

PROTOCOLLO TERAPEUTICO**BRONCODILATATORI.**

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il FEV1 e/o modificano altri parametri spirometrici e prevengono o riducono i sintomi. Riconosciamo B2 agonisti e antimuscarinici.

B2 agonisti: rilasciano la muscolatura liscia bronchiale, stimolando i recettori b2-adrenergici. Possono essere a breve durata d'azione (SABA: short-acting b2-agonists) e a lunga durata d'azione (LABA: long-acting b2-agonists). Alcuni LABA come formoterolo e salmeterolo, migliorano in modo significativo il FEV1 e i volumi polmonari, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione ed il numero di ricoveri¹, ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul declino della funzione polmonare. L'indacaterolo migliora la dispnea^{2,3}, lo stato di salute e il tasso di riacutizzazioni³. Olodaterolo e vilanterolo sono in grado di migliorare la funzione polmonare ed i sintomi^{4,5}.

Effetti avversi: tachicardia sinusale a riposo, alterazioni del ritmo cardiaco, tremore eccessivo, ipopotassiemia, soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici⁶.

Antimuscarinici: bloccano gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree¹. Gli antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), cioè ipratropio e oxitropio, bloccano anche i recettori M2, che possono causare broncocostrizione indotta dal nervo vago². Gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio bromuro e umeclidinio, presentano un legame prolungato con i recettori M3 che ne determina una più lunga durata dell'effetto broncodilatatore¹. I trattamenti a base di LAMA (tiotropio) migliorano i sintomi e lo stato di salute^{1,3}, aumentano l'efficacia della riabilitazione respiratoria^{4,5}, e riducono le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri³.

Effetti avversi. L'impiego si è dimostrato molto sicuro perchè gli effetti sistemici sono limitati dallo scarso assorbimento^{1,6}. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci^{2,7}. Talvolta l'uso di ipratropio può dare un sapore amaro e metallico. Occasionalmente sono stati riportati disturbi prostatici, anche se non esistono dati che dimostrino un reale rapporto causale⁸. In pazienti trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un lieve incremento di eventi cardiovascolari^{9,10}. In un ampio studio a lungo termine in pazienti con BPCO il tiotropio in aggiunta ad altre terapie standard non ha mostrato effetti sul rischio cardiovascolare¹¹.

Metilxantine: la più usata è la teofillina; ha un effetto broncodilatatore modesto rispetto al placebo nella BPCO stabile¹ che si associa ad un modesto beneficio sintomatologico. L'aggiunta di teofillina al salmeterolo produce un miglioramento maggiore del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo^{2,3}.

Effetti avversi La tossicità è dose-dipendente; i derivati delle xantine hanno un indice terapeutico basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando vengono somministrate a dosi molto alte^{1,4}

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e sistemici: I pazienti con BPCO, fumatori o ex-fumatori, traggono beneficio dall'utilizzo di ICS in termini di funzionalità polmonare e di tassi di riacutizzazione, sebbene l'entità dell'effetto risulti minore nei soggetti fumatori^{1,3}. Il trattamento regolare con soli ICS non modifica il declino a lungo termine del FEV1 né la mortalità nei pazienti con BPCO⁴. inoltre aumenta il rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti con malattia grave.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave e con riacutizzazioni, la combinazione di un ICS con un LABA è più efficace di ciascun componente da solo nel migliorare la funzione polmonare, lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni^{5,6}. La conta degli eosinofili nel sangue può essere utilizzato come biomarcatore in quanto predice l'entità dell'effetto dell'ICS in aggiunta alla terapia di mantenimento regolare con broncodilatatori, nella prevenzione delle future riacutizzazioni^{2,7,8}. Le combinazioni ICS-broncodilatatore hanno scarso o nessun effetto in presenza di una conta degli eosinofili nel sangue <100 cellule/ μ L⁷.

Effetti avversi: candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite⁴. I pazienti a più alto rischio di polmonite sono i fumatori, i soggetti di età ≥ 55 anni, gli individui con una storia di precedenti riacutizzazioni o polmoniti, quelli con indice di massa corporea (BMI) <25 kg/m², dispnea importante e/o una grave limitazione del flusso aereo^{9,10}.

Una conta degli eosinofili inferiore al 2% aumenta il rischio di sviluppare polmoniti¹¹. Risultati di studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con ICS potrebbe essere anche associato ad aumentato rischio di diabete/scarso controllo del diabete¹², cataratta¹³, e infezione da micobatteri¹⁴ compresa quella tubercolare^{15,16}.

► FATTORI DA CONSIDERARE QUANDO SI INIZIA IL TRATTAMENTO CON ICS

Fattori da considerare quando si inizia il trattamento con ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata d'azione (si noti che lo scenario è differente quando si considera di interrompere la terapia con ICS).

FORTEMENTE RACCOMANDATO	CONSIDERARE L'USO	USO SCONSIGLIATO
<ul style="list-style-type: none"> Storia di 1 o più ospedalizzazioni per riacutizzazione di BPCO* 	<ul style="list-style-type: none"> 1 riacutizzazione di BPCO moderata all'anno# 	<ul style="list-style-type: none"> Episodi ripetuti di polmonite
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 riacutizzazioni di BPCO moderate all'anno* 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici 100-300 cellule/μL 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici <100 cellule/μL
<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili ematici >300 cellule/μL 		<ul style="list-style-type: none"> Storia di infezione da micobatteri
<ul style="list-style-type: none"> Storia di asma, o asma concomitante 		

*nonostante un'adeguata terapia di mantenimento con broncodilatatore a lunga durata d'azione (vedi Tabella 3.4 e Figura 4.3 presenti nel Report completo GOLD per le raccomandazioni);
 #si noti che i valori di eosinofili nel sangue devono essere considerati come un continuum; i valori

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

L'utilizzo a lungo termine di **corticosteroidi orali** presenta numerosi effetti collaterali senza evidenza di beneficio, ad esempio la miopatia da steroidi¹⁷, che può contribuire alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità polmonare e alla insufficienza respiratoria. Svolgono un ruolo nella gestione acuta delle riacutizzazioni, ma non hanno un ruolo nel trattamento cronico quotidiano della BPCO a causa della mancanza di benefici a fronte di un alto tasso di complicanze sistemiche¹⁸.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4): Riducono l'infiammazione inibendo la degradazione dell'AMP ciclico intracellulare¹. Roflumilast è un farmaco somministrato per via orale che riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni².

Effetti sulla funzionalità polmonare si osservano anche quando roflumilast viene associato ai broncodilatatori a lunga durata d'azione³ e in pazienti non controllati dalla combinazione LABA/ICS⁴. Gli effetti benefici di roflumilast sono maggiori nei pazienti con precedente storia di ospedalizzazione per una riacutizzazione^{5,6}.

Effetti avversi: diarrea, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, dolore addominale, disturbi del sonno e cefalea. Inoltre, roflumilast dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da depressione

ANTIBIOTICI.

La terapia con azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) ed eritromicina (500 mg due volte al giorno) a lungo termine, riduce le riacutizzazioni in un anno^{1,2,3,4}

Effetti avversi: L'uso di azitromicina è stato associato ad aumento dell'incidenza di resistenza batterica, prolungamento dell'intervallo QTc e alterazioni all'esame audiometrico⁴.

Mucoregolatori e antiossidanti: Il trattamento regolare con mucolitici (erdosteina, carbocisteina e N-acetilcisteina), riduce il rischio di riacutizzazioni in popolazioni selezionate di pazienti^{1,2}. L'erdosteina può avere un effetto significativo sulle riacutizzazioni (lievi) indipendentemente dal concomitante trattamento con ICS.

Altri farmaci antiinfiammatori: La simvastatina non previene le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO ad aumentato rischio di riacutizzazione e senza indicazione alla terapia con statine. Tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che le statine possono avere effetti positivi su alcuni indicatori clinici in pazienti con BPCO che assumono tali farmaci per indicazione da malattia cardiovascolare e metabolica¹

Gli anti-leucotrienici non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina: La terapia di integrazione endovenosa può rallentare la progressione dell'enfisema

Terapia combinata con broncodilatatori: la terapia combinata LABA/LAMA aumenta il FEV1 e riduce i sintomi rispetto alla monoterapia; migliorano significativamente la funzionalità respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e si riducono le riacutizzazioni^{1,2}.

La combinazione ICS/LABA è più efficace dei singoli componenti nel migliorare la funzione respiratoria, lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con storia di riacutizzazioni e con BPCO di grado da moderato a molto grave.

La triplice terapia inalatoria con LABA/LAMA/ICS migliora la funzione respiratoria, i sintomi e lo stato di salute e riduce le riacutizzazioni rispetto alle combinazioni LABA/ICS, LABA/LAMA o alla monoterapia con LAMA.

L'effetto del trattamento LABA/LAMA/ICS e LABA/ICS vs LABA/LAMA è maggiore nei pazienti con un numero ≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nell'ultimo anno^{3,4,5}. Il trattamento LABA/LAMA/ICS (triplice terapia) si è dimostrata in grado di migliorare la funzionalità respiratoria, la sintomatologia e di ridurre le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia con LAMA e rispetto alle associazioni LABA/LAMA e LAMA/ICS^{4,5,6,7-14}

PROTOCOLLO TERAPEUTICO**CESSAZIONE DEL FUMO**

La cessazione del fumo influenza la storia naturale della BPCO. Un programma di intervento in quattro fasi (vedi Tabella) fornisce un quadro strategico utile per la cessazione del fumo¹⁻²⁻³.

- **CONSIGLIARE:** Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere.
Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.
- **VALUTARE:** Determinare la volontà e le motivazioni di un paziente che desidera fare un tentativo di cessazione del fumo.
Chiedere a ogni fumatore se intende impegnarsi in un tentativo di cessazione da attuare in breve tempo (per esempio entro i successivi 30 giorni).
- **ASSISTERE:** Aiutare il paziente a smettere.
Aiutare il paziente con un programma di cessazione; offrire consigli pratici; fornire supporto sociale intra-trattamento; aiutare il paziente a ottenere supporto sociale extra-trattamento; raccomandare l'utilizzo di terapia farmacologica approvata tranne particolari circostanze; fornire materiale di supporto.
- **ORGANIZZARE:** Programmare un contatto di follow-up.
Programmare un contatto di follow-up sia

VACCINAZIONI

La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di malattie gravi e di morte nei pazienti con BPCO. Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) riduce l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO di età inferiore a 65 anni con VEMS <40% del predetto e in quelli con comorbidità.

Il vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) ha dimostrato un'efficacia significativa nella popolazione adulta con almeno 65 anni, nel ridurre la malattia pneumococcica.

Il CDC (Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie) raccomanda la vaccinazione dTap/dTPa negli adulti con BPCO che non sono stati vaccinati durante l'adolescenza, per la protezione nei confronti della pertosse

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

OSSIGENOTERAPIA

La somministrazione di ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo¹. L'ossigenoterapia a lungo termine non prolunga il tempo precedente la morte o la prima ospedalizzazione, nè fornisce benefici prolungati in pazienti con BPCO stabile e che presentano moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o in seguito ad esercizio fisico². La dispnea può essere alleviata in pazienti lievemente ipossiemicici o no, ai quali non può essere prescritta ossigenoterapia domiciliare, se tale terapia viene data durante l'esercizio fisico; tuttavia, gli studi non hanno mostrato alcun miglioramento della dispnea nella vita di tutti i giorni e non hanno mostrato benefici sulla qualità di vita legata alla salute^{2,3}

SUPPORTO VENTILATORIO

La ventilazione non invasiva può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati dopo una recente ospedalizzazione, in particolare in quelli con marcata e persistente ipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg)

CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL VOLUME POLMONARE

La chirurgia di riduzione del volume polmonare migliora la sopravvivenza in pazienti con grave enfisema dei lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione.

BULLECTOMIA

In pazienti selezionati con una bolla gigante, può essere considerata la bullectomia chirurgica. Questa si associa a riduzione della dispnea, miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo.

TRAPIANTO

In pazienti con BPCO molto grave (progressiva, score BODE 7-10, non candidabili a riduzione polmonare) il trapianto polmonare può essere considerato in presenza di almeno uno dei seguenti elementi: 1) storia di ospedalizzazioni per riacutizzazione associata con ipercapnia acuta ($\text{PCO}_2 > 50$ mmHg); 2) ipertensione polmonare e/o cuore polmonare nonostante ossigenoterapia; o 3) VEMS <20% associato alternativamente a DLCO <20% oppure ad una distribuzione omogenea dell'enfisema. Il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare la qualità di vita e la capacità funzionale

INTERVENTI BRONCOSCOPICI

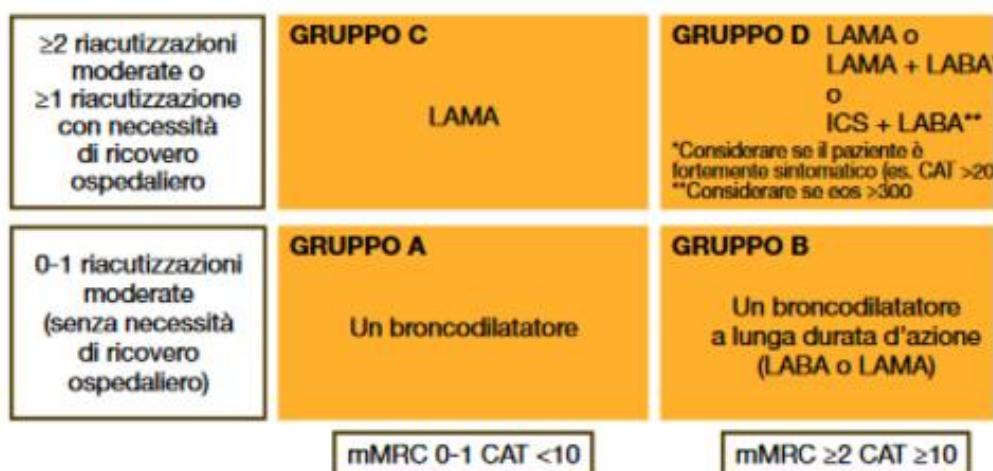
In pazienti con enfisema avanzato, gli interventi broncoscopici riducono il volume polmonare di fine espirazione e migliorano la tolleranza allo sforzo, la salute e la funzionalità respiratoria a 6-12 mesi dopo il trattamento.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Le linee guida GOLD propongono un approccio personalizzato per l'inizio della terapia, basato sul livello dei sintomi e sul rischio di riacutizzazioni. Gli obiettivi del trattamento della BPCO stabile sono quelli di migliorare i sintomi, la tolleranza all'esercizio fisico e lo stato di salute, oltre a prevenire la progressione della malattia, le riacutizzazioni e la mortalità.

► TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE



Successivamente alla valutazione, è necessaria la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio, compresa la cessazione del fumo. La vaccinazione deve essere offerta attivamente, e i pazienti dovrebbero ricevere consigli generali sullo stile di vita, sulla dieta, e dovrebbero sapere che l'esercizio fisico è sicuro e consigliato nei soggetti con BPCO.

Bisogna offrire ai pazienti una guida sull'autogestione della dispnea e sulle tecniche di conservazione dell'energia e di controllo dello stress. Anche le comorbidità dovrebbero essere trattate. I pazienti dovrebbero essere esaminati dopo un intervallo di tempo e si dovrebbe valutare il loro livello attuale dei sintomi (utilizzando i punteggi CAT o mMRC) e la frequenza delle riacutizzazioni. Devono essere valutati l'effetto del trattamento e i possibili effetti avversi. La spirometria dovrebbe essere ripetuta almeno una volta all'anno.

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

Trattamento farmacologico iniziale

Gruppo A: paziente con punteggio CAT <10 o mMRC 0-1, con 0-1 riacutizzazioni. Dovrebbe essere proposta una terapia con broncodilatatori, basata sulla efficacia della terapia rispetto alla dispnea. La terapia dovrebbe essere continuata se vi è documentata efficacia sui sintomi.

Gruppo B: paziente con punteggio CAT ≥ 10 o mMRC ≥ 2 , con 0-1 riacutizzazioni. La terapia iniziale dovrebbe includere un farmaco broncodilatatore a lunga durata d'azione. Nei pazienti con dispnea grave, può essere considerata una terapia iniziale con due broncodilatatori¹. I pazienti del Gruppo B possono avere altre comorbidità che possono peggiorare la sintomatologia e la prognosi^{2,3}.

Gruppo C: paziente con punteggio CAT <10 o mMRC 0-1, con ≥ 2 riacutizzazioni moderate o ≥ 1 che richieda ricovero ospedaliero. Il trattamento iniziale dovrebbe consistere in un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione. Il LAMA si è dimostrato superiore al LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni^{4,5} pertanto, raccomandiamo di iniziare la terapia con un LAMA.

Gruppo D: paziente con punteggio CAT ≥ 10 o mMRC ≥ 2 , con ≥ 2 riacutizzazioni moderate o ≥ 1 che richieda ricovero ospedaliero. La terapia può essere iniziata con un LAMA, che agisce sulla dispnea e sulle riacutizzazioni. Nei pazienti con sintomi più gravi (CAT ≥ 20), si può iniziare con una combinazione LAMA/LABA. In alcuni pazienti, la terapia iniziale con LABA/ICS può essere la prima scelta; questo trattamento ha la maggiore probabilità di ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L. La combinazione LABA/ICS può essere la prima scelta anche nei pazienti affetti da BPCO con una storia di asma. Gli ICS possono causare effetti collaterali quali polmoniti^{5,6}

Follow up farmacologico

Nei pazienti con persistente della dispnea o limitazione dell'attività fisica, in monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione¹, si raccomanda l'uso di due broncodilatatori eventualmente cambiando il dispositivo inalatorio o le molecole. Nei pazienti con persistenti riacutizzazioni in monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, si raccomanda il passaggio a LABA/LAMA o LABA/ICS. La combinazione LABA/ICS è preferita nei pazienti con storia o reperti suggestivi di asma. La conta degli eosinofili nel sangue può identificare i pazienti con maggiore probabilità di risposta positiva agli ICS. I pazienti con una riacutizzazione all'anno, un livello di eosinofili nel sangue periferico $\geq 300/\mu$ L hanno maggiori probabilità di rispondere al trattamento con LABA/ICS^{2,3}. Nei pazienti con ≥ 2 riacutizzazioni moderate all'anno o con almeno una riacutizzazione grave che ha richiesto l'ospedalizzazione nell'ultimo anno, il trattamento con LABA/ICS può essere preso in considerazione in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μ L⁴.

Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con LABA/LAMA, sono indicate due strade:

- passaggio a LABA/LAMA/ICS
- Aggiungere roflumilast o azitromicina se il livello di eosinofili ematici <100 cellule/ μ L. Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con LABA/ICS, si raccomanda il passaggio alla triplice terapia con l'aggiunta di un LAMA^{4,5}. In alternativa, è possibile passare alla terapia con LABA/LAMA se la risposta al trattamento con ICS è stata insufficiente, o se gli effetti collaterali degli ICS richiedono una sospensione del trattamento.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Se i pazienti trattati con LABA/LAMA/ICS hanno ancora riacutizzazioni, si possono prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- Aggiungere roflumilast nei pazienti con VEMS <50% e bronchite cronica⁶, soprattutto se hanno avuto almeno una ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO nell'ultimo anno⁷
- Aggiungere un macrolide (azitromicina, soprattutto nei fumatori)^{8,9}. Considerare anche lo sviluppo di microrganismi resistenti.
- Interrompere la terapia con ICS quando vi sono effetti avversi (come la polmonite) o una riferita mancanza di efficacia.

TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI

Gli scopi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono quelli di minimizzare l'impatto negativo dell'evento e prevenire lo sviluppo di nuove acuzie¹. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale con broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici^{2,3,4}. Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in pronto soccorso, andrebbe valutata la necessità di ossigeno, i rischi per la vita e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o l'alterazione degli scambi respiratori richiedono una ventilazione non invasiva.

► POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

- Sintomi severi, come il peggioramento acuto della dispnea a riposo, elevata frequenza respiratoria, diminuzione della saturazione di ossigeno, confusione mentale, sopore.
- Insufficienza respiratoria acuta.
- Comparsa di segni fisici di nuovo riscontro (ad es. cianosi, edema periferico).
- Assenza di risposta al trattamento medico iniziale.
- Presenza di comorbidità severa (ad es. insufficienza cardiaca, aritmie di nuova insorgenza).
- Carente supporto domiciliare.

**Devono essere considerate le risorse locali.*

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

Nei pazienti ospedalizzati, la severità della riacutizzazione deve essere definita in base ai seguenti criteri⁵:

- **Assenza di insufficienza respiratoria significativa:** Frequenza respiratoria 20-30 atti al minuto; non utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al 28-35% (FiO₂); non rialzo della PaCO₂.
- **Presenza di insufficienza respiratoria, non a rischio di vita:** Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al FiO₂ 25-30%; ipercapnia (ad esempio, PaCO₂ aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).
- **Presenza di insufficienza respiratoria, a rischio di vita:** Frequenza respiratoria >30 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; alterazioni acute dello stato mentale; ipossiemia non migliorata dalla somministrazione di ossigeno supplementare attraverso la maschera di Venturi, o richiedente FiO₂ >40%; ipercapnia, ovvero PaCO₂ aumentata rispetto al basale o >60 mmHg, oppure presenza di acidosi (pH ≤7.25).

► INDICAZIONI PER IL RICOVERO IN PNEUMOLOGIA O IN TERAPIA INTENSIVA MEDICA*

- Dispnea severa che risponde inadeguatamente alla terapia d'emergenza iniziale.
- Alterazioni dello stato mentale (confusione, letargia, coma).
- Ipossiemia persistente o in peggioramento (PaO₂ <5.3 kPa o 40 mmHg) e/o acidosi grave o in peggioramento (pH <7.25) nonostante supplementazione con ossigeno e ventilazione non invasiva.
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva.
- Instabilità emodinamica o necessità di vasopressori.

► INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

- Incapacità a tollerare la NIV o fallimento della NIV.
- Stato post-arresto cardiaco o respiratorio.
- Riduzione dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria non controllata correttamente dalla sedazione.
- Aspirazione massiva o vomito persistente.
- Persistente incapacità di rimuovere le secrezioni respiratorie.
- Instabilità emodinamica grave senza risposta al riempimento volêmico.
- Aritmie ventricolari o sopraventricolari gravi.
- Ipossiemia a rischio di vita in pazienti incapaci di tollerare la NIV.

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

BIBLIOGRAFIA

- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 10(10): CD010177.
- Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. BMC Pulm Med 2013; 13: 26.
- Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015; 1: CD010139.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 697- 714.
- Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26(2): 256-64.
- Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. Chest 1990; 98(4): 811-5
- Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8(4): 479-501.
- Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2014; 7(7): CD009285.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 127-36.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127(3): 809-17
- Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. Curr Opin Pulm Med 2010; 16(2): 97-105.
- Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999; 64(6-7): 457-64.
- Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. Chest 2006; 130(6): 1695-703.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(3): 333-9.
- Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. N Engl J Med 2010; 363(12): 1097-9
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359(15): 1543-54.
- Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2002; (4): CD003902.
- ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. Chest 2001; 119(6): 1661-70.
- Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. J Bras Pneumol 2007; 33(2): 152-60.
- McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. Thorax 1993; 48(3): 227-32
- World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO, online document available here: <https://www.who.int/>

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care [accessed Oct 2020]

- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671- 80.
- Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ open* 2020; 10(4): e037509
- Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 7(7): CD002991.
- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 9(9): CD006829.
- Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 8(8): CD006826.
- Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
- Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
- Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27-34.
- Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34
- Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4(9): 731-41
- Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
- Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-7.
- Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non- tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3): 256-62.
- Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97.
- Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1105-13
- Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975-94.
- Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; (9): CD001288
- Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 695-703.
- Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9971): 857-66.
- Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

- Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
- Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The Cochrane database of systematic reviews 2013; (11): CD009764.
- Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta- analysis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121257.
- Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1139-47.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4)
- Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201-10.
- Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
- Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222- 34.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671- 80.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84
- Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
- Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of “triple” therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
- Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
- Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
- Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
- Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA – ASL NUORO DIREZIONE GENERALE - Responsabile: dott. Paolo Cannas	BPCO_NU_003
PROTOCOLLO TERAPEUTICO		

- Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016; 13(1): 1-10.
- Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73
- The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
- U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35(2): 158-76.
- Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor.; 1990.
- Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
- Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 975-81.
- Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 636-46.
- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-33.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093- 103.
- Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27-34.
- Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; (4): CD008989.
- Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2): 117-26.
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671- 80.
- Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73
- Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
- Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
- Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
- Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24
- Chan KH, Kurmi OP, Bennett DA, et al. Solid Fuel Use and Risks of Respiratory Diseases. A Cohort Study of 280,000 Chinese Never-Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(3): 352-61
- Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33
- de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 29(6): 1224-38.
- Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2005; (4): CD001744. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. N Engl J Med 2016; 375(17): 1617.
- Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. The Cochrane database of systematic reviews 2016; 11: CD006429