

**Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease**

**2024
POCKET
GUIDE**



**STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI,
IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO**

REVISIONE 2024

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD POCKET GUIDE 2024

STRATEGIA GLOBALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLA BPCO

REVISIONE 2024



© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Disclaimer Internazionale GOLD

La lingua ufficiale del "Report GOLD", della corrispondente "Pocket Guide" e del "Teaching Slide set" è l'Inglese. Il seguente Documento è stato tradotto da un'organizzazione esterna con il permesso di GOLD. Si noti che, sebbene GOLD richieda l'utilizzo delle migliori procedure da parte di organizzazioni autorevoli, la presente traduzione non è stata revisionata da GOLD.

Disclaimer LIBRA

Disclaimer Importante su Scopi e Responsabilità

Le informazioni fornite dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ("GOLD"), che sono incluse nei suoi materiali, sul suo sito web e nelle sue applicazioni (comprese, ma non limitate ad esse, le applicazioni digitali o web), vengono riportate per comodità dei lettori per aiutarli a comprendere le conclusioni di GOLD alla data di approvazione delle suddette informazioni da parte di GOLD. La rilevanza e/o l'applicabilità di tali informazioni ad un particolare paziente o caso devono essere attentamente analizzate, valutate e stabilite da un professionista sanitario qualificato che tratti quel paziente o caso. I lettori devono comprendere che solo la versione in lingua inglese delle informazioni GOLD è stata revisionata e approvata da GOLD e che quanti l'utilizzano devono assicurarsi di disporre della versione più aggiornata della pubblicazione GOLD dato che le informazioni riportate potrebbero essere state aggiornate o modificate dopo la loro pubblicazione originale. Alla luce di tali considerazioni, GOLD declina espressamente qualsiasi responsabilità derivante dall'uso o dall'abuso delle informazioni fornite.

Assicurarsi di aver letto e compreso il Disclaimer Importante su Scopi e Responsabilità

GOLD BOARD OF DIRECTORS (2023)

Alvar Agusti, MD, *Chair* Respiratory
Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Bartolome R. Celli, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

Gerard Criner, MD
Temple University School of
Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School
College of Medicine and Health
University of Exeter,
Exeter Devon, UK

M. Victorina López Varela, MD
Retired, 2023 - Universidad de
la República Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Obianuju Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

Sundeep Salvi, MD
Pulmocare Research and Education
(PURE) Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburg, Germany

Jinping Zheng, MD
Guangzhou Institute of Respiratory
Health, First Affiliated Hospital of
Guangzhou Medical University,
Guangzhou, China

GOLD SCIENCE COMMITTEE* (2023)

Claus Vogelmeier, MD, *Chair*
University of Marburg
Marburg, Germany

Alvar Agusti, MD
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Antonio Anzueto, MD
South Texas Veterans Health Care
System
University of Texas, Health
San Antonio, Texas, USA

Peter Barnes, DM FRS
Retired, 2023 National Heart & Lung
Institute, Imperial College
London, United Kingdom

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
McGill University
Montreal, Canada

Gerard Criner, MD
Temple University School of
Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School
College of Medicine and Health
University of Exeter, Exeter
Devon, UK

MeiLan K. Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Fernando J. Martinez, MD MS Weill
Cornell Medical Center/
New York-Presbyterian Hospital
New York, NY, USA

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Obianuju Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italy

Ian Pavord, DM FMedSci
Respiratory Medicine Unit and
Oxford Respiratory NIHR Biomedical
Research Centre, Nuffield
Department of Medicine University
of Oxford
Oxford, UK

Nicolas Roche, MD Pneumologie,
Hôpital Cochin - AP-HP.Centre –
Université Paris Cité UMR 1016
Institut Cochin
Paris, France

Don D. Sin, MD
St. Paul's Hospital
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Dave Singh, MD University of
Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD DSc University
Hospital
Birmingham, UK

M. Victorina López Varela, MD
Retired, 2023
Universidad de la República Hospital
Maciel
Montevideo, Uruguay

Jadwiga A. Wedzicha, MD National
Heart & Lung Institute Imperial
College London
London, UK

Jinping Zheng, MD
Guangzhou Institute of Respiratory
Health, First Affiliated Hospital of
Guangzhou Medical University
Guangzhou, China

GOLD EXECUTIVE DIRECTOR

Katie Langefeld, BS
Illinois, USAI

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, PhD,
Macquarie University AIHI
Sydney, Australia

ACKNOWLEDGEMENTS

Contributor: Anna
Podolanczuk, MI
Assistant Professor of
Medicine, Weill Cornell
Medical College

Graphic Design:
Imbue Creative

**Disclosure forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website, www.goldcopd.org*

Referenti da molti Paesi del mondo contribuiscono a formare un network per la disseminazione e l'implementazione di programmi per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il Comitato Direttivo GOLD ringrazia coloro fra i Leaders Nazionali che hanno partecipato alla discussione dei concetti riportati nei documenti GOLD, anche per i loro commenti durante la fase di realizzazione della revisione 2024 della Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. Le traduzioni della revisione 2024 di tutti i documenti sono disponibili sul sito www.goldcopd.it per scopi didattici ed accademici. L'uso per scopi commerciali o promozionali richiede una autorizzazione preventiva da parte del Direttivo del GOLD. Versione italiana dei documenti GOLD realizzata da Leonardo Fabbri (già Membro della Commissione scientifica internazionale - Modena), Lorenzo Corbetta (GOLD Italian National Leader [2023] - Firenze) e Antonio Spanevello (attuale GOLD Italian National Leader [2024] - Varese), con il contributo di Chiara Del Corona (Firenze). Si ringrazia la Momento Medico srl per traduzione e scientific editing finale.

INDICE

INTRODUZIONE	7
COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)?	8
<i>PUNTI CHIAVE</i>	8
DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO	10
<i>PUNTI CHIAVE</i>	10
DIAGNOSI	10
PRESENTAZIONE CLINICA	11
<i>Sintomi</i>	11
<i>Dispnea</i>	11
<i>Tosse cronica</i>	12
<i>Produzione di espettorato</i>	12
<i>Respiro sibilante e oppressione toracica</i>	13
<i>Fatica (Astenia)</i>	13
<i>Ulteriori caratteristiche cliniche nella malattia grave</i>	14
ANAMNESI	14
SPIROMETRIA	15
VALUTAZIONE INIZIALE	17
<i>Gravità dell'ostruzione delle vie aeree</i>	17
<i>Sintomi</i>	17
<i>Conta degli eosinofili nel sangue</i>	20
<i>Multimorbilità</i>	22
<i>Valutazione iniziale combinata della BPCO</i>	22
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA BPCO	24
<i>PUNTI CHIAVE</i>	24
INTRODUZIONE	25
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO	26
CESSAZIONE DEL FUMO	27
VACCINAZIONI	28

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE	29
ALGORITMI PER L'INIZIO E IL FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	30
<i>Gestione della terapia inalatoria.</i>	36
TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO DELLA BPCO STABILE	38
ALGORITMI PER L'INIZIO E IL FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO	38
OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO	40
<i>Ossigenoterapia.</i>	40
<i>Supporto ventilatorio.</i>	41
TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE	43
INTERVENTI TERAPEUTICI CHE RIDUCONO LA MORTALITÀ PER BPCO	44
OVERVIEW DELLE EVIDENZE: TERAPIA FARMACOLOGICA	47
<i>Terapia farmacologica per la cessazione del fumo.</i>	47
<i>Terapia farmacologica della BPCO stabile.</i>	48
<i>Broncodilatatori.</i>	48
<i>Farmaci antimuscarinici.</i>	52
<i>Metilxantine.</i>	54
<i>Terapia combinata con broncodilatatori.</i>	55
<i>Agenti antinfiammatori.</i>	57
<i>Corticosteroidi per via inalatoria (ICS).</i>	58
<i>Triplice terapia (LABA+LAMA+ICS).</i>	63
<i>Corticosteroidi orali.</i>	63
<i>Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4).</i>	64
<i>Antibiotici.</i>	64
<i>Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (N-acetilcisteina, carbocisteina, erdoseina).</i>	65
<i>Altri farmaci potenzialmente in grado di ridurre le riacutizzazioni.</i>	65
<i>Altri trattamenti farmacologici.</i>	67

SINTESI DELLE EVIDENZE: TERAPIA NON-FARMACOLOGICA	68
<i>Riabilitazione respiratoria, autogestione e cura integrata nella BPCO</i>	68
GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI	69
<i>PUNTI CHIAVE</i>	69
CONSIDERAZIONI.	70
OPZIONI TERAPEUTICHE.	73
<i>Setting di trattamento</i>	73
<i>Supporto respiratorio</i>	76
BPCO E MALATTIE CRONICHE CONCOMITANTI	77
<i>PUNTI CHIAVE</i>	77
COVID-19 E BPCO.	78
<i>PUNTI CHIAVE</i>	78
BIBLIOGRAFIA.	80

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è attualmente una delle tre principali cause di morte a livello mondiale e il 90% dei decessi correlati a BPCO si verifica nei Paesi a basso e medio reddito pro capite (LMIC) (1,2).

Oltre 3 milioni di persone sono decedute nel mondo per la BPCO nel 2012, rappresentando complessivamente il 6% di tutti i decessi.

La BPCO, patologia sia prevenibile che trattabile, rappresenta un importante problema della sanità pubblica.

La BPCO è una delle maggiori cause di morbidità e mortalità cronica a livello mondiale; molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa delle sue complicanze. Globalmente, si prevede che il costo della BPCO aumenterà nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e dell'invecchiamento della popolazione (3).

Questa Pocket Guide è stata tratta dal Documento *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2024 Report)*, che mira a fornire una revisione obiettiva delle evidenze attuali per la valutazione, la diagnosi e il trattamento di pazienti con BPCO, in grado di essere di aiuto nella pratica clinica.

Tale documento originale, in cui vengono trattate e discusse la gestione della BPCO, i livelli di evidenza, e le citazioni specifiche della letteratura scientifica, è disponibile nel sito www.goldcopd.org (traduzione nel sito www.goldcopd.it).

COS'È LA BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA)?

PUNTI CHIAVE

Definizione

- *La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici (dispnea, tosse, produzione di espettorato, esacerbazioni) dovuti ad anomalie delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che causano un'ostruzione persistente, spesso progressiva, delle vie aeree.*

Cause e fattori di rischio

- *La BPCO è il risultato di interazioni tra geni (G, gene) e ambiente (E, environment) che si verificano nel corso della vita (T, lifetime) dell'individuo (GETomica) e che possono danneggiare i polmoni e/o alterare i loro normali processi di sviluppo/invecchiamento.*
- *Le principali esposizioni ambientali che portano alla BPCO sono il fumo di tabacco e l'inalazione di particelle e gas tossici provenienti dall'inquinamento atmosferico domestico e ambientale, ma possono contribuire anche altri fattori ambientali e dell'ospite (tra cui lo sviluppo polmonare anomalo e l'invecchiamento polmonare accelerato).*
- *Il fattore di rischio genetico più rilevante (anche se raro) per la BPCO finora identificato è rappresentato dalle mutazioni del gene SERPINA1 che portano alla carenza di α -1 antitripsina. Anche molte altre varianti genetiche sono state associate ad una ridotta funzionalità respiratoria e al rischio di BPCO, ma il loro effetto individuale è limitato.*

Criteri diagnostici

- *Nel contesto clinico appropriato (vedi sopra "Definizione" e "Cause e fattori di rischio"), la presenza di una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile (ovvero, VEMS/CVF < 0,7 post-broncodilatazione) misurata mediante spirometria conferma la diagnosi di BPCO.*

- *Alcuni soggetti possono presentare sintomi respiratori e/o lesioni polmonari strutturali (es. enfisema) e/o anomalie fisiologiche (tra cui VEMS basso, intrappolamento aereo, iperinsufflazione, ridotta capacità di diffusione polmonare e/o rapido declino del VEMS) senza ostruzione delle vie aeree (VEMS/CVF $\geq 0,7$ post-broncodilatazione).*

Questi soggetti sono indicati come "Pre-BPCO". Il termine "PRISm" (Preserved Ratio Impaired Spirometry) è stato proposto per identificare i soggetti con rapporto VEMS/CVF normale, ma spirometria alterata. I soggetti con Pre-BPCO o PRISm sono a rischio di sviluppare nel tempo un'ostruzione delle vie aeree, ma non tutti la sviluppano.

Presentazione clinica

- *I pazienti con BPCO lamentano tipicamente dispnea, limitazione delle attività e/o tosse con o senza produzione di espettorato e possono andare incontro ad eventi respiratori acuti caratterizzati da un aumento dei sintomi respiratori, noti come riacutizzazioni, che richiedono specifiche misure preventive e terapeutiche.*
- *I pazienti con BPCO sono spesso affetti da altre malattie croniche che influenzano le loro condizioni cliniche e la prognosi e richiedono un trattamento specifico. Queste malattie croniche concomitanti possono simulare una riacutizzazione di BPCO o aggravarne le manifestazioni cliniche.*

Nuove opportunità

- *La BPCO è una malattia, prevenibile e curabile, ma le mancate diagnosi ed errori diagnostici diffusi portano i pazienti a non ricevere alcun trattamento o a ricevere trattamenti errati. Una diagnosi corretta e precoce della BPCO può avere un impatto molto significativo sulla salute pubblica.*
- *La consapevolezza che fattori ambientali diversi dal fumo di tabacco possono contribuire alla BPCO, che essa può esordire precocemente e colpire individui giovani, e che esistono condizioni precorritrici (Pre-COPD, PRISm), apre nuove opportunità per la sua prevenzione, la diagnosi precoce ed un intervento terapeutico tempestivo e appropriato.*

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA BPCO

PUNTI CHIAVE

- La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa **in considerazione** in tutti i pazienti che presentino dispnea, tosse cronica o espettorato, una storia di infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, ma l'esecuzione di una **spirometria** che mostri la presenza di un rapporto VEMS/CVF $<0,7$ post-broncodilatatore è **necessaria** per stabilire la diagnosi di BPCO.
- Gli obiettivi della valutazione iniziale della BPCO sono: determinare la gravità dell'ostruzione al flusso aereo, l'impatto della malattia sullo stato di salute del paziente, ed il rischio di eventi futuri (come riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri o morte), in modo da guidare la terapia.
- Valutazioni cliniche aggiuntive, comprendenti la misurazione dei volumi polmonari, la capacità di diffusione, i test da sforzo e/o l'imaging polmonare possono essere prese in considerazione nei pazienti con BPCO con sintomi persistenti dopo il trattamento iniziale
- Malattie croniche concomitanti (multimorbidity) si verificano di frequente nei pazienti con BPCO, incluse malattie cardiovascolari, disfunzione dei muscoli scheletrici, sindrome metabolica, osteoporosi, depressione, ansia e neoplasia polmonare. Queste malattie croniche concomitanti dovrebbero essere attivamente ricercate e trattate in modo appropriato quando sono presenti, in quanto possono influenzare lo stato di salute, i ricoveri e la mortalità indipendentemente dalla gravità dell'ostruzione delle vie aeree causata dalla BPCO.

DIAGNOSI

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa **in considerazione** in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia (**vedi Figura**), ma l'esecuzione di una **spirometria** che dimostri la presenza di un rapporto VEMS/CVF <0.7 post-broncodilatatore è **necessaria** per stabilire la diagnosi di BPCO (4).

PRESENTAZIONE CLINICA

Sintomi

La dispnea cronica è il sintomo più caratteristico della BPCO. La tosse con produzione di espettorato è presente fino al 30% dei pazienti. Questi sintomi possono variare da un giorno all'altro (5) e possono precedere di molti anni lo sviluppo di un'ostruzione delle vie aeree. I soggetti, in particolare quelli con fattori di rischio per la BPCO, che presentano questi sintomi devono essere esaminati per ricercare la causa o le cause sottostanti. L'ostruzione delle vie aeree può essere presente anche senza dispnea cronica e/o tosse e produzione di espettorato, e viceversa (6). Sebbene la BPCO sia definita sulla base dell'ostruzione al flusso aereo, in pratica la decisione di rivolgersi al medico è solitamente determinata dall'impatto dei sintomi sullo stato funzionale del paziente. Una persona può rivolgersi al medico sia a causa dei sintomi respiratori cronici sia a causa di un episodio acuto e transitorio di riacutizzazione dei sintomi respiratori.

INDICATORI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI BPCO

Considerare la diagnosi di BPCO ed eseguire la spirometria se uno dei seguenti indicatori è presente: (questi indicatori non sono diagnostici di per sé, ma la presenza di più indicatori chiave aumenta la probabilità di una diagnosi di BPCO; in ogni caso, la spirometria è necessaria per confermare la diagnosi di BPCO).

Dispnea	Progressiva nel tempo Peggiora solitamente con lo sforzo Persistente
----------------	--

Respiro sibilante ricorrente

Tosse cronica	Può essere intermittente e può essere non produttiva
----------------------	--

Infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori

Storia di esposizione ai fattori di rischio	Fumo di tabacco (includere le preparazioni locali generiche) Fumo proveniente da biocombustibili per cucinare e riscaldare Polveri, vapori, fumi, gas e altri agenti chimici professionali Fattori legati all'ospite (come i fattori genetici, anomalie dello sviluppo, basso peso alla nascita, prematurità, infezioni respiratorie infantili, ecc.)
--	--

Dispnea

La dispnea, il sintomo cardine della BPCO è una delle principali cause di invalidità e ansia legate alla malattia (7). La dispnea comprende una componente sensoriale ed una affettiva (8). Tipicamente, i pazienti affetti da

BPCO descrivono la dispnea come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di oppressione toracica, di fame d'aria o di respiro ansimante (9). Tuttavia, i termini usati per descrivere la dispnea possono variare da un individuo all'altro e in base alla cultura (9).

La dispnea è molto prevalente in tutti gli stadi di ostruzione al flusso aereo (10). Si verifica in particolare durante lo sforzo o l'attività fisica. Una dispnea da moderata a grave è stata riportata da oltre il 40% dei pazienti con diagnosi di BPCO nell'ambito delle cure primarie (11).

La dispnea è complessa e molteplici meccanismi possono essere coinvolti nella sua patogenesi, tra cui la compromissione della meccanica respiratoria come conseguenza dell'ostruzione al flusso aereo e dell'iperinsufflazione polmonare, le anomalie degli scambi gassosi, la disfunzione muscolare periferica correlata al decondizionamento (e all'infiammazione sistemica in alcuni pazienti), il disagio psicologico, il respiro disfunzionale, le malattie cardiovascolari o altre comorbidità (12,13).

La dispnea misurata con la scala modificata a 5 livelli del Medical Research Council è integrata nello schema di classificazione clinica GOLD (vedi dopo) in quanto i pazienti con punteggi elevati di dispnea incorrono in un maggiore utilizzo di risorse sanitarie e in un aumento dei costi assistenziali (14).

La dispnea nella vita quotidiana può essere misurata con una serie di questionari dettagliati che sono più discriminanti e sensibili alle variazioni (15,16).

Tosse cronica

La tosse cronica è spesso il primo sintomo della BPCO ed è spesso considerata dal paziente come una conseguenza attesa del fumo e/o delle esposizioni ambientali. Inizialmente la tosse può essere intermittente, ma successivamente può essere presente ogni giorno, spesso per tutto il giorno. La tosse cronica nella BPCO può essere produttiva o non produttiva (17). In alcuni casi, può svilupparsi un'ostruzione significativa delle vie aeree senza la presenza di tosse. Altre cause di tosse cronica sono elencate nella **Figura**. La sincope durante la tosse può verificarsi nei pazienti con BPCO grave a causa del rapido aumento della pressione intratoracica durante gli attacchi di tosse prolungati. Gli attacchi di tosse possono anche causare fratture costali, talvolta asintomatiche.

Produzione di espettorato

I pazienti affetti da BPCO producono comunemente piccole quantità di espettorato tenace con la tosse. La produzione regolare di espettorato per tre o più mesi in due anni consecutivi (in assenza di altre condizioni che possano spiegarla) è la definizione classica di bronchite cronica (18), ma si tratta di una definizione alquanto arbitraria che non riflette l'intera gamma

di produzione di espettorato che si verifica nella BPCO (si veda la discussione dettagliata nel **Capitolo 1 del Report GOLD 2024**). La produzione di espettorato è spesso difficile da valutare perché i pazienti possono deglutire l'espettorato piuttosto che espellerlo, un'abitudine soggetta a notevoli variazioni culturali e di sesso. Inoltre, la produzione di espettorato può essere intermittente, con periodi di riacutizzazione intervallati da periodi di remissione (19). I pazienti che producono grandi volumi di espettorato possono avere bronchiectasie (20,21). La presenza di espettorato purulento riflette un aumento dei mediatori infiammatori (22,23), e il suo sviluppo può identificare l'inizio di una riacutizzazione batterica, anche se l'associazione è relativamente debole (23,24).

ALTRE CAUSE DI TOSSE CRONICA

INTRATORACICHE	EXTRATORACICHE
Asma	Rinite allergica cronica
Neoplasia polmonare	Sindrome da gocciolamento retronasale (PNDS, <i>Post-Nasal Drip Syndrome</i>)
Tubercolosi	Sindrome della tosse delle vie aeree superiori (UACS, <i>Upper Airway Cough Syndrome</i>)
Bronchiectasie	Reflusso gastroesofageo
Scemenso cardiaco sinistro	Farmaci (es. ACE inibitori)
Pneumopatia interstiziale	
Fibrosi cistica	
Tosse idiopatica	

Respiro sibilante e oppressione toracica

I sibili inspiratori e/o espiratori e il senso di oppressione toracica sono sintomi che possono variare da un giorno all'altro e nel corso di una stessa giornata. In alternativa, possono essere presenti all'auscultazione rantoli inspiratori o espiratori diffusi. L'oppressione toracica segue spesso lo sforzo, è scarsamente localizzata, è di natura muscolare e può derivare dalla contrazione isometrica dei muscoli intercostali. L'assenza di respiro sibilante o di oppressione toracica non esclude una diagnosi di BPCO, né la presenza di questi sintomi conferma una diagnosi di asma.

Fatica (Astenia)

L'astenia è la sensazione soggettiva di stanchezza o spossatezza ed è uno dei sintomi più comuni e fastidiosi avvertiti dalle persone con BPCO (25).

Le persone affette da BPCO descrivono la loro astenia come una sensazione di “stanchezza generale” o di “mancanza di energia” (26,27). L’astenia influisce sulla capacità del paziente di svolgere le attività della vita quotidiana e sulla sua qualità di vita.

Ulteriori caratteristiche cliniche nella malattia grave

La perdita di peso, la perdita di massa muscolare e l’anoressia sono problemi comuni nei pazienti con BPCO grave e molto grave (28-30). Hanno un’importanza prognostica (31,32) e possono anche essere un segno di altre patologie, come la tubercolosi o le neoplasie polmonari, e quindi dovrebbero essere sempre indagati. Il gonfiore alle caviglie può indicare la presenza di un *cuore polmonare*. I sintomi di depressione e/o ansia meritano un’indagine specifica durante l’anamnesi perché sono comuni nella BPCO (33), sono associati ad un peggior stato di salute ed un maggior rischio di riacutizzazioni e di ricoveri ospedalieri d’urgenza, e sono curabili (34).

ANAMNESI

L’anamnesi dettagliata di un nuovo paziente che ha una BPCO nota o sospetta, dovrebbe includere:

- ▶ *L’esposizione del paziente a fattori di rischio*, come il fumo e le esposizioni ambientali (in ambienti domestico, professionale o atmosferico).
- ▶ *Anamnesi patologica remota*, compresi eventi precoci (prematurità, basso peso alla nascita, fumo materno durante la gravidanza, esposizione al fumo passivo durante l’infanzia), asma, allergia, sinusite o polipi nasali; infezioni respiratorie nell’infanzia; HIV; tubercolosi.
- ▶ *Storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche*.
- ▶ *Modalità di sviluppo dei sintomi*: la BPCO si sviluppa tipicamente in età adulta e la maggior parte dei pazienti è consapevole dell’aggravamento della dispnea, dell’aumentata frequenza di “raffreddori invernali” e di alcune limitazioni sociali persistenti per diversi anni prima di richiedere l’intervento medico.
- ▶ *Storia di riacutizzazioni o precedenti ricoveri per disturbi respiratori*. I pazienti possono essere consapevoli del periodico peggioramento dei sintomi anche se questi episodi non vengono identificati come riacutizzazioni di BPCO.

- ▶ *Presenza di malattie croniche concomitanti*, quali patologie cardiache, osteoporosi, disturbi muscolo-scheletrici, ansia e depressione e neoplasie maligne, che possono contribuire alla limitazione delle attività.
- ▶ *Impatto della malattia sulla vita del paziente*, compresa la limitazione delle attività quotidiane, la perdita di giornate lavorative e l'impatto economico, gli effetti sulle abitudini familiari, i sentimenti di depressione o ansia, il benessere e l'attività sessuale.
- ▶ *Disponibilità di supporto sociale e familiare per il paziente.*
- ▶ *Possibilità di ridurre i fattori di rischio, in particolare smettere di fumare.*

SPIROMETRIA

La spirometria forzata è la misura più riproducibile e obiettiva di ostruzione al flusso aereo. Si tratta di un test non invasivo, riproducibile, economico e facilmente disponibile. Una misurazione spirometrica di buona qualità è possibile in qualsiasi ambito sanitario e tutti gli operatori sanitari che curano pazienti con BPCO dovrebbero avere accesso alla spirometria.

Alcuni dei fattori necessari per ottenere risultati accurati sono riassunti nella **Figura** (35,36). Nonostante la sua buona sensibilità, la misura del picco di flusso espiratorio da sola non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico a causa della sua bassa specificità (37,38).

Il criterio spirometrico per l'ostruzione delle vie aeree selezionato da GOLD rimane il rapporto VEMS/CVF <0.7 post-broncodilatatore. Questo criterio è semplice e indipendente dai valori di riferimento, perché si riferisce a variabili misurate nello stesso individuo, ed è stato utilizzato in tutti gli studi clinici che formano l'evidenza da cui sono tratte le raccomandazioni terapeutiche. Va notato che l'uso del rapporto fisso VEMS/CVF (<0.7) per definire l'ostruzione al flusso aereo può portare ad una sovra-diagnosi di BPCO negli anziani (39,40) ed una sotto-diagnosi approssimativamente 1% nei giovani adulti (40-42), soprattutto nella malattia lieve, rispetto all'uso di una soglia basata sul limite inferiore dei valori normali (LLN, Lower Limit of Normal) per il rapporto VEMS/CVF.

Se la diagnosi di BPCO viene sospettata in adulti relativamente giovani (età <50 anni) che presentano ripetutamente un rapporto fisso ≥ 0.7 , può essere utile confrontare il rapporto con l'LLN previsto, allo scopo di prendere decisioni su come gestire al meglio questo piccolo sottogruppo di pazienti.

CONSIDERAZIONI UTILI PER L'ESECUZIONE DELLA SPIROMETRIA

Preparazione

- Gli spirometri dovrebbero produrre una copia cartacea o permettere una visualizzazione digitale della curva espiratoria per consentire l'individuazione di eventuali errori tecnici o avere un'indicazione automatica degli esami insoddisfacenti e del loro motivo.
- Il supervisore del test ha bisogno di un adeguato addestramento per eseguire esami tecnicamente e qualitativamente accurati.
- L'esecuzione del test richiede il massimo impegno da parte del paziente per evitare una sottostima dei valori e quindi errori di diagnosi e gestione.

Esecuzione

- La spirometria deve essere eseguita seguendo le raccomandazioni nazionali e/o internazionali.
- I tracciati espiratori volume/tempo devono essere uniformi e privi di irregolarità.
- La pausa tra l'inspirazione e l'espirazione deve essere inferiore a 1 secondo.
- La registrazione dovrebbe proseguire abbastanza a lungo da raggiungere un plateau del volume, che può richiedere anche più di 15 secondi in caso di malattia grave.
- Sia CVF che VEMS dovrebbero essere ottenuti come valore più alto di una delle 3 curve flusso/volume correttamente eseguite e i valori di CVF e VEMS in queste tre curve non dovrebbero variare più del 5% o di 150 ml, qualunque sia il valore più alto.
- Il rapporto VEMS/CVF dovrebbe essere quello ottenuto dalla curva migliore che ha la somma maggiore di CVF e VEMS.

Broncodilatazione

- I possibili protocolli di dosaggio comprendono 400 mcg di un farmaco β_2 -agonista, 160 mcg di un anticolinergico a breve durata d'azione o la combinazione di questi due farmaci^B; il VEMS dovrebbe essere misurato dopo 10-15 minuti dalla somministrazione di un β_2 -agonista a breve durata d'azione, oppure dopo 30-45 minuti dalla somministrazione di un anticolinergico a breve durata d'azione o di una combinazione di entrambe le classi di farmaci.
- I pazienti già in trattamento con broncodilatatori, nei quali la spirometria è richiesta a scopo di monitoraggio, non devono interrompere il loro trattamento regolare per sottoporsi alla spirometria.

Valutazione

- Le misurazioni spirometriche sono valutate per il confronto dei risultati con appropriati valori di riferimento che tengono conto dell'età, della statura, del sesso e della razza.
- La presenza di un rapporto VEMS/CVF <0.7 post-broncodilatatore conferma la presenza di un'ostruzione bronchiale non completamente reversibile.

^aMiller et al. *Eur Respir J* 2005;26(2):319; ^bPellegrino et al. *Eur Respir J* 2005;26(5):948.

VALUTAZIONE INIZIALE

Una volta che la diagnosi di BPCO è stata confermata dalla spirometria, per guidare la terapia, la valutazione della BPCO deve prendere in considerazione i seguenti quattro aspetti fondamentali:

- ▶ La gravità della limitazione al flusso aereo
- ▶ La natura attuale e l'entità dei sintomi del paziente
- ▶ La storia di riacutizzazioni moderate o gravi
- ▶ Conta leucocitaria
- ▶ La presenza e il tipo di altre malattie (multimorbidity)

Gravità dell'ostruzione delle vie aeree

In presenza di un rapporto VEMS/CVF <0.7, la valutazione della **gravità dell'ostruzione delle vie aeree** nella BPCO (si noti che questa può essere diversa dalla gravità della *malattia*) si basa sul valore post-broncodilatatore del VEMS (% di riferimento). I "cutpoint" spirometrici specifici vengono proposti per propositi di semplificazione (**Figura**).

Sintomi

Poiché esiste solo una debole correlazione tra la gravità dell'ostruzione delle vie aeree (**Figura**) e i sintomi avvertiti dal paziente o la compromissione del suo stato di salute (43,44), è necessaria una valutazione formale dei sintomi mediante questionari validati.

Questionario per la dispnea: scala del Medical Research Council modificata (mMRC) per la dispnea

La scala mMRC è stato il primo questionario sviluppato per misurare la dispnea, che è un sintomo chiave in molti pazienti affetti da BPCO, anche

se spesso non viene riconosciuta (45) (**Figura**). Va notato che il punteggio mMRC correla bene con altre misure multidimensionali dello stato di salute (46) e predice il rischio futuro di mortalità (47,48).

GRADI GOLD E GRAVITÀ DELLA LIMITAZIONE AL FLUSSO AEREO NELLA BPCO (BASATA SUL VEMS POST-BRONCODILATATORE)

Nei pazienti con BPCO (VEMS/CVF <0.7):

GOLD 1:	Lieve	VEMS \geq 80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% \leq VEMS <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% \leq VEMS <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	VEMS <30% del predetto

QUESTIONARIO MODIFICATO MRC PER LA DISPNEA

Per favore barrare la casella che Vi riguarda / (una sola casella) / (Gradi 0-4)

mMRC Grado 0	mMRC Grado 1	mMRC Grado 2	mMRC Grado 3	mMRC Grado 4
Ho dispnea solo per sforzi intensi	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corsa) in piano o in lieve salita	Su percorsi piani cammino più lentamente dei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti	Mi manca il fiato a riposo per uscire di casa o per vestirmi/ spogliarmi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bibliografia: ATS (1982) *Am Rev Respir Dis. Nov*; 126(5):952-6.

Questionari multidimensionali

È ormai riconosciuto che l'impatto della BPCO sui pazienti va oltre la semplice dispnea (49). Per questo motivo, si raccomanda l'impiego di questionari multidimensionali. I questionari sullo stato di salute specifico per la patologia, come il *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) (50) e il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (51) sono importanti stru-

VALUTAZIONE CAT™

Per ogni voce riportata sotto, barrare (X) la casella corrispondente che meglio descrive al momento le vostre attuali condizioni. Assicurarsi di selezionare solo una risposta per ogni domanda.

Esempio: Sono molto contento	0	X	2	3	4	5	Sono molto triste	PUNTEGGIO
Non ho mai tosse	0	1	2	3	4	5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0	1	2	3	4	5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al torace	0	1	2	3	4	5	Avverto una forte sensazione di costrizione al torace	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di respiro	0	1	2	3	4	5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di respiro	
Non avverto limitazioni nello svolgere attività domestiche	0	1	2	3	4	5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere attività domestiche	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0	1	2	3	4	5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0	1	2	3	4	5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0	1	2	3	4	5	Non ho alcuna energia	

PUNTEGGIO TOTALE: ○

menti di ricerca, ma sono troppo complessi per essere utilizzati nella pratica di routine. Sono state sviluppate misurazioni complete più brevi, come il COPD Assessment Test (CAT™) e il COPD Control Questionnaire (CCQ®), che sono adatte per l'uso clinico. Di seguito vengono analizzati il CAT™ e il SGRQ.

Il CAT™[†] è un questionario a 8 voci che valuta lo stato di salute dei pazienti con BPCO (**Figura**) (52). È stato sviluppato per essere utilizzato in modo universale ed esistono traduzioni validate in diverse lingue. Il punteggio varia da 0 a 40, correla strettamente con il SGRQ ed è stato ampiamente documentato in numerose pubblicazioni (53).

Il SGRQ è la misura più completa e ampiamente documentata; punteggi <25 sono rari in pazienti con diagnosi di BPCO (54) e punteggi ≥25 sono molto rari nelle persone sane (55,56). Pertanto, si raccomanda di utilizzare come valore soglia un punteggio di sintomi equivalente ad un punteggio del SGRQ ≥25 per considerare la scelta di un trattamento regolare per sintomi come la dispnea, in quanto questo in modo particolare corrisponde allo spettro di gravità osservato in pazienti arruolati negli studi che hanno fornito la base di evidenze per le raccomandazioni terapeutiche. Il valore soglia equivalente per il CAT™ è 10 (57). Non è possibile calcolare un punteggio equivalente dell'mMRC perché un semplice valore soglia per la dispnea non può equivalere alla soglia di un punteggio sintomatologico globale. La grande maggioranza dei pazienti con un SGRQ ≥25 avrà un mMRC ≥1; tuttavia, pazienti con mMRC <1 possono anche avere altri sintomi tipici della BPCO (58). Per questo motivo, si raccomanda l'uso di uno strumento di valutazione completo dei sintomi. Tuttavia, poiché l'uso dell'mMRC è molto diffuso, un punteggio mMRC ≥2 viene ancora incluso come valore soglia per separare i pazienti con "minore dispnea" da quelli con "maggiore dispnea". Ciò nonostante è necessario fare attenzione e valutare gli altri sintomi presenti (58).

Conta degli eosinofili nel sangue

Numerosi studi hanno dimostrato che la conta degli eosinofili nel sangue può predire l'entità dell'effetto degli ICS (in aggiunta alla terapia di man-

[†]Il COPD Assessment Test è stato sviluppato da un gruppo multidisciplinare di esperti internazionali sulla BPCO con il supporto di GSK. Il logo COPD Assessment Test e CAT™ è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Tutti i diritti riservati. Le attività GSK con riferimento al COPD Assessment Test™ sono supervisionate da un comitato di controllo che comprende esperti esterni indipendenti, uno dei quali modera il comitato.

tenimento regolare con broncodilatatori) nella prevenzione delle future riacutizzazioni, e la conta degli eosinofili nel sangue è raccomandata da GOLD per guidare l'utilizzo degli ICS come parte della gestione farmacologica (59-64).

Vi sono evidenze che la conta di eosinofili nel sangue sia mediamente più elevata nei pazienti con BPCO, sebbene vi sia una marcata sovrapposizione con i controlli (65,66). Un'elevata conta di eosinofili nel sangue nei pazienti con BPCO è associata ad un maggior numero di eosinofili polmonari e alla presenza di livelli più elevati di marcatori di infiammazione di tipo 2 nelle vie aeree, sebbene non vi sia una stretta concordanza tra biomarcatori T2 nel sangue e nei polmoni/vie aeree (67,68). Queste differenze nell'infiammazione delle vie aeree possono spiegare la diversa risposta al trattamento con ICS in base alla conta di eosinofili nel sangue (69).

La riproducibilità della conta degli eosinofili nel sangue in una grande popolazione afferente ai servizi di cure primarie appare ragionevole (70), sebbene si osservi una maggiore variabilità alle soglie più elevate (71). Una migliore riproducibilità si osserva alle soglie più basse (es. 100 cellule/ μ L) (72). Pertanto, la conta degli eosinofili nel sangue può aiutare i medici a stimare le probabilità di una risposta preventiva positiva all'aggiunta degli ICS al trattamento regolare con broncodilatatori e può quindi essere utilizzata come un biomarcatore in combinazione con la valutazione clinica quando si prendono decisioni sull'uso degli ICS.

Gli studi di coorte hanno prodotto risultati diversi riguardo alla capacità degli eosinofili nel sangue di predire le future riacutizzazioni, con nessuna relazione (73) o una relazione positiva riportata (74,75). Differenze tra gli studi possono essere messe in relazione con precedenti diverse storie di riacutizzazioni e uso di ICS. Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'impiego degli eosinofili nel sangue per predire il rischio di future riacutizzazioni su base individuale nei pazienti con BPCO. Un maggiore declino del VEMS è stato osservato in pazienti con BPCO lieve o moderata con un'elevata conta di eosinofili nel sangue, in una popolazione in cui l'uso di ICS era basso (76); questo evidenzia la possibile utilità della conta di eosinofili nel sangue come biomarcatore prognostico del declino della funzione respiratoria quando non confuso dall'uso concomitante degli ICS. Nei soggetti più giovani senza BPCO, una più elevata conta di eosinofili nel sangue è risultata associata ad un aumento del rischio di successivo sviluppo di BPCO (77).

Multimorbidità

Le persone con BPCO spesso soffrono di altre malattie croniche concomitanti (multimorbidità). Questo può verificarsi in pazienti con ostruzione al flusso aereo di grado lieve, moderato o grave (54). La multimorbidità influenza la mortalità e le ospedalizzazioni indipendentemente dalla gravità dell'ostruzione bronchiale (78) e richiede un trattamento specifico. Pertanto, le comorbidity vanno indagate di routine e trattate in modo appropriato in ogni paziente con BPCO. Le raccomandazioni per la diagnosi, la valutazione di gravità e il trattamento delle singole comorbidity sono le stesse dei pazienti senza BPCO.

Le comorbidity che si riscontrano con maggiore frequenza nella BPCO comprendono le malattie cardiovascolari (79), la sindrome metabolica, l'osteoporosi, la depressione e l'ansia, probabilmente in relazione a fattori di rischio comuni (ad esempio, invecchiamento, fumo, alcol, dieta e inattività fisica) (80-83). Inoltre, la BPCO stessa può aumentare il rischio di altre comorbidity (ad esempio, BPCO – in particolare enfisema – e cancro del polmone) (84,85). Non è chiaro se l'associazione tra BPCO e cancro del polmone sia dovuta a fattori di rischio comuni (es. fumo), a coinvolgimento di geni di suscettibilità condivisi e/o ridotta clearance degli agenti cancerogeni. La BPCO può anche avere significativi effetti extrapolmonari (sistemici) tra cui perdita di peso, alterazioni nutrizionali e disfunzione del muscolo scheletrico. Quest'ultima è caratterizzata sia da sarcopenia (perdita di cellule muscolari) che da anomala funzione delle cellule rimanenti (86). Questa condizione presenta cause multifattoriali (es. inattività fisica, cattiva alimentazione, infiammazione, ipossia) e può contribuire alla ridotta tolleranza all'esercizio fisico e allo scadente stato di salute nei pazienti con BPCO. È importante sottolineare che la disfunzione del muscolo scheletrico rappresenta una causa di ridotta tolleranza all'esercizio fisico curabile con la riabilitazione (87). Una descrizione più dettagliata del trattamento della BPCO e delle comorbidity viene fornita nel **Capitolo 5** del **Report GOLD 2024**.

Valutazione iniziale combinata della BPCO

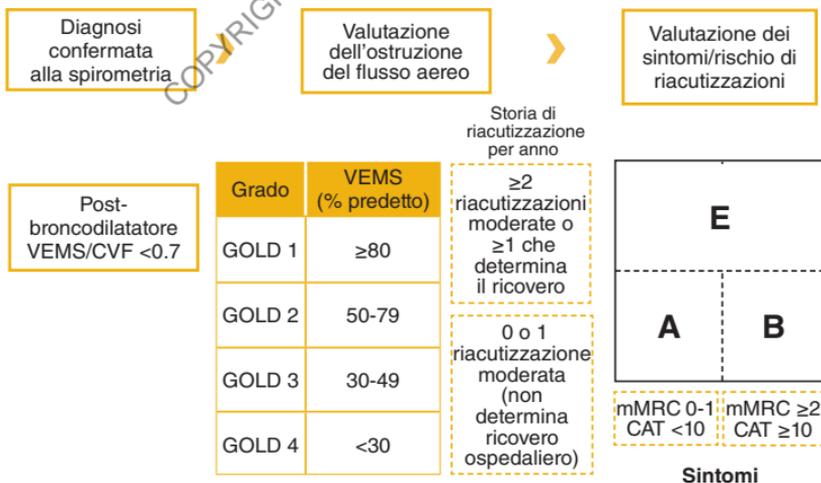
Nel 2011, la GOLD propose di passare dal semplice sistema di classificazione spirometrico per la valutazione della gravità della malattia e per il trattamento ad una strategia di valutazione combinata basata sul livello dei sintomi (mMRC o CAT™), sulla gravità dell'ostruzione del flusso aereo (gradi GOLD 1-4) e sulla frequenza delle precedenti riacutizzazioni. Questa classificazione è stata proposta come guida per il trattamento farmaco-

logico iniziale. Il principale passo avanti compiuto da questa strategia di valutazione combinata è stato quello di includere indicatori clinici riportati dal paziente e di sottolineare l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni nella gestione della BPCO. La versione iniziale della valutazione combinata si basava sia sulla gravità dell'ostruzione del flusso aereo (gradi GOLD 1-4) sia sulla frequenza delle precedenti riacutizzazioni per valutare il rischio di riacutizzazione.

La gravità dell'ostruzione del flusso aereo è stata successivamente rimossa da questo schema di valutazione combinata in considerazione della sua minore precisione a livello individuale (rispetto a quella a livello di popolazione) nel predire gli esiti e guidare le decisioni terapeutiche, complicando al contempo l'uso della classificazione da parte dei medici (44,88-90).

Nel documento del 2023, GOLD propose un'ulteriore evoluzione dello strumento di valutazione combinato ABCD che ha riconosciuto la rilevanza clinica delle riacutizzazioni, indipendentemente dal livello dei sintomi del paziente. La **Figura** presenta questa proposta. I gruppi A e B sono rimasti invariati, ma i gruppi C e D sono stati uniti in un unico gruppo denominato "E" per evidenziare la rilevanza clinica delle riacutizzazioni. È stato riconosciuto che tale proposta è stata convalidata da un'adeguata ricerca clinica.

STRUMENTO DI VALUTAZIONE ABE GOLD



PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA BPCO

PUNTI CHIAVE

- *Tutti i fumatori devono essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare e devono ricevere un adeguato supporto in tal senso. La terapia farmacologica e la terapia sostitutiva a base di nicotina possono aumentare in modo significativo i tassi di astinenza dal fumo a lungo termine. I divieti di fumo imposti dalla legge ed i consigli forniti dagli operatori sanitari migliorano i tassi di cessazione del fumo. Non vi sono evidenze a sostegno dell'efficacia e della sicurezza delle sigarette elettroniche, come aiuto per smettere di fumare, sono al momento non comprovate.*
- *I principali obiettivi del trattamento sono la riduzione dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazioni. Le strategie di gestione della BPCO stabile devono essere prevalentemente basate sulla valutazione dei sintomi e sulla storia clinica di riacutizzazioni.*
- *La terapia farmacologica può ridurre i sintomi della BPCO, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. Dati recenti suggeriscono un impatto favorevole sul tasso di declino della funzione respiratoria e sulla mortalità.*
- *Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato dalla gravità dei sintomi, dal rischio di riacutizzazioni, dagli effetti collaterali, dalle malattie croniche concomitanti, dalla disponibilità e dal costo dei farmaci, dalla risposta del paziente, dalle preferenze e dalla capacità di utilizzare i vari dispositivi di somministrazione dei farmaci.*
- *La tecnica inalatoria dei farmaci deve essere valutata con regolarità.*
- *I vaccini anti-COVID-19 sono molto efficaci contro l'infezione da SARS-CoV-2 e le persone affette da BPCO dovrebbero sottoporsi a vaccinazione anti-COVID-19 in linea con le raccomandazioni nazionali.*
- *La vaccinazione antinfluenzale e la vaccinazione antipneumococcica riducono le infezioni del tratto respiratorio inferiore.*
- *Il CDC raccomanda la vaccinazione Tdap (dTdap/dTPa; pertosse, tetano e difterite) nei pazienti con BPCO che non sono stati vaccinati durante l'adolescenza; l'uso di routine del vaccino per l'herpes zoster in tutti i pazienti con BPCO; il nuovo vaccino anti-virus respiratorio sinciziale (RSV) per i soggetti con età >60 anni e/o con malattie cardiache o respiratorie croniche.*

- *La riabilitazione respiratoria con le sue componenti principali, che includono l'allenamento fisico e l'educazione, migliora la capacità di esercizio fisico, i sintomi e la qualità della vita per tutti i gradi di gravità della BPCO.*
- *Nei pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ oppure $< 60 \text{ mmHg}$ in presenza di cuore polmonare o policitemia secondaria), l'ossigenoterapia a lungo termine migliora la sopravvivenza.*
- *Nei pazienti con BPCO stabile e con moderata desaturazione ossiemoglobinica a riposo o sotto sforzo, l'ossigenoterapia a lungo termine non deve essere prescritta di routine. Tuttavia, i fattori individuali del paziente devono essere presi in considerazione quando si valuta la necessità di una eventuale supplementazione di ossigeno.*
- *Nei pazienti con grave ipercapnia cronica e una storia di ricoveri ripetuti per insufficienza respiratoria acuta, la ventilazione non invasiva a lungo termine può ridurre la mortalità e prevenire la necessità di successivi ricoveri.*
- *In pazienti selezionati con enfisema di grado avanzato refrattario a una cura medica ottimale, possono essere utili i trattamenti chirurgici o di broncoscopia interventistica.*
- *Gli interventi palliativi (riduzione dei volumi) sono in grado attenuare la gravità dei sintomi nella BPCO avanzata.*

INTRODUZIONE

L'obiettivo del trattamento della BPCO è quello di ridurre i sintomi e prevenire il rischio futuro di riacutizzazioni (**Figura**). I pazienti affetti da BPCO devono essere sottoposti a valutazione per quanto riguarda la gravità dell'ostruzione bronchiale, la sintomatologia, la storia di riacutizzazioni, l'esposizione ad eventuali fattori di rischio e la presenza di comorbidità per poter stabilire il trattamento più adeguato.

La terapia sia farmacologica che non farmacologica devono essere aggiustate se necessario (vedi sotto) e si dovrebbero effettuare ulteriori valutazioni (**Figura**). Il presente paragrafo contiene raccomandazioni su come gestire i pazienti con BPCO nella pratica clinica e riassume le evidenze sulla efficacia e sicurezza delle strategie di mantenimento e prevenzione della BPCO su cui si basano le raccomandazioni.

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO DELLA BPCO STABILE

- Alleviare i sintomi
- Migliorare la tolleranza all'esercizio fisico
- Migliorare lo stato di salute



RIDURRE I SINTOMI

E

- Prevenire la progressione della malattia
- Prevenire e trattare le riacutizzazioni
- Ridurre la mortalità



RIDURRE IL RISCHIO

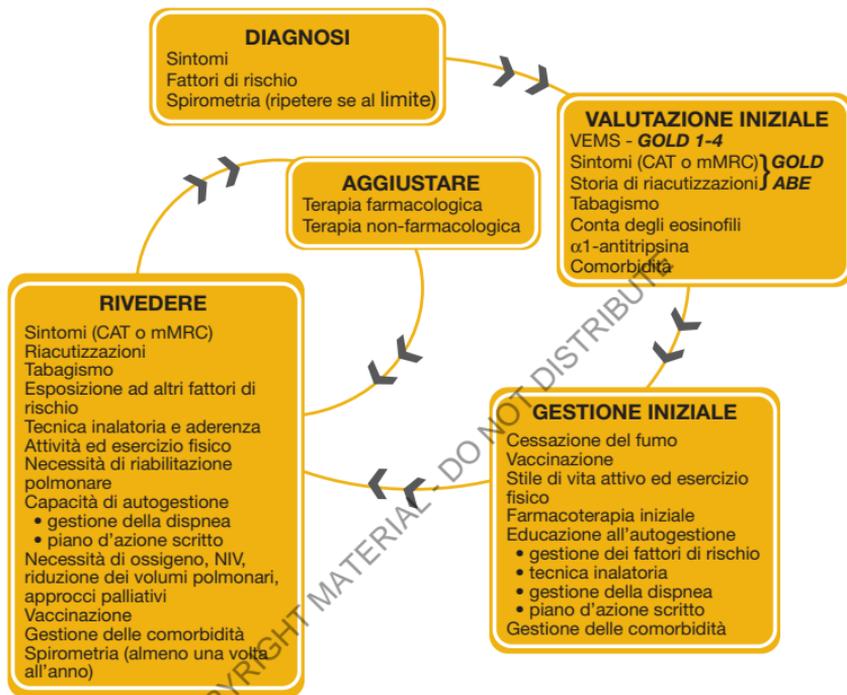
IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio è importante non solo per la prevenzione primaria della BPCO, ma anche come parte della gestione dei pazienti con BPCO. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio riscontrato più comune e più facilmente identificabile per la BPCO e la cessazione del fumo dovrebbe essere incoraggiata continuamente in tutti i fumatori. Dovrebbe anche essere affrontata la riduzione dell'esposizione personale totale alle polveri occupazionali, ai fumi, ai gas e agli inquinanti atmosferici domestici e ambientali (**Figura**).

IDENTIFICARE E RIDURRE L'ESPOSIZIONE AI FATTORI DI RISCHIO

- Gli interventi per la cessazione del fumo dovrebbero essere perseguiti in tutti i pazienti con BPCO (**Evidenza A**).
- L'installazione di sistemi di ventilazione efficienti, l'utilizzo di stufe non inquinanti e interventi simili dovrebbero essere raccomandati (**Evidenza B**).
- I medici dovrebbero consigliare ai pazienti di evitare le esposizioni ambientali ad agenti irritanti, quando possibile (**Evidenza D**).

GESTIONE DELLA BPCO



CESSAZIONE DEL FUMO

La cessazione del fumo è un intervento essenziale in tutti i pazienti con BPCO che continuano a fumare. Gli operatori sanitari sono fondamentali nel fornire messaggi e interventi per smettere di fumare e dovrebbero incoraggiare i pazienti a smettere in ogni possibile occasione.

Una percentuale significativa di persone affette da BPCO continua a fumare pur sapendo di avere la malattia (circa il 40% dei pazienti con BPCO sono attualmente fumatori); tale comportamento ha un impatto negativo sulla prognosi e sulla progressione della malattia (91). La cessazione del fumo ha la massima capacità di influenzare la storia naturale della BPCO, inoltre migliora i sintomi quotidiani (92) e riduce la frequenza delle riacutizzazioni (93).

Smettere di fumare può essere più difficile per i fumatori affetti da BPCO rispetto ai fumatori che non soffrono di BPCO, a causa della maggiore dipendenza da nicotina, della minore autoefficacia e della minore autostima (94-96). Inoltre, è stato riportato che la depressione è più comune nei fumatori con BPCO (97) e questo potrebbe contribuire al fallimento dei tentativi di cessazione (97,98). Nonostante queste condizioni sfavorevoli, se si dedicano tempo e risorse adeguate alla cessazione del fumo, sono stati riportati tassi di cessazione a lungo termine dal 14% al 27% (98).

VACCINAZIONI

I pazienti affetti da BPCO dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni raccomandate in conformità alle attuali linee guida locali (**Figura**).

VACCINAZIONI NELLA BPCO STABILE

- La vaccinazione anti-influenzale è raccomandata nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
- L'OMS e il CDC raccomandano la vaccinazione anti-SARS-Cov-2 (COVID-19) nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
- Il CDC raccomanda una dose di vaccino antipneumococcico coniugato 20-valente (PCV20); oppure una dose di vaccino antipneumococcico coniugato 15-valente (PCV15), seguita da vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) per i pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
- Il vaccino antipneumococcico ha dimostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità e di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO (**Evidenza B**).
- Il CDC raccomanda il nuovo vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) nei soggetti di età superiore ai 60 anni e/o con malattia cardiaca o polmonare cronica (**Evidenza A**).
- Il CDC raccomanda la vaccinazione Tdap (dTap/dTPa) negli adulti con BPCO che non sono stati vaccinati durante l'adolescenza, per la protezione nei confronti della pertosse (tosse convulsa) (**Evidenza B**), e il vaccino per l'*Herpes zoster* nei pazienti con BPCO di età pari o superiore ai 50 anni per la protezione contro l'*Herpes zoster* (fuoco di Sant'Antonio) (**Evidenza B**).

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA BPCO STABILE

Noi proponiamo un approccio personalizzato per l'inizio della terapia, basato sul livello dei sintomi e sul rischio di riacutizzazioni. Il trattamento può essere intensificato/ridotto (escalation/de-escalation) in base alla presenza di sintomi predominanti (*treatable traits*, ovvero sintomi o segni potenzialmente trattabili) quali dispnea e limitazione dell'attività fisica, e alla continua insorgenza di riacutizzazioni durante la terapia di mantenimento. Le basi per queste raccomandazioni, che propongono un approccio organizzato al trattamento, derivano in parte dalle evidenze generate dagli studi clinici randomizzati. Tuttavia, queste raccomandazioni intendono supportare il processo decisionale dei clinici e, pertanto, racchiudono anche il parere di esperti basato sull'esperienza clinica.

La terapia farmacologica iniziale deve essere basata sul gruppo GOLD del paziente (**Figura**). Bisogna offrire ai pazienti una guida sull'autogestione della dispnea e di controllo dello stress, oltre a un piano d'azione scritto. Anche le comorbidità dovrebbero essere trattate secondo le linee guida di riferimento, a prescindere dalla presenza della BPCO.

I pazienti devono essere rivalutati dopo un intervallo di tempo adeguato (più breve nei pazienti più gravi e più lungo nei pazienti meno gravi) 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 e anche le comorbidità devono essere rivalutate.

La tecnica inalatoria, l'aderenza alla terapia prescritta (sia farmacologica che non farmacologica), l'abitudine al fumo e la continua esposizione ai fattori di rischio devono essere controllati ad ogni visita clinica. L'attività fisica deve essere incoraggiata e la riabilitazione polmonare dovrebbe essere presa in considerazione in particolare nei pazienti più gravi. La necessità di ossigenoterapia, di supporto ventilatorio non invasivo, di riduzione dei volumi polmonari e di approcci palliativi dovrebbe essere considerata individualmente, e il piano d'azione dovrebbe essere aggiornato di conseguenza. La spirometria dovrebbe essere ripetuta almeno una volta all'anno. Se il paziente è già in trattamento con un broncodilatatore, quest'ultimo non deve essere sospeso per eseguire la spirometria.

Non utilizziamo più il termine "sovrapposizione asma-BPCO" (Asthma-COPD Overlap, ACO), ma va sottolineato che l'asma e la BPCO sono pa-

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INIZIALE



*Terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica.

Il termine riacutizzazioni si riferisce al numero di riacutizzazioni per anno; eos: conta degli eosinofili ematici, in cellule per microlitro; mMRC: questionario modificato del British Medical Research Council per la valutazione della dispnea; CAT™: COPD Assessment Test™.

tologie diverse, sebbene possano condividere alcuni tratti curabili e caratteristiche cliniche comuni (es. eosinofilia, un certo grado di reversibilità). L'asma e la BPCO possono coesistere nel singolo paziente. Se si sospetta una diagnosi concomitante di asma, la terapia farmacologica dovrebbe seguire principalmente le linee guida per l'asma.

ALGORITMI PER L'INIZIO E IL FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Ulteriori informazioni sulle evidenze che sono alla base di queste raccomandazioni sono presentate nel **Capitolo 3** del **Report GOLD 2024** nella sezione intitolata **"Sintesi delle evidenze: terapia farmacologica"**.

Trattamento farmacologico iniziale

Nella **Figura** viene mostrato un modello proposto per l'**INIZIO** del trattamento farmacologico della BPCO in base alla valutazione personalizzata dei sintomi e dei rischi di riacutizzazione secondo lo schema di valutazione ABE, che tiene conto anche della conta degli eosinofili nel sangue. È un tentativo

di fornire una guida clinica. Non vi sono evidenze di alta qualità come studi randomizzati controllati a supporto delle strategie di trattamento farmacologico iniziale nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi.

Gruppo A

- ▶ A tutti i pazienti del Gruppo A dovrebbe essere proposta una terapia con broncodilatatori, basata sulla efficacia della terapia rispetto alla dispnea. Può essere un broncodilatatore sia a breve che a lunga durata d'azione. Se disponibile e conveniente, un broncodilatatore a lunga durata d'azione è l'opzione di scelta, ad eccezione dei pazienti con dispnea molto occasionale.
- ▶ La terapia dovrebbe essere continuata se vi è documentata efficacia sui sintomi.

Gruppo B

- ▶ Il trattamento deve essere iniziato con una combinazione LABA+LAMA. In un RCT è stato dimostrato che, in pazienti con ≤ 1 riacutizzazione moderata nell'anno precedente lo studio ed un $CAT^{\text{TM}} \geq 10$, la combinazione LABA+LAMA è superiore alla monoterapia con LAMA in diversi endpoint (99). Pertanto, se non sussistono problemi per quanto concerne la disponibilità, i costi e gli effetti collaterali, la combinazione LABA+LAMA è la scelta farmacologica iniziale raccomandata.
- ▶ Se una combinazione LABA+LAMA non è considerata appropriata, non vi sono evidenze per raccomandare una classe di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto ad un'altra (LABA o LAMA) nel controllo iniziale dei sintomi in questo gruppo di pazienti. Nel singolo paziente, la scelta dovrebbe dipendere dalla percezione del paziente stesso rispetto al miglioramento dei sintomi con la terapia.
- ▶ È probabile che i pazienti del gruppo B abbiano comorbidità che possono aggravare la loro sintomatologia e influenzare la loro prognosi; tali condizioni dovrebbero essere indagate e trattate, se presenti, seguendo le linee guida nazionali e internazionali (100,101).

Gruppo E

- ▶ Una revisione sistematica Cochrane e meta-analisi di rete che ha confrontato la duplice terapia con la monoterapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione ha mostrato che la combinazione LABA+LAMA era il gruppo di trattamento con il punteggio più alto nel ridurre le riacutizzazioni di BPCO (102). Pertanto, se non sus-

sistono problemi per quanto concerne la disponibilità, i costi e gli effetti collaterali, la combinazione LABA+LAMA è la scelta preferita per la terapia iniziale nei pazienti del gruppo E.

- ▶ L'impiego della combinazione LABA+ICS nella BPCO non è incoraggiato. Se esiste un'indicazione per la terapia con ICS, la combinazione LABA+LAMA+ICS è la scelta preferita perché si è dimostrata superiore a LABA+ICS (64,103).
- ▶ Considerare l'impiego della combinazione LABA+LAMA+ICS nel gruppo E se il numero di eosinofili è ≥ 300 cellule/ μ L (raccomandazione pratica). Come dettagliato dopo in questa sezione, l'effetto degli ICS sulla prevenzione delle riacutizzazioni è correlato alla conta degli eosinofili nel sangue. Non vi sono dati diretti in letteratura per quanto concerne l'inizio del trattamento con la triplice terapia in pazienti di nuova diagnosi. Tuttavia, noi riteniamo che gli studi disponibili, condotti principalmente su pazienti trattati, forniscano un razionale per prendere in considerazione questa opzione di trattamento come terapia iniziale per i pazienti con una elevata conta degli eosinofili ematici (≥ 300 cellule/ μ L).
- ▶ Se i pazienti con BPCO soffrono di asma concomitante, devono essere trattati come pazienti asmatici. In queste circostanze l'uso di un ICS è obbligatorio.

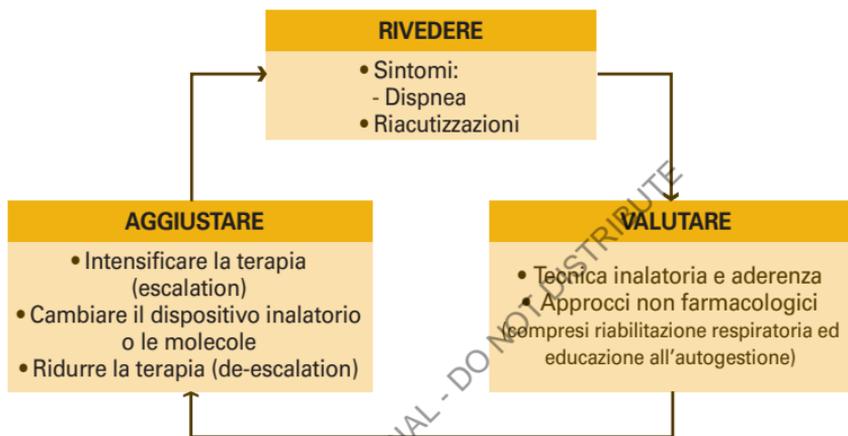
A tutti i pazienti dovrebbe essere prescritta una terapia di salvataggio con broncodilatatori a breve durata d'azione per un immediato sollievo dai sintomi. Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e l'identificazione di eventuali ostacoli al successo del trattamento (**Figura**). In seguito alla revisione della risposta del paziente al trattamento iniziale, può essere necessario *adeguare* la terapia farmacologica.

Questa decisione dovrebbe essere guidata dai seguenti principi: prima **rivedere** e **valutare**, poi aggiustare se *necessario* (**Figura**):

- ▶ **Rivedere**
 - Rivedere i sintomi (dispnea) e il rischio di riacutizzazione (storia precedente, eosinofili ematici).
- ▶ **Valutare**
 - Valutare la tecnica inalatoria e l'aderenza, e il ruolo degli approcci non farmacologici (trattato più avanti in questa sezione).
- ▶ **Aggiustare**
 - Aggiustare il trattamento farmacologico, compresa l'escalation o la de-escalation. Cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole con altre della stessa classe (per es. utilizzare un diverso bronco-

dilatatore a lunga durata d'azione) può essere considerato appropriato. Qualsiasi modifica del trattamento richiede una successiva **revisione** della risposta clinica, compresi gli effetti collaterali.

CICLO DI TRATTAMENTO



Trattamento farmacologico di follow-up

Viene fornito un algoritmo separato per il trattamento di **FOLLOW-UP**, in cui la gestione è basata su due manifestazioni cliniche chiave: la persistenza della dispnea e l'insorgenza di riacutizzazioni (**Figura**). Queste raccomandazioni per il follow-up sono concepite per facilitare la gestione dei pazienti che assumono il trattamento di mantenimento, subito dopo il trattamento iniziale o dopo anni di follow-up. Queste raccomandazioni incorporano le recenti evidenze degli studi clinici e l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue periferico come biomarcatore per guidare l'utilizzo della terapia con ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni (per informazioni più dettagliate sulla conta degli eosinofili nel sangue come predittore degli effetti degli ICS, vedi più avanti in questa sezione).

La **Figura** suggerisce strategie di escalation (aumento) e de-escalation (riduzione), basate sui dati di efficacia e sicurezza disponibili. La risposta all'escalation del trattamento deve essere sempre valutata. I pazienti, in cui viene presa in considerazione una modifica del trattamento, in particolare la de-escalation, devono essere posti sotto stretto controllo medico. Siamo pienamente consapevoli del fatto che il trattamento in escalation non è stato testato in modo sistematico; inoltre, gli studi di de-escalation sono limitati e comprendono solo ICS.

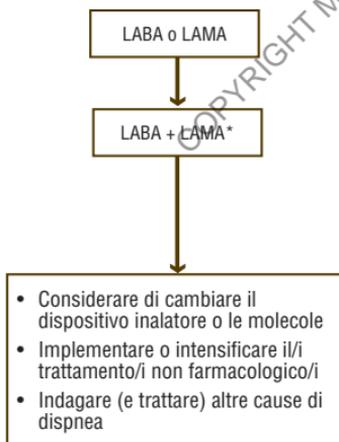
L'algoritmo del trattamento farmacologico di follow-up (**Figura**) può essere applicato a qualsiasi paziente già in terapia di mantenimento, indipendentemente dal gruppo GOLD assegnato all'inizio del trattamento. In particolare, si dovrebbe valutare la necessità di trattare la dispnea/limitazione dell'attività fisica o di prevenire ulteriori riacutizzazioni in ogni paziente. Se si ritiene necessario un cambiamento del trattamento, selezionare l'algoritmo corrispondente per la dispnea (**Figura**, colonna di sinistra) o le riacutizzazioni (**Figura**, colonna di destra); l'algoritmo per le riacutizzazioni dovrebbe essere utilizzato anche nei pazienti che richiedono un cambiamento del trattamento sia per la dispnea che per le riacutizzazioni. Identificare quale casella corrisponde al trattamento attuale del paziente e seguire l'algoritmo suggerito.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI FOLLOW-UP

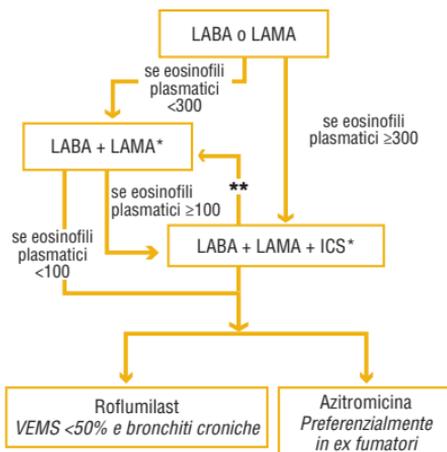
1. Se la risposta al trattamento iniziale è appropriata, mantenere il trattamento

2. Se non lo è: ✓ Controllare aderenza, tecnica inalatoria e possibili comorbidità in grado di interferire
 ✓ Considerare il trait trattabile predominante da considerare come target (dispnea o riacutizzazione)
 - Utilizzare il pathway di riacutizzazione se è necessario considerare come target sia le riacutizzazioni che la dispnea
 ✓ Collocare il paziente nel box corrispondente all'attuale trattamento e seguire le indicazioni
 ✓ Valutare la risposta, aggiustare e revisionare
 ✓ Queste raccomandazioni sono indipendenti dalla valutazione ABE alla diagnosi.

• DISPNEA •



• RIACUTIZZAZIONI •



*La terapia con inalatore singolo può essere più conveniente ed efficace rispetto a quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica. **Considerare la de-escalation di ICS in caso di polmonite o di altri effetti collaterali rilevanti. In presenza di una conta di eosinofili ≥ 300 cellule/mL, la de-escalation si associa ad una maggiore probabilità di sviluppo di riacutizzazioni.

Il termine riacutizzazioni si riferisce al numero di riacutizzazioni per anno.

Dispnea

- ▶ Nei pazienti con persistente dispnea o limitazione dell'attività fisica in monoterapia con un **broncodilatatore** (104), si raccomanda l'uso di due broncodilatatori a lunga durata d'azione.
 - Se l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione non migliora i sintomi, noi suggeriamo di prendere in considerazione la possibilità di cambiare il dispositivo inalatorio o le molecole.
- ▶ In tutti gli stadi, la dispnea dovuta ad altre cause (non alla BPCO) deve essere indagata e trattata in modo appropriato. La tecnica inalatoria e l'aderenza dovrebbero essere considerate come cause di inadeguata risposta al trattamento. Deve essere presa in considerazione anche la riabilitazione respiratoria.

Riacutizzazioni

- ▶ Nei pazienti con persistenti riacutizzazioni in monoterapia con un **broncodilatatore**, si raccomanda l'escalation a LABA+LAMA.
- ▶ Nei pazienti che sviluppano ulteriori riacutizzazioni durante trattamento con **LABA+LAMA**, noi suggeriamo l'escalation a **LABA+LAMA+ICS**. Una risposta positiva dopo l'aggiunta di ICS può essere osservata in caso di una conta di eosinofili nel sangue ≥ 100 cellule/ μL , con risposte di maggiore entità più probabili in presenza di conte di eosinofili più elevate (64).
- ▶ Se i pazienti trattati con **LABA+LAMA+ICS** (o quelli con un livello di eosinofili < 100 cellule/ μL) hanno ancora riacutizzazioni, si possono prendere in considerazione le seguenti opzioni:
 - **Aggiungere roflumilast.** Questa opzione può essere considerata nei pazienti con VEMS $< 50\%$ del teorico e bronchite cronica (105), soprattutto se hanno avuto almeno un ricovero ospedaliero per riacutizzazione della BPCO nel corso dell'ultimo anno (106,107).
 - **Aggiungere un macrolide.** Le maggiori evidenze riguardano l'uso dell'azitromicina, tranne che nei pazienti che continuano a fumare che non rispondono a questa terapia (108,109). La decisione clinica dovrebbe considerare anche lo sviluppo di microrganismi resistenti.
 - **La sospensione della terapia con ICS** può essere presa in considerazione se il paziente sviluppa polmonite o altri effetti collaterali significativi. Se gli eosinofili nel sangue sono ≥ 300 cellule/ μL , è più probabile che la de-escalation sia associata allo sviluppo

di riacutizzazioni (110,111). Considerare attentamente la dose di ICS utilizzata per ridurre il potenziale di effetti collaterali correlati agli ICS che sono più frequenti a dosi più elevate.

Pazienti già in trattamento con LABA + ICS

- ▶ Se un paziente con BPCO e **senza caratteristiche cliniche di asma** è stato trattato - per qualsiasi ragione - con LABA + ICS ed è ben controllato in termini di sintomi e riacutizzazioni, la continuazione del trattamento con LABA + ICS è una opzione terapeutica. Tuttavia, se il paziente mostra: a) **ulteriori riacutizzazioni**, il trattamento deve essere intensificato a LABA + LABA + ICS se la conta degli eosinofili ematici è ≥ 100 cellule/ μL , oppure si deve effettuare lo switch a LABA+LABA se la conta è < 100 cellule/ μL ; b) **sintomi maggiori**, il passaggio a LABA + LABA deve essere preso in considerazione.

Gestione della terapia inalatoria

La maggior parte dei farmaci utilizzati per trattare la BPCO viene inalata. Pertanto, l'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria. Per raggiungere tale obiettivo è necessario scegliere il dispositivo appropriato, fornire istruzioni e follow-up, controllare regolarmente l'uso dell'inalatore e, ove necessario, adattare le istruzioni e il dispositivo (**Figura**).

Attualmente esistono almeno 33 terapie inalatorie differenti che includono diversi broncodilatatori (sia a breve che a lunga durata d'azione) e corticosteroidi inalatori (ICS) da soli o in combinazione (**Figura**).

Sono inoltre disponibili almeno 22 diversi dispositivi inalatori (112), tra cui nebulizzatori, inalatori predosati (MDI) utilizzati con o senza camera di tenuta con valvola (Valved Holding Chamber, VHC)/distanziatore, MDI attivati dal respiro (Breath Activated Inhalers, BAI), inalatori con erogazione di soluzione "soft mist" (Soft Mist Inhalers, SMI) e inalatori a polvere secca (DPI) (113). Nel DPI multi-dose, la polvere è contenuta in un serbatoio o in singoli blister (113). Ulteriori informazioni sui dispositivi per inalazione sono disponibili sul sito web Asthma + Lung UK (114).

PUNTI CHIAVE PER L'INALAZIONE DEI FARMACI

- Quando si somministra un trattamento per via inalatoria, non si può sottovalutare l'importanza dell'educazione e dell'addestramento nella tecnica inalatoria.
- La scelta del device inalatorio deve essere valutata individualmente e dipenderà dall'accessibilità, dai costi, dal prescrittore e, soprattutto, dalle capacità e dalle preferenze del paziente.

- È fondamentale fornire istruzioni e mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un device, per verificare che la tecnica inalatoria del paziente sia corretta; ad ogni visita è opportuno rivalutarla per assicurarsi che il paziente continui a usare il proprio device correttamente.
- La tecnica inalatoria (e l'aderenza alla terapia) dovrebbero essere valutate, prima di concludere che la terapia in atto sia insufficiente.

PRINCIPI DI BASE PER LA SCELTA APPROPRIATA DEL DISPOSITIVO DI INALAZIONE

- Disponibilità del farmaco nel dispositivo.
- Le convinzioni, la soddisfazione per i dispositivi attuali e precedenti e le preferenze dei pazienti devono essere valutate e prese in considerazione.
- Il numero di dispositivi di diverso tipo dovrebbe essere ridotto al minimo per ogni paziente. Idealmente, si dovrebbe utilizzare un solo tipo di dispositivo.
- Il tipo di dispositivo non deve essere cambiato in assenza di una giustificazione clinica, né senza un'adeguata informazione, educazione e follow-up medico.
- La condivisione delle decisioni è la strategia più appropriata per la scelta del dispositivo di inalazione.
- Le capacità cognitive, la manualità e la forza del paziente devono essere prese in considerazione.
- Deve essere valutata la capacità del paziente di eseguire la corretta manovra inspiratoria specifica per il dispositivo:
 - Gli inalatori a polvere secca sono appropriati solo se il paziente è in grado di inalare con forza e profondamente. Verificare visivamente che il paziente sia in grado di inalare con forza attraverso il dispositivo; in caso di dubbio valutare obiettivamente o scegliere un dispositivo alternativo.
 - Gli inalatori predosati e, in misura minore, gli inalatori "soft-mist" richiedono il coordinamento tra l'attivazione del dispositivo e l'inalazione e i pazienti devono essere in grado di eseguire un'inalazione lenta e profonda. Verificare visivamente che il paziente sia in grado di inalare lentamente e profondamente dal dispositivo; in caso di dubbio considerare l'aggiunta di un distanziatore/VHC o scegliere un dispositivo alternativo.
 - Per i pazienti che non sono in grado di utilizzare un MDI (con o senza distanziatore/VHC), si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di un SMI, DPI o nebulizzatore.
- Altri fattori da considerare includono dimensioni, portabilità, costo.
- Gli inalatori intelligenti possono essere utili se vi sono problemi di aderenza/persistenza o nella tecnica di inalazione (per i dispositivi che possono controllarla).
- I medici dovrebbero prescrivere solo dispositivi che loro (e gli altri membri del team assistenziale) sanno usare.

TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO DELLA BPCO STABILE

Il trattamento non-farmacologico è complementare al trattamento farmacologico e deve far parte della gestione globale della BPCO.

Dopo aver ricevuto una diagnosi di BPCO, il paziente dovrebbe ottenere ulteriori informazioni su questa condizione.

I medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.

ALGORITMI PER L'INIZIO E IL FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO

Alcune importanti misure non farmacologiche basate sul gruppo GOLD A, B, E **ALLA DIAGNOSI** sono riassunte nella **Figura** sottostante.

TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO DELLA BPCO*

Gruppo di pazienti	Essenziale	Raccomandato	In base alle Linee Guida locali
A	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione anti-COVID-19 Vaccinazione antipneumococcica Vaccinazione pertosse Vaccinazione per l'herpes zoster Vaccinazione anti-RSV
B, ed E	Cessazione del fumo (può includere trattamento farmacologico) Riabilitazione polmonare	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione anti-COVID-19 Vaccinazione antipneumococcica Vaccinazione pertosse Vaccinazione per l'herpes zoster Vaccinazione anti-RSV

*Può includere il trattamento farmacologico

Le raccomandazioni per i trattamenti non farmacologici di **FOLLOW-UP** si basano sulle manifestazioni cliniche o alterazioni funzionali trattabili del paziente, ad esempio, sintomi e riacutizzazioni (vedi **Figura**).

FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO NON-FARMACOLOGICO

1. SE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO INIZIALE È ADEGUATA, MANTENERE IL TRATTAMENTO E OFFRIRE:

- Vaccinazione anti-influenzale ogni anno e altre vaccinazioni raccomandate dalle linee guida
- Educazione all'autogestione
- Valutazione dei fattori di rischio comportamentali come la cessazione del fumo (se applicabile) e le esposizioni ambientali

GARANTIRE

- Mantenimento dell'attività fisica e dei programmi di esercizio fisico
- Corretto riposo notturno e dieta bilanciata

2. IN CASO CONTRARIO, CONSIDERARE LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE TRATTABILI DEL PAZIENTE

Dispnea

- ▶ Educazione all'autogestione (piano d'azione scritto) con autogestione integrata in relazione a:
 - Dispnea, tecniche di conservazione dell'energia e strategie di controllo dello stress
- ▶ Programma di riabilitazione polmonare (RP) e/o programma di esercizi di mantenimento post-RP

Riacutizzazioni

- ▶ Educazione all'autogestione (piano d'azione scritto), personalizzata in relazione a:
 - Evitare i fattori scatenanti
 - Monitorare/gestire l'aggravamento dei sintomi
- Informazioni di contatto in caso di riacutizzazione
- Programma di riabilitazione respiratoria (RP) e/o programma di esercizi di mantenimento post-riabilitazione

In tutti i pazienti con BPCO avanzata si dovrà prendere in considerazione il supporto con cure palliative e di fine vita allo scopo di ottimizzare il controllo dei sintomi e per aiutare i pazienti e le loro famiglie a prendere decisioni consapevoli in merito ai futuri trattamenti.

OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO

Ossigenoterapia

La somministrazione di ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha mostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo (115). L'ossigenoterapia a lungo termine non allunga la sopravvivenza né il tempo al primo ricovero né fornisce un consistente beneficio per qualsiasi degli indicatori clinici misurati in pazienti con BPCO stabile e desaturazione ossiemoglobinica moderata a riposo o sotto sforzo (116). La dispnea può essere alleviata nei pazienti con BPCO che sono lievemente ipossiemicici, o non ipossiemicici, ma che non sono idonei per l'ossigenoterapia domiciliare, quando l'ossigeno viene somministrato durante l'esercizio fisico; comunque, gli studi non hanno evidenziato alcun miglioramento della dispnea nella vita di tutti i giorni e non hanno mostrato benefici sulla qualità della vita correlata alla salute (**Figura**) (116-118). Gli studi sono contraddittori, anche se la maggior parte di essi non mostra cambiamenti significativi (119).

OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO NELLA BPCO STABILE

Ossigenoterapia

- La somministrazione dell'ossigeno a lungo termine aumenta la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia cronica a riposo (**Evidenza A**).
- In pazienti con BPCO stabile e desaturazione ossiemoglobinica moderata a riposo o sotto sforzo, la prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine non allunga consistente beneficio sullo stato di salute, sulla funzione respiratoria e sulla distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti (**Evidenza A**).
- L'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude la comparsa di grave ipossiemia mentre si viaggia in aereo (**Evidenza C**).

Supporto ventilatorio

- La NPPV può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati dopo una recente ospedalizzazione, in particolare in quelli con marcata e persistente ipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg) (**Evidenza B**).
- La ventilazione non invasiva a lungo termine può essere presa in considerazione nei pazienti con grave ipercapnia cronica e una storia di ricoveri ripetuti per insufficienza respiratoria acuta (**Evidenza B**).

Sebbene il viaggio in aereo sia sicuro per la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica in ossigenoterapia a lungo termine (120), i pazienti dovrebbero idealmente mantenere una PaO_2 in volo di almeno 6.7 kPa (50 mmHg).

Studi indicano che questo obiettivo può essere raggiunto in pazienti con ipossiemia da moderata a grave a livello del mare, con supplemento di ossigeno di 3 L/minuto mediante cannule nasali oppure maschere facciali tipo Venturi con concentrazione di ossigeno al 31% (121).

I pazienti con saturazione ossiemoglobinica >95% a riposo e con saturazione ossiemoglobinica >84% al test del cammino dei 6 minuti possono viaggiare senza necessità di altre indagini (122), anche se è importante sottolineare che l'ossigenazione a riposo a livello del mare non esclude la comparsa di grave ipossiemia mentre si viaggia ad alta quota (120). Una particolare attenzione deve essere riservata alla presenza di qualsiasi comorbidità che possa interferire con il rilascio di ossigeno ai tessuti (es. insufficienza cardiaca, anemia). Inoltre, camminare lungo il corridoio può aggravare profondamente l'ipossiemia (123).

L'ossigenoterapia a lungo termine (LTOT) è indicata per i pazienti stabili che hanno:

- ▶ PaO_2 pari o inferiore a 55 mmHg (7.3 kPa) o SaO_2 pari o inferiore all'88%, con o senza ipercapnia confermata due volte nell'arco di tre settimane; oppure
- ▶ PaO_2 tra 55 mmHg (7.3 kPa) e 60 mmHg (8.0 kPa), o SaO_2 pari all'88%, se vi è evidenza di ipertensione polmonare, edema periferico indicativo di insufficienza cardiaca congestizia, oppure policitemia (ematocrito >55%).

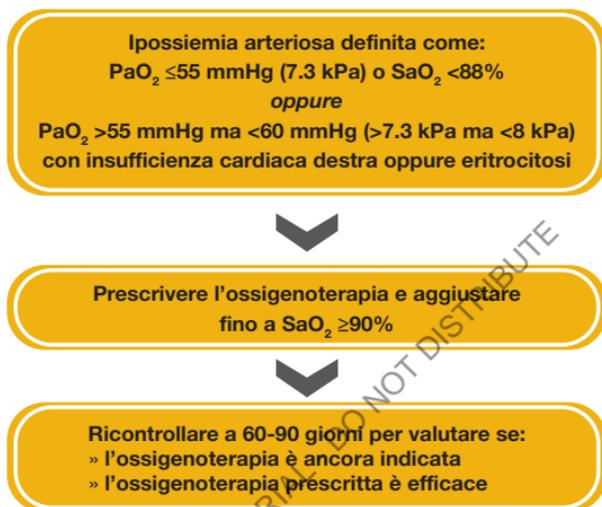
Una volta iniziata la LTOT, il paziente dovrebbe essere rivalutato a 60-90 giorni con emogasanalisi o saturazione di ossigeno, sia in ossigenoterapia corrente che in aria ambiente, per determinare, rispettivamente, se l'ossigenoterapia è terapeutica e se è ancora indicata.

Un algoritmo appropriato per la prescrizione dell'ossigenoterapia nei pazienti con BPCO è mostrato nella **Figura**.

Supporto ventilatorio

La ventilazione non invasiva (NIV) è usata occasionalmente nei pazienti stabili con BPCO molto grave (124). La NIV può essere considerata per l'utilizzo in un gruppo selezionato di pazienti, in particolare quelli che presentano una ipercapnia diurna accentuata ed un recente ricovero ospedaliero,

PRESCRIZIONE DELL'OSSIGENOTERAPIA NEI PAZIENTI CON BPCO



anche se una revisione sistematica in proposito non è stata in grado di confermare o smentire tale indicazione (125). Nonostante ciò, nei pazienti con BPCO e sindrome delle apnee notturne vi sono chiare indicazioni alla ventilazione non invasiva a pressione positiva continua (CPAP) (126,127).

In corso di riacutizzazione di BPCO

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) nella modalità di ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) rappresenta lo standard di cura per ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO e insufficienza respiratoria acuta (128-131) (vedi anche **Capitolo 4 del Report GOLD 2024**).

Paziente in fase di stabilità

In pazienti stabili con BPCO e apnee ostruttive del sonno vi sono chiari benefici associati con l'uso della ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) sia per migliorare la sopravvivenza che ridurre il rischio di ricoveri ospedalieri (126,127). L'uso in cronico a casa di NPPV per il trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria acuta su cronica con-

seguito all'ospedalizzazione rimane controverso e gli esiti potrebbero essere influenzati dall'ipercapnia persistente (132). Uno studio randomizzato controllato prospettico multicentrico, condotto su pazienti con ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg) persistente dopo 2-4 settimane dalla dimissione per un episodio di riacutizzazione, ha confrontato gli effetti della NIV domiciliare più ossigeno con quelli dell'ossigenoterapia domiciliare da sola sul tempo di riammissione in ospedale o morte (132). I risultati hanno mostrato che l'aggiunta di NIV domiciliare all'ossigenoterapia prolungava significativamente il tempo di riammissione in ospedale o morte entro 12 mesi (132). Una revisione sistematica e una meta-analisi di questi studi confermano che la NIV riduce la mortalità e il rischio di ospedalizzazione. Non è chiaro quali siano i migliori sottogruppi candidati (in base alla storia di recente ricovero ospedaliero o PaCO_2) (131).

Due precedenti studi retrospettivi (133,134) e 2 di 3 studi clinici randomizzati (132,135-138) hanno riportato una riduzione delle riospedalizzazioni e un miglioramento della sopravvivenza usando NPPV dopo l'ospedalizzazione. Due studi hanno riportato una diminuzione della mortalità e del tasso di ospedalizzazione, mentre un altro non ha mostrato alcun beneficio nell'uso della NPPV sulla sopravvivenza (136). Diversi fattori possono spiegare queste discrepanze: differenze nella selezione dei pazienti, ridotta potenza degli studi, impostazioni della NPPV incapaci di garantire un'adeguata ventilazione, e scarsa aderenza alla terapia con NPPV (139). Quando indicata, la NPPV dovrebbe essere applicata e monitorata sotto il controllo da parte di personale familiare con la procedura e l'utilizzo dei dispositivi (140,141).

TERAPIA DI SUPPORTO, PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE

TERAPIA PALLIATIVA, DI FINE VITA E HOSPICE NELLA BPCO

- Tutti i medici che gestiscono pazienti con BPCO dovrebbero conoscere l'efficacia degli approcci palliativi nel controllo dei sintomi e dovrebbero utilizzarli nella loro pratica clinica (**Evidenza D**).
- Le cure di fine vita dovrebbero comprendere anche discussioni con i pazienti e le loro famiglie sulle proprie opinioni riguardo a rianimazione, direttive avanzate e preferenze sul luogo dove morire (**Evidenza D**).
- Gli oppiacei, la stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES), l'ossigeno e i ventilatori possono dare sollievo alla dispnea (**Evidenza C**).

- Il supplemento nutrizionale dovrebbe essere considerato nei pazienti malnutriti con BPCO (**Evidenza B**) in quanto potrebbe portare a un miglioramento della forza dei muscoli respiratori e, complessivamente, della qualità di vita legata alla salute (**Evidenza B**).
- La fatica può giovare di interventi educazionali di autogestione, della riabilitazione respiratoria, del supporto nutrizionale e degli interventi mente-corpo (**Evidenza B**).

INTERVENTI TERAPEUTICI CHE RIDUCONO LA MORTALITÀ PER BPCO

La BPCO è la terza causa di morte nel mondo, e nel 2019 ha causato 3.23 milioni di morti. Quanto più aumenta l'interesse verso l'uso di terapie specifiche per il trattamento di particolari sottogruppi di pazienti affetti da BPCO, tanto più è importante conoscere quali fattori modificabili (tratti curabili) sono associati a mortalità. Uno studio su un ampio database clinico di pazienti con BPCO afferenti ai servizi di cure primarie ha dimostrato che il rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e di mortalità per BPCO e per malattie cardiovascolari si riscontra nei pazienti con maggiore gravità e frequenza di riacutizzazioni della BPCO, nei gruppi GOLD B e D e nei soggetti con VEMS più basso (in particolare GOLD 3 e 4) (142). Sono ancora oggetto di studio i meccanismi che causano la morte nei pazienti con BPCO. È stato difficile dimostrare i benefici delle modalità terapeutiche sulla mortalità negli RCT, che richiedono popolazioni numerose e/o una lunga durata di follow-up e/o popolazioni altamente selezionate con un rischio elevato, ma prevenibile, di morte durante il follow-up. Inoltre, il basso numero di eventi rende difficile l'analisi della mortalità specifica per malattia (es. respiratoria o cardiovascolare) nella maggior parte degli studi. La **Figura** seguente presenta un riepilogo delle terapie farmacologiche e non farmacologiche con evidenza di efficacia nel ridurre la mortalità in pazienti con BPCO.

Terapia farmacologica

Studi precedenti come lo studio clinico TORCH (143) e lo studio SUMMIT (144) non sono stati in grado di dimostrare l'efficacia di una combinazione LABA+ICS, rispetto al placebo, nel ridurre la mortalità (outcome primario) di pazienti con BPCO. Questi studi non richiedevano una storia di prece-

denti riacutizzazioni. Il più grande studio di trattamento con LAMA, il trial UPLIFT, non ha dimostrato una riduzione della mortalità (outcome secondario) rispetto al placebo nell'analisi intent-to-treat, ovvero 30 giorni dopo il completamento del periodo di studio. La maggior parte dei pazienti inclusi in questo studio utilizzava un ICS.

Recentemente, sono emerse evidenze da due ampi studi clinici randomizzati, IMPACT (64) ed ETHOS (103), che le triplici terapie inalatorie a dose fissa (LABA+LAMA+ICS) riducono la mortalità per tutte le cause rispetto alla duplice terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione. Questi studi hanno incluso pazienti sintomatici (CAT ≥ 10) con una storia di riacutizzazioni frequenti (≥ 2 moderate) e/o gravi (≥ 1 riacutizzazione che ha richiesto il ricovero in ospedale) (Figura).

EVIDENZE A SOSTEGNO DI UNA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ CON LA TERAPIA FARMACOLOGICA E NON-FARMACOLOGICA IN PAZIENTI CON BPCO

Terapia	RCT*	Effetto del trattamento sulla mortalità	Caratteristiche dei pazienti
Terapia farmacologica			
LABA+LAMA+ICS ¹	Si	Triplice terapia rispetto a duplice terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione, riduzione del rischio relativo: IMPACT: HR 0.72 (IC 95%:0.53,0.99) ^{1a} ETHOS: HR 0.51 (IC 95%:0.33,0.80) ^{1b}	Soggetti sintomatici con una storia di riacutizzazioni frequenti e/o gravi
Terapia non-farmacologica			
Cessazione del fumo ²	Si	HR per il gruppo di trattamento standard rispetto al gruppo di intervento (cessazione del fumo): HR 1.18 (IC 95%:1.02,1.37) ²	Asintomatici o lievemente sintomatici
Riabilitazione respiratoria (RP) ^{3#}	Si	Vecchi studi: RR 0.28 (IC 95%: 0.10,0.84) ^{3a} Nuovi studi: RR 0.68 (IC 95%: 0.28,1.67) ^{3b}	Ricoverati in ospedale per riacutizzazioni di BPCO (durante o ≤ 4 settimane dopo dimissione)
Ossigenoterapia a lungo termine ⁴	Si	NOTT: ≥ 19 ore di ossigeno continuo vs ≤ 13 ore: riduzione 50% ^{4a} MRC: ≥ 15 ore vs senza ossigeno: riduzione 50% ^{4b}	PaO ₂ ≤ 55 o < 60 mmHg con cuore polmonare o policitemia secondaria

Ventilazione non invasiva a pressione positiva ⁵	Si	12% in NPPV (livello IPAP elevato) e 33% nei controlli HR 0.24 (IC 95%:0.11,0.49) ⁵	BPCO stabile con marcata ipercapnia
Chirurgia di riduzione del volume polmonare ⁶	Si	0.07 morti/persone-anno (LVRS) vs 0.15 morti/persone-anno (UC); RR per morte 0.47 ($p=0.005$) ⁶	Enfisema dei lobi superiori con ridotta capacità all'esercizio fisico

*RCT con analisi prespecificata dell'outcome di mortalità (outcome primario o secondario);

*Risultati inconcludenti dovuti probabilmente a differenze nella riabilitazione respiratoria in un'ampia varietà di partecipanti e condizioni.

1. a) Studio IMPACT (Lipson et al. 2020) e b) Studi ETHOS (Martinez et al. 2021). 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005). 3. a) Puhan et al. 2011 e b) Puhan et al. 2016. 4. a) NOTT (NOTT, 1980) e b) MRC (MRC, 1981). 5. Studio Kohlein (Kohlein et al. 2014). 6. Studio NET (Fishman et al. 2003).

ICS: corticosteroidi inalatori; IPAP: pressione positiva in fase inspiratoria; LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LAMA: antimuscarinici a lunga durata d'azione; LTOT: ossigenoterapia a lungo termine; NPPV: ventilazione non invasiva a pressione positiva; LVRS: chirurgia di riduzione del volume polmonare; UC: gruppo di controllo con trattamento standard.

Terapia non-farmacologica

Cessazione del fumo. Nel Lung Health Study, uno studio clinico randomizzato (RCT) che ha incluso pazienti con BPCO asintomatici o lievemente sintomatici trattati con un programma di intervento per la cessazione del fumo di 10 settimane e seguiti fino a 14.5 anni, il tasso di mortalità complessivo è stato ridotto nel gruppo di intervento per la cessazione del fumo rispetto al gruppo di trattamento standard (145).

Riabilitazione polmonare (PR). Una revisione sistematica di RCT ha riportato una riduzione della mortalità nei pazienti che avevano iniziato la PR durante il ricovero ospedaliero o 4 settimane dopo la dimissione rispetto a quelli che non avevano effettuato alcuna PR (146-149). Questi risultati sono stati avvalorati da dati del mondo reale, ovvero da un'ampia coorte di popolazione di 190000 pazienti ricoverati per BPCO, nei quali l'inizio della PR entro 90 giorni dalla dimissione, per quanto raro, era associato ad una riduzione della mortalità statisticamente significativa (150).

Ossigenoterapia a lungo termine (LTOT). Il vantaggio di sopravvivenza della LTOT nella BPCO, dimostrato in due studi condotti nei primi anni '80, ha gettato le basi per la gestione domiciliare a lungo termine dell'ipossipemia. Lo studio Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) (≥ 19 ore di ossigeno continuo rispetto a ≤ 13 ore) (151) e il Medical Research Council (MRC) (≥ 15 ore rispetto a senza ossigeno) (152), due RCT in pazienti affetti da BPCO con PaO_2 a riposo ≤ 55 mmHg o < 60 mmHg in presenza di cuore polmonare o policitemia secondaria, hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. In pazienti con desaturazione moderata non è stato riscontrato alcun beneficio significativo della LTOT (153).

Ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV). Recenti meta-analisi (131,154) hanno mostrato risultati positivi della NPPV a lungo termine in pazienti con BPCO stabile. Sebbene i risultati degli RCT siano stati incoerenti in termini di sopravvivenza, studi più ampi con la mortalità come outcome primario, l'arruolamento di pazienti con marcata ipercapnia e l'applicazione di livelli IPAP più elevati hanno dimostrato una riduzione della mortalità (136,155).

Trapianto di polmone e chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS). A causa dell'assenza di studi randomizzati, sono stati utilizzati dati osservazionali per stimare il beneficio in termini di sopravvivenza del trapianto di polmone, rispetto al rimanere "non trapiantati". Il beneficio in termini di sopravvivenza del trapianto variava in base al gruppo di malattia, con un beneficio atteso a 2 anni in 2/5 dei pazienti con BPCO trapiantati (156).

È stato dimostrato che la LVRS prolunga la sopravvivenza rispetto alla terapia medica in un gruppo molto selezionato di pazienti con BPCO grave, prevalentemente enfisema dei lobi superiori e ridotta capacità all'esercizio fisico (157). Tra i pazienti con enfisema non dei lobi superiori ed elevata capacità all'esercizio fisico, la mortalità era più alta nel gruppo chirurgico rispetto al gruppo medico.

In sintesi, i dati disponibili suggeriscono che diversi trattamenti farmacologici e non-farmacologici possano ridurre la mortalità. Ulteriori analisi o studi possono essere utili per stabilire se specifici sottogruppi di pazienti mostrano un maggiore beneficio in termini di sopravvivenza.

OVERVIEW DELLE EVIDENZE: TERAPIA FARMACOLOGICA

Terapia farmacologica per la cessazione del fumo

Le terapie farmacologiche per la cessazione del fumo includono farmaci "controller" che hanno l'obiettivo di ottenere l'astinenza dal fumo a lungo termine (cerotti a base di nicotina, bupropione e vareniclina) e quelli che alleviano rapidamente i sintomi da astinenza acuta (nicotina a breve durata d'azione). Si invita a consultare il Capitolo 3 del Report GOLD 2024 per ulteriori informazioni sui prodotti sostitutivi della nicotina, sulle sigarette elettroniche e sui trattamenti farmacologici (terapia sostitutiva della nicotina, bupropione, nortriptilina e vareniclina).

Terapia farmacologica della BPCO stabile

La terapia farmacologica per la BPCO è attualmente basata sui sintomi e sulle riacutizzazioni. Il declino del VEMS è stato considerato un surrogato del decorso naturale della malattia. In questo contesto, sono stati condotti studi per valutare se la terapia farmacologica possa avere un impatto sulla variazione del VEMS nel tempo. Gli studi clinici non sono stati singolarmente in grado di dimostrare in modo sufficientemente convincente che la terapia farmacologica possa ridurre il tasso di declino del VEMS (158-162). Tuttavia, una revisione sistematica che ha combinato i dati di 9 studi, ha dimostrato una riduzione del tasso di declino del VEMS di 5.0 mL/anno nei bracci di trattamento attivo rispetto ai bracci placebo (163). La differenza tra i bracci di trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione e i bracci placebo è stata di 4.9 mL/anno. La differenza tra i bracci di trattamento con corticosteroidi per via inalatoria e i bracci placebo è stata di 7.3 mL/anno. Anche se bisogna prendere atto del potenziale beneficio della terapia farmacologica nel ridurre il tasso di declino della funzione polmonare, sono necessarie ulteriori ricerche per capire quali pazienti possano trarne beneficio.

Le classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento della BPCO sono mostrate in **Figura**. La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla disponibilità e dal costo del farmaco e dal bilanciamento tra risposta clinica favorevole ed eventi avversi. Ogni regime terapeutico deve essere personalizzato, dal momento che la relazione tra la gravità dei sintomi, dell'ostruzione al flusso aereo e delle riacutizzazioni può variare da un paziente all'altro. L'OMS ha definito un set minimo di interventi per il trattamento della BPCO stabile nell'ambito dell'assistenza primaria (164).

Broncodilatatori

I broncodilatatori sono farmaci che aumentano il VEMS e/o modificano altri parametri spirometrici (**Figura**). Essi agiscono variando il tono della muscolatura liscia delle vie aeree, e il miglioramento del flusso espiratorio riflette la dilatazione delle vie aeree, piuttosto che modificazioni del ritorno elastico polmonare. I broncodilatatori tendono a ridurre l'iperinsufflazione dinamica a riposo e durante lo sforzo (165,166), e migliorano la prestazione fisica. L'entità di questi cambiamenti, soprattutto nei pazienti con BPCO grave e molto grave, non è facilmente correlabile al miglioramento del VEMS misurato a riposo (167,168).

Le curve dose-risposta del broncodilatatore (variazione del VEMS) sono relativamente piatte per tutte le classi di broncodilatatori (169-175). Aumentare la dose di un ordine di grandezza di un β_2 -agonista o di un anticolinergico, soprattutto se somministrati con nebulizzatore, sembra fornire

un beneficio soggettivo negli episodi acuti (176), ma non sempre è utile nella malattia stabile (177). Nella BPCO, i farmaci broncodilatatori vengono spesso somministrati regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi. La tossicità è dose-dipendente (**Figura**). L'uso regolare di broncodilatatori a breve durata d'azione non è generalmente raccomandato.

β_2 -agonisti. L'azione principale dei β_2 -agonisti è quella di rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, stimolando i recettori β_2 -adrenergici, che aumentano l'AMP ciclico e producono un antagonismo funzionale alla bronco-costrizione. Vi sono β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA: *short-acting* β_2 -agonists) e a lunga durata d'azione (LABA: *long-acting* β_2 -agonists). Gli effetti dei SABA si esauriscono solitamente in 4-6 ore (174,172). L'uso regolare e al bisogno dei SABA migliora il VEMS ed i sintomi (178). I LABA presentano una durata d'azione di 12 o più ore, e non precludono l'ulteriore vantaggio dalla terapia con i SABA al bisogno (179).

Il formoterolo e il salmeterolo sono LABA somministrati due volte al giorno in grado di migliorare in modo significativo il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, lo stato di salute, i tassi di riacutizzazione ed il numero di ricoveri (180), ma non hanno alcun effetto sulla mortalità o sul tasso di declino della funzione polmonare. L'indacaterolo è un LABA da usare una volta al giorno, che migliora la dispnea (181,182), lo stato di salute (182) e il tasso di riacutizzazioni (182). Alcuni pazienti possono presentare tosse dopo l'inalazione di indacaterolo. Olodaterolo e vilanterolo sono altri LABA impiegati in monosomministrazione giornaliera in grado di migliorare la funzione respiratoria ed i sintomi (183,184).

Effetti avversi. La stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo e può indurre alterazioni del ritmo cardiaco in soggetti suscettibili. Il tremore eccessivo è fastidioso in alcuni pazienti anziani trattati con dosi più elevate di β_2 -agonisti, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. Sebbene possa insorgere ipopotassiemia, soprattutto quando il trattamento è associato ai diuretici tiazidici (185), e il consumo di ossigeno possa aumentare in condizioni di riposo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (186), questi effetti metabolici si riducono nel tempo (mostrando quindi tachifilassi). Lievi riduzioni della pressione parziale di ossigeno (PaO_2) possono comparire dopo somministrazione sia di SABA che di LABA (187), ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio. Nonostante precedenti timori legati all'uso dei β_2 -agonisti nel trattamento dell'asma, non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso dei β_2 -agonisti e il declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO (180,188,189).

FARMACI COMUNEMENTE UTILIZZATI PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLA BPCO*

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inhalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
---------------------------	--------------------	--------------------------	-------	-----------	-----------------------

β₂-AGONISTI

A BREVE DURATA D'AZIONE (SABA)

Fenoterolo	MDI	✓	compressa, sciroppo		4-6
Levalbuterolo	MDI	✓			6-8
Salbutamolo (albuterolo)	MDI & DPI	✓	compressa, capsula a rilascio prolungato, sciroppo	✓	4-6, 12 (rilascio prolungato)
Terbutalina	DPI		compressa	✓	4-6

A LUNGA DURATA D'AZIONE (LABA)

Arformoterolo		✓			12
Formoterolo	DPI	✓			12
Indacaterolo	DPI				24
Olodaterolo	SMI				24
Salmeterolo	MDI & DPI				12

ANTICOLINERGICI

A BREVE DURATA D'AZIONE (SAMA)

Ipratropio bromuro	MDI	✓			6-8
Oxitropio bromuro	MDI				7-9

A LUNGA DURATA D'AZIONE (LAMA)

Acildinio bromuro	DPI, MDI				12
Glicopirronio bromuro	DPI		soluzione	✓	12-24
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24
Umeclidinio	DPI				24
Glicopirrolato		✓			12
Revefenacina		✓			24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE					
Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inhalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (SABA+SAMA)					
Fenoterolo/ Ipratropio	SMI	✓			6-8
Salbutamolo/ Ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E ANTICOLINERGICI IN UN UNICO INALATORE (LABA+LAMA)					
Formoterolo/ Acclidinio	DPI				12
Formoterolo/ Glicopirronio	MDI				12
Indacaterolo/ Glicopirronio	DPI				12-24
Vilanterolo/ Umeclidinio	DPI				24
Olodaterolo/ Tiotropio	SMI				24
METILXANTINE					
Aminofillina			soluzione	✓	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			compressa	✓	Variabile, fino a 24 ore
COMBINAZIONE DI β_2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE E CORTICOSTEROIDI IN UN UNICO INALATORE (LABA+ICS)					
Formoterolo/ Beclometasone	MDI, DPI				12
Formoterolo/ Budesonide	MDI, DPI				12
Formoterolo/ Mometasone	MDI				12
Salmeterolo/ Fluticasone propionato	MDI, DPI				12
Vilanterolo/ Fluticasone furoato	DPI				24

TIPO DI SOMMINISTRAZIONE					
Nome del Farmaco Generico	Tipo di Inhalatore	Soluzione da Nebulizzare	Orale	Iniezione	Durata d'Azione (ore)
TRIPLICE COMBINAZIONE IN UN UNICO INALATORE (LABA+LAMA+ICS)					
Fluticasone/ Umeclidinio/ Vilanterolo	DPI				24
Beclometasone/ Formoterolo/ Glicopirronio	MDI, DPI				12
Budesonide/ Formoterolo/ Glicopirrolato	MDI				12
INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI 4					
Roflumilast			compressa		24
MUCOLITICI					
Erdosteina			compressa		12
Carbocisteina [†]			compressa		
N-acetilcisteina [†]			compressa		

**Non tutte le formulazioni sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi potrebbero essere presenti altre formulazioni e dosaggi. [†]I regimi posologici sono oggetto di discussione. MDI= inalatore predosato; DPI= inalatore a polvere secca; SM= inalatore "soft mist". Da notare che i termini "glicopirrolato" e "glicopirronio" indicano lo stesso composto.*

Farmaci antimuscarinici

I farmaci antimuscarinici bloccano gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree (190). Gli antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), vale a dire ipratropio e oxitropio, bloccano anche i recettori neuronali inibitori M2, che possono causare broncocostrizione indotta dal nervo vago (191). Gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), come tiotropio, aclidinio, glicopirronio bromuro (anche noto come glicopirrolato), umeclidinio e revefenacina, presentano un legame prolungato con i recettori M3, con una più rapida dissociazione dai recettori muscarinici M2, che determina una più lunga durata dell'effetto broncodilatatore (190).

Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati ha concluso che l'ipratropio, un antimuscarinico a breve durata d'azione, apporta da solo mi-

I BRONCODILATATORI NELLA BPCO STABILE

- I broncodilatatori inalatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO e sono prescritti come trattamento regolare per prevenire e ridurre i sintomi (**Evidenza A**).
- I broncodilatatori per via inalatoria sono raccomandati rispetto ai broncodilatatori per via orale (**Evidenza A**).
- L'uso regolare e al bisogno di SABA o SAMA migliora VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori rispetto ai singoli farmaci nel migliorare VEMS e sintomi (**Evidenza A**).
- Antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) sono da preferirsi ai farmaci a breve durata d'azione, ad eccezione dei casi in cui il paziente abbia solo occasionali episodi di dispnea (**Evidenza A**) e per il sollievo immediato dai sintomi nei pazienti già in terapia di mantenimento con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
- I LABA e i LAMA migliorano significativamente la funzionalità respiratoria, la dispnea, lo stato di salute e riducono il tasso di riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- I LAMA presentano un maggiore effetto nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ai LABA (**Evidenza A**) e riducono i ricoveri ospedalieri (**Evidenza B**).
- Quando si inizia il trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione, la scelta preferenziale è la combinazione di un antimuscarinico a lunga durata d'azione e un β_2 -agonista a lunga durata d'azione. Nei pazienti con dispnea persistente in trattamento con un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione, il trattamento dovrebbe essere intensificato utilizzando una combinazione di due broncodilatatori (**Evidenza A**).
- Il trattamento di combinazione con un LABA e un LAMA aumenta il VEMS e riduce i sintomi rispetto alla monoterapia (**Evidenza A**).
- Il trattamento di combinazione con un LABA+LAMA riduce le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia (**Evidenza B**).
- Le combinazioni possono essere somministrate come terapia con singolo inalatore o con inalatori multipli. La terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli.
- La teofillina esercita un modesto effetto broncodilatatore nella BPCO stabile (**Evidenza A**), che si associa ad un modesto beneficio sintomatologico (**Evidenza B**).

nimi benefici rispetto ad un β_2 -agonista a breve durata d'azione in termini di funzionalità respiratoria, stato di salute e necessità di corticosteroidi orali (192). Tra i LAMA, alcuni vengono somministrati una volta al giorno (tiotropio, umeclidinio, revefenacina), altri due volte al giorno (aclidinio); alcuni sono stati approvati per l'uso in monosomministrazione giornaliera

in alcuni Paesi e in doppia somministrazione giornaliera in altri Paesi (glicopirronio) (190,193). I trattamenti a base di LAMA migliorano i sintomi, come la tosse e l'espettorazione, e lo stato di salute (190,194,195). Aumentano, inoltre, l'efficacia della riabilitazione respiratoria (196,197), e riducono le riacutizzazioni ed i rispettivi ricoveri ospedalieri (194). Gli studi clinici hanno mostrato un maggiore effetto sui tassi di riacutizzazione con il trattamento con LAMA (tiotropio) rispetto alla terapia con LABA (198,199).

Effetti avversi. I farmaci antimuscarinici per via inalatoria sono scarsamente assorbiti, il che limita gli effetti sistemici problematici osservati con l'atropina (190,200). L'impiego diffuso di questa classe di farmaci in una vasta gamma di dosaggi e condizioni cliniche si è dimostrato molto sicuro. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci (191,201). Nonostante siano stati occasionalmente riportati disturbi prostatici, non esistono dati che dimostrino un reale rapporto causale (202). Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. In pazienti con BPCO trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un inatteso, lieve incremento di eventi cardiovascolari (203,204). 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 cardiovascolare (162). Sebbene vi fossero alcuni dubbi iniziali sulla sicurezza del tiotropio rilasciato con il dispositivo Respimat® (205), i risultati di un ampio studio clinico non hanno evidenziato alcuna differenza sulla mortalità o sui tassi di riacutizzazione quando è stato effettuato un confronto tra il tiotropio erogato attraverso un inalatore di polvere secca rilasciato e il dispositivo Respimat® (206). Per gli altri LAMA sono disponibili meno dati sulla sicurezza, ma il tasso di effetti collaterali anticolinergici per i farmaci di questa classe sembra essere basso e generalmente simile. L'uso di soluzioni nebulizzate veicolate con mascherina oro-nasale può precipitare il glaucoma acuto, probabilmente per un effetto diretto della soluzione sull'occhio (207-209).

Metilxantine

Gli effetti precisi dei derivati xantinici sono ancora controversi. Possono agire come inibitori non selettivi della fosfodiesterasi, ma è stata segnalata anche una serie di effetti non broncodilatatori, il cui significato è oggetto di discussione (210-212). Nella BPCO mancano dati sulla durata d'azione delle xantine nelle preparazioni convenzionali e in quelle a lento rilascio. La teofillina, la metilxantina più comunemente usata, è metabolizzata dal citocromo P450 con funzione di ossidasi mista. La clearance del farmaco

diminuisce con l'età. Molte altre variabili fisiologiche e molti farmaci modificano il metabolismo della teofillina. In pazienti trattati con metilxantina sono stati segnalati aumenti di funzionalità dei muscoli inspiratori (210), ma non è chiaro se questi riflettano una riduzione dell'intrappolamento aereo o siano un effetto primitivo sulla muscolatura scheletrica respiratoria. Tutti gli studi che hanno dimostrato l'efficacia della teofillina nella BPCO sono stati effettuati con preparazioni a lento rilascio.

Esiste l'evidenza di un effetto broncodilatatore modesto rispetto al placebo nella BPCO stabile (213). L'aggiunta di teofillina al salmeterolo produce un miglioramento maggiore del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo (214,215). Studi precedenti hanno riportato evidenze contrastanti in merito all'effetto di bassi dosaggi di teofillina sul tasso di riacutizzazioni (216,217). Uno studio che ha esaminato l'efficacia dell'aggiunta di teofillina a basso dosaggio ad un ICS in pazienti con BPCO ad aumentato rischio di riacutizzazione non ha mostrato alcuna differenza rispetto al placebo nel numero di riacutizzazioni di BPCO in un periodo di un anno (218). Un ampio studio controllato con placebo non ha mostrato alcun effetto della teofillina orale da sola o in combinazione con prednisolone 5 mg al giorno sulle riacutizzazioni della BPCO grave (219).

Effetti avversi. La tossicità è dose-dipendente; questo rappresenta un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo quando vengono somministrate dosi quasi tossiche (211,213). Le metilxantine sono inibitori non specifici di tutte le sottoclassi di enzimi fosfodiesterasici, e questo spiega la loro ampia varietà di effetti tossici. I problemi includono aritmie atriali e ventricolari (che possono risultare fatali) e attacchi epilettici tipo grande male (che possono verificarsi indipendentemente da una precedente storia di epilessia). Altri effetti collaterali includono cefalea, insonnia, nausea e bruciore di stomaco, che possono manifestarsi entro l'intervallo terapeutico dei livelli sierici di teofillina. Questi farmaci presentano interazioni significative con farmaci di uso comune come l'eritromicina (ma non l'azitromicina), alcuni antibiotici chinolonici (ciprofloxacina, ma non ofloxacina), l'allopurinolo, la cimetidina (ma non la ranitidina), gli inibitori della captazione della serotonina (fluvoxamina) e l'inibitore della 5-lipossigenasi zileuton.

Terapia combinata con broncodilatatori

La combinazione di broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione può aumentare il grado di broncodilatazione con un minor rischio di

effetti collaterali rispetto all'incremento del dosaggio di un singolo broncodilatatore (220,221). Le combinazioni di SABA e SAMA sono superiori nel migliorare VEMS e sintomi rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente (222). Il trattamento con formoterolo e tiotropio in *inalatori separati* ha un impatto maggiore sul VEMS rispetto all'uso dei due singoli principi da soli (223). Vi sono numerose combinazioni disponibili di un LABA e un LAMA in un *unico inalatore* (**Figura**). Queste combinazioni migliorano la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (220); questo miglioramento è significativamente maggiore rispetto agli effetti della monoterapia con broncodilatatore a lunga durata d'azione, sebbene l'entità del miglioramento sia minore rispetto all'effetto additivo completo predetto dalle risposte dei singoli componenti (224). Gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica (225). In studi in cui gli *outcome* clinici riportati dal paziente (PRO, Patient Reported-Outcomes) erano l'*endpoint* primario, oppure in analisi di gruppo, i broncodilatatori in combinazione hanno avuto un maggiore impatto su tali indicatori clinici rispetto alle monoterapie (226-229). In uno studio clinico, la combinazione terapeutica LABA+LAMA ha mostrato un maggior miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo o ai singoli componenti dei broncodilatatori nei pazienti con sintomatologia iniziale più grave (230). Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento con LABA+LAMA è in grado di migliorare la funzionalità respiratoria e la sintomatologia rispetto alla monoterapia con broncodilatatore *long-acting* in pazienti sintomatici con basso rischio di riacutizzazioni e non trattati con corticosteroidi inalatori (99). La combinazione LABA+LAMA ha dimostrato miglioramenti favorevoli rispetto alle monoterapie nella maggior parte degli *outcome*, indipendentemente dai punteggi HRQoL al basale (231). Questi studi clinici riportano i dati come media del gruppo di soggetti arruolati, ma le risposte dei sintomi alle combinazioni LABA+LAMA sono meglio valutate nel singolo paziente. Un regime di trattamento con una combinazione LABA+LAMA a dosaggio inferiore, due volte al giorno, ha mostrato di migliorare i sintomi e lo stato di salute nei pazienti con BPCO (232) (**Figura**). Questi risultati sono stati osservati in persone appartenenti a diversi gruppi etnici (asiatici ed europei) (233).

La maggior parte degli studi con le combinazioni LABA+LAMA è stata condotta in pazienti con un basso tasso di riacutizzazioni. Un solo studio in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha indicato che una combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per prevenire le riacutizzazioni (234). Un altro ampio studio ha osservato che la combinazione di un LABA con un LAMA non ha ridotto nella misura attesa il tasso di riacutizzazioni rispetto ad un LAMA da solo (235). Un ulteriore studio

in pazienti con una storia di riacutizzazioni ha mostrato che la combinazione LABA+LAMA riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione LABA+ICS (236). Tuttavia, un altro studio in una popolazione con un elevato rischio di riacutizzazioni (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ricovero ospedaliero nell'anno precedente) ha riportato che il trattamento con LABA+ICS riduceva le riacutizzazioni in misura maggiore rispetto alla combinazione LABA+LAMA in presenza di concentrazioni più elevate di eosinofili nel sangue (64). Un ampio studio farmaco-epidemiologico osservazionale ha riscontrato un'efficacia simile di LABA+LAMA e LABA+ICS, ma un rischio significativamente più elevato di polmonite nei pazienti trattati con LABA+ICS (237).

Agenti antiinfiammatori

Le riacutizzazioni (tasso di riacutizzazioni, pazienti con almeno una riacutizzazione, intervallo di tempo alla prima riacutizzazione) rappresentano al momento l'*endpoint* primario più rilevante dal punto di vista clinico utilizzato per verificare l'efficacia dei farmaci con effetti antiinfiammatori (**Figura**).

TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA NELLA BPCO STABILE

Corticosteroidi inalatori

- Il trattamento regolare con ICS aumenta il rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti con malattia grave (**Evidenza A**).
- La combinazione di un ICS con un LABA è più efficace dei singoli componenti nel migliorare la funzione respiratoria e 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 (**Evidenza A**).
- Non incoraggiamo l'uso di una combinazione LABA+ICS nella BPCO. Se esiste un'indicazione per un ICS, la combinazione LABA+LAMA+ICS si è dimostrata superiore a LABA+ICS ed è quindi la scelta preferita.
- La triplice terapia inalatoria con LABA+LAMA+ICS migliora la funzione respiratoria, i sintomi e lo stato di salute e riduce le riacutizzazioni rispetto a LABA+ICS, LABA+LAMA o alla monoterapia con LAMA (**Evidenza A**). Dati recenti suggeriscono un effetto favorevole della triplice terapia inalatoria *versus* le combinazioni in dose fissa LABA+LAMA sulla mortalità in pazienti con BPCO sintomatici e con una storia di riacutizzazioni frequenti e/o gravi.
- Se i pazienti con BPCO presentano aspetti clinici di asma, il trattamento deve sempre contenere un ICS.
- Indipendentemente dall'utilizzo degli ICS, vi è evidenza che una conta degli eosinofili ematici $< 2\%$ aumenta il rischio di polmonite (**Evidenza C**).
- Le combinazioni possono essere somministrate come terapia con singolo inalatore o con inalatori multipli. La terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli.

Corticosteroidi orali

- L'uso a lungo termine di corticosteroidi orali presenta numerosi effetti collaterali (**Evidenza A**) senza evidenza di beneficio (**Evidenza C**).

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

- In pazienti con bronchite cronica, BPCO con grado da grave a molto grave e storia di riacutizzazioni:
 - Roflumilast migliora la funzione respiratoria e riduce le riacutizzazioni moderate e gravi (**Evidenza A**).

Antibiotici

- La terapia con azitromicina ed eritromicina a lungo termine riduce le riacutizzazioni in un anno (**Evidenza A**).
- Azitromicina può essere considerata preferibilmente, ma non esclusivamente, negli ex-fumatori che soffrono di riacutizzazioni nonostante una terapia adeguata (**Evidenza B**).
- Il trattamento con azitromicina è associato ad aumento dell'incidenza di resistenza batterica (**Evidenza A**) e deficit uditivi (**Evidenza B**).

Mucoregolatori e antiossidanti

- Il trattamento regolare con mucolitici quali erdoiteina, carbocisteina e NAC (N-acetilcisteina) riduce il rischio di riacutizzazioni in popolazioni selezionate di pazienti (**Evidenza B**).
- I farmaci mucolitici antiossidanti sono raccomandati solo in pazienti selezionati (**Evidenza A**).

Altri farmaci antiinfiammatori

- La terapia con statine non è raccomandata per prevenire le riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- La simvastatina non previene le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO ad aumentato rischio di riacutizzazione e senza indicazione alla terapia con statine (**Evidenza A**). 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 metabolica (**Evidenza C**).
- Gli anti-leucotrienici non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO.

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

Considerazioni generali. L'evidenza *in vitro* suggerisce che l'infiammazione associata alla BPCO presenta una risposta limitata ai corticosteroidi. Inoltre, alcuni farmaci, compresi i β_2 -agonisti, la teofillina o i macrolidi, possono parzialmente facilitare la risposta ai corticosteroidi nella BPCO (238,239). La rilevanza clinica di questo effetto non è stata ancora completamente definita.

I dati *in vivo* suggeriscono che le relazioni dose-risposta e la sicurezza a lungo termine (>3 anni) dei corticosteroidi inalatori (ICS) nei soggetti con BPCO non sono chiare e richiedono ulteriori indagini (236). Poiché gli effetti degli ICS nella BPCO possono essere modulati dal concomitante uso dei broncodilatatori a lunga durata d'azione, queste due opzioni terapeutiche vengono discusse separatamente.

I pazienti con BPCO, sia attualmente fumatori che ex-fumatori, traggono beneficio dall'utilizzo di ICS in termini di funzionalità respiratoria e di tassi di riacutizzazione, sebbene l'entità dell'effetto risulti minore nei soggetti forti fumatori e negli attualmente fumatori rispetto ai soggetti che fumano poco o agli ex-fumatori (64,240).

Efficacia degli ICS (da soli). La maggior parte degli studi ha dimostrato che il trattamento regolare con soli ICS non modifica il declino a lungo termine del VEMS, né la mortalità nei soggetti con BPCO (241). Gli studi e le meta-analisi che hanno valutato l'effetto del trattamento regolare con ICS da soli sulla mortalità nei soggetti con BPCO non hanno fornito evidenze conclusive di beneficio (241). Nello studio TORCH è stata osservata la tendenza ad una maggiore mortalità nei pazienti trattati con fluticasone propionato da solo rispetto a coloro che hanno ricevuto il placebo oppure la combinazione salmeterolo/fluticasone propionato (143). Comunque, non è stato osservato un incremento della mortalità nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato nello studio SUMMIT (Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk) (242). Tuttavia, nella BPCO moderata, il fluticasone furoato da solo o in combinazione con il vilanterolo è risultato associato ad una riduzione del tasso di declino del VEMS, pari a 9 mL/anno in media, rispetto al placebo o al vilanterolo da solo (243). Numerosi studi hanno valutato l'ipotesi di una possibile relazione tra trattamento con ICS e rischio di tumore polmonare, con risultati contrastanti (244).

ICS in combinazione con la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione. In 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 (245,246). Studi clinici potenziati sulla mortalità per tutte le cause quale outcome primario non sono riusciti a dimostrare un effetto statisticamente significativo della terapia di combinazione sulla sopravvivenza (143,242).

La maggior parte degli studi che hanno osservato un effetto favorevole della combinazione a dose fissa LABA+ICS rispetto al LABA da solo sul

tasso di riacutizzazioni, hanno reclutato pazienti con una storia di almeno una riacutizzazione nell'anno precedente (245). Uno studio clinico randomizzato (RCT) pragmatico, condotto nell'ambito della Medicina di base nel Regno Unito, ha confrontato una combinazione LABA+ICS con la terapia standard. I risultati hanno mostrato una riduzione dell'8.4% nelle riacutizzazioni da moderate a gravi (outcome primario) ed un miglioramento significativo del punteggio CAT™, senza alcuna differenza nella frequenza delle visite dal medico e nel tasso di polmoniti. Ciò nonostante, è difficile basare le raccomandazioni su questi risultati, a causa della eterogeneità dei trattamenti riportati nel gruppo con la terapia standard, della più alta frequenza di variazioni terapeutiche nel gruppo che ha ricevuto la combinazione LABA+ICS di interesse, e delle caratteristiche della pratica clinica peculiari della regione del Regno Unito dove è stato condotto lo studio (247).

Conta degli eosinofili nel sangue. Una serie di studi ha mostrato che la conta degli eosinofili nel sangue predice l'entità dell'effetto degli ICS (in aggiunta alla terapia di mantenimento regolare con broncodilatatori) nella prevenzione delle future riacutizzazioni (59-64). Esiste una relazione continua tra la conta degli eosinofili nel sangue e gli effetti degli ICS; nei pazienti con una bassa conta di eosinofili ematici si osservano effetti modesti o nessun effetto, con un aumento incrementale degli effetti all'aumentare della conta degli eosinofili (69). L'insieme dei dati indica che i regimi contenenti ICS hanno scarsi effetti o nessun effetto in presenza di una conta degli eosinofili nel sangue <100 cellule/ μ L (59); questa soglia può essere pertanto utilizzata per identificare i pazienti con una bassa probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS. Inoltre, una minore quantità di eosinofili nel sangue e nell'espettorato è associata ad una maggiore presenza di proteobatteri (248-250), in particolare di *Haemophilus*, e ad un aumento delle infezioni batteriche e delle polmoniti (251). Una riduzione della conta degli eosinofili ematici può quindi identificare i soggetti con profili del microbioma associati ad un aumentato rischio di peggioramento clinico a causa di specie batteriche patogene. La soglia di una conta di eosinofili ematici ≥ 300 cellule/ μ L identifica il limite superiore della relazione continua tra eosinofili e ICS, e può essere utilizzata per identificare i pazienti con una maggiore probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS.

Le fonti delle evidenze includono:

- 1) Analisi *post-hoc* che hanno confrontato LABA+ICS con LABA (59,60,62).
- 2) Analisi prespecificate che hanno confrontato la triplice terapia inalatoria con LABA+LAMA o con LAMA (61,63,64).

- 3) Altre analisi che hanno confrontato LABA+ICS con LABA+LAMA (252) oppure hanno studiato l'interruzione del trattamento con ICS (110,111,253).

L'effetto del trattamento con regimi contenenti ICS (LABA+LAMA+ICS e LABA+ICS verso LABA+LAMA) è maggiore nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione (≥ 2 riacutizzazioni e/o 1 ospedalizzazione nell'ultimo anno) (61,64,236). Pertanto, l'impiego della conta degli eosinofili nel sangue per predire gli effetti di ICS deve sempre essere combinato con la valutazione clinica del rischio di riacutizzazione (come indicato dalla storia pregressa di riacutizzazioni). Altri fattori (stato di fumatore, etnia, area geografica) potrebbero influenzare la relazione tra l'effetto degli ICS e la conta degli eosinofili nel sangue, ma devono essere ulteriormente approfonditi.

I fattori da considerare quando si inizia il trattamento con ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata d'azione sono riportati nella seguente **Figura** (254).

FATTORI DA CONSIDERARE QUANDO SI INIZIA IL TRATTAMENTO CON ICS

Fattori da considerare quando si aggiungono gli ICS ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (si noti che lo scenario è differente quando si considera di interrompere la terapia con ICS):

FORTEMENTE A FAVORE DELL'UTILIZZO

Storia di 1 o più ospedalizzazioni per riacutizzazione di BPCO[#]
 ≥ 2 riacutizzazioni di BPCO moderate all'anno[#]
 Eosinofili ematici ≥ 300 cellule/ μ L
 Storia di asma, o asma concomitante

A FAVORE DELL'USO

1 riacutizzazione di BPCO moderata all'anno[#]
 Eosinofili ematici da 100 a < 300 cellule/ μ L

USO SCONSIGLIATO

Episodi ripetuti di polmonite
 Eosinofili ematici < 100 cellule/ μ L
 Storia di infezione da micobatteri

[#]nonostante un'adeguata terapia di mantenimento con broncodilatatore a lunga durata d'azione (vedi Figure 3.7 e 3.18 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 di soglia riportati rappresentano delle approssimazioni; le conte degli eosinofili tendono a fluttuare. Adattato e riprodotto con il permesso di © ERS 2019: European Respiratory Journal 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018. Pubblicato il 13 dicembre 2018.

Effetti avversi. Esiste una solida evidenza da studi clinici randomizzati e controllati (RCT) che l'uso di ICS modifica il microbioma delle vie aeree (255) ed è associato a maggiore prevalenza di candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite (241). Questo rischio eccessivo è stato confermato in studi sugli ICS che hanno utilizzato fluticasone furoato, anche a bassi dosaggi (256). I pazienti a più alto rischio di polmonite includono 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, uno scarso grado MRC della dispnea e/o una grave ostruzione del flusso aereo (257,258). Indipendentemente dall'uso di ICS, vi è l'evidenza che una conta degli eosinofili inferiore al 2% aumenti il rischio di sviluppare polmoniti (259). In studi su pazienti con BPCO moderata, gli ICS da soli o in combinazione con un LABA non hanno aumentato il rischio di polmonite (242,258). I dati degli RCT hanno fornito risultati variabili sul rischio di riduzione della densità ossea e di fratture con il trattamento con ICS, il che può essere dovuto a differenze nel disegno degli studi e/o a differenze tra i composti ICS (160,256,260-262). Risultati di studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con ICS potrebbe essere anche associato ad aumentato rischio di diabete/scarso controllo del diabete (263), cataratta (264), e infezione da micobatteri (265). Un aumentato rischio di tubercolosi è stato riscontrato sia in studi osservazionali che in meta-analisi di RCT (266-268). In assenza di dati da RCT su questi aspetti, non è possibile tracciare solide conclusioni (269). L'uso di ICS e l'incidenza di tumori polmonari sono discussi nel **Capitolo 5 del Report completo GOLD 2024**.

Sospensione della terapia con ICS. I risultati degli studi con rimozione degli ICS dalla terapia forniscono dati contrastanti per quanto concerne le conseguenze della sospensione di questi farmaci sulla funzione polmonare, sui sintomi e sulle riacutizzazioni (270-274).

Alcuni studi, hanno mostrato un aumento delle riacutizzazioni e/o dei sintomi in seguito alla sospensione degli ICS. È stata trovata evidenza di una modesta riduzione del VEMS (circa 40 mL) con la loro sospensione (274), che potrebbe essere associata ad un aumento del livello degli eosinofili circolanti al basale (253).

Uno studio che ha esaminato la sospensione degli ICS nel contesto di una duplice terapia con broncodilatatori ha dimostrato che sia la riduzione del VEMS sia l'aumento della frequenza di riacutizzazioni, associati alla sospensione della terapia con ICS, erano maggiori nei pazienti con una conta di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L al basale (110).

Le differenze tra gli studi possono essere legate a differenze nella metodologia, tra cui l'impiego di fondo di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione che possono minimizzare qualsiasi effetto della deprivazione di ICS.

Triplice terapia (LABA+LAMA+ICS)

L'intensificazione del trattamento inalatorio con un LABA più un LAMA più un ICS (triplice terapia) può avvenire con varie modalità (275) e si è dimostrata in grado di migliorare la funzionalità respiratoria e gli indicatori clinici riportati dai pazienti e di ridurre le riacutizzazioni rispetto alla monoterapia con LAMA e rispetto alle associazioni LABA+LAMA e LABA+ICS (61,63,64,276-283). Un'analisi *post-hoc* di uno degli RCT che hanno valutato gli effetti di LABA + LAMA + ICS, ha mostrato che la triplice terapia ha migliorato gli esiti clinici rispetto alla duplice terapia indipendentemente dallo stato di fumatore (284).

Un'analisi cumulativa *post-hoc* di tre studi clinici sulla triplice terapia nei pazienti affetti da BPCO con grave limitazione al flusso aereo e storia clinica di riacutizzazioni ha mostrato un trend non significativo di riduzione della mortalità (valutata come *outcome* di sicurezza) con la triplice terapia inalatoria rispetto ai regimi terapeutici non comprendenti ICS (285). Due ampi studi clinici, randomizzati, controllati, della durata di un anno (denominati IMPACT ed ETHOS) sono stati esaminati in precedenza in questa sezione (vedi "Interventi terapeutici per ridurre la mortalità per BPCO") e hanno fornito nuove evidenze in merito alla riduzione della mortalità con le triplici combinazioni in dose fissa rispetto alla duplice terapia con broncodilatatori (103,286).

Corticosteroidi orali

I corticosteroidi orali hanno numerosi effetti collaterali, compresa la miopia da steroidi (287), che può contribuire alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità polmonare e alla insufficienza respiratoria in soggetti con BPCO molto grave. L'uso di corticosteroidi sistemici nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti ricoverati, o durante le visite d'emergenza, ha dimostrato di ridurre il tasso di insuccesso terapeutico e il tasso di recidive, e di migliorare la funzione respiratoria e la dispnea (288). D'altra parte, vi sono pochi studi prospettici sugli effetti a lungo termine dei corticosteroidi orali nella BPCO stabile (289,290). Pertanto, anche se i corticosteroidi orali svolgono un ruolo nella gestione acuta delle riacutizzazioni, essi non hanno

un ruolo nel trattamento cronico quotidiano della BPCO a causa della mancanza di benefici a fronte di un alto tasso di complicanze sistemiche.

Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4)

L'azione principale degli inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4) è quella di ridurre l'infiammazione inibendo la degradazione dell'AMP ciclico intracellulare (291). Roflumilast è un farmaco somministrato per via orale una volta al giorno, senza attività diretta di broncodilatazione. Roflumilast riduce le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi sistemici in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni (292). Effetti sulla funzionalità respiratoria si osservano anche quando roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (293) e in pazienti che non sono controllati dalla combinazione LABA+ICS a dosaggio fisso (105). È stato riportato che gli effetti benefici di roflumilast sono maggiori nei pazienti con precedente storia di ospedalizzazione per una riacutizzazione (107,109). Non sono disponibili studi che confrontino direttamente roflumilast con un corticosteroide inalatorio.

Effetti avversi. Roflumilast ha un'incidenza maggiore di effetti avversi rispetto ai farmaci inalatori per la BPCO (294). I più frequenti sono diarrea, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, dolore addominale, disturbi del sonno e cefalea. Gli effetti collaterali hanno portato ad un aumento rispetto al braccio placebo del numero di pazienti trattati con roflumilast usciti nel corso degli studi regolatori. Questi effetti avversi sembrano manifestarsi precocemente durante il trattamento, ma sono reversibili e si riducono nel tempo con la prosecuzione del trattamento. In studi controllati è stato osservato un calo del peso inatteso pari ad una media di 2 kg, per cui si consiglia un controllo del peso durante il trattamento, oltre ad evitare il trattamento con roflumilast nei pazienti sottopeso. Inoltre, roflumilast dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da depressione.

Antibiotici

In precedenti studi di prevenzione, l'*uso continuo* di antibiotici non aveva mostrato alcun effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni nella BPCO (295,296), ed uno studio che ha esaminato l'efficacia della chemiopprofilassi somministrata nei mesi invernali per un periodo di 5 anni ha concluso che non esiste alcun beneficio (297). Studi più recenti hanno dimostrato che l'uso regolare di alcuni antibiotici può ridurre il tasso riacutizzazioni (298,299).

L'azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) oppure l'eritromicina (250 mg due volte al giorno), somministrate per un anno in pazienti inclini alle riacutizzazioni, hanno ridotto il rischio di riacutizzazione rispetto alla terapia standard (108,300,301).

L'uso di azitromicina è stato associato ad un aumento dell'incidenza di resistenza batterica, prolungamento dell'intervallo QTc e alterazioni all'esame audiometrico (108). Un'analisi *post-hoc* suggerisce benefici minori nei fumatori (109). Non esistono dati che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del trattamento cronico con azitromicina per oltre un anno per prevenire le riacutizzazioni di BPCO.

La terapia alternata con moxifloxacina (400 mg/die per 5 giorni ogni 8 settimane) in pazienti con bronchite cronica e frequenti riacutizzazioni non ha mostrato, nel complesso, alcun beneficio sul tasso di riacutizzazioni (302). L'uso di doxiciclina a lungo termine non ha ridotto le riacutizzazioni, anche se vi possono essere dei sottogruppi di pazienti che rispondono al trattamento (303).

Mucolitici (mucocinetici, mucoregolatori) e agenti antiossidanti (N-acetilcisteina, carbocisteina, erdoesteina)

In pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia regolare con mucolitici quali, carbocisteina e N-acetilcisteina può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in misura modesta lo stato di salute (304-307). Al contrario, è stato dimostrato che l'erdoesteina può avere un effetto significativo sulle riacutizzazioni (lievi) indipendentemente dal concomitante trattamento con ICS.

A causa dell'eterogeneità delle popolazioni studiate, dei regimi posologici e dei trattamenti concomitanti, i dati attualmente disponibili non consentono l'identificazione precisa della potenziale popolazione "bersaglio" degli agenti antiossidanti proposti nella BPCO (308).

Altri farmaci potenzialmente in grado di ridurre le riacutizzazioni

Quattro grandi studi di fase 3 hanno indagato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-IL-5 mepolizumab (309) e dell'anticorpo anti-recettore α per l'IL5 benralizumab (310) in pazienti con BPCO grave, riacutizzazioni ricorrenti ed evidenza di infiammazione eosinofila nel sangue periferico

nonostante la terapia inalatoria ad alta intensità. Gli studi hanno evidenziato una riduzione del 15-20% nel tasso di riacutizzazioni gravi, ma questo effetto non sempre è risultato statisticamente significativo ed è stato variabile tra gli studi e le dosi.

Non è stato riportato alcun effetto sul VEMS o sui punteggi di qualità della vita e la relazione tra la risposta al trattamento e la conta degli eosinofili nel sangue periferico non è stata coerente.

Un'analisi *post-hoc* dello studio su mepolizumab ha mostrato un beneficio maggiore ed evidenze più solide di un effetto del trattamento basato sulla conta degli eosinofili ematici per quanto riguarda le riacutizzazioni trattate con corticosteroidi orali, sollevando la possibilità che questo trattamento possa svolgere un ruolo in un sottogruppo altamente selezionato di pazienti con BPCO eosinofila e frequente bisogno di corticosteroidi orali. Sono necessari ulteriori studi per valutare tale possibilità.

Un RCT ha dimostrato che il trattamento con dupilumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4, ha ridotto le riacutizzazioni e migliorato il VEMS, la sintomatologia e la qualità di vita correlata alla salute, in pazienti con BPCO, bronchite cronica, conta di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L al basale ed un'anamnesi rilevante di riacutizzazioni.

Questi risultati sono potenzialmente importanti e in grado di modificare la pratica clinica, ma necessitano di conferma in ulteriori studi (311).

Il nedocromile e gli antileucotrieni non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO e le evidenze disponibili non supportano il loro impiego (312,313).

Non esiste evidenza di beneficio, anzi qualche evidenza di danno, comprese le neoplasie maligne e le polmoniti, dopo trattamento con un anticorpo anti-TNF-alfa (infliximab) nella BPCO da moderata a grave (314).

Una recente meta-analisi Cochrane non ha mostrato prove sufficienti per sostenere l'uso degli immunostimolanti (315).

Un RCT sul β_1 -bloccante selettivo metoprololo in pazienti con BPCO moderata o grave, che non avevano una ben documentata indicazione all'utilizzo del beta-bloccante, ha dimostrato che tale trattamento non ha ritardato il tempo alla prima comparsa di riacutizzazione di BPCO rispetto al placebo, e le ospedalizzazioni per riacutizzazione sono state più frequenti nei pazienti trattati con metoprololo (316).

Non vi sono evidenze che i beta-bloccanti debbano essere utilizzati in soggetti con BPCO che non presentano indicazioni al loro utilizzo per cause cardiovascolari.

La simvastatina non è stata in grado di prevenire le riacutizzazioni in soggetti con BPCO che non avevano indicazioni cardiovascolari o metaboliche per il trattamento con statine (317). Un'associazione tra l'uso di statine e il miglioramento degli esiti (compresa la riduzione delle riacutizzazioni e della mortalità) è stata riscontrata in studi osservazionali su pazienti con BPCO che assumevano tali farmaci per indicazioni legate a patologie cardiovascolari e metaboliche (318).

Non esiste evidenza che il supplemento di vitamina D abbia un impatto positivo sulle riacutizzazioni in pazienti non selezionati (319). In una meta-analisi, l'uso di supplementi di vitamina D ha ridotto i tassi di riacutizzazione in pazienti con bassi livelli di vitamina D al basale (320), ma uno studio più recente non ha mostrato alcun effetto (321).

Altri trattamenti farmacologici

Altri trattamenti farmacologici per la BPCO sono riassunti nella **Figura** successiva.

ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Terapia di integrazione della alfa1-antitripsina

- La terapia di integrazione endovenosa può rallentare la progressione dell'enfisema (**Evidenza B**).

Sedativi della tosse

- Non sono disponibili dati sul ruolo benefico dei sedativi della tosse nei soggetti con BPCO (**Evidenza C**).

Vasodilatatori

- I vasodilatatori non migliorano i risultati clinici e possono peggiorare l'ossigenazione (**Evidenza B**).

Opiacei

- Gli oppiacei orali o parenterali a bassa dose e lunga durata possono essere presi in considerazione per il trattamento della dispnea nei pazienti affetti da BPCO grave (**Evidenza B**).

Terapia dell'ipertensione polmonare

- I farmaci approvati nell'ipertensione polmonare primitiva non sono raccomandati nell'ipertensione polmonare secondaria a BPCO (**Evidenza B**).

SINTESI DELLE EVIDENZE: TERAPIA NON-FARMACOLOGICA

Riabilitazione respiratoria, autogestione e cura integrata nella BPCO

RIABILITAZIONE RESPIRATORIA, AUTOGESTIONE E CURA INTEGRATA NELLA BPCO

Riabilitazione respiratoria

- La riabilitazione è indicata in tutti i pazienti con sintomi rilevanti e/o un elevato rischio di riacutizzazioni (**Evidenza A**).
- La riabilitazione respiratoria migliora la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo nei pazienti stabili (**Evidenza A**).
- La riabilitazione respiratoria riduce i ricoveri ospedalieri tra i pazienti che hanno avuto una recente riacutizzazione (<4 settimane prima del ricovero) (**Evidenza B**).
- La riabilitazione respiratoria riduce i sintomi di ansia e depressione (**Evidenza A**).

Educazione e autogestione

- L'educazione è necessaria per migliorare le conoscenze del paziente, ma non vi sono evidenze che l'educazione da sola porti ad un cambiamento delle abitudini del paziente (**Evidenza C**).
- Gli interventi di autogestione attraverso la comunicazione con una figura sanitaria migliorano lo stato di salute e riducono i ricoveri e le visite in urgenza (**Evidenza B**).

Programmi di cura integrata

- La cura integrata e la tele-medicina non hanno dimostrato al momento alcun beneficio (**Evidenza B**).

Attività fisica

- L'attività fisica è un forte predittore di rischio per la mortalità (**Evidenza A**). I pazienti con BPCO dovrebbero essere incoraggiati ad aumentare il livello di attività fisica, anche se ancora non è chiaro quali siano gli strumenti con maggiore probabilità di successo per ottenere tale obiettivo.

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

- Una riacutizzazione di BPCO è definita come un evento caratterizzato da dispnea e/o tosse ed espettorazione che peggiorano nel corso di <14 giorni. Le riacutizzazioni di BPCO sono spesso associate ad un aumento dell'infiammazione locale e sistemica, causata da infezione delle vie aeree, inquinamento o altri insulti polmonari.
- Poiché i sintomi non sono specifici della BPCO, si dovrebbero considerare le principali diagnosi differenziali, in particolare polmonite, insufficienza cardiaca congestizia ed embolia polmonare.
- Gli obiettivi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione in corso e prevenire eventi successivi.
- I β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, sono raccomandati come prima terapia per trattare una riacutizzazione.
- La terapia di mantenimento con broncodilatatori a lunga durata d'azione dovrebbe essere iniziata il prima possibile. Nei pazienti con frequenti riacutizzazioni e livelli elevati di eosinofili ematici deve essere presa in considerazione l'aggiunta di corticosteroidi per via inalatoria al regime con doppio broncodilatatore.
- Nei pazienti con gravi riacutizzazioni, i corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di ricovero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere normalmente più di 5 giorni.
- Gli antibiotici, quando indicati, possono ridurre il tempo di recupero, il rischio di ricadute precoci, l'inefficacia del trattamento e la durata del ricovero. La durata della terapia dovrebbe essere di 5 giorni.
- Le metilxatine non sono raccomandate, a causa del profilo farmacologico con elevati effetti collaterali.
- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione utilizzata nei pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria acuta, che non hanno controindicazioni assolute, poiché migliora gli scambi respiratori, riduce il lavoro dei muscoli respiratori, la necessità di intubazione, riduce la durata dell'ospedalizzazione e migliora la sopravvivenza.

- *Il tempo di recupero dalla riacutizzazione varia, impiegando fino a 4-6 settimane, con alcuni pazienti che non riescono a ritornare allo stato funzionale pre-riacutizzazione. Dopo una riacutizzazione, dovrebbero essere iniziate misure appropriate per la prevenzione di nuove riacutizzazioni (vedi **Sezione precedente**).*

CONSIDERAZIONI

Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi importanti nella gestione della BPCO perché hanno un impatto negativo sulla qualità di vita, sui tassi di ricovero e di riospedalizzazione e sulla progressione della malattia (322,323). Le riacutizzazioni di BPCO sono generalmente associate ad aumento dell'infiammazione delle vie aeree, incremento della produzione di muco e marcato intrappolamento aereo.

Questi cambiamenti contribuiscono all'aumento della dispnea, che è il sintomo chiave di una riacutizzazione. Altri sintomi includono un aumento del volume e della purulenza dell'espettorato, insieme all'incremento della tosse e dei sibili respiratori (324,325). I pazienti con BPCO sono a maggior rischio di altri eventi acuti, in particolare insufficienza cardiaca scompensata (326,327), polmonite (328,329), embolia polmonare (330,331), che possono anche imitare o aggravare una riacutizzazione di BPCO.

Pertanto, sebbene il peggioramento della dispnea, in particolare se associato a tosse ed espettorato purulento, e nessun altro sintomo o segno in un paziente con BPCO possa essere diagnosticato come riacutizzazione, altri pazienti possono presentare un peggioramento dei sintomi respiratori, in particolare dispnea senza le caratteristiche tipiche della riacutizzazione, che dovrebbe richiedere un'attenta valutazione e/o ricerca di potenziali fattori confondenti o contribuenti. In alcuni pazienti una o più di queste diagnosi possono contribuire alla presentazione clinica e dovrebbero essere trattate in modo appropriato (**Figura**).

FATTORI CONFONDENTI O CONTRIBUENTI DA CONSIDERARE IN PAZIENTI CHE SI PRESENTANO CON SOSPETTA RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

Più frequenti	Polmonite
	▶ Radiografia del torace
	Embolia polmonare
	▶ Valutazione della probabilità clinica (emottisi, intervento chirurgico, frattura, storia di tumore, trombosi venosa profonda) ▶ D-dimero ▶ Angio-TC per embolia polmonare
Meno frequenti	Scompenso cardiaco
	▶ Radiografia o ecografia del torace ▶ NT-proBNP (frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B) e/o BNP (peptide natriuretico di tipo B) ▶ Ecocardiografia
	Pneumotorace, versamento pleurico
	▶ Radiografia del torace ▶ Ecografia del torace
	Infarto miocardico e/o aritmie cardiache (fibrillazione/flutter atriale)
	▶ Elettrocardiogramma ▶ Troponina

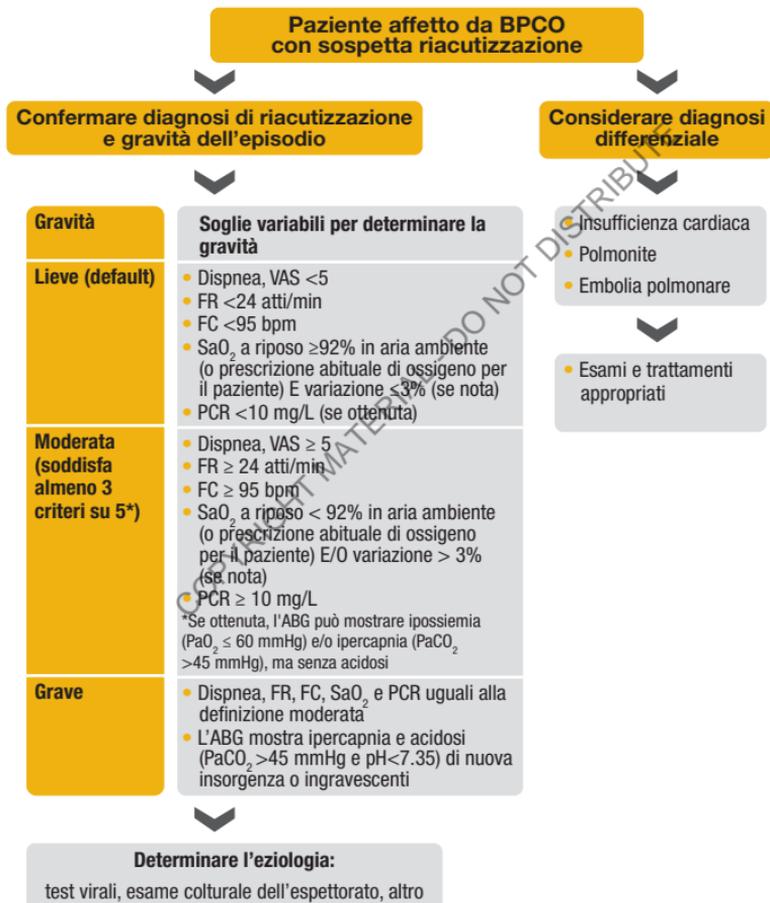
Attualmente, le riacutizzazioni sono classificate, dopo che l'evento si è verificato, come:

- Lievi (trattate solamente con broncodilatatori a breve durata d'azione)
- Moderate (trattate con broncodilatatori a breve durata d'azione associati a corticosteroidi orali ± antibiotici) o
- Gravi (i pazienti richiedono ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso). Le riacutizzazioni gravi possono essere anche associate ad insufficienza respiratoria acuta.

L'attuale classificazione della gravità delle riacutizzazioni di BPCO, basata sull'utilizzo delle risorse sanitarie *post facto*, è un limite importante dell'attuale definizione. A causa della variabilità globale delle risorse disponibili per il trattamento dei pazienti e delle abitudini locali che influenzano i criteri

per le visite e i ricoveri ospedalieri, vi è una sostanziale variabilità negli esiti riportati delle riacutizzazioni (332). La **Figura** mostra l'approccio clinico proposto, basato sulle attuali migliori evidenze disponibili (333).

CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO



Adattato da: The ROME Proposal, Celli et al. (2021) *Am J Respir Crit Care Med.* 204(11): 1251-8.
Abbreviazioni: ABG, emogasanalisi arteriosa; FC, frequenza cardiaca; FR, frequenza respiratoria; PaO₂, pressione di ossigeno arteriosa; PCR, proteina C-reattiva; SaO₂, saturazione ossiemoglobinica; VAS, scala analogica visiva.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Setting di trattamento

Gli scopi del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO sono quelli di minimizzare l'impatto negativo della riacutizzazione corrente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi (334). A seconda della severità dell'episodio di riacutizzazione e/o della gravità della patologia sottostante, la riacutizzazione può essere gestita sia in ambiente ambulatoriale che ospedaliero. Più dell'80% delle riacutizzazioni sono gestite in ambito ambulatoriale, con terapie che includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici (162,335,336).

POTENZIALI INDICAZIONI PER VALUTARE L'OPPORTUNITÀ DI OSPEDALIZZAZIONE*

- Sintomi gravi, 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 gravi malattie concomitanti croniche e/o riacutizzate (ad es. insufficienza cardiaca, aritmie di nuova insorgenza).
- Carente supporto domiciliare.

**Devono essere considerate le risorse locali.*

Le indicazioni per valutare la necessità di ricovero durante una riacutizzazione di BPCO sono riportate nella **Figura**.

Quando un paziente con una riacutizzazione di BPCO arriva in Pronto Soccorso, se ipossiemico, dovrebbe ricevere somministrazione di ossigeno ed essere sottoposto a valutazione per definire se la riacutizzazione è a rischio di vita e se l'aumentato lavoro dei muscoli respiratori o l'alterazione degli scambi respiratori richiedono una ventilazione non invasiva. In questo caso, sarebbe opportuno considerare il ricovero in un ambiente in cui è possibile fornire un monitoraggio e un'assistenza adeguati. Nei casi meno gravi, il paziente può essere trattato in Pronto Soccorso oppure in reparto. In associazione alla terapia farmacologica, il trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni prevede il supporto respiratorio (con ossigenoterapia o ventilazione). Il trattamento delle riacutizzazioni gravi, ma non a rischio di vita, è riportato nella **Figura**.

La presentazione clinica delle riacutizzazioni di BPCO è eterogenea; pertanto, consigliamo che, **nei pazienti ospedalizzati**, la gravità della riacutizzazione sia definita in base ai segni clinici, e raccomandiamo la seguente classificazione (337).

Assenza di insufficienza respiratoria significativa: Frequenza respiratoria ≤ 24 atti al minuto; frequenza cardiaca < 95 battiti al minuto; non utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al 24-35% (FiO_2); non rialzo della $PaCO_2$.

Presenza di insufficienza respiratoria – non a rischio di vita: Frequenza respiratoria > 24 atti al minuto; utilizzo dei muscoli respiratori accessori; non alterazioni dello stato mentale; ipossiemia migliorata dall'ossigenoterapia tramite maschera di Venturi al $FiO_2 > 35\%$; ipercapnia (ad esempio, $PaCO_2$ aumentata rispetto al basale o pari a 50-60 mmHg).

Presenza di insufficienza respiratoria – a rischio di vita: Frequenza respiratoria > 24 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 $FiO_2 > 40\%$; ipercapnia, ovvero $PaCO_2$ aumentata rispetto al basale o > 60 mmHg, oppure presenza di acidosi ($pH \leq 7.25$).

GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI GRAVI, MA NON A RISCHIO DI VITA*

- **Valutare la gravità dei sintomi, l'emogasanalisi arteriosa, la radiografia del torace.**
- **Somministrare ossigenoterapia supplementare, eseguire emogasanalisi arteriose seriate e misurazioni al pulsossimetro.**
- **Broncodilatatori:**
 - Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione dei farmaci a breve durata d'azione.
 - Combinare i farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione con gli anticolinergici.
 - Considerare l'uso di broncodilatatori a lunga durata d'azione quando il paziente diviene stabile.
 - Utilizzare nebulizzatori o distanziatori quando appropriato.
- **Prendere in considerazione corticosteroidi orali.**
- **Prendere in considerazione antibiotici (orali) quando vi sono segni di infezione batterica.**
- **Prendere in considerazione ventilazione meccanica non invasiva (NIV).**

• In ogni caso:

- Monitorare il bilancio idrico.
- Prendere in considerazione eparina sottocute o eparina a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici.
- Identificare e trattare eventuali malattie concomitanti croniche e/o riacutizzate (ad es. insufficienza cardiaca, aritmie, embolia polmonare).

**Devono essere considerate le risorse locali.*

PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI

- I farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, sono raccomandati come farmaci broncodilatatori di prima linea per trattare una riacutizzazione acuta (**Evidenza C**).
- I corticosteroidi sistemici possono migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di recupero e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia non dovrebbe essere più di 5 giorni (**Evidenza A**).
- Gli antibiotici, quando indicato, possono ridurre il tempo di recupero, ridurre il rischio di ricadute, di fallimento terapeutico e la durata dell'ospedalizzazione. La durata della terapia dovrebbe essere di 5 giorni (**Evidenza B**).
- Le metilxantine non sono raccomandate, a causa del profilo farmacologico con elevati effetti collaterali (**Evidenza B**).
- La ventilazione meccanica non invasiva dovrebbe essere la prima modalità di ventilazione utilizzata nei pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria acuta che non abbiano controindicazioni assolute, perché migliora gli scambi respiratori, riduce il lavoro dei muscoli respiratori e la necessità di intubazione, riduce la durata dell'ospedalizzazione e migliora la sopravvivenza (**Evidenza A**).

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).
- Ipossipemia persistente o in peggioramento ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$ o $< 40 \text{ mmHg}$) e/o acidosi grave o in peggioramento ($\text{pH} < 7.25$) nonostante supplementazione con ossigeno e ventilazione non invasiva.
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva.
- Instabilità emodinamica o necessità di vasopressori.

** Devono essere considerate le risorse locali.*

Supporto respiratorio

INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (NIV)

Almeno uno dei seguenti:

- Acidosi respiratoria ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0$ kPa o 45 mmHg e pH arterioso ≤ 7.35).
- Dispnea grave con sintomi clinici indicativi di affaticamento dei muscoli respiratori, aumento del lavoro respiratorio o entrambi, come l'utilizzo di muscoli respiratori accessori, il movimento paradossale dell'addome o la retrazione degli spazi intercostali.
- Ipossiemia persistente nonostante l'ossigenoterapia supplementare.

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 volemico.
- Aritmie ventricolari o sopraventricolari gravi.
- Ipossiemia a rischio di vita in pazienti incapaci di tollerare la NIV.

BPCO E MALATTIE CRONICHE CONCOMITANTI

PUNTI CHIAVE

- *La BPCO spesso coesiste con altre malattie croniche concomitanti (comorbidità) che possono avere un impatto significativo sul decorso della malattia.*
- *In generale, la presenza di malattie croniche concomitanti non dovrebbe alterare il trattamento della BPCO e le malattie croniche concomitanti dovrebbero essere trattate secondo gli standard di cura, indipendentemente dalla presenza di BPCO.*
- *Le malattie cardiovascolari sono comuni e importanti malattie croniche concomitanti alla BPCO.*
- *Il tumore del polmone è frequente nei pazienti con BPCO ed è la principale causa di morte.*
 - *La tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT, Low-Dose Computed Tomography) annuale è raccomandata per lo screening del tumore polmonare nei soggetti con BPCO dovuta al fumo, in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale.*
 - *La LDCT annuale non è raccomandata per lo screening del tumore polmonare nei soggetti con BPCO non dovuta al fumo, a causa di dati insufficienti per stabilire il beneficio rispetto al danno.*
- *L'osteoporosi e la sindrome ansioso-depressiva sono malattie croniche concomitanti frequenti e importanti nella BPCO, spesso sotto-diagnosticate, e sono associate con uno scarso stato di salute e una peggior prognosi.*
- *Il reflusso gastroesofageo (RGE) è associato con un maggior rischio di riacutizzazioni e con un peggior stato di salute.*
- *Quando la BPCO fa parte di un piano di cura di multimorbidità, l'attenzione dovrebbe essere diretta a garantire un trattamento semplice con riduzione al minimo della politerapia farmacologica.*

COVID-19 E BPCO

PUNTI CHIAVE

- *I pazienti con BPCO che presentano nuovi sintomi polmonari, o un loro peggioramento, febbre e/o qualsiasi altro sintomo, anche lieve, che potrebbe essere correlato a COVID-19, devono essere sottoposti a test per una possibile infezione da SARS-CoV-2.*
- *I pazienti con BPCO e COVID-19 devono continuare ad assumere i loro farmaci respiratori per via orale e inalatoria per la BPCO come prescritto.*
- *Durante i periodi di elevata prevalenza di COVID-19 nella comunità, la spirometria dovrebbe essere limitata ai pazienti che necessitano di esami urgenti o essenziali per la diagnosi di BPCO e/o per valutare lo stato di funzionalità respiratoria per procedure interventistiche o interventi chirurgici.*
- *Il distanziamento fisico e l'autoisolamento, o l'isolamento domiciliare, non dovrebbero portare all'isolamento sociale e all'inattività. I pazienti devono rimanere in contatto con i loro amici e familiari per via telematica e continuare a mantenersi attivi. Dovrebbero anche assicurarsi di avere una quantità sufficiente di farmaci.*
- *I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad utilizzare risorse affidabili per ottenere informazioni mediche riguardo al COVID-19 e al suo trattamento.*
- *Vengono fornite linee guida per il follow-up a distanza (telefonico/ realtà virtuale/online) dei pazienti affetti da BPCO insieme ad istruzioni scritte.*

► PUNTI CHIAVE PER LA GESTIONE DELLA BPCO STABILE DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Strategie di protezione

- Applicare misure essenziali di controllo delle infezioni
- Indossare una copertura facciale
- Considerare l'autoisolamento/isolamento domiciliare
- Sottoporsi alle vaccinazioni anti-COVID-19 in conformità con le raccomandazioni nazionali

Indagini

- Solo spirometria essenziale nei periodi di elevata prevalenza di COVID-19

Terapia farmacologica

- Garantire la fornitura di medicinali
- Continuare la terapia, compresi ICS, senza modificarla

Terapia non farmacologica

- Assicurare la vaccinazione antiinfluenzale annuale
- Mantenere l'attività fisica

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

BIBLIOGRAFIA

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle- income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718748>.
2. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; 397(10277): 928-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631128>.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052>.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765523>.
5. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 264-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115606>.
6. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *PLoS One* 2010; 5(11): 29-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818867>.
7. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15(1): 122 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331383>.
8. Lavolette L, Laveneziana P, Faculty ERSRS. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1750-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525437>.
9. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928956>.
10. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(12): 1391-402 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333135>.
11. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014; 9(1): e85540 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427316>.
12. Lapperre T, Boddiger U, Kjærsgaard Klein D, et al. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *European Respiratory Journal* 2020; 56(suppl 64): 124.
13. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol* 2019; 45(1): e20170347 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758427>.
14. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804188>.
15. Lewthwaite H, Jensen D, Ekstrom M. How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16: 1581-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113091>.
16. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020; 37(1): 41-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673990>.
17. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802834>.
18. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4165081>.
19. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695373>.

20. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150532 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978269>.
21. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1465-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251586>.
22. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1344-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523352>.
23. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103(4): 601-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027281>.
24. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858396>.
25. Goertz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open* 2018; 8(4): e021745 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643168>.
26. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997; 34(1): 44-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055120>.
27. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000; 37(2): 127-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684954>.
28. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1(1): 1-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475699>.
29. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5): 1151-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484624>.
30. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021; 26(1): 62-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542761>.
31. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; 63(3): 239-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216978>.
32. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002800>.
33. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 604-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889909>.
34. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1343-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388297>.
35. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055882>.
36. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058>.
37. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248954>.
38. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500437>.
39. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
40. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
41. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.

42. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
43. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229709>.
44. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(1): 43-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321803>.
45. American Thoracic Society (ATS). Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 952-6
46. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10377201>.
47. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786813>.
48. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006425>.
49. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641515>.
50. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42(10): 773-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321537>.
51. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1595997>.
52. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720809>.
53. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; 149(2): 413-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513112>.
54. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(1): 122 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831787>.
55. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; 14(1): 61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725096>.
56. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64(10): 863-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553233>.
57. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835018>.
58. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 647-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258783>.
59. 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. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 117-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331313>.
60. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051430>.
61. Papi A, Vestbo J, Fabri 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429593>.
62. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 435-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25878028>.

63. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385353>.
64. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
65. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1901874 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060069>.
66. Kolsom U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019; 54(4): 1900633 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221811>.
67. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 370-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506971>.
68. Higham A, Beech A, Wolosińska S, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021; 76(6): 1861-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206402>.
69. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 17-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737975>.
70. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; 14(4): 382-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569614>.
71. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1402-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165763>.
72. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsom U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52(1): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724922>.
73. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167301>.
74. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641631>.
75. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-47 [e10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709670).
76. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021; 57(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303555>.
77. Park HY, Chang Y, Kang D, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021; 58(4): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737406>.
78. Mannino DM, Thompson D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579551>.
79. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208998>.
80. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236861>.
81. Soler-Catalana JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11): 925-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055622>.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2023]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
83. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392440>.
84. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(7): 573-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986146>.

85. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; 12: 498 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101666>.
86. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 492-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310396>.
87. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): e15-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787074>.
88. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 443-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995071>.
89. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326750>.
90. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379432>.
91. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; 47(3): 495-512 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800202>.
92. Willemsse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; 23(3): 464-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15065840>.
93. Bauer CMT, Morissette MC, Stampfli MR. The influence of cigarette smoking on viral infections: translating bench science to impact COPD pathogenesis and acute exacerbations of COPD clinically. *Chest* 2013; 143(1): 196-206 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276842>.
94. Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119(2): 193-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7659767>.
95. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119(5): 1365-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11348940>.
96. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006; 61(12): 1043-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17040932>.
97. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005; 26(2): 242-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055871>.
98. van Aer EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(8): CD010744 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545342>.
99. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666084>.
100. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997207>.
101. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766334>.
102. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): CD012620 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521694>.
103. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579807>.
104. Kanner 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4(4): CD008989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513969>.

105. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684586>.
106. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559-67
107. 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): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679611>.
108. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864166>.
109. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779680>.
110. Chapman KR, Hurst JR, Brent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779416>.
111. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306321>.
112. Capstick T, Atack K, The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. The Leeds Inhaler Device Guide: Inhaler Technique Instructions for Healthcare Professionals and Patients. 1st Edition. Available at <https://www.cpwj.org/wp-content/uploads/sites/128/2022/03/4.-Leeds-Inhaler-Device-Instruction-Guide-vs-11-Final.pdf> [accessed Oct 2023]. 2018:
113. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1308-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310878>.
114. Asthma + Lung UK. Using your inhalers. Available at <https://www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/using-inhalers/> [accessed Oct 2023].
115. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005(4): CD001744 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235285>.
116. 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
117. Ekstrom M, Ahmadi Z, Borjesson A, Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11(11): CD006429 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886372>.
118. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(10): e121-e41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185464>.
119. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; 53(5): 1802429 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880289>.
120. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1: i1-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856702>.
121. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101(3): 638-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1541125>.
122. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; 67(11): 964-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767877>.
123. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15(4): 635-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780752>.
124. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8(8): CD002878 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368950>.

125. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6): CD002878 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766138>.
126. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanitandee S, Cheungpasitporn W, Won C. The use of continuous positive airway pressure in COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review. *Sleep Med* 2023; 108: 55-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336060>.
127. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378728>.
128. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 121-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246701>.
129. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22016446>.
130. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1982-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347545>.
131. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(5): 455-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016309>.
132. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(21): 2177-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528348>.
133. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108(5): 722-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702885>.
134. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(6): 663-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766720>.
135. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 529-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358325>.
136. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 698-705 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066329>.
137. Struik FM, Sprouten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781217>.
138. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115443>.
139. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD (multimedia activity). *Chest* 2015; 147(6): 1704-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033131>.
140. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7382): 185 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543832>.
141. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2): 293-306 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17459893>.
142. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 2023: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328279>.
143. 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(8): 775-89 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314337>.
144. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013; 41(5): 1017-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018908>.

145. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710956>.
146. Lu HY, Chen CF, Lee DL, Tsai YJ, Lin PC. Effects of Early Pulmonary Rehabilitation on Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 881-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215744>.
147. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 154 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219047>.
148. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005305 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975749>.
149. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12(12): Cd005305 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930803>.
150. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2020; 323(18): 1813-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396181>.
151. NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3): 391-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6776858>.
152. MRC Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222): 681-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6110912>.
153. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, et al. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(11): 1029-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817074>.
154. Park SY, Yoo KH, Park YB, et al. The Long-term Efficacy of Domiciliary Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; 85(1): 47-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775737>.
155. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64(7): 661-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213769>.
156. Vock DM, Durheim MT, Tsuang WM, et al. Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(2): 172-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779905>.
157. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759479>.
158. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807619>.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272(19): 1497-505 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966841>.
160. 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. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379018>.
161. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359405>.
162. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836213>.
163. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(6): 689-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966751>.

164. 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/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accessed Oct 2023].
165. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218994>.
166. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963658>.
167. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproprenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3): 624-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3202416>.
168. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5(6): 659-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1628722>.
169. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297(6662): 1506-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3147048>.
170. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5): 1188-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523681>.
171. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1830277>.
172. Vathenes AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2462383>.
173. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; 106(7): 970-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498110>.
174. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(11): 1214-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895108>.
175. Choudhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol-- the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2247-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22168640>.
176. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherly H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86(4): 317-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448587>.
177. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91(6): 804-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3556051>.
178. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519559>.
179. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490225>.
180. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127118>.
181. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617268>.
182. 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1(1): CD010139 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575340>.
183. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045258>.
184. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232038>.
185. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2209135>.

186. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14(6): 744-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325299>.
187. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1028-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471636>.
188. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via RespiMat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12(5): 484-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692310>.
189. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6): 473-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522841>.
190. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109098>.
191. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
192. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006(3): CD006101 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856113>.
193. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 830-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441743>.
194. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(7): CD009285 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046211>.
195. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; 31(164): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508331>.
196. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18488436>.
197. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15764761>.
198. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428765>.
199. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INNOVATOR): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 524-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461613>.
200. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019615>.
201. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069510>.
202. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130(6): 1695-703 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166984>.
203. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153966>.
204. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843240>.
205. Verharme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brussels GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium RespiMat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520322>.
206. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium RespiMat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992515>.
207. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulized ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; 2(8404): 691 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147708>.
208. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; 68(796): 132-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1533281>.

209. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 23(4): 884-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8161065>.
210. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292130>.
211. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497820>.
212. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 325-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292131>.
213. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2002(4): CD003902 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519617>.
214. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11399688>.
215. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724534>.
216. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2018; 150(1): 123-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107490>.
217. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11(5): 603-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916334>.
218. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(15): 1548-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326124>.
219. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; 57(6): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334939>.
220. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381630>.
221. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umecidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096036>.
222. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998; 65(5): 354-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782217>.
223. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6(1): 17-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229704>.
224. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(10): CD008989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490945>.
225. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, et al. Comparative Adherence and Persistence of Single- and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 2417-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185170>.
226. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222945>.
227. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176997>.
228. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320402>.
229. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16(1): 92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233481>.
230. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; 152(6): 1169-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720336>.
231. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Thorax* 2020; 14: 1753466620968500 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167780>.

232. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068-79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177074>.
233. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200840>.
234. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199-209 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429126>.
235. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 337-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605624>.
236. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181606>.
237. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; 155(6): 1158-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922950>.
238. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(7): 543-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977698>.
239. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 129-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248650>.
240. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300001>.
241. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(7): CD002991 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786484>.
242. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203508>.
243. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737971>.
244. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; 55(2): 1901720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744837>.
245. Nannini LJ, Lассerson 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(9): CD006829 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972099>.
246. 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(8): CD006826 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990350>.
247. Vestbo J, Leather D, Diaz Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593504>.
248. Beech AS, Lea S, Kolsum U, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020; 21(1): 289 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131502>.
249. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(1): 158-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353489>.
250. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12): 1488-502 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332995>.
251. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(9): 1078-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922913>.
252. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1189-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278391>.

253. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 390-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27066739>.
254. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801219 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190269>.
255. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta(2)-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(10): 1143-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464242>.
256. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 210-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429127>.
257. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25490706>.
258. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947039>.
259. 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. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 731-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460163>.
260. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108857>.
261. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581353>.
262. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602540>.
263. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870201>.
264. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243828>.
265. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781123>.
266. Dong YH, Chang CH, 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. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504044>.
267. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749841>.
268. Castellanana G, Castellanana M, Castellanana C, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2219-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576118>.
269. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135217>.
270. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12(1): 107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838890>.
271. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406823>.
272. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(6): 480-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923248>.
273. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836351>.

274. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196117>.
275. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527869>.
276. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644045>.
277. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245142>.
278. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975275>.
279. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040533>.
280. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841237>.
281. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375647>.
282. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451734>.
283. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598678>.
284. Bardsley S, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus dual therapy in current and former smokers with COPD: IMPACT trial post hoc analysis. *Respir Med* 2022; 205: 107040 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470149>.
285. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801230 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209195>.
286. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
287. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372037>.
288. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178099>.
289. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1156-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625660>.
290. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 174-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903238>.
291. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232047>.
292. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716960>.
293. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716961>.
294. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190161>.

295. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13894512>.
296. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13824401>.
297. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4(5678): 265-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4899454>.
298. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (11): CD009764 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24288145>.
299. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812085>.
300. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723437>.
301. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 361-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24746000>.
302. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11(1): 10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109213>.
303. Allinson JP, Vlies BH, Brill SE, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Long-Term Doxycycline Therapy on Exacerbation Rate in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(5): 549-58 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37450935>.
304. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324807>.
305. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222376>.
306. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdoeone on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): PA675 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025888>.
307. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdoeone, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20(1): 104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133026>.
308. Poole P, Sathananthan K, Fortesque R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5(5): CD001287 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107966>.
309. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1613-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893134>.
310. Criner GJ, Celli BR, Bhargava CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1023-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112385>.
311. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; 389(3): 205-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272521>.
312. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(4): 477-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972156>.
313. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(3): 829-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461616>.
314. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(9): 926-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290043>.
315. Fraser A, Poole P. Immunostimulants versus placebo for preventing exacerbations in adults with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11(11): CD013343 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373977>.
316. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2304-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633896>.
317. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836125>.
318. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70(1): 33-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349333>.

319. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 105-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250141>.
320. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74(4): 337-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630893>.
321. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; 116(2): 491-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383823>.
322. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765528>.
323. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603117>.
324. Spies R, Potter M, Hollamby R, et al. Sputum Color as a Marker for Bacteria in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2023; 20(5): 738-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724375>.
325. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3492164>.
326. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 993-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543648>.
327. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133(5): 1088-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339792>.
328. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(6): 817-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726837>.
329. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; 70(10): 984-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219979>.
330. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; 325(1): 59-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399840>.
331. Jimenez D, Agusti A, Tabernero E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(13): 1277-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609451>.
332. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 25-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363593>.
333. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570991>.
334. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16441213>.
335. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843247>.
336. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 332-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511702>.
337. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17540785>.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT DISTRIBUTE

©2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Visita il sito web GOLD www.goldcopd.org