



**OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO**

AZIENDA OSPEDALIERA

di rilievo nazionale e di alta specializzazione

## ***BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)***

### ***Percorso diagnostico-terapeutico della BPCO riacutizzata***

#### **GRUPPO DI LAVORO:**

*Dr. Andrea Rossi (Pneumologia) RESPONSABILE SCIENTIFICO*

*Dr.ssa Annamaria Cammà (Medicina 2°)*

*Dr. Michele Senni (Medicina Cardiovascolare)*

*Dr. Fausto Svanoni – Dr.ssa Colombi (DEA)*

*Dr. Enrico Bombana (Malattie Infettive)*

*Dr.ssa Daniela Valsecchi (Farmacia) COORDINATORE*

*Dicembre 2006*

## INDICE

<i>CAPITOLO 1-</i> Broncopneumopatia cronica ostruttiva (parte introduttiva)	pag. 3
<i>CAPITOLO 2-</i> Riacutizzazione di BPCO	pag. 5
<i>CAPITOLO 3-</i> Algoritmo per la gestione della riacutizzazione della BPCO a domicilio	pag. 6
<i>CAPITOLO 4-</i> Terapia delle riacutizzazioni del paziente ospedalizzato	pag. 7
4.1 Riacutizzazioni di BPCO senza complicanze	pag. 7
4.2 Riacutizzazione di BPCO con insufficienza respiratoria acuta	pag. 8
4.3 Riacutizzazione di BPCO e sospetto di scompenso cardiaco	pag. 9
<i>CAPITOLO 5-</i> Criteri per la dimissione dopo ricovero ospedaliero per riacutizzazione	pag. 11
<i>CAPITOLO 6-</i> Referenze bibliografiche	pag. 12
<i>CAPITOLO 7-</i> BPCO e comorbilità	pag. 13
<i>CAPITOLO 8-</i> Referenze bibliografiche	pag. 17
<i>ALLEGATO 1-</i> Broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile-Indicazioni per la terapia farmacologica	
<i>ALLEGATO 2-</i> Riacutizzazione della Broncopneumopatia cronica ostruttiva-Indicazioni per la terapia farmacologica	

## BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

### Scopo e premessa

Scopo di questo documento è di proporre la base di discussione operativa per l'uniformità nella terapia e nella gestione del paziente con BPCO nell'Azienda Ospedaliera – Ospedali Riuniti di Bergamo. Nella stesura del documento sono state coinvolte le Unità Operative di Pneumologia, Medicina Interna, Medicina Cardiovascolare, Dipartimento di emergenza e urgenza, Malattie Infettive e Farmacia. Ovviamente la parte principale del documento è dedicata al trattamento delle riacutizzazioni che richiedono accesso in ospedale.

### Introduzione

Le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di morte in Italia. Tra queste, in particolare, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è causa del 50-55% di tali morti. La mortalità interessa le fasce di età più avanzate e maggiormente i maschi rispetto alle femmine. Tuttavia la BPCO rappresenta un problema non trascurabile anche in età giovanile. È stato infatti evidenziato da studi epidemiologici che il 10% di giovani tra i 20 e i 44 anni presenta tosse ed espettorato senza ostruzione bronchiale (Stadio 0 a rischio) e il 3,6% presenta sintomi con ostruzione bronchiale (Stadio I-III) (1)

Nonostante la BPCO interessi i polmoni, essa produce anche significative conseguenze sistemiche ed è spesso presente in condizioni di comorbidità.

In Italia l'incidenza di BPCO è in aumento rispetto ai dati degli anni 80. E' sottodiagnosticata rispetto alle diagnosi formulate attraverso questionari standardizzati negli studi epidemiologici (2)

In termini di ricoveri ospedalieri in Italia la BPCO risulta al 7° posto.

### Definizione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e trattabile, caratterizzata da una persistente ostruzione al flusso aereo. Questa riduzione del flusso è di solito progressiva ed associata ad un'abnorme risposta infiammatoria all'inalazione di fumo di sigaretta o di particelle e gas nocivi (3).

La diagnosi di BPCO di basa sull'esame spirometrico che dimostri un rapporto FEV.1/FVC < 0,7, post-broncodilatatore.

La successiva classificazione della gravità dell'ostruzione si basa sulla misura del solo FEV.1 rispetto al valore teorico atteso (% pr):

GRADO	FEV.1/FVC	FEV.1
LIEVE	<0.7	≥ 80% pr
MEDIO	<0.7	<80% pr ≥ 50% pr
GRAVE	<0.7	< 50% pr ≥ 30%pr
MOLTO GRAVE	<0.7	< 30% pr

Il completamento della procedura diagnostica della BPCO richiede inoltre:

- la misura complessiva dei volumi polmonari per la quantificazione dell'iperinflazione polmonare;
- la misura del transfer del CO per una prima quantificazione della componente distruttivo-enfisematosa;
- la misura della pulsossimetria per l'eventuale emogasanalisi arteriosa nel caso in cui la SpO2 ≤ 92%;

- un secondo test di broncodilatazione (misura del FEV.1 dopo 15-20 minuti dall'inalazione di salbutamolo MDI 400 mcg) non è necessario ma può suggerire una diagnosi di asma bronchiale nel caso di un'ampia reversibilità della broncoostruzione;
- la radiografia del torace è inutile per la diagnosi di BPCO, ma è utile per escludere altre malattie (es: neoplasie polmonari) o indicare la presenza di malattie concomitanti (es: cardiopatie).

## Fattori di rischio

L'abitudine al fumo di sigaretta è la principale causa della BPCO. Altre cause sono:

- inquinamento in luoghi di lavoro;
- inquinamento atmosferico;
- inquinamento indoor.

Circa il 20% dei fumatori sviluppa la BPCO

Circa il 30% dei fumatori (> 10 pack-year) oltre i 40 anni presenta una limitazione al flusso aereo (4, 5, 6)

### Prevalenza (%) di fumatori in Italia - anni 1993-2002, soggetti > 14 anni.

ANNI	FUMATORI			EX FUMATORI		
	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
1993	35,1	16,4	25,4	26,5	12,4	19,2
1994	34,1	16,7		26,6	13,0	
1995	33,9	17,2		27,4	13,1	
1996	34,9	17,9	26,1	26,9	12,2	19,3
1997	33,1	17,3		27,5	13,6	
1999	32,4	17,1	24,5	27,2	12,5	19,6
2002	30,9	17,1	23,7	28,0	13,8	20,7

Fonte: ISTAT 2004

### Gli italiani secondo l'abitudine del fumo (stima su dati Doxa 2004)

	TOTALE	MASCHI	FEMMINE
<b>FUMATORI</b>	12,8 milioni circa (26,2%)	7,1 milioni circa (30,0%)	5,7 milioni circa (22,5%)
<b>EX FUMATORI</b>	8,6 milioni circa (17,9%)	5,8 milioni circa (24,8%)	2,8 milioni circa (11,2%)
<b>NON FUMATORI</b>	27,4 milioni circa (55,9%)	10,6 milioni circa (45,2%)	16,8 milioni circa (66,3%)

OSSFAD, Istituto Superiore di Sanità – Indagine DOXA 2004

Chiaramente esiste un fattore di suscettibilità individuale che, unito all'esposizione, provoca la malattia, come è evidente dal fatto che solo una minoranza pur significativa di fumatori contrae la BPCO. Nonostante l'impegno di molti progetti sulla genetica della malattia, il meccanismo di questa suscettibilità individuale è a tutt'ora sconosciuto (7).

## RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

### Definizione

La riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento della sintomatologia presente nella fase di stabilità, tale da comportare una modificazione della terapia medica (2).

Peggioramento dei sintomi:

- tosse
- dispnea
- variazioni qualitative e/o quantitative dell'espettorato

Criteri accessori:

- variazione es. obiettivo polmonare
- febbre
- edemi declivi

### Eziologia

Una parte delle riacutizzazioni di BPCO ha eziologia sconosciuta. Le infezioni sembrano tuttavia avere un ruolo significativo:

- Virus respiratori: fino al 50% dei casi nelle riacutizzazioni gravi;
- I batteri più frequentemente riscontrati sono: *H.influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*; (vedi Tabella 1 - Dati di Sorveglianza)  
Nuovi ceppi dello stesso batterio aumentano il rischio di riacutizzazioni;
- L'inquinamento atmosferico (O3 e particolato) è associato ad un aumento delle ospedalizzazioni.

Tabella 1 - Dati di Sorveglianza (% sensibilità) AO Ospedali Riuniti Bergamo Anno 2005

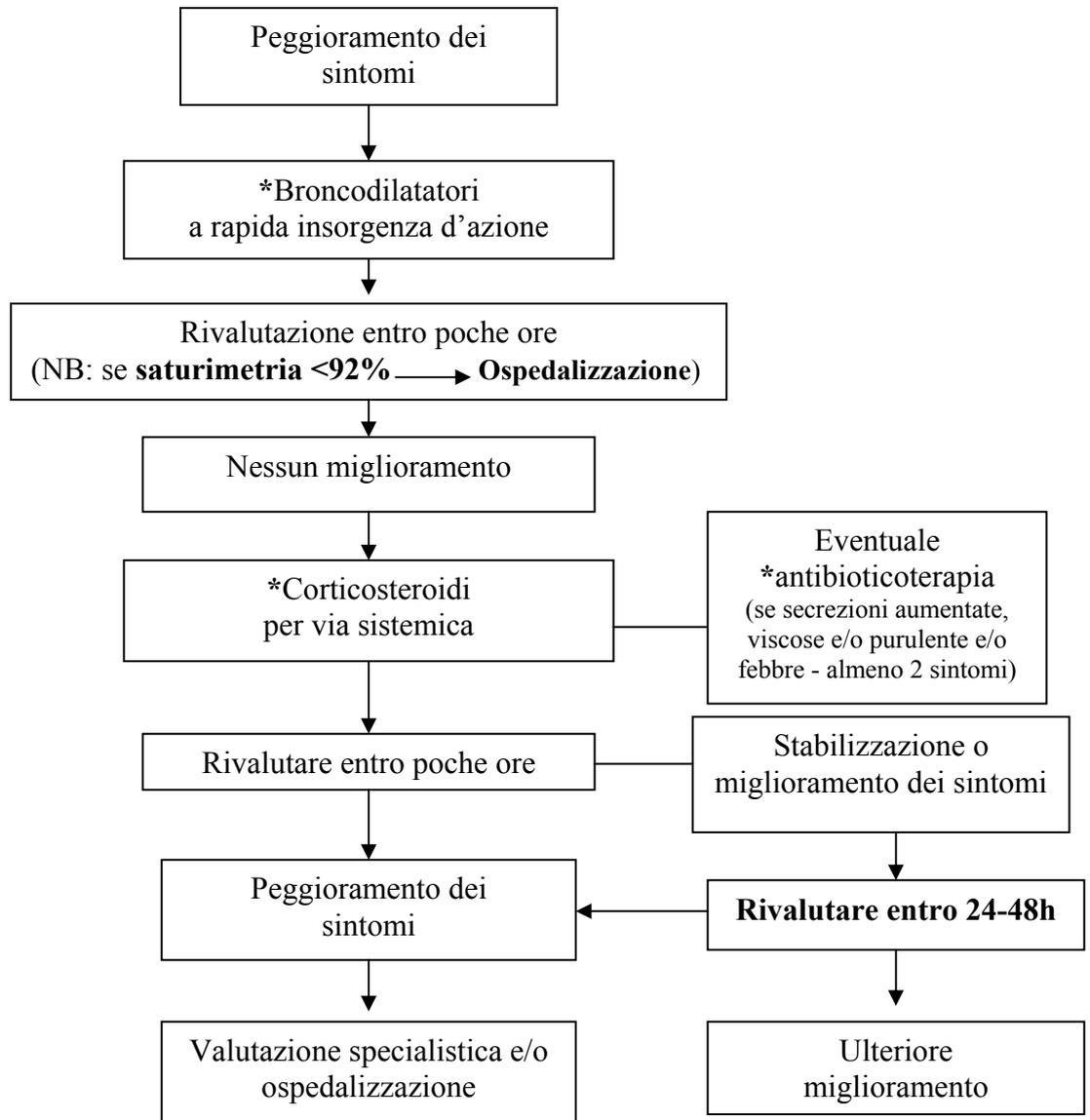
Germe	<i>Ampicillina</i>	<i>Cotrimoxazolo</i>	<i>Eritromicina</i>	<i>Ciprofloxacina</i>
<i>S. pneumoniae</i>	100	ND	ND	99
<i>Haemophilus sp</i>	90	89		100
<i>M.Catarrhalis</i>	ND	ND	ND	ND

### Caratteristiche

Aumento dell'infiammazione delle vie aeree.

**Nota:** Allo stato attuale non vi è alcun indicatore funzionale e/o biologico che possa essere di supporto nella diagnosi di riacutizzazione di BPCO, che rimane clinica, dopo aver escluso altre frequenti patologie come la broncopolmonite e la tromboembolia polmonare.

## Algoritmo per la gestione della riacutizzazione della BPCO a domicilio



\*vedi in dettaglio Tabella allegata “Riacutizzazione di BPCO Indicazioni per la terapia farmacologica”  
(La scelta degli antibiotici indicati è stata effettuata sulla base dei dati di letteratura, dei dati di sorveglianza di resistenza locali e di farmaco-economia.)

### Criteria for the request of specialist evaluation or hospitalization (one or more)

- Marcato aumento dell'intensità dei sintomi come ad esempio la comparsa della dispnea a riposo;
- Riacutizzazione nel paziente classificato come BPCO grave (FEV.1 < 50%);
- Comparsa di nuovi segni obiettivi (cianosi, edemi periferici);
- Mancata risposta al trattamento od impossibilità di rivalutazione;
- Presenza di importanti patologie concomitanti;
- Aritmie di nuova insorgenza;
- Dubbio diagnostico;
- Età avanzata;
- Comparsa di disturbo del sensorio;
- Non autosufficienza e/o mancato supporto familiare.

## TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI DEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO (8)

- Valutazione della gravità dei sintomi, valori dei gas ematici, Rx torace, ECG.

### 4.1 **Riacutizzazione di BPCO senza complicanze** (non insufficienza respiratoria, né scompenso cardiaco)

- Broncodilatatori per via inalatoria:
  - aumentare dose e/o frequenza rispetto alla terapia in condizione di stabilità
  - associare Beta 2 agonisti ed anticolinergici a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria, utilizzando distanziatore o nebulizzatore. Non esiste alcuna evidenza sulla via di somministrazione da preferire.
- Corticosteroidi per via sistemica (orali o e.v 30-40mg prednisolone per 10-14giorni);
- Considerare Antibioticoterapia se presenti almeno 2 dei seguenti segni: secrezioni aumentate e/o viscosi e/o purulenti e/o febbre.

E' fortemente raccomandato un inizio precoce della terapia antibiotica solo nel paziente con stadio grave e molto grave di BPCO.

La scelta del tipo di antibiotico in terapia empirica, deve considerare eventuali terapie antibiotiche eseguite nei 3 mesi precedenti, resistenze locali, e la gravità del paziente (comorbidità).

Gli antibiotici consigliati nella Tabella di Terapia allegata, tengono presente i dati di sorveglianza forniti dal nostro servizio di Microbiologia.

I chinolonici, antibiotici ad ampio spettro e di efficacia provata, sono stati proposti in seconda scelta in quanto sono da preservare dalla antibiotico resistenza.

(NB Levofloxacina e Ciprofloxacina consigliati nel sospetto di Pseudomonas; Moxifloxacina non attiva su Pseudomonas.)

Gli accertamenti colturali con determinazione della carica batterica, nel paziente ricoverato, laddove possibili, restano fortemente raccomandati prima di iniziare la terapia antibiotica.

#### **In ogni caso:**

- valutare la nutrizione e il bilancio idrico;
- considerare l'utilizzazione di eparina a basso peso molecolare;
- identificare e trattare le possibili co-morbilità (insufficienza di altri organi, aritmie);
- monitorare lo stato clinico del paziente.

NB La terapia farmacologica consigliata è dettagliata nella allegata Tabella "Riacutizzazione di BPCO – Indicazioni per la Terapia Farmacologica"

## 4.2 Riacutizzazione di BPCO con insufficienza respiratoria acuta

Quadro clinico di riacutizzazione grave (dispnea, tachipnea, respiro paradosso)

+

emogasanalisi arteriosa (EGA) che dimostra:

- $PaO_2 \leq 60$  mmHg in aria ambiente, oppure
  - $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ , e/o
- senza acidosi respiratoria ( $pH > 7,35$ ) (I°EGA)

1) **Terapia medica:** (vedi da precedente)

2) **Ossigenoterapia:** *in corso di insufficienza respiratoria acuta*

Il target è mantenere una  $PaO_2 \geq 60$  mmHg o una  $SaO_2 \geq 92\%$  senza contestualmente aumentare significativamente la  $PaCO_2$ . Dopo la I° EGA si esegue il monitoraggio della  $SaO_2$  con pulsossimetria al dito della mano o al lobo dell'orecchio. Si somministra una concentrazione di  $O_2$  nell'aria inspirata sufficiente a mantenere  $SaO_2 \geq 92\%$  \*. I gas nel sangue arterioso vanno misurati 30' dopo l'arrivo in corsia (II° EGA) e due ore dopo (III° EGA). La II° e III° EGA servono a confermare l'ossigenazione con la misura della  $PaO_2$  ed a controllare come l'aumento della  $PaCO_2$  indotta dalla somministrazione di  $O_2$  non causi eccessiva ipercapnia e acidosi respiratoria.

Per la somministrazione di  $O_2$  la maschera di Venturi garantisce un più accurato controllo della  $FiO_2$  e deve essere preferibilmente impiegata, ma può essere meno tollerata delle cannule nasali.

\*possibile errore  $\pm 4\%$  del saturimetro

3) **Indicazioni all'assistenza ventilatoria a pressione positiva (NPPV)** (9, 10):

Dopo l'ottimizzazione della terapia medica e dell'ossigenoterapia ed eventuale aspirazione delle secrezioni:

Clinici

- Dispnea a riposo con uso evidente dei mm accessori e/o paradosso addominale
- Frequenza respiratoria  $> 25$  a/m

Emogasanalisi

- Persistenza di  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  nonostante la somministrazione di elevate  $FiO_2$  ( $> 50\%$ )
- Acidosi respiratoria:  $pH < 7,36$

La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NPPV) è la tecnica di assistenza ventilatoria più utilizzata nella modalità CPAP + Pressione di Supporto nei pazienti con insufficienza e acidosi respiratoria da riacutizzazione di BPCO.

**Criteri di esclusione della NPPV** (anche solo uno)

- Arresto respiratorio
- Instabilità emodinamica (ipotensione, aritmia gravi, infarto miocardico)
- Coma, paziente non collaborante
- Secrezioni vischiose e/o abbondanti, incapacità di proteggere le vie aeree
- Recente chirurgia facciale e/o addominale
- Trauma facciale – Anomalia naso faringea
- Insufficienza multiorgano

**Indicazioni per l'intubazione e la ventilazione meccanica invasiva**

Anche **uno solo** dei precedenti, oppure:

- Fallimento della NPPV (peggioramento clinico/gasanalitico entro 1-2 ore o mancato miglioramento dopo 4-6 ore)

### 4.3 Riacutizzazione di BPCO e sospetto di scompenso cardiaco

#### Aspetti diagnostici

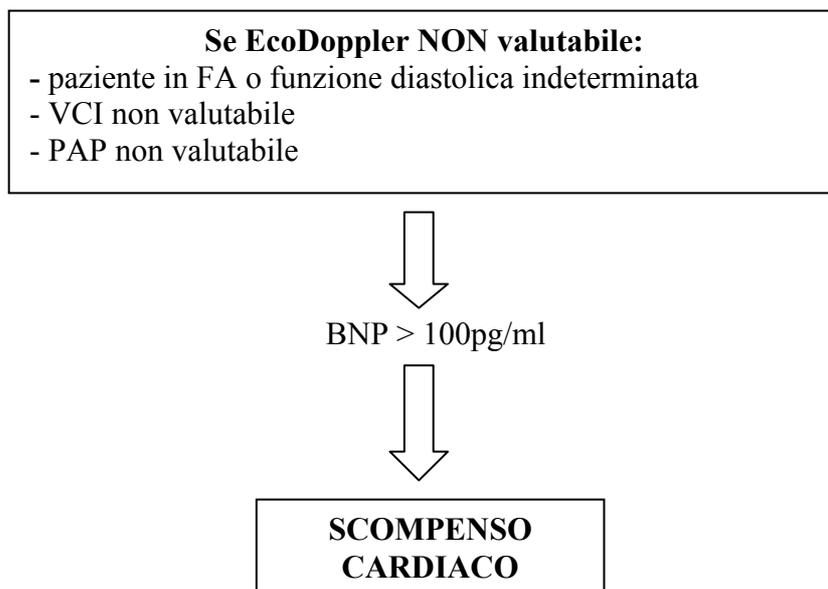
- anamnesi di cardiopatia
- turgore giugulare
- epatomegalia
- edemi declivi
- periferia fredda

Eeguire:

- RX torace\*
  - cardiomegalia
  - redistribuzione circolo polmonare
  - obliterazione seni costofrenici
- ECG\*
  - anomalia di vario tipo
  - esclusione di cause (es. FA, ischemia/lesione miocardica)

\*Almeno uno degli elementi riportati

- EcoDoppler cardiaco (uno o più elementi)
  - disfunzione diastolica > I grado
  - dilatazione e/o mancato collabimento vena cava inferiore
  - ipertensione polmonare (aumentata rispetto a controlli precedenti, se disponibili)
  - valvulopatia severa di nuovo riscontro



#### Aspetti terapeutici

La presenza di BPCO può influenzare le scelte terapeutiche del paziente con SC, in particolar modo per la prescrizione di beta bloccanti e di amiodarone.

- L'utilizzo dei **beta bloccanti** cardioselettivi (beta1 selettivi), quali il metoprololo, il bisoprololo e il nebivololo, sarebbe raccomandato in questi pazienti. Il carvedilolo, determinando un blocco beta2 può scatenare una broncocostrizione M2-mediata, ma questo blocco è antagonizzato dall'azione alfa-bloccante associata. Peraltro la tollerabilità del carvedilolo nei pazienti con BPCO o asma è stata del 85%, con solo BPCO del 97% e con asma del 75% in differenti studi.

- L'utilizzo dell'**amiodarone** deve tenere conto del rischio conseguente alla sua somministrazione di sviluppare fibrosi polmonare, benchè questo si verifichi raramente, per lo più in caso di dosaggi elevati e di trattamenti prolungati.
- L'uso degli **ACE inibitori** può provocare o esacerbare sintomi polmonari. Gli ACE inibitori possono infatti causare una tosse persistente, non produttiva, che può essere confusa con la tosse provocata da un'infezione delle vie respiratorie; di converso gli ACE inibitori possono essere sospesi inappropriatamente in pazienti con SC con una causa polmonare della tosse. La tosse secondaria ad ACE inibitori non rappresenta un evento pericoloso ma certamente fastidioso; in questi casi si possono ottenere gli stessi effetti benefici sostituendo questi farmaci con gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II (sartanici).
- L'uso della **digitale** nei pazienti con BPCO e SC non sembra avere effetti benefici, a meno che coesista una disfunzione ventricolare sinistra.
- La **terapia diuretica** dovrebbe essere limitata ai casi di effettiva necessità, facendo attenzione nell'impiego cronico al rischio di eccessiva diuresi, che potrebbe indurre alcalosi metabolica ed ipercapnia, causando così una depressione della funzione ventricolare sinistra. Inoltre una diuresi eccessiva potrebbe indurre uno stato di ipovolemia, con riduzione del riempimento ventricolare destro e ulteriore depressione della portata cardiaca.

## **Criteri per la dimissione dopo ricovero ospedaliero per riacutizzazione**

I criteri per la dimissione sono allo stato attuale:

1. il miglioramento clinico;
2. la risoluzione dell'episodio di riacutizzazione dell'insufficienza respiratoria (emogasanalisi) ( $PaO_2/FiO_2 > 300$  e  $pH > 7,35$ ) e dello scompenso cardiaco (segni clinici e strumentali).

**Terapia domiciliare** dal punto di vista respiratorio: se non sono stati completati, è necessario terminare il ciclo di antibiotici ad ampio spettro e gli steroidi per via sistemica (10-15 giorni). Si associano broncodilatatori a lunga durata d'azione anche in combinazione (es. LABA + tiotropio). Eventualmente, secondo le indicazioni (pazienti con  $FEV_1 < 50\%$  e  $> 2,5$  riacutizzazioni/ anno) si associano ai broncodilatatori a lunga durata d'azione i corticosteroidi inalatori. Utile rivalutazione specialistica entro 4-6 settimane e successivamente, secondo schema stabilito individualmente.

Nota: Nella BPCO in fase di stabilità sono controindicati gli steroidi per via sistemica e non sono indicati i corticosteroidi per via inalatoria non associati ai broncodilatatori a lunga durata d'azione. Vedi in dettaglio la Tabella allegata "BPCO stabile – Indicazioni per la Terapia Farmacologica"

### **Referenze bibliografiche**

1. De Marco et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59:120-125
2. Viegi et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:1034-1042(9)
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46
4. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645
5. Jaen Diaz. *Ji Broncopneumo* 2003; 39:554
6. Zielinski J., Bednarek M. Early Detection of COPD in a High-Risk Population Using Spirometric Screening. *Chest* 2001;119 (3):731
7. Hogg JC. Why does airway inflammation persist after the smoking stops? *Thorax* 2006; 61:96-97
8. J.R. Hurst, J. A. Wedzicha. Exacerbation of obstructive lung diseases: therapy. *Eur Respir Mon* 2006; 11:16-33
9. T. Kohnlein, T. Welte. Ventilation in obstructive lung disease. *Eur Respir Mon* 2006; 11:34-48
10. Rossi A, Kirani S, Polese G, Appendini L. Mechanical Ventilation in COPD. In: *Principles & Practice of Mechanical Ventilation*; Editor: M Tobin. McGraw Hill, New York, NY. 2006; 663-679

## BPCO E COMORBILITA'

Le principali comorbilità nel paziente con BPCO sono le :

- Malattie Cardiovascolari;
- Malattie Metaboliche;
- Malattie Neurologiche e Psichiatriche;
- Neoplasie maligne .

Le comorbilità peggiorano la qualità della vita ed aumentano la mortalità.

Poiché la comorbilità è correlata ad indicatori prognostici quali la durata della degenza, i costi, l'outcome o la sopravvivenza, vi è un crescente interesse nello studio della frequenza e della natura delle patologie associate in pazienti con BPCO.

La comorbilità si può misurare utilizzando diversi indici:

- Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)
- Charlson Comorbidity Index (CCI)\*
- Kaplan-Feinstein Index
- Index of Co-Existent Disease (ICED).

\*L'indice di Charlson ha evidenziato correlazione con mortalità, disabilità, ospedalizzazione, durata della degenza. È l'indice più utilizzato nella BPCO, anche se con risultati contrastanti.

### MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Il rischio per malattie cardiovascolari in relazione ad una ridotta funzione respiratoria (tutti gli stadi di BPCO) aumenta del 75%; i sintomi della BPCO aumentano di per sé il rischio di eventi coronarici del 50%; ulteriormente incrementato nei soggetti con sottostanti aritmie cardiache.

Meccanismi:

- il fumo come fattore di rischio comune (causa alterazioni nei lipidi e lipoproteine ed è anche protrombotico);
- l'infiammazione sistemica almeno in parte conseguente allo spill over dell'infiammazione polmonare(→aumento PCR, IL 6, Fibrinogeno);
- l'ipossia tissutale periferica.

### IPERTENSIONE ARTERIOSA

Mentre l'ipertensione arteriosa è una comorbilità relativamente frequente nella BPCO, la prevalenza della bronchite cronica ostruttiva nei pazienti ipertesi è uguale a quella della popolazione generale.

E' noto che il fumo incrementa l'impatto di ipertensione come fattore di rischio per malattia cardiovascolare, mentre non vi sono studi di incremento del rischio in caso di ostruzione bronchiale nei soggetti ipertesi.

Aspetti terapeutici:

- Calcio antagonisti: la nifedipina è ugualmente attiva come i diuretici nel ridurre l'ipertensione sistodiastolica dei pazienti con BPCO; il loro uso non è stato contestato.
- Gli ACE-inibitori hanno come effetto collaterale più frequente la tosse e meno frequente broncospasmo e ciò potrebbe costituire un serio problema nei pazienti con BPCO. I sartani, d'altra parte, sono indicati come farmaci di scelta alternativi nei pazienti con una storia di intollerante tosse con ACE-inibitori, malattie polmonari, broncoreattività, e scompenso cardiaco.
- I beta-bloccanti cardioselettivi, come il bisoprololo, possono essere utilizzati ; controindicati gli altri beta-bloccanti.
- Gli alfa-bloccanti hanno dimostrato di non indurre broncocostrizione e sono sicuri, così come i nuovi  $\alpha$ - $\beta$  bloccanti.

## MALATTIE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE

### DISTURBI COGNITIVI E DEPRESSIONE

Cause di *ipometabolismo cerebrale* nel BPCO:

Depressione, Comorbidità, Sindrome mista(BPCO-OSA), Mancanza di contatti sociali, Farmaci (steroidi sistemici), Frequenza e severità delle riacutizzazioni, Malnutrizione.

#### Disfunzione cognitiva

La principale causa della disfunzione cognitiva è l'ipossia (riguarda il 42% dei pazienti BPCO ipossiemicici prima dell'inizio del loro trattamento). Danneggiate: le capacità costruttive e percettivo-motorie, in particolare la memoria secondaria e la capacità verbale e, nelle forme di tipo frontale, la capacità logico-deduttiva.

Pertanto i pazienti BPCO con ipossiemia dovrebbero essere sottoposti a screening per danno cognitivo (MiniMental Status Examination ed ulteriore test di conferma se <24).

Il danno cognitivo può: peggiorare la compliance, contribuire a limitare l'indipendenza personale, fungere da marker prognostico.

Accertato il danno cognitivo, ricercare e correggere:

- Lacune terapeutiche (Desaturazione notturna e da sforzo, Mancanza di riabilitazione, scorretto intervallo della terapia broncodilatatrice)
- Condizioni di comorbidità e demenza (Deficit nutrizionale, per es folati, B12, Diabete poco controllato, Ipertensione poco controllata, Ipo-ipertiroidismo, Cardiopatia emboligena, Patologie del CNS, Farmaci con azione sul tono dell'umore)
- Privazione sensoriale: Solitudine, Danno uditivo, Perdita della vista, Depressione, Barriere architettoniche.

→Obiettivo ottimale:

- Cura domestica controllata;
- Controllo frequente della compliance;
- Trattamento dei fattori aggravanti il deficit.

#### Depressione

Prevalenza della depressione tra i BPCO con severa ostruzione (FEV<sub>1</sub> <50%): 25% : essi hanno 2,5 volte e mezzo la possibilità di sviluppare una sindrome depressiva, rispetto alla popolazione normale. CAUSE: la solitudine, la scarsa reversibilità del FEV<sub>1</sub>, i sintomi respiratori, e la ridotta performance fisica. Poiché la depressione è una patologia che rimane spesso non diagnosticata è importante considerarla nei pazienti affetti da BPCO, sottoponendoli per esempio alla 15-GDS.

TERAPIA: non farmacologica\*, riabilitazione "classica": migliora il tono dell'umore; ma in assenza di predittori della risposta, riabilitazione + psico-terapia: efficace, specie sulla componente ansiosa.

\*farmacologica solo in casi particolari e sotto stretto controllo medico: l'effetto sulla risposta ventilatoria non è prevedibile; controindicata la nortriptilina per depressione del centro del respiro, l'impiego degli SSRI dà risultati discordanti : alta incidenza di rifiuto e drop-out.

## MALATTIE METABOLICHE

### DISTURBI DELLA NUTRIZIONE

#### Malnutrizione

Fattori che contribuiscono a sviluppare una deplezione nutrizionale nei pazienti BPCO:

- *Infiammazione* → effetti delle citochine proinfiammatorie (TNF $\alpha$ -mediata, mediatore proinfiammatorio prodotto da diversi tipi di cellule, inibisce l'attività della lipasi delle lipoproteine, è pirogeno, stimola il rilascio di altre citochine, mobilita gli aminoacidi, aumenta il catabolismo delle proteine muscolari); aumento dei livelli di Leptina, ormone prodotto dagli adipociti che regola l'appetito;
- *Ipossia*;
- *Inadeguato aumento compensatorio dell'assunzione dietetica*;

- *Aumento di dispendio energetico* (incremento del costo metabolico respiratorio; ridotta efficienza muscolare);
- *Effetto dell'invecchiamento;*
- *Inattività fisica;*
- *Frequente uso di corticosteroidi.*

Conseguenze della malnutrizione proteico-energetica:

- danni sulla funzionalità dei muscoli respiratori, sul controllo respiratorio centrale e periferico e sui meccanismi di difesa polmonare.

La perdita di massa muscolare è la principale responsabile delle conseguenze negative: la riduzione del FFMI (indice di massa magra) è associata ad un aumento del rischio di morte.

Nel paziente BPCO, quindi, il peso corporeo non è la misura ideale che riflette lo stato nutrizionale: si parla di *denutrizione quando BMI ≤ 21 (Kg/m<sup>2</sup>) e/o FFMI ≤ 15 (♀) o ≤ 16 (♂) Kg/m<sup>2</sup>*.

Interventi nutrizionali precoci e mirati possono migliorare la qualità di vita dei pazienti: un'adeguata valutazione della *funzione muscolare* (muscoli respiratori e scheletrici) e della massa muscolare deve essere considerata *parte integrante* della caratterizzazione fisiopatologica di questi pazienti.

TRATTAMENTO della deplezione nutrizionale:

- *Supplementi nutrizionali*, associando adeguate quantità caloriche con ottimali quantità di proteine e cationi;
- *Supplementi ormonali, Steroidi anabolizzanti* (l'obiettivo di questi ultimi è di contrastare il catabolismo proteico, promuovendo l'anabolismo proteico mediato dai recettori degli androgeni, neutralizzando gli effetti dei glucocorticoidi mediante competizione di legame con il recettore che media il catabolismo);
- *Supplemento nutrizionale con dieta arricchita con PUFA omega-3*: per i loro effetti anti-infiammatori, rivestono un potenziale interesse nel migliorare la *capacità ossidativa* nella BPCO.
- *Aminocidi a catena ramificata: Leucina*, precursore importante della sintesi di proteine; *Glutamato*: precursore importante del glutatione (antiossidante).

### **Obesità**

L'obesità grave è spesso associata alla BPCO ed alla sindrome dell'apnea notturna.

Conseguenze:

- maggior lavoro respiratorio connesso al sovrappeso e all'infiltrazione grassa del diaframma, dei muscoli respiratori, del tessuto retrofaringeo → maggior consumo di O<sub>2</sub>,
- minor compliance del sistema respiratorio,
- ostacolo alla mobilità diaframmatica per accumulo intraddominale di grasso,
- riduzione del calibro delle alte vie respiratorie per accumulo di grasso perifaringeo.

La CRF ed il VRE si riducono con l'incremento del BMI..

IL BMI è uno dei parametri da considerare nell'indice BODE (BMI, Ostruzione al flusso aereo, Dispnea, Esercizio) che è un predittore di ospedalizzazione migliore del sistema di stadiazione della BPCO del GOLD.

Gli acidi grassi polinsaturi possono essere di progressivo interesse nel migliorare la capacità ossidativa nei BPCO con sindrome metabolica.

### **DIABETE**

Nel paziente con diabete mellito sia di tipo I che di tipo II sono descritte:

1. Alterazioni funzionali respiratorie concernenti : la volumetria e la capacità di diffusione polmonare, il controllo della ventilazione, il tono broncomotore e l'innervazione adrenergica.

Principale conseguenza clinica è l'accelerato declino della funzione polmonare: la funzione polmonare peggiora nel tempo nel diabetico più velocemente rispetto al soggetto normale non fumatore, talvolta indipendentemente dal controllo glicemico.

2. Modificazioni biologiche determinanti: una ridotta efficienza dei meccanismi di difesa dell'apparato respiratorio → maggior rischio di infezioni respiratorie, soprattutto nell'anziano.

Importante presidio da utilizzare nei diabetici: periodico monitoraggio della funzione polmonare .

Se il diabete si associa alla diagnosi spirometrica di BPCO, è necessario identificare e modificare tutti i fattori di rischio che possono ulteriormente peggiorare la funzione polmonare, quali il fumo di sigaretta, uno scarso controllo dei valori glicemici, associazione a malattie cardiovascolari.

### **OSTEOPOROSI**

La definizione secondo l'OMS è basata sulla misura della densità minerale ossea(BMD): osteopenia, BMD tra 1 e 2,5 SDs sotto la media per un giovane adulto; osteoporosi, BMD >2,5 sotto la media per un giovane adulto.

Prevalenza di osteopenia nella BPCO: da un minimo del 35 ad un massimo del 72%;

prevalenza di osteoporosi: da un minimo di 36 ad un massimo del 60%.

- Fattori che contribuiscono all'osteoporosi nella BPCO:

Corticosteroidi, Fumo, Deficienza di Vit D, Basso BMI, Ipogonadismo, Immobilizzazione, Sarcopenia.

- Conseguenze dell'osteoporosi: Crolli vertebrali→ Riduzione dei volumi polmonari (la FVC diminuisce del 9% per ogni crollo vertebrale).

Considerare la terapia preventiva, comprendente calcio e vitamina D, bifosfonati o calcitonina, o nella donna in postmenopausa terapia ormonale sostitutiva. Va eseguito in ogni caso il monitoraggio della BMD.

### **ANEMIA**

In corso di BPCO possono verificarsi alterazioni anche a carico del midollo osseo: minor numero in circolo di cellule CD34+, progenitrici emopoietiche ed endoteliali.

La prevalenza di anemia nei pazienti BPCO, con esclusione dei casi di emorragia digestiva, sanguinamento, insufficienza renale, patologia tiroidea, insufficienza epatica, è risultata del 20%.

L'anemia dovrebbe essere corretta con le necessarie trasfusioni, laddove vi sia indicazione, per ottenere livelli soddisfacenti di emoglobina al fine di evitare o non peggiorare l'insufficienza respiratoria.

### **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

MRGE: presente in oltre il 20% dei pazienti con BPCO, più frequente nei pazienti con ostruzione severa.

Patogenesi:

- broncospasmo: provoca un'alterazione della cinetica diaframmatica/sfintere esofageo inferiore (LES) per ridotto contributo del diaframma, con conseguente RGE.
- tosse cronica: indurrebbe rilassamento transitorio o permanente del LES, correlato alla deglutizione, con conseguente RGE.

C'è evidenza che il trattamento con IPP migliori la tosse causata da MRGE.

### **Conclusioni:**

La BPCO ha un'importante componente SISTEMICA, che dal punto di vista clinico deve consentire lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche in grado di migliorare la qualità di vita e la prognosi (2).

Occorre:

- definire con maggior precisione il rischio di sviluppare nella BPCO malattie con base fisiopatologica comune;
- sviluppare informazioni specifiche sulla prevenzione di queste patologie comorbose nella BPCO, tramite trial clinici.

La gestione della patologia può essere vista come un integrato e sistematico approccio in cui i sanitari operano insieme, in un modo coordinato e collaborativo per produrre un risultato ottimale per un particolare paziente con BPCO attraverso l'intera continuità di cura.

**Referenze bibliografiche**

1. Holguin F. et al :Comorbidity and Mortality in COPD-Related Hospitalizations in the United States,1979 to 2001. Chest 2005;128;2005-2011
2. Huiart et al: Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. Chest 2005;128:2640-2646
3. Sidney S. et al: COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005;128:2068-2075
4. Antonelli I. et al : Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10:2794-28005
5. Soler-Cataluna JJ et al: Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Thorax 2005;60:925-931
6. Miravittles M et al: Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. Quality of Life Research 2006, 15: 471-480
7. Antonelli I. et al: Construct validity of activities of daily living scale. Chest 2005; 127:830-838
8. Yeo J. et al: Comorbidity in older patients with COPD – its impact on health service utilisation and quality of life, a community study. Age and Ageing 2006; 35:33-37
9. Soriano J.B. et al: Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and Asthma in Primary care. Chest 2005; 128:2099-2107
10. Richard L.Jones et al: The Effects of Body Mass Index on Lung Volumes, Chest 2006;130:827-833
11. Medarov BI, et al : Effect of Body Mass Index on pulmonary function test. Pneumorama 2005; 4: 41, XI
12. Lo Giudice V, et al : Lo specialista pneumo-metabolico. Aria Ambiente & Salute 2006 ; 2: 33-36
13. Celli BR, et al : Standards of diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Resp J 2004; 23: 932-946
14. Andreas S et al : Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. Chest 2005; 128: 3618-3624
15. Biskobing D, COPD and osteoporosis. Chest 2002; 121: 609-620
16. Dart R.A. et al: Treatment of systemic Hypertension in patients with pulmonary disease. Chest 2003; 123:222-243
17. Van Manen JC et al : Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determination. Thorax 2002; 57: 412-416
18. EMC Pneumologie: Laaban J.P.: Nutrition et bronchopneumopathie obstructive chronique tome 3
19. Fuso L. Il polmone diabetico: un modello di senescenza accelerate. Ageing lung, 2006; 1: 4-12
20. Kiljander TO: The role of proton pump inhibition in the management of gastroesophageal reflux disease related asthma and chronic cough . Am J Med 2003; 125(suppl 3A): 655-715

## BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA STABILE - INDICAZIONI PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA

**INDISPENSABILE LA SOSPENSIONE DEL FUMO; VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE e ANTI-PNEUMOCOCCICA°**

BPCO stabilizzata	Terapia farmacologica consigliata	Principio attivo	Dose standard giornaliera	Nome Commerciale-Dosaggio-Costo x confezione SSN (MDI= spray predosati; DPI=inalatori di polveri)
<b>Lieve</b> (stadio I) VEMS/CVF ≤ 70% VEMS ≥ 80% con o senza sintomi	<b>Per via inalatoria :</b> Broncodilatatori (Beta2agonisti o Anticolinergici) <b>breve</b> durata d'azione <b>SOLO al bisogno</b>	a) <b>Beta2agonisti breve durata</b> (4-6h) rapida insorgenza a1) Salbutamolo; b) <b>Anticolinergici breve durata</b> (6-8h) b1) Ipratropio	mcg: a1) Salbutamolo=200 b1) Ipratropio=40	SSN (Costi IVA inclusa al novembre 2006) a1) Salbutamolo 100mcgx200 erogazioni (MDI): 4,54 euro Salbutamolo 200mcgx60 erogazioni (DPI): 13,00 euro b1) Ipratropio 20mcgx200 erogazioni (MDI): 4,780 euro
<b>Moderata</b> (Stadio II) VEMS/CVF ≤ 70% VEMS ≥ 50% ≤ 80% con o senza sintomi	<b>Per via inalatoria:</b> Broncodilatatori (Anticolinergici e/o Beta2agonisti) <b>lunga</b> durata d'azione trattamento regolare (A) <b>breve</b> durata d'azione <b>solo</b> al bisogno (A)	a) <b>Anticolinergici lunga durata</b> (24+h) a1) Tiotropio. b) <b>Beta2agonisti lunga durata</b> (12+h) b1) Formoterolo; b2) Salmeterolo. Broncodilatatori a <b>breve</b> durata vedi sopra	mcg: a1) Tiotropio=18 b1) Formoterolo=9*x2 *9mcg inalati pari a 12mcg erogati b2) Salmeterolo=50x2	a1) Tiotropio 18mcgx30 erogazioni (DPI): 48,260 euro b1) Formoterolo 4,5mcgx60 erogazioni (DPI): 17,690 euro Formoterolo 9mcgx60 erogazioni (DPI): 32,34 euro Formoterolo 12mcgx60 erogazioni (DPI): 32,340 euro Formoterolo 12mcgx100 erogazioni (MDI): 52,260 euro b2) Salmeterolo 50mcgx60 erogazioni (DPI): 33,430 euro
<b>Grave</b> (stadio III) VEMS/CVF ≤ 70% VEMS ≥ 30% ≤ 50% con o senza sintomi	<b>Per via inalatoria:</b> Broncodilatatori (Anticolinergici e/o Beta2agonisti) <b>lunga</b> durata d'azione trattamento regolare (A) +	a) <b>Anticolinergici lunga durata</b> (24+h) a1) Tiotropio. b) <b>Beta2agonisti lunga durata</b> (12+h) b1) Formoterolo; b2) Salmeterolo. Broncodilatatori a <b>breve</b> durata vedi sopra	mcg: a1) Tiotropio=18 b1) Formoterolo=12x2 b2) Salmeterolo=50x2	vedi sopra
<b>Molto Grave</b> (stadio IV) VEMS/CVF ≤ 70% VEMS < 30% o presenza di insufficienza respiratoria cronica o scompenso cardiaco destro	Corticosteroidi <b>inalatori</b> in pazienti con VEMS ≤ 50% del teorico con più riacutizzazioni (>3 negli ultimi 3 anni) trattate Corticosteroidi sistemici e/o Antibiotici (A). Broncodilatatori <b>breve</b> durata d'azione <b>solo</b> al bisogno (A)	Combinazione preconstituita Broncodilatatori a lunga durata + Corticosteroidi inalatori (C): a) Salmeterolo+Fluticasone b) Formoterolo+Budesonide	mcg: a) 50/500x2; b) 9/320x2	a) Salmeterolo+Fluticasone 50/500mcgx60erog.(DPI): 71,810 euro b) Formoterolo+Budesonide 4.5/160x120erog.(DPI): 62,420 euro

°La Cessazione del fumo è efficace per arrestare la progressione della BPCO (A); la Vaccinazione anti-influenzale riduce del 50% la comparsa di patologie gravi e la mortalità (A).

Nei pazienti con difficoltà motorie considerare l'utilizzo di soluzioni da nebulizzare.

L'aggiunta di Teofillina per bocca (100-600mg cp), per i possibili effetti collaterali e la necessità di monitorare i livelli plasmatici, DEVE essere valutata nel singolo paziente in rapporto rischio/beneficio.

Legenda:

A=Studi randomizzati controllati:elevato numero di studi; B=Studi randomizzati controllati:scarso numero di studi; C=Studi non randomizzati e studi osservazionali; D=Giudizio di un gruppo di esperti.

## **BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA STABILE - INDICAZIONI PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA**

- 1) L'uso di più Broncodilatatori a diverso meccanismo d'azione migliora l'efficacia del trattamento (A).
  - 2) Nei pazienti in cui sono indicati sia Broncodilatatori a lunga durata d'azione che Corticosteroidi inalatori, la combinazione mostra effetti additivi su diversi parametri clinico-funzionali rispetto ai singoli componenti (A).
- NB L'uso delle combinazioni precostituite (salmeterolo+fluticasone, formoterolo+budesonide) può migliorare l'aderenza al trattamento (C) e favorire l'efficacia del trattamento.
- 3) Il trattamento regolare con Corticosteroidi inalatori (stadio III e IV), aggiunti ai broncodilatatori, va valutato in relazione ai rischi di effetti collaterali nei pazienti trattati a dosi elevate.
  - 4) Il trattamento regolare con Corticosteroidi Sistemici, in aggiunta ai broncodilatatori, ha un rapporto rischio-beneficio sfavorevole (A), pertanto DEVE essere EVITATO nei pazienti con BPCO stabile.
  - 5) I Corticosteroidi Inalatori possono essere considerati in pazienti con BPCO di < gravità con frequenti riacutizzazioni che non rispondono adeguatamente, ai broncodilatatori (D).
  - 6) Nella BPCO in fase stabile NON sono dimostrate significative differenze nel migliorare la funzione respiratoria con l'uso di broncodilatatori erogati mediante diversi inalatori (nebulizzatori, spray predosati, spray predosati con distanziatore, inalatore di polveri)(A).
- ALTRI TRATTAMENTI: Antiossidanti, quali N-Aceteilcisteina (600mg-1200mg/die), e Immunomodulatori possono ridurre la frequenza di esacerbazioni, ma non vi è sufficiente evidenza per raccomandarne l'uso (B); Mucolitici, antitussivi, stimolanti respiratori, ecc l'evidenza è scarsa (D).

**ALLEGATO 2 RIACUTIZZAZIONE della BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA  
INDICAZIONI PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA**

BPCO Riacutizzazione	Terapia farmacologica consigliata	Principio attivo	Dose standard/die	Confezione /Dosaggio/Costo (MDI= spray predosati; DPI=inalatori di polveri)
<b>Terapia Domiciliare</b>	<p>A prescindere dallo stadio di malattia prima della riacutizzazione</p> <p><b>Associare</b> per via inalatoria con <b>distanziatore o nebulizzatore</b>: Broncodilatatori (Beta2agonisti e/o Anticolinergici) a <b>rapida</b> insorgenza d'azione (A) ;</p> <p>Se <b>NON</b> c'è miglioramento con broncodilatatori <b>associare</b> per <b>via orale</b>: Corticosteroidi (A) per 7-10giorni</p> <p><b>Eventuale</b> Antibioticoterapia se presenti almeno 2 segni clinici di infezione bronchiale (B) (aumento del volume e/o viraggio di colore dell'escreato e/o febbre)</p>	<p>a) Beta2agonisti <b>breve</b> durata (4-6h) a1) Salbutamolo; b) Anticolinergici <b>breve</b> durata (6-8h) b1) Ipratropio.</p> <p>a) Prednisone b) Metilprednisolone</p> <p>1°scelta per os: a)Amoxicillina o TMP+SMX per 7gg; 2°scelta per os ( forme severe): b)Azitromicina per 3gg; o Claritromicina per 7gg; b1)Levofloxacin/Moxifloxacin per 5gg Se indicata terapia parenterale*: c) Ceftriaxone im per 5gg.</p>	<p>mcg: a1) Salbutamolo: 200x6 b1) Ipratropio: 40x6</p> <p>a) b) 0,5mg/Kg</p> <p>Amoxicillina: 1grx3 TMP+SMX:160mg+800x2 Azitromicina: 500mg Claritromicina: 500mgx2 Levofloxacin: 500mg Moxifloxacin: 400mg Ceftriaxone: 1gr</p>	<p>SSN (costi IVA inclusa-novembre'06) a1) Salbutamolo 100mcgx200 erogazioni (MDI): 4,54 euro Salbutamolo 200mcgx60 erogazioni (DPI): 13,00 euro b1) Ipratropio 20mcgx200 erogazioni (MDI): 4,780 euro</p> <p>a) Prednisone 5mgx20 compresse: 3,00 euro Prednisone 25mgx10 compresse: 4,87 euro Metilprednisolone 16mgx20 compressa: 6,20 euro</p> <p>Amoxicillina 1grx12compresse: 4,25 (generico)--&gt;4,90 euro TMP+SMX 160+800mgx16 compresse: 3,72 euro Azitromicina 500mgx3 compresse: 17,42 euro Claritromicina 500mgx14 compresse: 37,3 euro Levofloxacin 500mgx5 compresse: 21,25 euro Moxifloxacin 400mgx5 compresse: 21,54 euro Ceftriaxone 1grx1fiala: 5,960 (generico) --&gt; 6,940 euro (nota55)</p>

**\*Indicazione alla terapia parenterale:** pazienti con ridotto assorbimento a livello del tubo digerente per vomito o malassorbimento o diarrea o difficoltà a deglutire; pazienti con ridotta funzionalità del tubo digerente per riduzione chirurgica; pazienti con documentato agente eziologico e questo rientri più efficacemente nello spettro delle Cefalosporine 3° generazione.

**\*\*Nei pazienti con difficoltà motorie considerare l'utilizzo di soluzioni da nebulizzare.**

<b>Terapia Ospedaliera</b>	<p>A prescindere dallo stadio di malattia prima della riacutizzazione:</p> <p><b>Associare</b> per via inalatoria con <b>distanziatore o nebulizzatore</b>: Broncodilatatori (Beta2agonisti e/o Anticolinergici) a <b>rapida</b> insorgenza d'azione.</p> <p><b>Per via orale o ev</b> Corticosteroidi per 10 giorni</p> <p><b>Antibioticoterapia</b> (forme severe): iniziare con somministrazione ev per 5-10 giorni in funzione dell'antibiotico scelto.</p>	<p>a) Beta2agonisti <b>breve</b> durata (4-6h) a1) Salbutamolo; b) Anticolinergici <b>breve</b> durata (6-8h) b1) Ipratropio.</p> <p>a) Prednisone; b) Metil prednisolone.</p> <p>1°scelta: Amoxicillina+Clavulanico o Azitromicina/Claritromicina. 2°scelta: Levofloxacin/Ciprofloxacina NB Considerare la swich terapy quando le condizioni del paziente lo consentono.</p>	<p>mcg: a1) Salbutamolo: 200 x 6 (MDI) 2,5mg x 4 (inalazioni) b1) Ipratropio: 500x4 (inalazioni)</p> <p>a) b) 0,5mg/Kg</p> <p>AMX+Clavul. =2,2 x3 Azitromicina=500mg Claritromicina=500mgx2 Levofloxacin=500mg Ciprofloxacina=400mgx2</p>	<p>AO Ospedali Riuniti (costi IVA inclusa-giugno '06): a1) Salbutamolo 100mcgx200 erogazioni(MDI): 0,88 euro Salbutamolo 0,5%(250mcg/1gtt) soluz.x15ml x inalaz.: 2,45 euro b1) Ipratropio 0,025%(250mcg/ml) x 2ml x inalazioni: 0,25 euro</p> <p>a) Prednisone 5mg compressa: 0,073 euro Prednisone 25mg compressa: 0,25 euro b) Metilprednisolone 4mg compressa: 0,055 euro Metilprednisolone 40mg fiala: 0,59 euro</p> <p>Amoxicillina+Clavulanico 2,2 gr fiala ev: 2,58 euro Azitromicina 500mg fiala ev: 9,73 euro Claritromicina 500mg ev: 8,18 euro Levofloxacin 500mg fiala ev: 20,90 euro Levofloxacin 500mg compressa: 2,02 euro Ciprofloxacina 400mg fiala ev: 27,34 euro Ciprofloxacina 500mg compressa: 0,97 euro</p>
----------------------------	---	---	---	--

Legenda: A=Studi randomizzati controllati:elevato numero di studi; B=Studi randomizzati controllati:scarso numero di studi;

C=Studi non randomizzati o studi osservazionali; D=Giudizio di un gruppo di esperti.