intolleranza allo sforzo. Studi in merito hanno dimostrato che nella BPCO solo il 26% dei pazienti interrompono precocemente l'esercizio per dispnea, mentre il 43% per fatica degli arti inferiori ed il restante 31% per entrambi i motivi⁸. La dispnea in genere si manifesta quando non esiste più riserva di flusso nel *range* del volume corrente. Per tale motivo, il paziente tende ad aumentare la CFR ad un volume che gli permetta di aumentare la ventilazione⁹. Tuttavia, è anche vero che esistono alterazioni morfologiche a carico dei muscoli scheletrici. Tra que-

ste sono state riportate una riduzione della massa e del tono muscolare, una riduzione della capillarizzazione delle fibre, ed una riduzione delle fibre di tipo I ossidative e di tipo IIA glicolitiche ossidative, in particolare modo nella muscolatura degli arti¹⁰. Questo si traduce in un aumento di acido lattico già a bassi carichi lavorativi¹¹, con conseguente iperventilazione per compensare l'acidosi metabolica. Se queste alterazioni morfologiche siano primariamente causate dalla malattia stessa o piuttosto non siano conseguenza delle mutate condizioni fisiche del paziente che riduce il movimento e limita l'attività fisica per ridurre la dispnea non è noto. L'ostruzione delle vie aeree durante esercizio fisico può causare una riduzione del flusso ematico all'apparato locomotore in un gioco di competizione tra muscoli respiratori e muscoli degli arti inferiori per sangue, ossigeno e substrati metabolici¹², peggiorando così la funzione del muscolo scheletrico. Questo spiega la complessità dei fenomeni che si osservano nella clinica pratica clinica e non sono sempre di univoca e semplice interpretazione. Danni morfofunzionali dei muscoli dell'apparato locomotore possono derivare anche da altre condizioni quali età, terapia cronica con steroidi e/o beta stimolanti, ed eventuale ipossiemia/ipercapnia. È certo che le alterazioni muscolari sopra menzionate peggiorano la qualità di vita del paziente ed addirittura si associano ad una ridotta sopravvivenza indipendentemente dal grado di ostruzione¹³.

Approccio diagnostico clinico

Poiché il flusso espiratorio ad un dato volume polmonare è determinato dalle proprietà fisiche delle vie aeree e del parenchima polmonare (calibro delle vie aeree a livello del segmento di strozzamento durante l'espiazione forzata e compressibilità della parete bronchiale a valle di questo tratto), una sua riduzione per volume polmonare è indice di

difetto ventilatorio ostruttivo. Due esempi sono riportati nella Figura 1.

In entrambi i casi il flusso è ridotto e la CPT è normale, anche se la manovra espiratoria forzata termina a differenti volumi residui (VR). Così, il semplice esame visivo delle curve flusso-volume sovrapposte a volume polmonare assoluto è in grado di identificare la presenza di ostruzione in entrambi i casi. Classicamente però, la diagnosi di ostruzione delle vie aeree viene fatta comparando il volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) con la capacità vitale (CV)^{2,14}. Questi due indici esprimono l'essenza della spirometria in quanto il primo è un indice di flusso e il secondo di volume. Il loro rapporto VEMS/CV (L/s/L) altro non è che l'inverso del tempo necessario al polmone per svuotarsi (1/s). Così, più piccolo è il VEMS rispetto alla CV e maggiore è il tempo necessario per un certo volume di gas ad essere espirato. Dunque, un basso rapporto di VEMS/CV è un indice di ostruzione delle vie aeree. Assumen-

do che la distribuzione dei valori di VEMS/CV nei soggetti sani per età, peso, altezza e sesso sia normale, il valore limite che separa il quadro normale da quello ostruttivo è il 5° percentile della distribuzione¹⁴. Più semplicemente, questo corrisponde al valore di 88% del predetto nell'uomo e 89% nella donna. A titolo di esempio, in un uomo di 19 anni, 82 kg di peso, e 190 cm di altezza, il VEMS/CV predetto è di 83%. Se il valore misurato è 71%, il quadro è compatibile con ostruzione delle vie aeree perché è solo l'86% del predetto ($71/83 = 86$), e dunque inferiore al valore limite inferiore di 88%. Nel caso A della figura il rapporto VEMS/CV è 45%, e dunque ben inferiore al limite inferiore di normalità, il che giustifica la definizione di quadro ostruttivo, peraltro in accordo con l'analisi visiva del tracciato. Tuttavia, nel caso B il VEMS/CV è normale, anche se il flusso è ridotto. Ciò che induce però ad interpretare questo caso come ostruttivo e non restrittivo sono sia un normale valore di CPT (che esclude la pre-

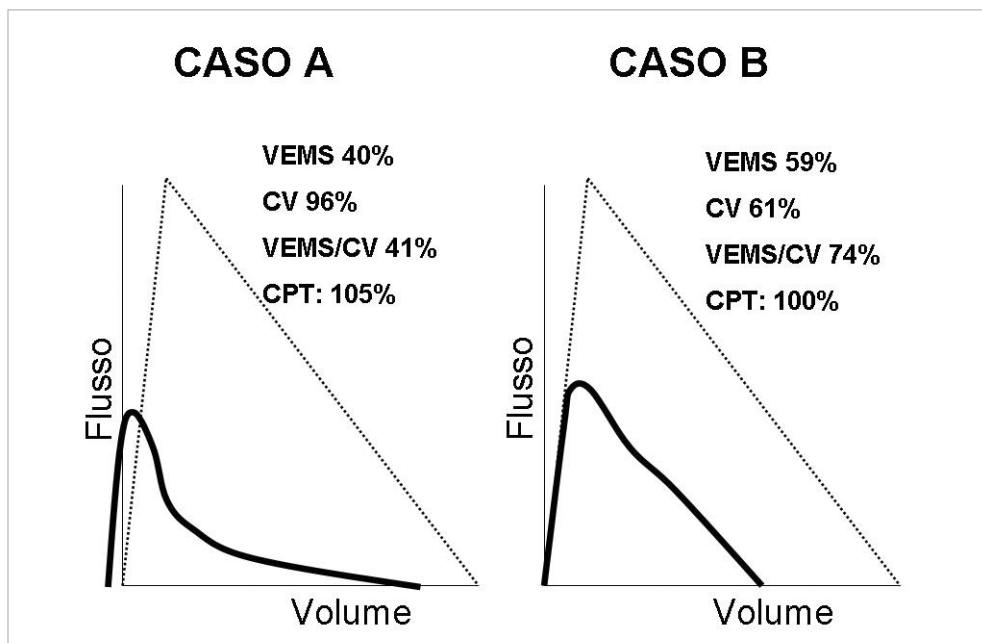


Figura 1. Due esempi di riduzione di flusso a CPT normale.

senza di restrizione) che un aumento del VR. In altri casi, un basso valore di VEMS/CVF può portare ad un'erronea interpretazione del quadro funzionale¹⁴, come in certi individui giovani e sani ma con un VEMS normale e CV superiore alla norma. In queste condizioni, l'interpretazione del tracciato dovrebbe essere prudente per evitare di definire un quadro assolutamente normale come patologico.

In contrasto con quanto detto sopra, le Linee Guida GOLD (*Global Initiative on Obstructive Lung Diseases*)¹ e GINA (*Global Initiative on Asthma*)¹⁵ suggeriscono di utilizzare un *cut-off* di VEMS/CVF fisso (70% per la BPCO e 80% per asma). Studi di identificazione della patologia ostruttiva nella popolazione generale indicano una sottostima di malati nelle fasce giovani di età ed una notevole sovrastima nelle fasce adulte se si utilizza una soglia fissa di 70%¹⁶. Pertanto, un *cut-off* fisso può essere fonte di un alto numero di errori diagnostici.

Studi clinici della metà degli anni '80 hanno dimostrato che il test al broncodilatatore somministrato in acuto sia incapace di differenziare con certezza la BPCO dall'asma bronchiale¹⁷. Tuttavia, una risposta fortemente positiva può suggerire la presenza di asma. Il test al broncodilatatore può dunque essere di aiuto non solo in questo caso, ma anche per escludere la copresenza di restrizione polmonare, per valutare il decadimento del VEMS e/o CVF nel tempo, per rafforzare l'indicazione alla terapia broncoattiva, e anche suggerire la presenza di enfisema¹⁸.

La misura dei volumi polmonari assoluti non è soltanto utile nella fase diagnostica ma anche nella valutazione del follow-up della BPCO. Un aumento della CFR è infatti associato ad aumentata mortalità¹⁹, anche perché, come considerato nella sezione precedente, l'aumento di CFR è un evento tardivo nella malattia.

Non esiste attualmente la possibilità di identificare i fenotipi della BPCO con i test di funzionalità sopra menzionati. A questo sco-

po sarebbe necessario misurare la pressione elastica del polmone con tecniche invasive. Tuttavia, il test di diffusione alveolo-capillare del CO può invece essere un discreto surrogato in questo senso², anche se, con l'avanzare gli stadi più avanzati della malattia, gli artefatti tecnici nella misura ne possono limitare l'interpretazione.

Le metodiche finora utilizzate per valutare le alterazioni dei muscoli respiratori in corso di BPCO sono poco patognomoniche (pressioni inspiratorie ed espiratorie massimali alla bocca) o sono invasive (pressione transdiaphragmatica, biopsia muscolare). Tuttavia, possono essere di aiuto nei casi in cui la funzione polmonare è fortemente discrepante rispetto alla clinica.

Bibliografia

- 1 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.
- 2 Pride NB, Macklem PT. *Lung mechanics in disease*. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing*. Section 3, Vol. III, part 2. Bethesda: American Physiological Society 1986, pp. 659-692.
- 3 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:2645-53.
- 4 Corsico A, Milanese M, Baraldo S, et al. *Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction*. J Appl Physiol 2003;95:441-7.
- 5 Pellegrino R, Brusasco V. *On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction*. Eur Respir J 1997;10:468-75.
- 6 Barbera JA. *Chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. New York: Marcel Dekker 2000, pp. 229-261.
- 7 Stănescu DC, Pride NC. *Pathophysiology of chronic pulmonary disease*. In: Gibson GJ, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respira-*

- tory Medicine*. 3rd Edition, Volume II. Philadelphia (PA): Saunders 2003, pp. 1155-1170.
- ⁸ Killian KJ, Leblanc P, Martin DHM, et al. *Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation*. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
- ⁹ Babb TG, Viggiano R, Hurley B, et al. *Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity*. *J Appl Physiol* 1991;70:223-30.
- ¹⁰ Orozco-Levi M. *Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation?* *Eur Respir J* 2003;22(Suppl. 46):41s-51s.
- ¹¹ Polkey MI. *Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD*. *Chest* 2002;121:131s-135s.
- ¹² Harms CA, Babcock MA, McClaren SR, et al. *Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise*. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-83.
- ¹³ Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. *Weight loss is a reversible factor in the chronic obstructive pulmonary diseases*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
- ¹⁴ Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. *Interpretative strategies for lung function tests*. *Official statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society*. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- ¹⁵ National Heart, Lung, and Blood Institute. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report*. Bethesda: National Institutes of Health 1995, pub. n. 95-3659.
- ¹⁶ Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. *Population impact of different definitions of airway obstruction*. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
- ¹⁷ Eliasson O, Degraff AC Jr. *The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables*. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:858-64.
- ¹⁸ Cerveri I, Dore R, Corsico A, et al. *Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiological study*. *Chest* 2004;125:1714-8.
- ¹⁹ Casanova C, Cote C, De Torres JP, et al. *Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.

LA TERAPIA DELLA FASE STABILE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Renato de Tullio

U.O. di Pneumotisiologia Territoriale, Dipartimento di Prevenzione, ASL BA, Putignano (BA)

Affidandoci alla sua più recente definizione, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e trattabile con significativi effetti extrapolmonari ... la cui componente polmonare è caratterizzata da una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile, generalmente progressiva ed associata ad una abnorme risposta infiammatoria a particelle nocive o gas ¹.

Il fatto che da circa 50 anni per definizione il flusso aereo della BPCO, elettivamente espresso dal volume espiratorio forzato al primo secondo (VEMS), a differenza dell'asma, non si normalizza né spontaneamente né con la terapia, rende a prima vista poco spiegabile l'insistenza con la quale per decenni la comunità scientifica abbia tentato di valutare i farmaci per la BPCO in base al loro effetto broncodilatatore.

In realtà è solo relativamente recente l'evidenza che altri parametri, quali il volume residuo (VR) e la capacità inspiratoria, siano correlati meglio del VEMS con il sintomo cardine della BPCO, la dispnea da sforzo². Gli stessi parametri sono attualmente oggetto di molto promettenti speculazioni circa l'importanza della iperdistensione polmonare nella patogenesi della infiammazione sistemica riscontrabile nella BPCO³. Da questi spunti deriva che il focus della terapia della BPCO in fase stabile, ovvero da consigliare ai pa-

zienti con sintomi invariati da settimane o mesi, si dilati dal semplice VEMS, verso gli aspetti antiinfiammatori e la riduzione della iperdistensione polmonare. Si sta determinando cioè un approccio terapeutico, farmacologico e non, decisamente più ampio ed efficace rispetto al passato, con il quale si tenta di affrontare i reali meccanismi patogenetici di fondo⁴. Nella Tabella I vengono riportati i principali obiettivi che dobbiamo tenere presente nella pratica clinica, mutuata dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ¹. Le Linee Guida GOLD propongono inoltre il raggiungimento degli obiettivi stessi con

Tabella I. Obiettivi del trattamento della BPCO in fase stabile.

Migliorare la sintomatologia
Prevenire l'evoluzione della malattia
Migliorare la tolleranza allo sforzo
Migliorare lo stato di salute
Prevenzione e trattamento delle complicanze
Prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni
Ridurre la mortalità

Tali obiettivi dovrebbero essere raggiunti con minimi effetti collaterali della terapia.

(Tratta da: *Progetto mondiale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva* 2006, ed it., cap 5; p. 33; www.goldcopd.it).

uno schema terapeutico a complessità crescente in base alla valutazione di gravità e stadiazione della malattia, criterio che trova un consenso sostanzialmente unanime da parte degli esperti del settore.

Terapia farmacologica

Broncodilatatori

Il corretto uso di farmaci broncodilatatori si è dimostrato efficace nel migliorare i sintomi e la broncoostruzione nei pazienti con BPCO, nel breve e/o nel lungo periodo⁵⁻⁸.

La via di somministrazione deve essere quella inalatoria per ottenere il massimo beneficio con il minimo dosaggio. Ne consegue che va posta grande attenzione alla tecnica di utilizzo dei dispositivi di erogazione degli aerosol, spray, polveri e nebulizzatori, dal cui corretto impiego deriva il miglior risultato terapeutico.

β_2 adrenergici a rapida insorgenza di azione

I farmaci β agonisti a rapida insorgenza di azione, quali salbutamolo e formoterolo, sono ampiamente usati dai pazienti con BPCO per lenire il principale sintomo della BPCO, la dispnea, che insorge per sforzi lievi e moderati. Non vi sono peraltro dati univoci circa l'opportunità di utilizzarli, in questi pazienti, solo al bisogno o regolarmente⁹⁻¹⁰.

Considerando comunque globalmente i dati disponibili, l'uso "al bisogno", piuttosto che regolare dei beta adrenergici a rapida insorgenza di azione potrebbe essere la migliore opzione per la maggior parte dei pazienti BPCO, in qualsiasi stadio della malattia. Tra le avvertenze più importanti, per alti dosaggi, l'incremento del rischio coronarico in caso di cardiopatia ischemica¹¹ che, anche se in presenza di qualche dato contrastante¹², è stato recentemente recepito dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con nota del 16 maggio 2007¹³.

β adrenergici a lunga durata di azione

I β agonisti a lunga durata di azione (LABA), quali salmeterolo e formoterolo, sono spesso preferiti nella pratica clinica per i pazienti con sintomi persistenti e/o maggiore impegno funzionale⁶⁻¹⁴⁻¹⁵. Determinano un effetto broncodilatatore che si protrae per circa 12 ore e mantengono la loro efficacia anche per trattamenti prolungati. In uno dei più recenti e autorevoli studi¹⁶, la somministrazione del salmeterolo in monoterapia per tre anni ha mostrato di rallentare il declino funzionale e le riacutizzazioni rispetto al placebo. In particolare il gruppo in terapia con salmeterolo ha registrato una significativa riduzione delle ospedalizzazioni, con un NNT (numero di soggetti da trattare) calcolato in 32 pazienti per evitare un ricovero per anno. Dal punto di vista cardiovascolare, salmeterolo e formoterolo ai dosaggi terapeutici (50 e 24 mcg/die rispettivamente) si sono dimostrati sicuri¹⁷, tanto da affermare che una malattia cardiaca di per sé non controindica l'uso di questi farmaci nei soggetti con BPCO¹⁸. La loro sicurezza d'uso è stata inoltre indirettamente testimoniata dai risultati dello studio già citato¹⁶, nel quale non sono stati registrati significativi eventi avversi né tanto meno incremento di mortalità per ogni causa nel gruppo trattato con LABA in monoterapia o in associazione con steroide inalatorio. Nell'ambito delle loro caratteristiche, infine, il formoterolo può garantire una rapida insorgenza di azione (entro 5 minuti), che ne rende possibile l'uso anche come farmaco "al bisogno", nei confronti del salmeterolo, il cui effetto terapeutico si manifesta con una latenza significativamente maggiore.

Anticolinergici

I broncodilatatori anticolinergici quali ipratropio, ossitropio e tiotropio, hanno dimostrato un ruolo di primo piano nel trattamento della BPCO per la loro capacità di ridurre la broncostenosi, le riacutizzazioni, le ospedalizzazioni¹⁹ e addirittura la mortalità di questi pazienti²⁰.

In alcuni studi il tiotropio è risultato più efficace dei LABA in termini di broncodilatazione, miglioramento dei sintomi, e della qualità della vita^{21,22}.

Dato l'effetto complementare per i differenti meccanismi di azione, l'uso combinato di Beta Adrenergici ed Anticolinergici può essere particolarmente utile nei pazienti con sintomi più severi (stadio III e IV GOLD), in quanto l'associazione è più efficace del singolo farmaco (Fig. 1) anche a dosi sub massimali di ciascuno di essi, con minore rischio, per il minor dosaggio, di effetti collaterali. Tra i vantaggi della terapia con anticolinergici la possibilità di trattare pazienti in trattamento con betabloccanti. Inoltre l'uso prolungato di ossitropio non ha dimostrato alcun effetto sui parametri di uroflussometria in pazienti ultra sessantacinquenni²³. È in corso un importante studio multicentrico che si propone di studiare l'effetto del tiotropio sulla funzione respiratoria in circa 6000 pazienti con un broncopatia cronica ostruttiva (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium – UPLIFT*), i cui primi risultati dovrebbero essere disponibili nel 2008²⁴.

Teofilline

Nonostante la scarsa maneggevolezza, l'interferenza con altri farmaci a metabolizzazione epatica, e i numerosi effetti collaterali cardiaci e sul sistema nervoso centrale, gli inibitori delle fosfodiesterasi quale la teofillina e i suoi derivati, grazie e forse soprattutto al loro basso costo, vengono proposti anche dalle più recenti linee guida come possibili broncodilatatori. Sono riconosciuti infatti i loro effetti favorevoli sulla dispnea, la capacità di esercizio, la meccanica respiratoria e la forza dei muscoli respiratori, ma questi risultano significativi solo in una minoranza di pazienti, ed in stretta correlazione con i livelli plasmatici di farmaco, che quindi devono essere monitorati²⁵. La teofillina può essere quindi considerata come broncodilatatore di terza linea nel trattamento della BPCO stabile in stadio avanzato, preferibilmente nelle formulazioni ritardo per via orale. È verosimile che in un prossimo futuro nuovi e specifici inibitori delle fosfodiesterasi potranno essere introdotti nella pratica clinica, non tanto e forse non più nel capitolo "broncodilatatori", bensì tra gli "antinfiammatori"²⁶.

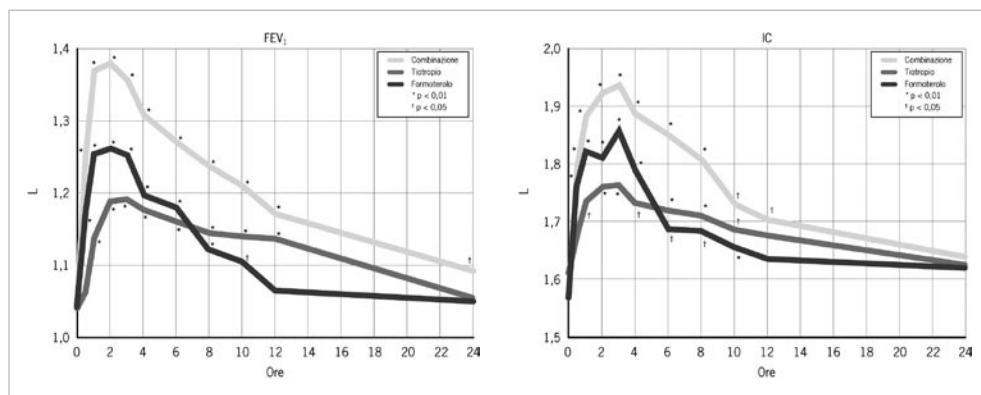


Figura 1. Effetto sui principali parametri spirometrici di formoterolo 12 mcg, tiotropio 18 mcg, e di entrambi i farmaci somministrati contemporaneamente in pazienti con BPCO (da Di Marco et al., 2006⁴², mod.).

Steroidi sistemici

Per molti anni sono stati utilizzati nel trattamento della broncopatia cronica ostruttiva in fase avanzata. Oggi devono essere definitivamente sostituiti dai cortisonici inalatori che hanno dimostrato la loro efficacia senza essere gravati da effetti collaterali significativi. Gli steroidi sistemici sono stati esclusi anche dalla fase diagnostica della BPCO, non essendo più considerati utili neanche nella valutazione di una potenziale risposta broncodilatatrice “tardiva”^{27,28}.

Steroidi inalatori

Il loro utilizzo nella broncopatia cronica ostruttiva in fase stabile è oggetto di grande attenzione e di una corposa serie di pubblicazioni e di studi clinici di alto livello. Nella pratica clinica gli steroidi inalatori sono attualmente indicati nei pazienti in stadio III e IV GOLD e/o con 3 o più riacutizzazioni nel triennio²⁹.

Possono rivelarsi utili anche in fasi più precoci della malattia, quando si riconosca una componente asmatica significativa, o si evidenzino un oggettivo miglioramento dei sintomi, del numero e gravità delle riacutizzazioni o dei parametri funzionali respiratori, che possono peggiorare alla sospensione del farmaco³⁰. Un dato di estremo interesse deriva da una metanalisi comprendente sette studi randomizzati per un totale di oltre 5mila pazienti, per la maggior parte in stadio II e III GOLD. La terapia cronica con steroidi inalatori si è associata ad una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (-27%), paragonabile a quella offerta dall'uso delle statine nella cardiopatia ischemica³¹. In generale, comunque, i dati riguardanti la riduzione delle riacutizzazioni sono ampiamente acquisiti^{29,32} e rappresentano il razionale più robusto per il loro uso. Un dato certamente inatteso dello studio TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*)¹⁶, anche perché non evidenziato nei *trials* precedenti, è stato quello relativo alla significativa incidenza di “polmo-

niti” nel gruppo di pazienti che assumevano steroidi inalatori, sia in monoterapia che in combinazione con LABA (19,6% nel gruppo salmeterolo-fluticasone con 8 decessi, 18,3% nel gruppo fluticasone con 13 decessi, 13,3% nel gruppo salmeterolo con 9 decessi, 12,3% gruppo placebo con 7 decessi, $p < 0.001$). Al di là di considerazioni “tecniche”, relative al fatto che la diagnosi di polmonite non è stata necessariamente confermata radiologicamente, resta un dato da non sottovalutare. Naturalmente si invoca da più parti la necessità di confermare o smentire questi risultati con studi disegnati ad hoc³³. Da una valutazione complessiva del rapporto rischio/beneficio, si può dedurre che lo steroide, anche per via inalatoria, non è attualmente indicato in monoterapia nei pazienti BPCO, ma in pazienti selezionati svolge un importantissimo ruolo nella terapia di combinazione.

Terapia di combinazione

Gli steroidi sono in grado di modulare la funzione dei β_2 recettori aumentandone la espressività cellulare, ricostituendo l'accoppiamento recettore-proteina G_s e, inibendo la *downregulation* del recettore stesso, contrastano l'eventuale tachifilassi dei betadrenergici³⁴⁻³⁶. Con queste premesse la combinazione di steroide inalatorio e LABA è stata indagata con grande attenzione. Probabilmente per questo motivo le informazioni riguardanti l'associazione steroide ed anticolinergico sono molto scarse, mentre vi è ampia disponibilità di dati per la combinazione steroide e beta agonisti a lunga durata di azione. Gli studi più recenti a questo proposito hanno dimostrato che la combinazione steroide più LABA determina miglioramento della qualità della vita e la riduzione delle riacutizzazioni³⁷ ma per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause, nonostante ne sia stata osservata una riduzione del 17% rispetto ai singoli componenti, il dato non ha raggiunto la significatività statistica¹⁶. Una terapia triplice comprendente fluticasone,

salmeterolo e tiotropio, potrebbe essere utile nei pazienti con BPCO moderata e severa per ridurre ulteriormente le ospedalizzazioni e migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita rispetto ad una qualsiasi delle combinazioni di due farmaci³⁸.

Statine

In uno studio retrospettivo che ha considerato pazienti dimessi dopo una ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO, si è potuta osservare una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause tra coloro che avevano assunto statine, rispetto al gruppo di controllo. L'effetto favorevole è risultato particolarmente evidente nei pazienti che usavano steroidi inalatori³⁹. Alla obiezione spontanea che può attribuire questo risultato all'effetto protettivo cardiovascolare, data la frequente concomitanza di BPCO e cardiopatia ischemica, ha risposto una analisi specifica che ha evidenziato la significativa riduzione dei decessi specificamente per cause respiratorie: BPCO, polmonite ed influenza, in una popolazione di soggetti in trattamento con statine per cardiopatia ischemica, rispetto ad un ampio gruppo di controllo, con efficacia dose dipendente⁴⁰. Il meccanismo di azione grazie al quale si possono osservare tali incoraggianti risultati non è noto, sebbene siano stati evocati aspecifici effetti sulla immunomodulazione antiinfiammatoria di queste molecole. Questi dati, che richiedono ulteriori conferme, rappresentano comunque una delle più interessanti prospettive nell'ambito della terapia a lungo termine della BPCO.

Terapie non farmacologiche

Nei pazienti con BPCO in stadio IV GOLD sono ormai consolidate le evidenze in base alle quali l'ossigenoterapia a lungo termine, la ventilazione non invasiva ed, in casi molto selezionati, la riduzione chirurgica di volume polmonare ed il trapianto di polmo-

ne, devono far parte integrante delle opzioni terapeutiche. La loro applicazione nella pratica clinica deve essere sempre più diffusa, ma contemporaneamente sottoposta alla continua revisione critica dei delicati rapporti costo beneficio che li caratterizza.

La riabilitazione respiratoria, intesa come approccio multidisciplinare comprendente gli aspetti educazionali, nutrizionale, di riallenamento allo sforzo, di cessazione del fumo costituisce infine, in tutte le fasi e gli stadi di gravità, un elemento irrinunciabile della terapia.

La vaccinazione antinfluenzale deve essere proposta a tutti i pazienti con BPCO, in quanto consente di ridurre l'incidenza della malattia influenzale di oltre il 75%⁴¹ con un favorevole rapporto costo-beneficio in termini di risorse impiegate.

Bibliografia

- 1 *Progetto mondiale BPCO per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva 2006*. Ed it. capitolo 1; pag. 6. www.goldcopd.it
- 2 O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. *Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:770-7.
- 3 Agusti A, Soriano JB. *Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship?* Eur Respir Rev 2006;15:68-71.
- 4 Roche N. *Where current pharmacological therapies fall short in COPD: symptom control is not enough*. Eur Respir Rev 2007;16:98-104.
- 5 Cooper CB, Tashkin DP. *Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease*. BMJ 2005;330:640.
- 6 Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. *Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review*. JAMA 2003;290:2301.
- 7 Man SF, McAlister FA, Anthonisen NR, et al. *Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications*. JAMA 2003;290:2313.

- 8 Ferguson GT, Cherniack RM. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1993;328:1017.
- 9 Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. *Regular versus as-needed short-acting inhaled β -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:85.
- 10 Ram FS, Sestini P. *Regular inhaled short acting beta2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis*. Thorax 2003;58:580.
- 11 Suissa S, Assimes T, Ernst P. *Inhaled short acting β agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction*. Thorax 2003;58:43-6.
- 12 Rossinen J, Partenen J, Stenius-Aariala B, et al. *Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. J Int Med 1998;243:361-6.
- 13 http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.13991.1179480801578.pdf?id=111.6131.1179323054605.
- 14 Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, et al. *Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD*. Chest 1997;112:336-40.
- 15 Rennard SI, Anderson W, zuWallack R, et al. *Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1087-92.
- 16 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007;356:775-89.
- 17 Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. *Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with pre-existing cardiac arrhythmias and hypoxemia*. Chest 1998;114:411-5.
- 18 Rennard SI, Calverley PMA. *Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir Mon 2006;38:266-80.
- 19 Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. *Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis*. Thorax 2006;61:854-62.
- 20 Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. *Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD*. J Gen Intern Med 2006;21:1011.
- 21 Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. *A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol*. Chest 2002;122:47-55.
- 22 van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. *Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD*. Eur Respir J 2005;26:214-22.
- 23 De Tullio R, Giocoli Nacci G, Marano A, et al. *Long term treatment with oxytropium bromide does not affect uroflowmetry in male patients with COPD*. Abstracts ERS Annual Congress Berlin 2001, p. 3248.
- 24 Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. *Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial*. COPD 2004;1:303-12.
- 25 McKay SE, Howie CA, Thomson AH, et al. *Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease*. Thorax 1993;48:227-32.
- 26 McIvor RA. *Future options for disease intervention: important advances in phosphodiesterase4 inhibitors*. Eur Respir Rev 2007;16:105-112 .
- 27 *Progetto mondiale BPCO per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva 2006*. Ed it. capitolo 1;pag. 8. www.goldcopd.it.
- 28 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. BMJ 2000;320:1297-303.
- 29 Jones PW, Willits LR, Burge PS, et al. *Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. Eur Respir J 2003;21:68-73.
- 30 Wouters EF, Postma DS, Fokkens B. *Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration*

- tion: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
- ³¹ Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. *Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 2005;60:992-7.
- ³² Halpin DM. *Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis*. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1187-94.
- ³³ Rabe KF. *Treating COPD - The TORCH trial, P-values, and the Dodo*. *NEJM* 2007;356:8;851-4.
- ³⁴ Mak JCW, Nishikawa M, Barnes PJ. *Glucocorticosteroids increase beta2-adrenergic receptor transcription in human lung*. *Am J Physiol* 1995;268:L41-L46.
- ³⁵ Baraniuk JN, Ali M, Brody D et al. *Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:704-10.
- ³⁶ Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H, et al. *Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta2-adrenergic receptors in vivo*. *J Clin Invest* 1995;96:99-106.
- ³⁷ Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. *Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
- ³⁸ Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
- ³⁹ Søyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. *Statin use is associated with reduced mortality in COPD*. *Eur Respir J* 2007;29:279-83.
- ⁴⁰ Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, et al. *Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins*. *Chest* 2007;131:1006-12.
- ⁴¹ Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. *Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study*. *Chest* 2004;105:2011-2 .
- ⁴² Di Marco F, Verga M, Santus P, et al. *Effect of formoterol, tiotropium and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study*. *Respir Med* 2006;100:1925-32.

6

LE RIACUTIZZAZIONI DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: DIAGNOSI ED EZIOLOGIA

Michele Albergati

U.O.C. di Riabilitazione, A.O. Treviglio, P.O. di Romano di Lombardia (BG)

Le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) – AECOPD – sono un evento critico nella storia naturale della malattia. Esse determinano un discostamento talora brusco dallo stato di stabilità, spesso a lenta risoluzione, talora con difficoltoso ritorno alla situazione quo ante, o con definitivo aggravamento. Associate alle riacutizzazioni sono la possibile insorgenza di comorbidità, in specie del sistema cardio-circolatorio, la necessità di ospedalizzazione, l'*exitus*, condizionanti sostanzialmente la qualità di vita correlata allo stato di salute (HRQL)¹. Le AECOPD sono attualmente considerate uno dei maggiori determinanti della morbilità e mortalità correlate alla BPCO, oltre che dell'incremento dei costi sanitari diretti ed indiretti^{2,3}. Lo studio delle AECOPD ha acquisito un interesse crescente sia dal punto di vista speculativo, orientato alla comprensione dei meccanismi patogenetici ed evolutivi della BPCO, sia clinico. Lo studio delle riacutizzazioni si presenta peraltro di particolare difficoltà, a causa del polimorfismo della BPCO e dell'eterogeneità delle manifestazioni di riacutizzazione. La BPCO evolve ordinariamente con un graduale e progressivo deterioramento funzionale. In una quota variabile dei pazienti con BPCO, verosimilmente ancora sottostimata, la progressione è bruscamente accelerata da fasi, ripetute nel corso dell'anno, di ag-

gravamento, assimilabili come significato clinico alla comparsa di angina instabile nel paziente coronaropatico od alla instabilizzazione di uno scompenso cardiaco congestizio nel paziente con disfunzione miocardica. Le AECOPD possono fornire un modello amplificato della genesi e della evoluzione della BPCO, concentrando nel tempo una serie di eventi che si manifestano meno palesemente in fase stabile. Gli eventi sistemici che spesso accompagnano le riacutizzazioni gravi sottolineano la valenza sistemica della BPCO. D'altro canto, le AECOPD possono configurarsi come una patologia nella patologia, non dipendendo strettamente di per sé dalle stesse cause che hanno primitivamente provocato la BPCO⁴. La definizione di riacutizzazione rimane pertanto a tutt'oggi controversa e non standardizzata, non esistendo indicatori biologici⁵, funzionali o morfologici che identifichino in modo univoco le AECOPD^{3,6}.

Definizione

La definizione corrente considera la riacutizzazione di BPCO "un evento nel decorso naturale della malattia caratterizzato da una variazione della dispnea, tosse e/o escreato basali del paziente al di là della variabilità intergiornaliera, sufficiente a giustificare una modifica nel trattamento"⁷. Un precedente

consensus statement sottolineava la persistenza del peggioramento e l'acuzie di insorgenza, definendo la riacutizzazione come "un persistente aggravamento delle condizioni cliniche del paziente, dalla situazione di stabilità ed al di là della normale variabilità intergiornaliera, con esordio acuto e necessitante di modifica della regolare terapia in paziente con sottostante BPCO"⁸.

Diagnosi

Nella pratica clinica, la diagnosi di riacutizzazione si basa sulla raccolta di dati clinici, sull'esame obiettivo, su accertamenti di laboratorio e strumentali. A fronte della complessità della patologia, risulta essere di notevole importanza la regolare raccolta di pochi segni e sintomi, quali la dispnea, la quantità e la qualità dell'escreato e delle loro variazioni. Possono ovviamente comparire altre manifestazioni meno specifiche, quali peggioramento della tolleranza all'esercizio, ritenzione idrica, aumentata astenia, confusione acuta o malessere generale⁹. La febbre non è un parametro sensibile, potendosi avere gravi riacutizzazioni con minimi incrementi di temperatura corporea¹⁰.

- **Esame batteriologico e culturale dell'escreato:** L'esame batteriologico e culturale hanno un ruolo limitato e vanno riservati a sottogruppi di pazienti con riacutizzazioni più frequenti di 2.5-3/anno, con grave riduzione di volume espiratorio forzato in un secondo (VEMS), con terapia antibiotica nei precedenti 3 mesi e nei casi di franca purulenza dell'escreato¹⁰⁻¹².
- **Radiografia del torace:** non è un "gold standard" nella diagnosi di AECOPD, se non in caso di persistenza di tabagismo nel periodo di convalescenza o di assenza di miglioramento¹⁰⁻¹², per rischio di riacutizzazioni associate a polmonite (*Pneu-*

monic Acute Exacerbations – PNAE). La radiografia del torace è raccomandata, con livello di evidenza 2, nei pazienti che accedano al pronto soccorso o con indicazione all'ospedalizzazione, determinando modifiche della loro gestione nel 16-21% dei casi¹⁰.

- **Test di funzionalità polmonare:** non sono raccomandati in fase di riacutizzazione in pazienti con BPCO già diagnosticata¹⁰⁻¹². La misura di VEMS è il gold standard in fase stabile, ma è di minore utilità in fase di riacutizzazione. Decrementi di picco di flusso espiratorio (PEFR), VEMS e CVF (*Capacità Vitale Forzata*) sono peraltro correlati alla durata delle riacutizzazioni¹³. È stata riportata l'importanza clinica del peggioramento dell'iperinflazione dinamica nel corso BPCO e nelle sue riacutizzazioni, con conseguente utilità del suo monitoraggio¹⁴. La conoscenza del VEMS di base può orientare la terapia empirica di una eventuale infezione, essendo associate più frequentemente infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* a valori di VEMS gravemente ridotti¹².
- **Emogasanalisi arteriosa:** è indicata nel caso di ridotta saturazione ossiemoglobinica, misurata con il metodo pulsossimetrico¹⁰⁻¹².

L'identificazione della fase di riacutizzazione e la sua stratificazione si basano fondamentalmente su due tipi di valutazione¹⁵⁻¹⁶.

1. **Symptom-based.** Comparsa o modifica dei sintomi (ad es., aumento del volume o purulenza dell'espettorato, aumento della dispnea, aumento dei sibili, presenza di costrizione toracica, presenza di segni di ritenzione idrica).
2. **Event-based.** Sintomi più un evento correlato all'utilizzo di risorse sanitarie (come prescrizione di farmaci, visite mediche, ospedalizzazione) o morte.

La seconda modalità tende a sottostimare

l'incidenza delle riacutizzazioni, in virtù del fatto che circa il 50% delle AECOPD, sintomatologicamente definite, non viene riportato al personale sanitario, per motivi diversi⁶.

Sono stati definiti in passato più criteri per caratterizzare la gravità delle AECOPD. I più noti ed utilizzati rimangono i classici criteri di Anthonisen, che dividono le riacutizzazioni sulla base di tre sintomi cardinali (aumento della dispnea, del volume di escreato, nuova o aumentata purulenza dell'escreato)¹⁷.

1. Tipo I (presenza dei 3 sintomi cardinali).
2. Tipo II (presenza di 2 sintomi cardinali).
3. Tipo III (un sintomo cardinale, con almeno un sintomo addizionale, come infezione delle alte vie respiratorie negli ultimi 5 giorni, febbre non definita, aumento di sibili, aumento di tosse, o incremento del 20% della frequenza respiratoria o cardiaca).

In aggiunta, il consenso *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) del 2004⁷ definisce operativamente le AECOPD sulla base di tre livelli di gravità:

- Livello I: trattamento domiciliare;
- Livello II: richiede il ricovero ospedaliero;
- Livello III: porta ad insufficienza respiratoria.

La mortalità correlata ad AECOPD, in specie per il livello II e III ATS/ERS, è riportata essere tra il 4% ed il 30%⁶. Esiste una significativa differenza fra AECOPD senza e con insufficienza respiratoria (5-11% vs. 11-26% rispettivamente)⁶. Le cause di morte sono dipendenti per una quota da complicanze respiratorie, ma anche da comorbidità come aritmie, embolia polmonare o cardiopatia ischemica⁶. Studi recenti hanno mostrato che la mortalità è correlata alla frequenza delle riacutizzazioni gravi, richiedenti ricovero ospedaliero, indipendentemente da altri fattori (Fig. 1)^{6,18}.

La mortalità successiva alle dimissioni è in alcune casistiche fino al 42% dopo 12 mesi, dipendendo da fattori quali gravità della ma-

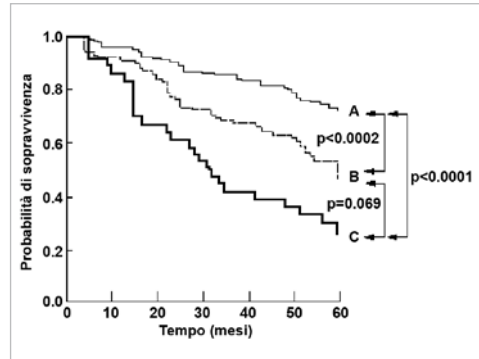


Figura 1. Sopravvivenza a seconda del numero di riacutizzazioni con ospedalizzazione (da *Soller-Cataluna et al., 2005*¹⁸, mod.).

A = 0; B = 1-2; C = 3 o più

lattia, indice di massa corporea, età, precedente stato funzionale, PaO_2/FiO_2 , scompenso cardiaco congestizio, albumina sierica, presenza di cuore polmonare¹⁹.

Sono stati identificati tre indici predittivi di rischio di frequenti esacerbazioni^{19,20}: 1) età (per decade); 2) VEMS% (per 10 unità); 3) ipersecrezione di muco. In relazione all'invecchiamento della popolazione, legato all'aumento della speranza di vita, è di particolare importanza sottolineare la diretta proporzionalità fra frequenza di riacutizzazioni ed età dei pazienti. La fragilità e la frequente presentazione atipica delle patologie nell'anziano possono condizionare la già impegnativa diagnosi precoce di riacutizzazione.

Eziologia delle riacutizzazioni

I sintomi considerati nella classificazione di Anthonisen sono semplici, ma importanti in quanto riportano a possibili meccanismi sottostanti (Tab. I)²¹.

Durante le AECOPD si accentuano i fenomeni infiammatori, lo stress ossidativo e lo squilibrio proteasi/antiproteasi già presenti nella BPCO stabile^{22,23}. La cellularità infiammatoria incrementa significativamente, in particolare

Tabella I. Rapporto tra esacerbazione dei sintomi e potenziali meccanismi sottostanti.

1. Aumentata dispnea
• Aumentate richieste metaboliche
• Restringimento delle vie aeree
- Danno mucosale, aumentata irritabilità/broncospasmo
- Infiltrato cellulare infiammatorio nei tessuti delle vie aeree. Edema delle vie aeree
- Aumento in quantità e viscosità delle secrezioni bronchiali/tappi di muco.
• Peggioramento dell'alterata distribuzione del rapporto (<i>mismatch</i>) ventilazione/perfusione (V/Q)
2. Aumentata produzione di escreato
• Ipertrofia delle ghiandole mucose
• Iperplasia delle <i>goblet cells</i>
• Degranulazione delle <i>goblet cells</i>
3. Purulenza dello sputo ex novo o incrementata
• Reclutamento eosinofilo
• Reclutamento neutrofilico

i neutrofili CD8+, con riduzione del rapporto CD4+/CD8+, e gli eosinofili, con incremento di 30 volte, simile all'asma^{24,25}. Esiste una correlazione negativa fra numero dei T-linfociti CD8+ e VEMS% del predetto²⁴. Aumentano citokine, chemokine e proteasi²⁷. In particolare, pazienti con frequenti esacerbazioni mostrano livelli elevati di interluchina (IL)-6 e IL-8 in fase stabile, ulteriore incremento di IL-6 in fase di riacutizzazione, incremento di *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES) e delle molecole di adesione, di *tumor necrosis factor* (TNF) e leucotriene B₄ (LTB₄)²⁵⁻²⁷. A tali meccanismi, possono essere associati altri fattori, come infiammazione neuro-mediata, tuttora in fase di studio²⁴. È stato segnalato in corso di AECOPD, in pazienti anziani ospedalizzati, un incremento di troponina (25% dei casi), nella maggior parte dei casi non associato a sindrome coronarica acuta, correlato ad età e PaCO₂²⁸.

Le cause di riacutizzazione sono prevalentemente, ma non solo, infettive. Circa il 70% delle AECOPD riconoscono una infezione

come movente patogenetico. L'infezione è per il 40-50% batterica, per il 30-40% virale, per il 5-10% dipendente da batteri atipici. Il 30% delle AECOPD dipendono da fattori ambientali e da altre cause²⁹⁻³¹, quali inquinamento ambientale, scompenso cardiaco, aritmie, embolia polmonare, pneumotorace, inadeguato apporto di O₂, farmaci, insufficiente aderenza a programmi riabilitativi.

Tra i batteri, tre sono i più frequentemente coinvolti nelle riacutizzazioni: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. Bacilli Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa* possono essere coinvolti in pazienti più gravi. I batteri atipici più rappresentati sono *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*^{21,29-31}. È emersa negli ultimi anni l'importanza della colonizzazione delle vie aeree nei pazienti con BPCO. La frequenza di tale evento si aggira anche intorno al 50%. I pazienti colonizzati presentano indici infiammatori più elevati, in specie IL-8, e riacutizzazioni più frequenti^{32,33}.

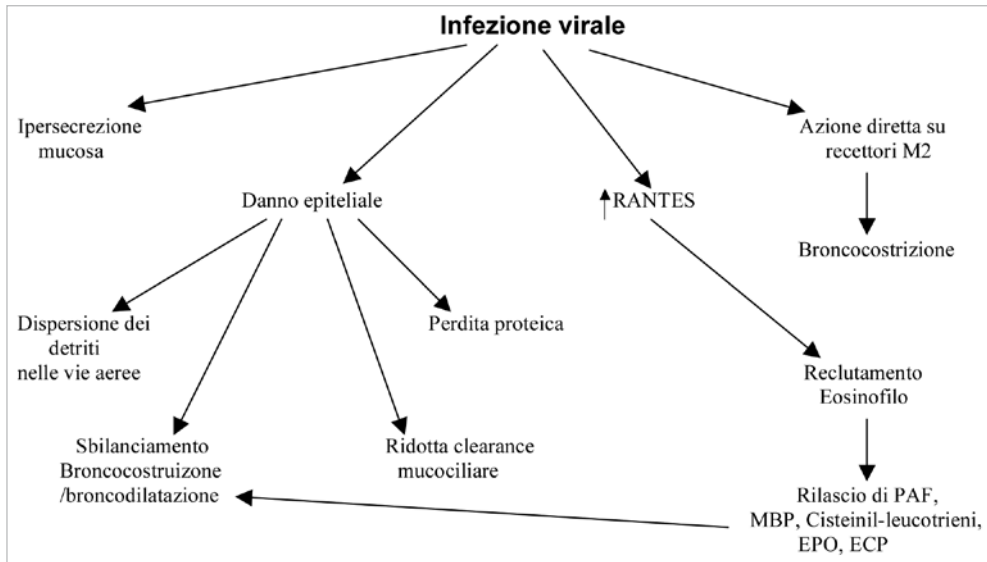


Figura 2. Meccanismi potenziali di AECOPD virus indotte (da White et al., 2003²¹, mod.).

M2: type 2 muscarinic receptors; RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; PAF: platelet activating factor; MBP: major basic protein; EPO: eosinophil peroxidase; ECP: eosinophil cationic protein

I virus assumono un'importanza crescente nella genesi delle riacutizzazioni. La loro presenza nelle vie aeree in caso di riacutizzazione è stata documentata con tecniche di diagnostica molecolare. I più rappresentati sono i *Rhinovirus* ed i virus influenza B e parainfluenza^{21 34-36}.

Le modalità con cui i virus possono causare riacutizzazioni sono descritte nella Figura 2²¹.

Sono di particolare interesse gli studi che hanno valutato la possibilità di coinfezione virale-batterica nella genesi delle AECOPD. Il rilievo di coinfezione è correlato ad incremento dei segni infiammatori delle vie aeree, ad aumentata carica batterica, a maggiore intensità dei sintomi ed a più cospicuo peggioramento della funzionalità polmonare³⁷.

I microorganismi atipici sembrano agire nelle riacutizzazioni con meccanismi simili a quelli virali, ma la loro reale importan-

za è tuttora in corso di definizione³⁸. Altri fattori, come l'inquinamento ambientale aereo, specie nelle aree urbane, giocano un ruolo significativo nel determinare l'incidenza delle AECOPD. In particolare, sono stati associati aumentati valori di SO₂, NO₂ e PM₁₀ nel peggioramento dei sintomi e nell'incremento della mortalità in pazienti con BPCO³⁹.

Bibliografia

- 1 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Resp Crit Care Med 1998;157:1418-22.
- 2 Sethi S. *Pathogenesis and treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:192-203.
- 3 Celli BR, Barnes PJ. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2007;29:1224-38.

- 4 Jeffery PK. *What in mechanism of exacerbations? (Discussion)*. Eur Respir Rev 2002;12:18-21.
- 5 Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. *Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease* Am J Resp Crit Care Med 2006;174:867-74.
- 6 Donaldson GC, Wedzicha JA. *COPD exacerbations • 1: Epidemiology*. Thorax 2006;61;164-8.
- 7 Celli BR, MacNee W. *ATS/ ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.
- 8 Rodriguez-Roisin R. *Towards a consensus definition for COPD exacerbations*. Chest 2000;117:398-401S.
- 9 National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Management of exacerbations of COPD*. In: *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 I):131-56.
- 10 O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. *Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2003*. Can Respir J 2003;10(Suppl A):11A-33A.
- 11 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. Chest 2000;117:1638-45.
- 12 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, n. 59. *Community Management of Lower Respiratory Tract infection in Adults* 2002;6-7.
- 13 Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161;1608-13.
- 14 O'Donnell DE, Laveneziana P. *The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD*. COPD 2006;3:219-32.
- 15 Camargo CA. *The relationship between COPD exacerbations and other outcomes*. Eur Respir Rev 2002;12:9-10.
- 16 Burge S, Wedzicha JA. *COPD exacerbations: definitions and classifications*. Eur Respir J 2003;41(Suppl.):46s-53s.
- 17 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
- 18 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2005;60:925-31.
- 19 Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. *Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group*. Respiration 2000;67:495-501.
- 20 Burge S, Wedzicha JA. *COPD exacerbations: definitions and classifications*. Eur Respir J 2003;21(Suppl 41):46-53s.
- 21 White AJ, Gompertz S, Stockley RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2003;58:73-80.
- 22 Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, et al. *Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD*. Thorax 2005;60:293-300.
- 23 Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. *Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:400-7.
- 24 Jeffery PK. *The pathology of COPD and exacerbations*. Eur Respir Rev 2002;12:2-4.
- 25 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. *Airway eosinophilia ad expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis*. Clin Exp Allergy 1996;26:766-74.
- 26 Wedzicha JA, Donaldson GC. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Care 2003;48:1204-13; Discussion 1213-5.
- 27 Papi A, Luppi F, Franco F, et al. *Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:245-51.
- 28 Harvey MG, Hancox RJ. *Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Emerg Med Australas 2004;16:212-5.
- 29 Sethi S. *Infectious etiology of acute ex-*

- acerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000;117(Suppl 2): 380S-5S.
- ³⁰ Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. *Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000;118:1557-65.
- ³¹ Sethi S. *Pathogenesis and treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:192-203.
- ³² Tumkaya M, Atis S, Ozge C, et al. *Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD*. Respir Med 2007;101:729-37.
- ³³ Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, et al. *Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and the severity of COPD exacerbations*. Thorax 2002;57:759-64.
- ³⁴ Beckham JD, Cadena A, Lin J, et al. *Respiratory viral infections in patients with chronic, obstructive pulmonary disease*. J Infect 2005;50:322-30.
- ³⁵ Papi A, Contoli M, Gaetano C, et al. *Models of infection and exacerbations in COPD*. Curr Opin Pharmacol 2007;7:259-65.
- ³⁶ Mallia P, Johnston DL. *How viral infections cause exacerbation of airway diseases*. Chest 2006;130:1203-10.
- ³⁷ Wilkinson, T, Hurst, J, Perera, W, et al. *Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 2006;129:317-24.
- ³⁸ Karnak D, Beng Sun S, Beder S, et al. *Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Respir Med 2001;95:811-6.
- ³⁹ Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, et al. *Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis*. Am J Epidemiol 2000;151:50-6.

LA TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Sergio Baldi

S.C. di Pneumologia, A.O. S. Giovanni Battista, Ospedale Molinette, Torino

La gestione di una riacutizzazione di un paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) richiede un rapido inquadramento per definire la causa più verosimile della riacutizzazione. Condizioni che devono essere rapidamente escluse nel processo decisionale, e che inducono ad un approccio terapeutico più specifico, sono particolarmente lo scompenso cardiaco, il pneumotorace e l'embolia polmonare. Alcuni test diagnostici, come il peptide natriuretico¹⁻³, il D-Dimero⁴ e naturalmente la Rx torace possono essere di aiuto nel percorso decisionale.

Una prima importante valutazione è quella legata alla gravità della riacutizzazione; secondo il *Position Paper American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)* del 2004⁵ è utile una valutazione in 3 livelli:

- livello I: riacutizzazione che può essere trattata a domicilio;
- livello II: riacutizzazione che richiede ospedalizzazione;
- livello III: riacutizzazione con insufficienza respiratoria.

Nelle Tabelle I, II e III sono indicate le modalità di trattamento in base ai livelli di gravità. Naturalmente il primo punto del percorso decisionale è se ospedalizzare il paziente o trattare la riacutizzazione a domicilio; la Tabella IV, tratta dal *Position Paper ATS/ERS* del 2004⁵, riassume i criteri di ospedalizzazione.

Tabella I. Livello I trattamento del paziente a domicilio.

Educazione del paziente
Controlla la tecnica di inalazione dei farmaci
Utilizza i β agonisti a breve durata (SABA) e/o l'ipratropio con distanziatore o nebulizzatore
Considera l'aggiunta di β agonisti a lunga durata (LABA) se il paziente non li usava
Inserisci il corticosteroide (prednisone 30-40 mg al dì per 10-14 giorni)
Considera l'aggiunta di un corticosteroide inalatorio
Considera la terapia antibiotica se è cambiato il catarro (volume, colore); considera amoxicillina/ampicillina, cefalosporine, macrolidi; se la terapia precedente non ha funzionato considera l'associazione amoxicillina/ac clavulanico o i fluorchinolonici

La terapia farmacologia

I broncodilatatori

I SABA costituiscono il trattamento di scelta della riacutizzazione grazie al loro rapido effetto di broncodilatazione. Questi farmaci possono essere somministrati sia per nebulizzazione che con erogatori pressurizzati (MDI). Gli studi di controllo considerano i due metodi sovrapponibili quanto a efficacia

Tabella II. Livello II trattamento per pazienti ospedalizzati.

SABA e/o ipratropio con MDI (<i>metered-dose inhaler</i> – aerosol predosato pressurizzato) o nebulizzatore
Ossigeno terapia se la sat. < 90%
Corticosteroidi; se tollerati dal paziente prednisone 30-40 mg/die per 10-14 giorni; se il paziente non tollera la somministrazione per os usa una dose equivalente per infusione venosa. Considera anche l'aggiunta di corticosteroidi inalatori
Gli antibiotici andrebbero iniziati se è cambiato il catarro (volume, colore), valuta il pattern delle resistenze batteriche locali; tra gli antibiotici considera: amoxicillina/ac clavulanico
Fluorochinoloni respiratori (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina)
Se si sospetta uno <i>Pseudomonas</i> e/o <i>Enterobacteriaceae</i> valuta una terapia di associazione

Tabella III. Livello III trattamento per pazienti che richiedono cure intensive.

Ossigeno terapia
Supporto ventilatorio
Broncodilatatori: SABA e ipratropio con MDI o nebulizzatore ogni 2-4 ore
Considera anche i LABA
Corticosteroidi; se il paziente tollera la via orale: prednisone 30-40 mg/die per 10-14 giorni; viceversa usa una dose equivalente per infusione venosa. Considera l'aggiunta di corticosteroidi inalatori
Antibiotici (la scelta dipende dalle resistenze batteriche locali): amoxicillina/ac. clavulanico, fluorochinoloni respiratori (moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina). Se si sospetta uno <i>Pseudomonas</i> e/o <i>Enterobacteriaceae</i> valuta una terapia di associazione

Tabella IV. Indicazioni all'ospedalizzazione.

Presenza di importante comorbidità, inclusa la polmonite, le aritmie cardiache, lo scompenso cardiaco, il diabete o l'insufficienza epatica
Risposta inadeguata dal punto di vista dei sintomi al trattamento domiciliare
Peggioramento della dispnea
Incapacità a mangiare o dormire a causa dei sintomi
Ipossiemia o ipercapnia in peggioramento; alterazione dello stato mentale
Impossibilità del paziente alla gestione domiciliare anche per mancanza di supporto familiare
Diagnosi incerta

ma in genere la somministrazione del farmaco per nebulizzazione può offrire il vantaggio di umidificare le secrezioni e richiede meno collaborazione da parte del paziente. La dose standard di salbutamolo è di 180 mcg con il MDI o 2,5 mg diluiti fino a 3 ml di soluzione fisiologica con il nebulizzatore; questa dose deve essere ripetuta ogni ora o ogni 2 ore. In uno studio di confronto tra la dose di 2,5 o di 5 mg non è emerso nessun vantaggio in termini di funzione respiratoria e outcome clinico nel trattamento della riacutizzazione con i dosaggi più elevati⁶. I LABA possiedono un effetto di broncodilatazione nella BPCO in fase di stabilità superiore ai SABA e ai teofillinici^{7,8}. Nonostante il formoterolo sia stato usato nel trattamento dell'asma riacutizzata, non è ancora chiaro se questo impiego possa essere esteso anche alla BPCO in fase di riacutizzazione. Gli anticolinergici come l'ipratropio bromuro possono essere utilizzati in associazione ai SABA; mentre in fase di stabilità permettono di raggiungere una broncodilatazione aggiuntiva a quella ottenuta con i soli SABA, questo non pare avvenire nella

BPCO riacutizzata^{9,10}. La dose di Ipratropio consigliata per nebulizzazione è di 500 mcg ogni 2/4 ore, equivalente a 36 mcg con il MDI (2 puff).

I corticosteroidi

I corticosteroidi sistemici sono generalmente utili nel trattamento della riacutizzazione. Questi farmaci possono ridurre o modulare l'infiammazione sia a livello sistemico che a livello di vie aeree. Il prednisone è in grado di ridurre l'eosinofilia nell'escreato¹¹ anche se su altri mediatori questo effetto non è documentabile. A livello sistemico è documentata una riduzione della PCR superiore al 60-80% dei livelli di base già dopo 24 h dalla prima somministrazione^{12,13}. La terapia con corticosteroidi sistemici si è dimostrata efficace anche sul piano clinico. In uno studio del 1980¹⁴ un gruppo di pazienti con riacutizzazione venne randomizzato a ricevere corticosteroidi sistemici o placebo per 2 settimane; il gruppo trattato con corticosteroidi evidenziò una riduzione della permanenza in ospedale (8 verso 10 giorni) e del fallimento terapeutico a 30 giorni (23 verso 33%) e a 90 giorni (37 verso 48%). In seguito altri lavori hanno documentato l'utilità degli steroidi sistemici nella terapia della riacutizzazione¹⁵⁻¹⁷.

L'impiego dei corticosteroidi per via inalatoria nella riacutizzazione è ancora incerto, sebbene uno studio randomizzato di confronto tra budesonide nebulizzata e prednisone per via orale abbia documentato benefici analoghi da parte di entrambi i trattamenti¹⁸. Più convincente è invece il ruolo svolto dai corticosteroidi inalatori nella prevenzione delle riacutizzazioni^{19,20} effetto che appare ancora più evidente utilizzando l'associazione corticosteroidi/LABA²¹⁻²³.

Il metilprednisolone viene impiegato comunemente a dosi di 60-125 mg per infusione venosa da 2 a 4 volte al giorno mentre il prednisone viene usato a dosaggi di 40-60 mg al giorno nel trattamento orale dei pazienti in regime domiciliare.

Le metilxantine

Questi farmaci non sembrano offrire nel corso della riacutizzazione un effetto di broncodilatazione superiore o anche supplementare rispetto ai beta-agonisti o agli anticolinergici e pertanto non sono raccomandati come primo step nel trattamento delle riacutizzazioni²⁴⁻²⁶. Occorre ricordare tuttavia che nelle Linee Guida GOLD questi farmaci sono inseriti nel trattamento del paziente riacutizzato quando la terapia sopra impiegata non ha fornito i benefici attesi (vedi: <http://www.goldcopd.org>).

Ossigeno terapia

L'ipossiemia nei pazienti con BPCO è legata sia a cause intrapolmonari (V/Q *mismatching*, *shunt*, riduzione della capacità di diffusione) che extrapolmonari (riduzione della gettata cardiaca, bassa PO₂ nel sangue venoso misto, ridotta ventilazione alveolare). Secondo studi fatti con la tecnica dei gas inerti la caduta della PO₂ arteriosa in corso di riacutizzazione è legata al peggioramento del V/Q *mismatching* per il 46%, alla riduzione della PvO₂ per il 26% e alla aumentata estrazione periferica di O₂ per il restante 28%²⁷. Pertanto una condizione di *shunt* è praticamente assente in questi pazienti, il che spiega come generalmente la somministrazione di O₂ determini facilmente il miglioramento della PaO₂.

L'Ossigeno terapia rappresenta dunque un punto critico nel trattamento della BPCO riacutizzata; l'obiettivo è quello di mantenere una PaO₂ arteriosa > 60-65 mmHg o una SaO₂ > 90%. In genere la somministrazione di O₂ con maschera di Venturi è il metodo da preferire in quanto consente un migliore dosaggio della FiO₂. Tuttavia anche la somministrazione con cannula nasale è efficace e consente spesso alcuni vantaggi, come mangiare e parlare liberamente. In situazioni di grave desaturazione sono utilizzabili anche maschere con *reservoir* ad elevata aderenza sul viso che consentono di raggiungere concentrazioni di O₂ fino al 90%. Garantire una buona ossi-

genazione tissutale rimane il principale obiettivo nella terapia della riacutizzazione, anche a costo di incrementare la PCO₂ arteriosa a causa dell'interferenza che l'O₂ determina sul rapporto ventilazione/perfusione, sulla riduzione del drive respiratorio e per l'effetto Haldane. A questo proposito è utile ricordare come un sovradosaggio di O₂ non determina ulteriori benefici in termini di ossigenazione e può generare ipercapnia. Le Linee Guida GOLD suggeriscono che una volta iniziata la O₂ terapia, oltre al monitoraggio della SaO₂, occorre rivalutare l'emogasanalisi dopo 30' controllando PaCO₂ e pH.

La terapia antibiotica

Molte riacutizzazioni sono causate da batteri²⁸ mentre alcune, inizialmente causate da virus, possono successivamente complicarsi con sovrainfezioni batteriche. Stando alle Linee Guida GOLD 2007 circa il 50% delle riacutizzazioni gravi è causata da virus, mentre tra i batteri quelli più comunemente in causa sono sempre l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e la *Moraxella catarrhalis*. Papi et al.²⁹ recentemente hanno identificato nei batteri il 30% delle riacutizzazioni, nei virus il 23% e in cause combinate batteri/virus il 25%; nel

22% dei casi la riacutizzazione è da attribuire a cause diverse.

In generale si può dire che la terapia antibiotica determina un miglioramento dei sintomi più rapido rispetto al placebo³⁰. Il criterio abituale per decidere se iniziare la terapia antibiotica è generalmente legato alla comparsa di catarro purulento. Stockley et al.³¹, hanno ottenuto la coltura positiva in caso di catarro purulento nell'84% dei casi contro il 38% dei pazienti con catarro mucoide; l'intensità del colore del catarro può offrire anche indicazioni sull'intensità della carica batterica³². Nella Tabella V, tratta dalle Linee Guida GOLD 2007 è descritta la stratificazione dei pazienti con BPCO riacutizzata per quanto riguarda il trattamento antibiotico e il microrganismo potenzialmente coinvolto in ciascun gruppo, mentre nella tabella 6 sono indicati i trattamenti antibiotici.

La ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) trova indicazione precisa nel trattamento delle riacutizzazioni quando il paziente, dopo l'ottimizzazione della terapia medica e dell'O₂ terapia, presenta i seguenti elementi:

Tabella V. Stratificazione BPCO riacutizzata in rapporto ai patogeni più comuni.

Gruppo	Definizione	Microrganismi
Gruppo A	Riacutizzazione lieve; nessun fattore di rischio per esito infausto	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Clostridium pneumoniae</i> Virus
Gruppo B	Riacutizzazione moderata con uno o più fattori di rischio per esito infausto	Gruppo A + microrganismi resistenti (produttori di beta-lattamasi; <i>S. pneumoniae</i> penicillina resistenti) Enterobatteriacee (<i>C. pneumoniae</i> , <i>Escherichia Coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., etc.
Gruppo C	Riacutizzazioni gravi con fattori di rischio per <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gruppo B + <i>Pseudomonas</i>

Tabella VI. I trattamenti consigliati dalle Linee Guida GOLD 2007 in base alla categoria.

	Trattamento orale	Trattamento orale alternativo	Trattamento parenterale
Gruppo A	I pazienti con un unico sintomo cardinale non dovrebbero essere trattati con antibiotici Se vi è indicazione: β -lattamici (penicillina, ampicillina/amoxicillina, tetracicline, trimetoprim/sulfametossazolo)	β -lattamici-inibitori delle β -lattamasi (amoxicillina/ac. clavulanico, macrolidi, cefalosporine 2° 3° generazione ketolidi (telitromicina)	
Gruppo B	β -lattamici/inibitori delle β -lattamasi (amoxicillina/ac. clavulanico)	Fluorchinoloni (moxifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina)	β -lattamici-inibitori delle beta-lattamasi (amoxicillina/ac. clavulanico, ampicillina/sulbactam) cefalosporine 2° 3° generazione fluorchinoloni (moxifloxacina levofloxacina)
Gruppo C	Pazienti a rischio di infezione da <i>Pseudomonas</i> : fluorchinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina ad alte dosi)		Fluorchinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina ad alte dosi) o β -lattamici ad attività su <i>Pseudomonas</i>

- dispnea a riposo;
- uso evidente dei muscoli respiratori accessori e/o respiro paradossio;
- Frequenza respiratoria > 25/m;
- Acidosi respiratoria con pH < 7.36;
- PaCO₂ > 45 mmHg.

Grazie alla NIMV è possibile migliorare la PaO₂, la PaCO₂ e il pH arterioso, ridurre la mortalità ospedaliera, la necessità di intubazione e la durata della degenza ospedaliera (GOLD 2007, evidenza A); inoltre è possibile osservare la riduzione della mortalità a un anno sia in rapporto alla MV invasiva (IMV) che alla terapia medica da sola^{33 34}.

La NIMV può adottare due fondamentali modalità di ventilazione, che sono la ventilazione a pressione positiva (NPPV) attraverso maschera nasale, facciale o il casco e la ventilazione a pressione nega-

tiva (NNPV). La NPPV è di gran lunga la NIMV più usata e consiste di una combinazione di pressione positiva continua (CPAP) più la ventilazione di supporto pressorio (PSV). Inizialmente una CPAP di 4-8 cm H₂O abbinata a un PSV di 10-15 cm di H₂O consente di iniziare efficacemente la ventilazione; i gas nel sangue migliorano grazie al miglioramento della ventilazione alveolare senza che intervengano significative modifiche del rapporto V/Q³⁵. Le controindicazioni alla NIMV includono: l'arresto respiratorio e l'instabilità cardiovascolare (ipotensione, aritmia, infarto); un livello di coscienza inadeguato; sonnolenza, incapacità a cooperare; secrezioni molto abbondanti e dense con rischio di aspirazione; recenti interventi di chirurgia gastro-esofagea o maxillofaciale; trauma o anomalie anatomiche cra-

nio-facciale; ustioni; grande obesità. La conversione alla MV con intubazione deve essere considerata quando: 1) peggiorano i gas arteriosi e il pH nell'arco di 1-2 ore oppure non migliorano i gas e il pH nell'arco di 4 ore; 2) in presenza di acidosi respiratoria grave ($\text{pH} < 7,25$ e $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg); 3) ipossiemia a alto rischio di

mortalità ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg; 4) tachipnea $> 35/\text{m}^5$.

La Figura 1 tratta dal *Position Paper* dell'ATS/ERS suggerisce un diagramma di flusso per definire le tappe della ventilazione meccanica⁵. Per approfondimenti su questo argomento si rimanda al lavoro di Khirani et al.³⁶.

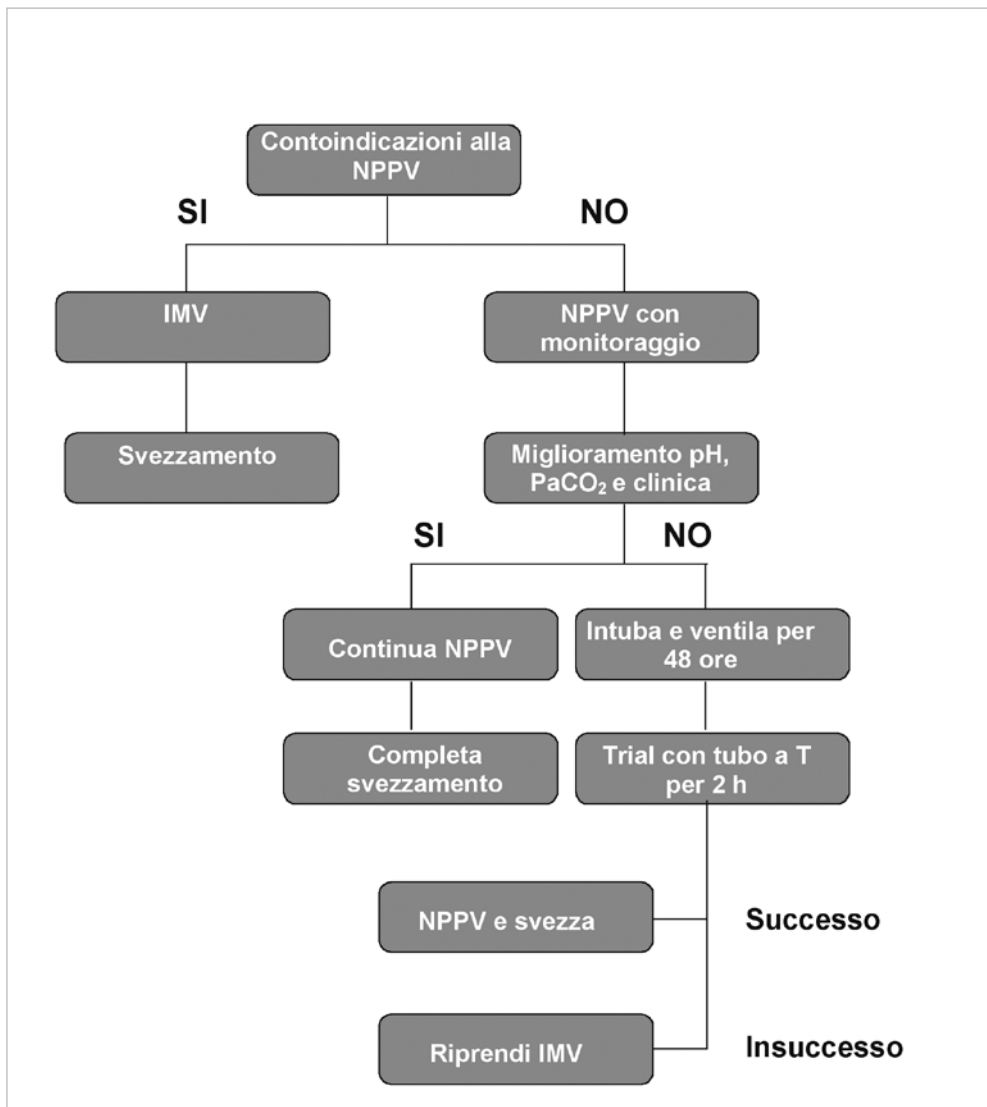


Figura 1. Algoritmo del percorso decisionale nella ventilazione meccanica.

Bibliografia

- 1 Rodeheffer R. *Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure*. J Am Coll Cardiol 2004;44:740-9.
- 2 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. *Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea*. J Am Coll Cardiol 2002;39:202-9.
- 3 Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. *Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath*. J Am Coll Cardiol 2003;42:728-35.
- 4 Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. *Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors*. Ann Intern Med 2006;144:390-6.
- 5 Celli BR, MacNee W; committee members. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.
- 6 Nair S, Thomas E, Pearson SB, et al. *A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD*. Chest 2005;128:48-54.
- 7 Appleton S, Poole P, Smith B, et al. *Long-acting β_2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation*. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD001104;
- 8 Cazzola M, Donner CF. *Long-acting β_2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease*. Drugs 2000;60:307-20.
- 9 Karpel JP, Karpel JP. *Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD*. Chest 1991;99:871-6.
- 10 McCroy DC, Brown CD. *Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD003900.
- 11 Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. *Sputum eosinophilia and short term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet 2000;356:1480-5.
- 12 Sin DD, Lacy P, York E, et al. *Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:760-5.
- 13 Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM et al. *Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations*. Thorax 2001;56:721-6.
- 14 Albert RK, Martin TR, Lewis SW. *Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency*. Ann Intern Med 1980;92:753-8.
- 15 Aaron S, Vandenhoeur K, Hebert P, et al. *Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2003;348:2618-25.
- 16 Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. *Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-12.
- 17 Davies L, Angus RM, Calverley PM. *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial*. Lancet 1999;345:456-60.
- 18 Maltais S, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. *Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:698-703.
- 19 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. *Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking*. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
- 20 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. *Long-term effect of inhaled budesonide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled clinical trial*. Lancet 1999;353:1819-26.
- 21 Calverly P, Pauwels R, Vestbo J, et al. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet 2003;361:449-56.
- 22 Calverly PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al.

- Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J 2003;22:912-9.
- ²³ Calverly PM, Anderson JA, Celli B, et al., for the TORCH investigators. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2007;356:775-89.
- ²⁴ Rice KL, Leatherman JW, Duane PJ, et al. *Aminophylline for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a controlled trial.* Ann Intern Med 1987;107:305-9.
- ²⁵ Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. *Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials.* BMJ 2003;327:643-8.
- ²⁶ Dugffy N, Walker P, Diamantea F. *Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial.* Thorax 2005;60:713-9.
- ²⁷ Rossi A, Poggi R, Roca J. *Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure.* Respir Care Clin N Am 2002;8:379-404.
- ²⁸ Sethi S, Murphy TF. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review.* Clin Microbiol Rev 2001;14:336-63.
- ²⁹ Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations.* Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1114-21.
- ³⁰ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Intern Med 1987;106:196-203.
- ³¹ Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD.* Chest 2000;117:1638-45.
- ³² Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. *Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis.* Am J Med 2000;109:288-95.
- ³³ Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. *Non-invasive 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;28:1701-7.
- ³⁴ 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;56:708-12.
- ³⁵ Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al. *Effect of non invasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1840-5.
- ³⁶ Khirani S, Georgopoulos D, Rossi A, et al. *Ventilator support in chronic obstructive pulmonary disease: invasive and noninvasive.* Eur Respir Mon 2006;38:401-29.

IL CARICO SOCIO-ECONOMICO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Sandro Rossi

U.O. di Pneumologia, ASL 4 Terni

È un dato incontrovertibile ed accertato che nell'ultimo secolo la popolazione dei paesi occidentali ha visto progressivamente incrementare la lunghezza e la qualità della vita media. Se da un lato sono state abbattute le cause principali ostacolanti questo processo (la mortalità da parto, quella infantile e quella correlata a molte malattie infettive ad esempio), dall'altro l'allungamento della vita media ha evidenziato nella piena interezza le disabilità derivanti dalle patologie cronico-degenerative la cui storia clinica era solo parzialmente conosciuta. Queste ultime, pertanto, incidono pesantemente sul bilancio socio-sanitario di Nazioni che, parallelamente all'aumento della popolazione anziana, sono afflitte anche da una bassa natalità.

Si configura così uno squilibrio sociale in cui le risorse disponibili si assottigliano progressivamente dal momento che la popolazione lavorativa non compenserà quella in stato di quiescenza. Ne consegue che paesi a provata tradizione di *welfare* sanitario trovano e si troveranno sempre più difficoltà nel reperire risorse sufficienti a garantire livelli adeguati di assistenza a tutte le fasce di popolazione. Da qui la spasmodica ricerca di ottimizzazione e risparmio di quanto disponibile¹. L'obiettivo di ridurre i costi garantendo un adeguato livello di assistenza appare al giorno d'oggi sempre più difficile da conseguire in un'ottica di continuo aumento dei prezzi e

si scontrano sempre di più le esigenze politiche volte al mantenimento dei servizi con le modalità adottate per ottenere ciò (ticket per i pazienti, richiesta di aumento della produttività a fronte di un livellamento al basso dei compensi agli operatori sanitari, etc.). Da alcuni anni, pertanto, i servizi sanitari dei paesi più avanzati stanno dedicando una crescente attenzione non solo alla valutazione degli esiti sanitari ma anche ai trend epidemiologici delle malattie cronico-degenerative, in particolare quelle respiratorie che sembrano interessare un elevato numero di soggetti generando costi socio-sanitari rilevanti. In quest'ottica la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si configura come il problema sanitario mondiale più rilevante sia per il trend epidemiologico in progressiva crescita (proiezioni statistiche al 2020, la collocano al 3° posto quale causa di morte)², sia per essere oggetto di numerosi studi epidemiologici e di farmacoeconomia che dimostrano un suo crescente impatto sui costi^{3,4}.

L'analisi del *cost of illness* attuata tramite il monitoraggio del consumo di risorse impiegate per la gestione della malattia in oggetto, rappresenta al giorno d'oggi il metro di valutazione elettivo. Già nel 1992 alcuni autori⁵ calcolarono che negli USA un paziente BPCO costava circa il doppio di uno assistito da *Medicare* con punte del 400% in

più se era in ossigenoterapia a lungo termine (LTOT). Valori confermati negli anni successivi ove si evidenziò che i pazienti con BPCO costano annualmente 2,5 volte in più rispetto ai controlli, per i ricoveri ospedalieri; 1,6 volte in più per i servizi ambulatoriali e 2 volte in più per quanto riguarda il consumo dei farmaci⁶. Negli USA Sullivan et al.¹ valutarono un costo globale della BPCO intorno ai 24 miliardi di dollari annui, di cui il 61% costituito da costi diretti (ricoveri ospedalieri, costo farmacologico, visite mediche) ed il 39% da costi indiretti (19% perdita di guadagno per mortalità precoce e 20% per morbilità).

I costi diretti riportati, tuttavia, sono da ritenere sottostimati in quanto riferiti ai ricoveri in cui la BPCO rappresenta la prima diagnosi mentre andrebbero considerate anche le dimissioni ospedaliere correlate alla BPCO quali l'Insufficienza Respiratoria Acuta e le riacutizzazioni infettive che ne innalzano il peso economico ulteriormente^{7,8}. L'impatto della BPCO sui costi indiretti ha comunque evidenziato come solo il 46% dei pazienti in età lavorativa (18-64 anni) presenti un'occupazione stabile ed un rischio elevato di lunghe assenze lavorative per BPCO⁹.

Riguardo alla disabilità, la BPCO rappresenta una delle principali cause di disabilità valutabile in termini di perdita di DAILY (*disability-adjusted life years*) con proiezioni al 2020 di quinta causa (dodicesima nel 1990)¹⁰.

Da quanto finora discusso si evidenzia come gran parte degli studi e dei dati disponibili riguardi gli USA i quali per tradizione sono molto più sensibili alla monetizzazione della patologia essendo vigente un sistema assicurativo molto capillare ed attento alla spesa sanitaria. Nella maggior parte degli Stati europei invece è presente un Sistema Sanitario in cui il peso economico è sostanzialmente sostenuto dallo Stato che garantisce dei livelli minimi di assistenza variabili. La carenza di risorse ha, tuttavia, evidenziato la difficoltà, ed in alcuni casi l'impossibilità,

di garantire a tutti ed ha spronato la ricerca anche in questo settore.

Nel 2003 l'*European Respiratory Society* ha pubblicato il primo Libro Bianco europeo sulle malattie respiratorie richiamando l'attenzione dei cittadini e delle autorità competenti proprio sul trend epidemiologico, i costi sociali e le opzioni terapeutiche di queste patologie, in particolare della BPCO¹¹.

In Italia la BPCO nel 1997 ha rappresentato la quinta causa di ospedalizzazione non chirurgica (dati ISTAT) e, nel 1999, 2,6 milioni di italiani risultavano affetti da BPCO con una mortalità paragonabile al 50% di tutte le cause respiratorie^{12,13}. Uno studio italiano condotto su 5 milioni di abitanti, volto alla valutazione dei costi della BPCO ha evidenziato un costo medio per paziente pari a € 2.100,00 con significative oscillazioni tra € 1.500,00 (forme lievi) e € 3.900,00 (forme gravi)¹⁴. I costi della BPCO, lievitano in presenza di riacutizzazioni (nelle forme gravi possono arrivare a 3-4 episodi annui di gravità variabile), di ricoveri ospedalieri o di terapie inadeguate¹⁵; in particolare il fallimento terapeutico di una riacutizzazione comporta un dispendio di risorse di gran lunga superiore a quello necessario per la riacutizzazione stessa¹⁶.

Recentemente è stato pubblicato uno studio italiano, SIRIO (*Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes*)¹⁷, che ha coinvolto 37 centri di Pneumologia distribuiti sul territorio nazionale ed ha reclutato 561 pazienti con una gravità media della BPCO intorno al 50% dei casi. Il costo di questi pazienti è risultato consistente per il frequente ricorso al consulto del Medico di Medicina Generale (MMG), dello Specialista e delle strutture di ricovero, documentando come a pochi anni di distanza dall'ultima rilevazione¹³ si assista ad un sensibile incremento dell'impatto di questa patologia sul sistema sanitario con un costo medio per paziente di € 2.700,00 (+22%) soprattutto correlato ai costi diretti sostenuti per le ospedalizzazioni.

Nel contempo, tuttavia, durante il periodo di monitoraggio, a seguito di una maggiore appropriatezza diagnostico-terapeutica, si è registrato un decremento del costo medio totale pari al 17%, a carico dei costi diretti. L'evento sembra riconducibile alla diminuzione delle consultazioni del personale medico ed i ricoveri ospedalieri a fronte di una lievitazione di spesa per le terapie. Questo dato è estremamente interessante dal momento che conferma, in accordo con i precedenti lavori¹⁸, come un attento e consono utilizzo delle risorse disponibili possa consentire una gestione proficua di tale patologia.

Il problema, tuttavia, necessita di un approccio globale le cui priorità possono essere ricercate in una serie di provvedimenti ad ampio respiro comprendenti: *la prevenzione della BPCO, l'abbattimento dei ricoveri ospedalieri, la prevenzione ed il trattamento della disabilità*. La prevenzione della BPCO rappresenta un elemento chiave se volta al controllo dei fattori di rischio ambientali, lavorativi e voluttuari.

Se troppo poco viene fatto individualmente e collettivamente sul fronte dell'inquinamento atmosferico urbano, ove incidono più che altro decisioni di politica ambientale e dove ancora non è completamente noto il rapporto tra aggravamento della BPCO ed inquinamento, qualcosa in più deve esser fatto a livello dell'ambiente di lavoro. L'esposizione professionale è sicuramente un fattore di rischio rilevante con un rischio calcolabile intorno al 15-20%^{19 20} ed un costo per la BPCO stimabile intorno ai 3,3 miliardi di dollari^{21 22}.

Il fumo di sigaretta è il più importante dei fattori di rischio essendo teoricamente più controllabile degli altri anche se i programmi di cessazione del tabagismo, a fronte di un ottimo rapporto costo-beneficio, non forniscono un'adeguata percentuale di risultati a causa di fattori come la dipendenza ed il libero arbitrio del paziente^{23 24}.

Abbiamo visto come i ricoveri ospedalieri,

gravati da costi eccessivi, siano particolarmente elevati nei pazienti BPCO, soprattutto in conseguenza di una riacutizzazione. La scorretta gestione della patologia di fondo con fallimento terapeutico o ritardo nella diagnosi (talvolta per una non corretta applicazione delle linee guida) sono spesso alla base delle riacutizzazioni. Una migliore ed oculata gestione della malattia di fondo, ottenibile con adeguata somministrazione di farmaci secondo le indicazioni delle linee guida, accompagnata da una corretta prevenzione sono sicuramente in grado di ridurre il fenomeno e, conseguentemente, i costi della malattia, come precedentemente dimostrato. In questa ottica naturalmente rientrano fattori come la *compliance* del paziente, spesso scarsa, che rappresenta un limite e nello stesso tempo una sfida educativa interessante ed una corretta gestione dell'ossigenoterapia a lungo termine.

Non abbiamo, invece, dati sicuri sul fatto che i programmi di screening per una diagnosi precoce della malattia siano di reale utilità all'abbattimento dei costi dal momento che lo screening stesso è una metodica piuttosto dispendiosa e può indurre un aumento di spesa farmaceutica²⁵.

Nel tentativo di ridurre il numero e la durata dei ricoveri per BPCO riacutizzata si è cercato di prospettare una valida alternativa al ricovero ospedaliero. A tale proposito uno dei primi tentativi fu l'*Home Care* Pneumologico che tuttavia non fornì un rapporto costo-beneficio favorevole²⁶.

Anche se il dibattito è ancora aperto tale provvedimento non è proponibile a tutte le tipologie di pazienti BPCO ma solo ai più gravi e non scompensati^{27 28} e necessita di una adeguata organizzazione ed addestramento del personale specialistico.

Un supporto interessante sembra essere fornito dai programmi di telemedicina²⁹⁻³¹, particolarmente vantaggiosa nelle zone rurali³², e nel controllo di BPCO in LTOT^{33 34} anche se non tutti gli studi concordano in ciò³⁵, a

dimostrazione di come non sia semplice impiantare ed organizzare un servizio di telemedicina.

La prevenzione ed il trattamento delle disabilità rappresenta un altro elemento cardine da perseguire. Numerosi studi e le stesse Linee Guida GOLD (*Global Initiative on Obstructive Lung Diseases*)³⁶⁻⁴⁰ sottolineano l'efficacia della riabilitazione respiratoria nel ridurre le degenze per BPCO con notevole risparmio di risorse. In particolare negli ultimi anni si è dibattuto sulla durata dei cicli riabilitativi e studi recenti dimostrano come un ciclo breve ma intenso consenta di ottenere risultati analoghi a cicli di durata maggiore⁴¹.

Da quanto finora esposto si evince come l'impatto socioeconomico della BPCO sia proporzionale alla gravità clinica della patologia e come la percezione di quest'ultima sia ancora insufficiente presso i pazienti e, purtroppo, anche presso la classe medica. La scarsa percezione e l'insufficiente impatto emotivo che questa malattia genera nell'opinione pubblica sono elementi che non giocano a favore della sua gestione e soprattutto nella corretta e tempestiva diagnosi. Sono pertanto necessari studi di monitoraggio ed indicatori sicuri in grado di misurare correttamente i costi per poter fornire un'adeguata possibilità di indirizzo delle risorse.

Bibliografia

- 1 Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. *The economic burden of COPD*. Chest 2000;117:5s-9s.
- 2 Murray CJ, Lopez AD. *Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;349:1498-504.
- 3 Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. *Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of confronting COPD international survey*. Eur Respir J 2002;20:799-805.
- 4 Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2006;27:188-207.
- 5 Grasso MF, Weller WE, Shaffer TJ. *Capitation managed care, and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1998;1:133-8.
- 6 Mapel DW, Hurley SJ, Frost FJ. *Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case control study in health maintenance organization*. Arch Intern Med 2000;160:2653-8.
- 7 Ward MM, Javitz HS, Smith WM. *Direct medical cost of chronic obstructive pulmonary disease in the USA*. Respir Med 2000;94:1123-9.
- 8 Mannino DM. *COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality and disease heterogeneity*. Chest 2002;121(Suppl. 5):121S-126S.
- 9 Eisner MD, Yelin EH, Trupin L. *The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability*. Am Public Health 2002;92:1506-13.
- 10 Sinn DD, Stafinski T, NgYC. *The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:704-7.
- 11 *European white book*. Sheffield, UK: ERS Journals Ltd. 2003.
- 12 Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, et al. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Respiration 2001;68:4-19.
- 13 Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. *The burden of COPD in Italy: results from the confronting COPD survey*. Respir Med 2003;97:43S-50S.
- 14 Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. *Global outcomes in Lung Disease Study Group. Cost-of-illness of lung disease in the Triveneto Region, Italy: the GOLD study*. Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:3-9.
- 15 Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. *The cost of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Respir Med 2002;96:700-8.
- 16 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al; DAFNE Study Group. *Decisiones sobre Antibioticoterapia y farmacoeconomia en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD*. Chest 2002;121:1449-55.
- 17 Dal Negro RW, Tognella S, Moretti AM, et al. *I costi della broncopneumopatia cronica*

- ostruttiva (BPCO) in Italia. Il progetto SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes). MRM 2006;4:20-9.
- 18 Iannazzo S, Pradelli L, Dal Negro RW, et al. *Analisi del rapporto costo-efficacia nella terapia della BPCO*. Farmacoeconomia 2005;6:277-87.
- 19 Viegi G, Di Pede C. *Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:115-21.
- 20 Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM. *Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third national Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Epidemiol 2002;156:738-46.
- 21 Donato F, Pasini GF, Buizza MA. *Tobacco smoking, occupational exposure and chronic respiratory disease in an Italian industrial area*. Monaldi Arch Chest Dis 2000;55:194-200.
- 22 Leight JP, Romano PS, Schenker MB. *Costs of occupational COPD and asthma*. Chest 2002;121:264-72.
- 23 Parrott S, Godfrey C, Raw M. *Guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation interventions*. Thorax 1998;53(Suppl. 5):s2-s37.
- 24 Godfreindsen NS, Holst C, Prescott E. *Smoking reduction, smoking cessation and mortality: a 16-year follow-up of 19.732 men and women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Study*. Am J Epidemiol 2002;156:994-1001.
- 25 van der Boom G, Rutten-van Molken MP, Folgering H. *The economic effects of screening for obstructive airway disease: an economic analysis of the DIMC program*. Prev Med 2000;30:302-8.
- 26 Bergner M, Hudson LD, Conrad DA. *The cost and efficacy of home care for patients with chronic lung disease*. Med care 1998;26:566-79.
- 27 Shepperd S, Harwood D, Gray A. *Randomized controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II. Cost minimization analysis*. BMJ 1998;316:1791-6.
- 28 McIntyre CR, Ruth D, Ansari Z. *Hospital in the home is cost saving for appropriately selected patients: a comparison with in-hospital care*. Int J Qual Health Care 2002;14:285-93.
- 29 Field MJ, Grigsby J. *Telemedicine and remote patient monitoring*. JAMA 2002;288:423-5.
- 30 Whitten PS, Mair FS, Haycox A. *Systematic review of cost effectiveness studies of telemedicine interventions*. BMJ 2002;324:1434-7.
- 31 Wootton R. *Recent advances: telemedicine*. BMJ 2001;323:557-60.
- 32 Agha Z, Schapira RM, Maker AH. *Cost effectiveness of telemedicine for the delivery of outpatient pulmonary care to a rural population*. Telemed J E Health 2002;8:281-91.
- 33 Micheletto C, Pomari C, Righetti P. *A 2 year health economics survey on 61 subjects in telemetric LTOT: preliminary results*. Eur Respir J 1994;7(Suppl. 18):266.
- 34 Dal Negro RW. *Long term oxygen tele-home monitoring, the Italian perspective*. Chest Companion Book 2000;247-9.
- 35 Mair F, Boland A, Angus R. *A randomized controlled trial of home Telecare*. J Telemed Telecare 2002;8 (Suppl. 2):58-60.
- 36 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD003793.
- 37 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop Summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- 38 Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM. *Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1995;122:823-32.
- 39 Foglio K, Bianchi L, Bruletti G. *Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction*. Eur Respir J 1999;13:125-32.
- 40 Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA. *Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial*. Lancet 2000;355:362-8.
- 41 Clini E, Foglio K, Bianchi L. *In-hospital short-term training program for patients with chronic airway obstruction*. Chest 2001;120:1500-5.



Finito di stampare nel mese di Aprile 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinieditore.it