

AMPLIARE LA CONOSCENZA DELLA BPCO

A cura di:

Fabiano Di Marco

Francesco Menzella

Claudio Micheletto

Alberto Papi

Corrado Pelaia

Girolamo Pelaia

Paola Rogliani

Antonio Spanevello

Marco Vanetti

PREFAZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare complessa ed eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici, quali dispnea, tosse, produzione di espettorato e riacutizzazioni, causati da una compromissione delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che determina un'ostruzione persistente e spesso progressiva del flusso aereo.¹ Ad oggi, la BPCO rappresenta la terza causa di morbidità e mortalità cronica a livello mondiale, con una diffusione che si prevede in aumento nei prossimi decenni, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione e della continua esposizione a fattori di rischio ambientali e comportamentali.¹

La natura complessa della BPCO si riflette nella sua fisiopatologia, caratterizzata da una risposta infiammatoria articolata che coinvolge sia meccanismi di tipo 1, tipici di un'inflammazione neutrofila (con neutrofili, macrofagi, linfociti Th1 e Th17) sia di tipo 2, associati a un aumento degli eosinofili ematici e a una maggiore suscettibilità alle riacutizzazioni (con eosinofili, cellule Th2, ILC2 e citochine come IL-4, IL-5 e IL-13).²⁻⁶ Questa eterogeneità immunopatologica influenza la risposta ai trattamenti.^{3,5,6}

L'identificazione di fenotipi infiammatori mediante biomarcatori come gli eosinofili ematici o il FeNO consente un approccio di medicina di precisione, orientando la scelta terapeutica verso interventi più mirati.^{3,5,8} In questo contesto, i farmaci biologici rappresentano una promettente frontiera terapeutica, soprattutto per i pazienti con infiammazione di tipo 2. Questi agenti, quali gli anticorpi monoclonali, bloccano selettivamente specifiche citochine o recettori coinvolti nella cascata infiammatoria, per esempio IL-5 (mepolizumab, benralizumab), IL-4/IL-13 (dupilumab) e allarmine epiteliali come TSLP e IL-33.^{2,3,7-12}

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano che inibisce il recettore comune per IL-4 e IL-13 (anti-IL-4 α), bloccando entrambe le vie infiammatorie di tipo 2. Gli enti regolatori hanno approvato dupilumab per il trattamento della BPCO con fenotipo legato all'inflammazione di tipo 2 sulla base di studi che hanno evidenziato, in pazienti con conta ematica degli eosinofili $\geq 300/\mu\text{L}$ e che riacutizzano nonostante la terapia inalatoria ottimale, una riduzione significativa delle riacutizzazioni e un miglioramento della funzione polmonare e della qualità di vita.^{5,6,8,13-15} Gli studi che hanno utilizzato anticorpi monoclonali sul target eosinofilico (anti-IL-5, anti-IL-5Ra) hanno invece mostrato risultati meno consistenti in termini di efficacia.^{2,3,7,8,16-18} Nella BPCO non conclusivi sono i dati emersi da interventi con l'utilizzo di anticorpi monoclonali con target molecolari a monte della cascata infiammatoria (allarmine o loro recettori).¹⁹⁻²¹ L'inserimento dei biologici nella gestione della BPCO sottolinea l'importanza di una stratificazione fenotipica accurata e di una selezione mirata dei pazienti, in linea con le raccomandazioni della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).¹ La ricerca si concentra attualmente sull'identificazione di nuovi target e sull'ottimizzazione di strategie combinate per migliorare ulteriormente la risposta terapeutica.^{2,3,10,12}

In conclusione, la BPCO resta una patologia complessa e in continua evoluzione; tuttavia, i progressi nella comprensione dei meccanismi infiammatori e nell'approccio terapeutico stanno aprendo nuove prospettive, promettendo scenari più efficaci e personalizzati per la gestione di questa patologia complessa.

Alberto Papi - Direttore Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Paola Rogliani - Direttore Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. GOLD. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
2. Rabe KF, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(4):395-405.
3. Barnes PJ. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.
4. Varricchi G, Poto R. Eur J Intern Med. 2024;125:28-31.
5. Polverino F, Sin DD. Eur Respir J. 2024;63(5):2400150.
6. Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2023;389(3):205-14.
7. Singh D. Respirology. 2021;26(7):643-51.
8. Li S, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:2143-59.
9. Celli BR, et al. Chest. 2025;167(5):1346-55.
10. Pavord ID. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6):1983-91.
11. Plichta J, et al. Front Immunol. 2023;14:1207641.
12. Reddel H, et al. 2025 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma.
13. Pelaia C, et al. Front Pharmacol. 2022;13:851940.
14. Hu KC, et al. Clin Ther. 2025;47(3):226-34.
15. Sandelowsky H, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:2767-85.
16. Rogliani P, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2018;50:28-37.
17. Sciurba FC, et al; MATINEE Study Investigators. N Engl J Med. 2025;392(17):1710-20.
18. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/update-on-resolute-phase-iii-trial.html>.
19. Singh D, et al; COURSE study investigators. Lancet Respir Med. 2025;13(1):47-58.
20. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2025/2025-05-30-05-00-00-3090818>.
21. <https://assets.roche.com/f/176343/2000aafb40/01-media-investor-release-astegolimab-aliento-amasa-english.pdf>.

AMPLIARE LA CONOSCENZA DELLA BPCO

INDICE

Prefazione <i>Alberto Papi, Paola Rogliani</i>	II
Definizione, burden e costi sociali della BPCO <i>Claudio Micheletto</i>	2
Riacutizzazioni moderate e severe nella BPCO e impatto sulla qualità di vita <i>Fabiano Di Marco</i>	6
Meccanismi molecolari dell'infiammazione nella BPCO <i>Girolamo Pelaia, Corrado Pelaia</i>	10
Overview sul management terapeutico della BPCO <i>Marco Vanetti, Antonio Spanevello</i>	14
Uso e abuso di corticosteroidi orali e antibiotici nella BPCO: un equilibrio delicato tra beneficio e rischio <i>Francesco Menzella</i>	20
Conclusioni <i>Alberto Papi, Paola Rogliani</i>	III

DEFINIZIONE, BURDEN E COSTI SOCIALI DELLA BPCO

Claudio Micheletto

Direttore UOC Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia polmonare eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici (tosse, dispnea, produzione di secrezioni e/o riacutizzazioni) dovuta ad anomalie delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che causa una persistente, spesso progressiva, ostruzione dei flussi aerei.¹ Le principali esposizioni ambientali in grado di causare la BPCO sono il fumo di sigaretta,² l'inalazione di particelle tossiche e di gas presenti sia negli ambienti domestici³ sia nell'inquinamento ambientale.⁴

È ampiamente riconosciuto che l'alterazione dell'equilibrio tra ossidanti e antiossidanti sia un meccanismo fondamentale nello sviluppo della BPCO. Questo squilibrio è particolarmente pronunciato quando gas nocivi, come il fumo di sigaretta e gli inquinanti atmosferici, stimolano le cellule epiteliali polmonari a produrre un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), con conseguente aumento dello stress ossidativo nei polmoni di coloro che sono affetti da BPCO. Lo stress ossidativo è uno dei meccanismi principali della successiva risposta infiammatoria e del danno cellulare nella BPCO.⁵ La risposta infiammatoria amplificata può provocare ipersecrezione di muco (bronchite cronica), distruzione dei tessuti (enfisema) e interruzione dei normali meccanismi di riparazione e difesa, causando infiammazione e fibrosi delle piccole vie aeree (bronchiolite). L'infiammazione e il conseguente rimodellamento causano un danno progressivo e un'accentuazione del declino di funzionalità respiratoria, causando anche forme gravi di BPCO sino all'insufficienza respiratoria, che necessita di ossigeno-terapia e, nei casi più gravi, di ventilazione meccanica non-invasiva, con un pesante impatto sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti e un elevato costo economico.

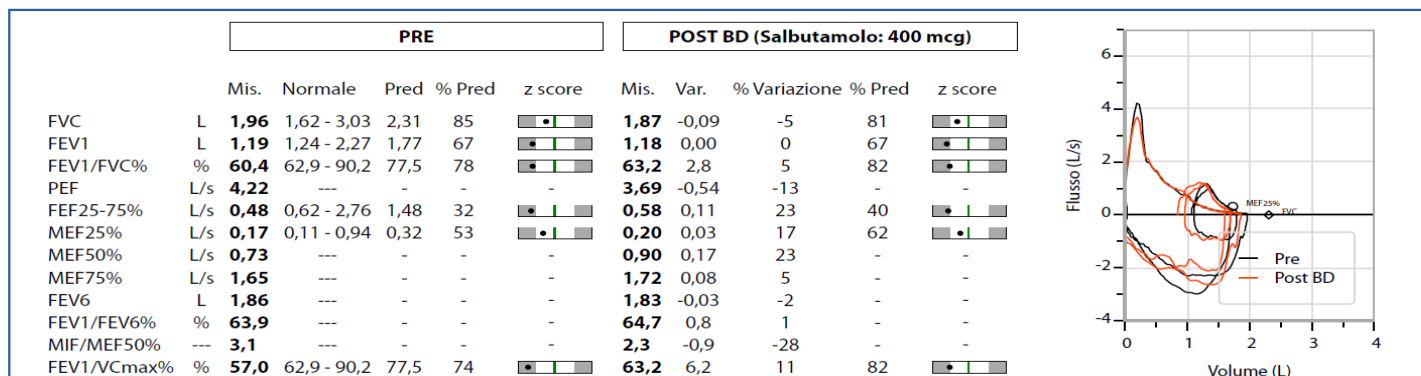
Le attuali raccomandazioni diagnostiche del documento internazionale di riferimento GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹ richiedono per una corretta diagnosi la dimostrazione di un'ostruzione dei flussi aerei nella spirometria post-broncodilatazione, con un rapporto del Volume Espiratorio Forzato in un secondo (FEV₂) / Capacità Vitale Forzata (FVC) <0,70

o inferiore al limite inferiore della normalità in un appropriato contesto clinico per pazienti che presentino sintomi e fattori di rischio (Fig. 1).¹

La corretta definizione diagnostica non può prescindere da una corretta valutazione funzionale e dalla quantificazione dell'ostruzione bronchiale. Accertamenti di secondo livello, da eseguire nei laboratori di fisiopatologia respiratoria, possono essere utili per determinare l'insufficienza polmonare tramite la misura del volume residuo, e il livello di enfisema tramite la misura della diffusione. Emogasanalisi e test del cammino completano l'iter diagnostico quando si sospetta un'insufficienza respiratoria, manifesta a riposo oppure latente da sforzo. Gli accertamenti diagnostici sono pertanto indicati per i pazienti che presentano i fattori di rischio all'anamnesi, in particolare l'esposizione al fumo di sigaretta, e i sintomi suggestivi di iniziale patologia, vale a dire la tosse con secrezioni e la dispnea da sforzo (Fig. 2).

Il "case-finding" è necessario per la BPCO, uno screening non è realizzabile, ma sicuramente si deve migliorare la consapevolezza della malattia e ricercare i pazienti che spesso convivono con i sintomi iniziali, reputandoli banali e determinati dall'esposizione al fumo. I risultati di diverse indagini epidemiologiche hanno dimostrato che il 75% o più dei pazienti con BPCO rimane non diagnosticato, senza cambiamenti sostanziali negli ultimi anni.⁶ Questo problema è principalmente correlato alla scarsità di sospetto clinico e al sotto-utilizzo della spirometria, ma probabilmente anche a una negativa percezione sull'efficacia dei trattamenti nelle fasi precoci della BPCO. Sebbene la spirometria sia una procedura non invasiva, sicura ed economica, può essere difficile da eseguire per alcuni pazienti, richiede tecnici adeguatamente formati ed è più dispendiosa in termini di tempo rispetto ad altri test diagnostici, come uno sfigmomanometro o un esame del sangue per diagnosticare ipertensione o diabete. L'insufficiente utilizzo della spirometria, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, rimane uno degli aspetti fondamentali da migliorare per il prossimo futuro nella gestione complessiva della BPCO.

Figura 1. Spirometria semplice con test di broncodilatazione che conferma il deficit ventilatorio ostruttivo non reversibile, caratteristico della BPCO.



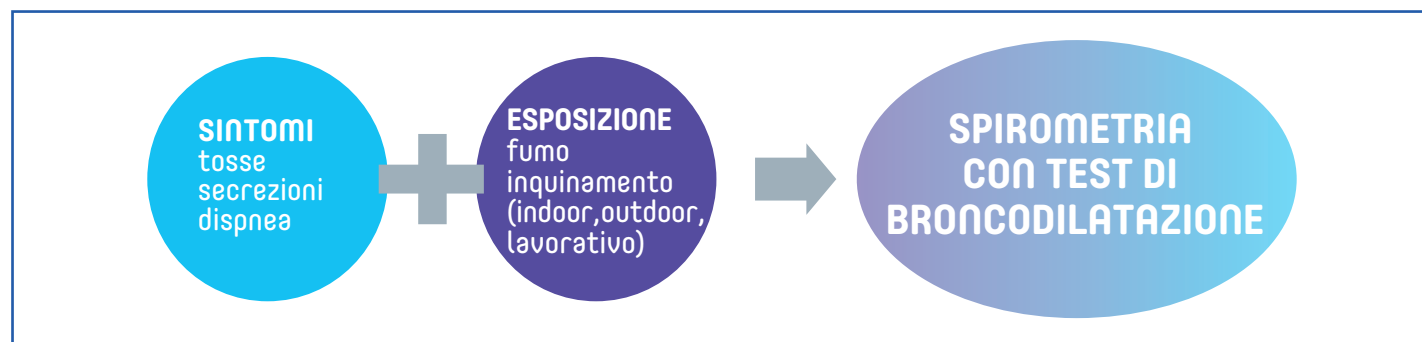
Burden della BPCO

Prevalenza

La prevalenza della BPCO è piuttosto variabile per i differenti metodi delle survey, differenti metodi diagnostici e approcci analitici. Le più basse stime di prevalenza sono quelle che analizzano le diagnosi riportate dai pazienti, a conferma della sotto-diagnosi e scarsa consapevolezza generale della malattia. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si stima che

392 milioni di persone in tutto il mondo convivano con la BPCO,⁷ con una prevalenza globale complessiva stimata di circa il 10% se definita secondo i criteri GOLD.^{1,8} Inoltre, studi di modellizzazione prevedono una crescita relativa della prevalenza complessiva della BPCO del 23% entro il 2050, con circa 600 milioni di casi in tutto il mondo.⁹ La BPCO ha pertanto una consistente prevalenza e soprattutto è in incremento in diversi Paesi, e il mancato control-

Figura 2. Case finding della BPCO.



lo rischia di mettere in difficoltà diversi sistemi sanitari, vista la progressione verso l'insufficienza respiratoria dei casi non diagnosticati e non trattati. La prevalenza della BPCO in Italia varia a seconda dello studio, dei criteri diagnostici e della popolazione campionata, con stime che vanno da circa il 2,6% all'11,7%. Un'ampia indagine condotta utilizzando il sistema PASSI tra il 2013 e il 2015 ha riportato una prevalenza del 2,6%, ma tiene conto prevalentemente di coloro che sono registrati nei database della Medicina Generale con tale diagnosi.¹⁰ Al contrario, uno studio del 2015 condotto su una popolazione generale del Nord-Est Italia, utilizzando questionari e spirometria, ha rilevato una prevalenza compresa tra il 9,1% e l'11,7% a seconda del criterio diagnostico utilizzato.¹¹

Anche in questa esperienza italiana una percentuale consistente di pazienti, con sintomi e fattori di rischio, non avevano mai eseguito una spirometria e

non assumevano un trattamento farmacologico regolare, ma solo in corso di riacutizzazioni. Questi studi epidemiologici sono particolarmente importanti, ma sono necessarie proiezioni a lungo termine sulla prevalenza e sui casi di BPCO. Tali proiezioni sono essenziali per la pianificazione delle risorse e per orientare i programmi di intervento sulla patologia. Inoltre, è fondamentale comprendere le tendenze epidemiologiche per indirizzare e dare priorità agli sforzi di prevenzione per regione e per gruppi a rischio. Considerate le tendenze attuali che potrebbero avere un impatto sullo sviluppo e la progressione della BPCO, tra cui la crescita e l'invecchiamento della popolazione globale, l'industrializzazione nei paesi in via di sviluppo, l'urbanizzazione globale, i cambiamenti nella prevalenza del fumo e nell'esposizione all'inquinamento atmosferico indoor e outdoor, la previsione della prevalenza della BPCO è un argomento di grande attualità.

Costi sociali della BPCO

Morbilità

Le misure di morbilità per le malattie croniche nella popolazione generale includono tradizionalmente le visite mediche, gli accessi ai dipartimenti di emergenza e le ospedalizzazioni. Gli studi pubblicati indicano che la morbilità nella BPCO incrementa con l'età¹² e soprattutto per la presenza di comorbidità, in particolare cardiovascolari.¹³ La BPCO si sviluppa gradualmente e i fattori di rischio impiegano del tempo per sviluppare le alterazioni anatomiche; inoltre, la funzionalità respiratoria declina fisiologicamente con l'età, con una perdita del ritorno elastico statico per la progressiva dilatazione degli spazi alveolari. I programmi di diagnosi precoce dovrebbero pertanto prevedere dei "case finding", vale a dire l'esecuzione di una spirometria nei pazienti con sintomi, anche lievi, con fattori di rischio consistenti, in particolare l'esposizione al fumo.

Mortalità

La BPCO è una causa significativa di mortalità globale, responsabile di 3,5 milioni di decessi in tutto il mondo nel 2021, ed è la quarta causa di morte a livello globale.¹⁴ Sebbene i tassi di sopravvivenza possano variare a seconda della gravità della malattia e del trattamento, i casi di maggiore gravità hanno una aspettativa di vita ridotta di diversi anni rispetto alla popolazione normale. I principali fattori di rischio per la mortalità includono una storia di frequenti riacutizzazioni, la presenza di comorbidità, in particolare cardiovascolari, e la mancata somministrazione di un trattamento farmacologico appropriato.

Recentemente è stata pubblicata una proiezione per il 2050 considerando l'andamento in vari Paesi del mondo e la definizione spirometrica della BPCO.¹⁵ A causa delle tendenze attuali, tra cui la crescita e l'invecchiamento della popolazione, la BPCO continuerà a rappresentare un problema rilevante a livello mondiale, con un aumento relativo del 23% del numero di casi di BPCO, che si avvicina a 600 milioni, con un impatto crescente nei Paesi a basso e medio reddito. Sebbene l'inquinamento atmosferico sia generalmente peggiore nelle aree urbane rispetto a quelle rurali, con l'urbanizzazione globale la prevalenza della BPCO potrebbe migliorare perché un numero maggiore di famiglie sta passando dai metodi di cottura tradizionali in case scarsamente ventilate alla cottura a gas o elettrica in case meglio ventilate.

Inoltre, con la modernizzazione delle industrie inquinanti nei paesi in via di sviluppo, l'inquinamento atmosferico esterno, come il PM_{2,5}, sta generalmente migliorando o rimanendo stabile. Ciononostante, si prevede che il numero di casi di BPCO aumenterà a 592 milioni entro il 2050, con un aumento relativo del 23% probabilmente dovuto a una popolazione in crescita e invecchiata che continua a essere esposta a questi sottostanti fattori di rischio.¹⁵ Permane globalmente un problema di sotto-diagnosi, visto che secondo un rapporto dell'OMS almeno la metà della popolazione mondiale non ha accesso ai servizi sanitari essenziali, con ampi divari osservati nelle regioni a basso e medio reddito dell'Africa sub-sahariana e dell'Asia meridionale.

Un dato particolarmente rilevante, per la situazione italiana, riguarda la mortalità dopo ospedalizzazione per i pazienti affetti da BPCO. Il Programma Nazionale Esiti (PNE) realizza il monitoraggio delle performance assistenziali di 1.363 ospedali italiani, pubblici e privati, focalizzando l'attenzione su alcuni ambiti nosologici cruciali per la salute dei cittadini.¹⁶ In particolare, il programma si propone da un lato, di fornire a livello nazionale valutazioni comparative di efficacia, sicurezza, appropriatezza e qualità delle cure erogate nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), dall'altro di mettere a disposizione strumenti a supporto di attività di audit clinico-organizzativo finalizzate al miglioramento della qualità. I risultati - pubblicati annualmente sul sito web in ottica di accountability - oltre a permettere l'analisi delle dinamiche dei processi assistenziali consentono di identificare le strutture con potenziali criticità attraverso l'individuazione di valori anomali per alcuni indicatori, che vengono in un primo momento sottoposti a verifiche di qualità dei dati delle diagnosi di dimissione (in termini di corretta compilazione e codifica) e, in un secondo momento, laddove il risultato sia confermato, preludono ad attività di affiancamento per audit. In questo senso, il PNE non ha l'obiettivo di produrre classifiche, bensì quello di promuovere la discussione e il confronto con i professionisti nell'ottica di evidenziare gli sforzi di miglioramento.

Per quanto riguarda la pneumologia, la patologia costantemente monitorata è proprio la BPCO, con particolare riguardo a numero di ricoveri ospedalieri, re-ricovero entro 30 giorni dalla dimissione e, soprattutto, mortalità entro 30 giorni dalla dimissione.¹⁶ Il numero dei re-ricoveri entro 30 giorni, parametro di scarso controllo della malattia, è risultato del 12,23%, un dato stabile

nell'ultimo decennio di osservazione. La mortalità della BPCO era incrementata durante il periodo del COVID, mentre secondo l'ultima rilevazione nel 2023 si è ridotta ed è risultata del 9,23% (Fig. 3).¹⁶

Si tratta di una lieve inversione di tendenza rispetto agli anni precedenti che probabilmente risentivano del periodo pandemico dovuto al COVID sia per l'insorgenza di gravi riacutizzazioni sia per la difficoltà a eseguire accertamenti diagnostici e visite specialistiche. La mortalità per la BPCO del 9,23% dopo ospedalizzazione dimostra una gestione più accurata di questa patologia e una maggior consapevolezza da parte dei pazienti e della classe medica, ma sicuramente è un dato da migliorare nel prossimo immediato

futuro, soprattutto se confrontata con altre gravi patologie, come per esempio l'infarto del miocardio o lo stroke.

Certamente il paziente ospedalizzato è complesso: difficilmente si ricovera una BPCO semplice, molto più frequentemente una insufficienza respiratoria determinata da riacutizzazione di BPCO.

Il dato di mortalità risente della gravità del paziente ospedalizzato, ma proprio per tale motivo è necessario investire nella diagnosi precoce, nell'aderenza al trattamento, nella gestione delle comorbidità e organizzare una rete di controllo dopo la dimissione in collaborazione con i servizi territoriali e la medicina generale.

Peso economico

Il peso farmaco-economico della gestione della BPCO è molto consistente. Nell'Unione Europea, per esempio, si stima che i costi diretti totali delle malattie respiratorie siano pari al 6% della spesa sanitaria annuale totale, con la BPCO che rappresenta il 56% (38,6 miliardi di euro) del costo totale delle malattie respiratorie.¹⁷ Il costo diretto stimato per paziente all'anno in Norvegia, Danimarca, Germania, Italia, Svezia, Grecia, Belgio e Serbia è risultato rispettivamente di 10.701, 9.580, 7.847, 7.448, 7.045, 2.896, 1.963 e 2.047 euro. Il costo annuo per paziente della perdita di produttività lavorativa è risultato più alto in Germania, con 5.735 euro, e più basso in Grecia, con 998 euro. È stato stimato rispettivamente di 4.824, 2.033 e 1.298 euro in Bulgaria, Danimarca e Svezia. Sono stati riscontrati diversi fattori associati all'aumento dei costi della gestione della BPCO tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, diagnosi tardiva, gravità della malattia, frequenza delle riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri, mancata aderenza alla terapia ed esposizione ai fattori di rischio per la BPCO.

Negli Stati Uniti si prevede che i costi della BPCO aumenteranno nei prossimi 20 anni, avvicinandosi ai 40 miliardi di dollari all'anno e traducendosi in un totale di 800 miliardi di dollari in 20 anni.¹⁸ Le evidenze indicano che le riacutizzazioni della BPCO rappresentano un onere significativo per lo stato di

salute di questi pazienti, con una frequenza e una gravità che aumentano con la progressione della malattia e un rischio di mortalità maggiore associato alla BPCO molto grave rispetto a quella grave.¹⁹ Gli studi hanno riportato un'elevata frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie, tra cui visite di medicina generale, accessi al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri, nei pazienti con BPCO grave; tutti fattori che contribuiscono a un onere economico significativo, in particolare nei pazienti con malattia in stadio avanzato. Un recente studio²⁰ ha infatti dimostrato che negli Stati Uniti una parte consistente della spesa per la BPCO è ancora determinata dalle ospedalizzazioni (Fig. 4); secondo quest'analisi, negli Stati Uniti la spesa nel 2019 per la BPCO è risultata di 29,1 miliardi di dollari.

In Italia i costi per la BPCO sono molto consistenti e in costante crescita, soprattutto determinati, anche nel nostro Paese, dalle ospedalizzazioni e dalle riacutizzazioni che causano rispettivamente il 59,9% dei costi totali e il 67,2% dei costi diretti.²¹ Per migliorare questo pesante impatto economico è assolutamente necessario investire nella diagnosi precoce per trattare farmacologicamente i pazienti e avviarli a un percorso per la sospensione del fumo. Solo trattando precocemente i pazienti con BPCO che presentano una lieve ostruzione si può interferire con l'inevitabile declino della funzionalità polmonare verso la grave ostruzione e l'insufficienza respiratoria

Peso sociale

La mortalità evidenzia una stima limitata dell'impatto di una determinata malattia; la BPCO è in grado di peggiorare la QoL complessiva, di limitare il benessere sia fisico sia psicologico con effetti sulle attività giornaliere.¹⁹

Una metodologia più appropriata per valutare globalmente le malattie croniche è sicuramente il DALY (Disability-Adjusted Life Year), ovvero gli "anni di vita corretti per disabilità". Se da una parte è un indicatore che misura l'impatto complessivo di una malattia sulla salute, combinando la mortalità prematura (anni persi a causa di morte precoce) e gli anni vissuti in condizioni di disabilità o malattia non ottimale, in pratica calcola gli anni di vita "persi"

da una popolazione a causa di malattie e disabilità, fornendo uno strumento per confrontare il burden di diverse patologie e definire le priorità di salute pubblica, come indicato dall'OMS e dalla Banca Mondiale.²²

Il Global Burden of Disease (GBD) study ha verificato che dal 1990 al 2019 la BPCO è stata la prima causa di incremento del DALY in tutto il mondo.²³ Il peso sanitario globale della BPCO è aumentato complessivamente del 25,7%: da 59,2 milioni di DALY nel 1990 a 74,4 milioni di DALY nel 2019, in particolare nelle aree del Sud Est Asiatico, India, Africa sub-sahariana e Sud America.

Comorbidità

Il fumo e gli altri agenti patogeni respiratori causano un'inflammazione a carico dell'apparato respiratorio, ma conseguentemente sistemica. Questa è la visione attuale della BPCO, vale a dire una malattia infiammatoria sistemica che influenza diversi organi e apparati, in particolare quello cardiocircola-

torio. L'inflammazione sistemica, caratterizzata dall'incremento di diversi mediatori come IL-6, TNF- α , fibrinogeno, determina il coinvolgimento di diversi organi e apparati, probabilmente per uno "spill-over" dall'apparato tracheobronchiale.

Figura 3. Piano Nazionale Esiti 2022: mortalità a 30 giorni dopo ospedalizzazione per BPCO.

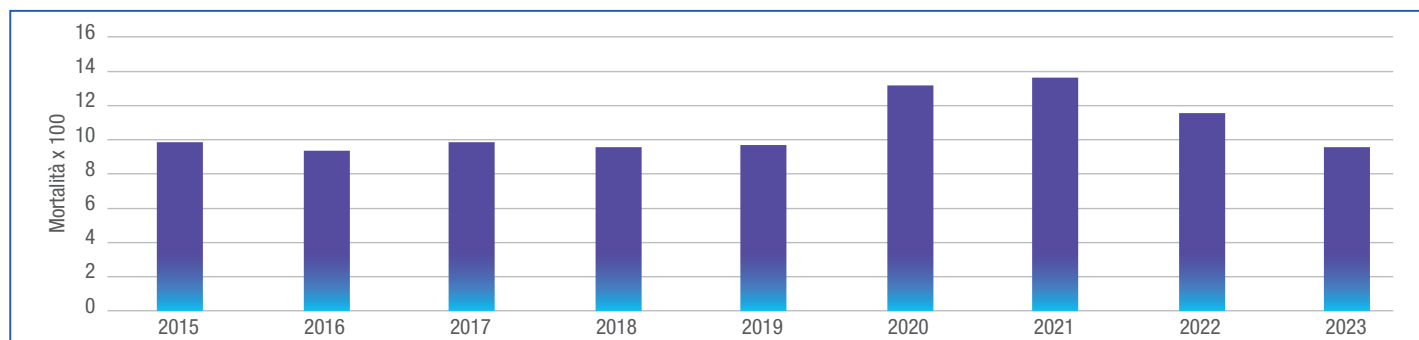
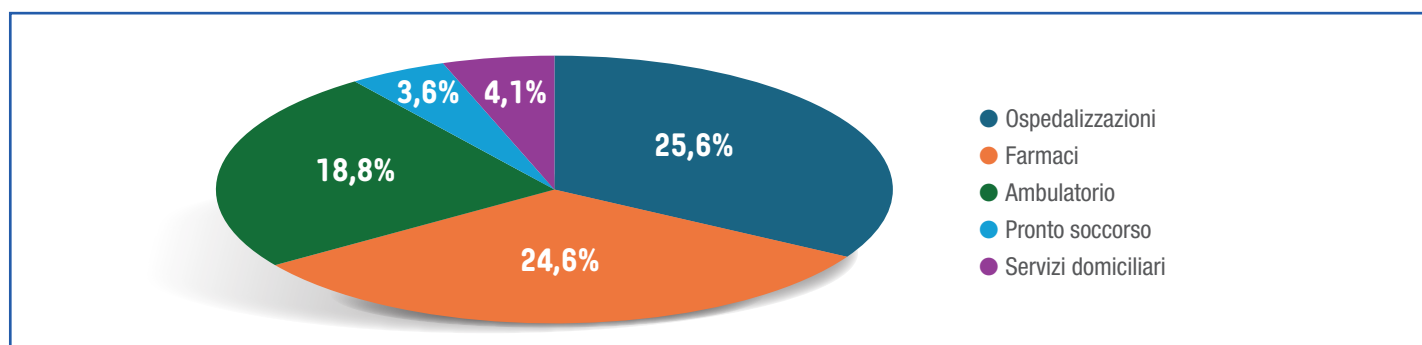


Figura 4. Suddivisione in percentuale della spesa complessiva per la BPCO negli USA.



La presenza di altre condizioni croniche, come malattie cardiovascolari, depressione, osteoporosi, anemia e diabete, contribuisce in modo sostanziale alla gravità della BPCO. Le comorbidità non solo influenzano il carico sintomatologico, la prestazione funzionale e lo stato di salute, ma anche il rischio di ospedalizzazione e mortalità.^{24,25} In uno studio su 213 pazienti con BPCO da moderata a grave provenienti dai Paesi Bassi, i pazienti con BPCO e comorbidità presentavano più frequentemente riacutizzazioni e un maggior utilizzo

dell'assistenza sanitaria, inclusi ricoveri ospedalieri, visite al pronto soccorso e ricoveri in terapia intensiva.²⁴

Sino al 98% dei pazienti presentava >1 comorbidità e il 54% dei pazienti aveva ≥4 comorbidità. Questi dati confermano la necessità di una gestione globale di questa patologia dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico, con una integrazione tra diverse figure professionali.

Conclusioni

La BPCO è una malattia respiratoria cronica a elevata epidemiologia, pesante impatto sulla QoL e sulla salute dei pazienti, consistente impatto farmaco-economico e significativa mortalità. Nonostante la diffusione di diverse linee guida nazionali e internazionali, alcuni aspetti della gestione della malattia non sono ancora ottimali. La prima sfida riguarda la sotto-diagnosi, in particolare nelle fasi iniziali della malattia. Nei pazienti che presentano una iniziale tosse produttiva e dispnea, associati a esposizione ai fattori di rischio, il ricorso alla spirometria è ancora sub-ottimale. Una diagnosi precoce po-

trebbe avviare il paziente a un percorso per la sospensione del fumo e a un corretto trattamento farmacologico che potrebbero ridurre le riacutizzazioni e la progressione della malattia.

I casi più gravi determinano un elevato impatto farmaco-economico, in particolare per le ospedalizzazioni e gli accessi ai dipartimenti di pronto soccorso. La spesa economica è in costante incremento nei paesi industrializzati, solo la prevenzione e la diagnosi precoce possono consentire ai sistemi sanitari di gestire efficacemente questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GOLD. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- 2) Upadhyay P et al. Animal Models and Mechanisms of Tobacco Smoke-induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2023;26(5):275-305.
- 3) Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis. *Int Journal of Environ Health Res*. 2019;30(1):75-88.
- 4) Sin DD et al; GOLD Scientific Committee. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J*. 2023;61(5):2202469.
- 5) Wang X et al. NADPH oxidase isoforms in COPD patients and acute cigarette smoke-exposed mice: induction of oxidative stress and lung inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1539.
- 6) Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Resp Medicine*. 2017;5:367-8.
- 7) World Health Organization. Smoking is the leading cause of chronic obstructive pulmonary disease. Departmental update. November 15, 2023. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-11-2023-smoking-is-the-leading-cause-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>. Accessed April 28, 2025.
- 8) Adeloye D et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58.
- 9) Boers E et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Network Open*. 2023;6(12):e2346598.
- 10) Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia: la sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi/>.
- 11) Guerriero M et al. COPD prevalence in a north-eastern Italian general population. *Respir Med*. 2015;109(8):1040-7.
- 12) Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
- 13) Morgan AD et al. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1-16.
- 14) Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2133-61.
- 15) Boers E et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA netwOpen*. 2023;6:e2346598.
- 16) Programma Nazionale Esiti, report 2024. <https://pne.agenas.it/ospedaliere/indicatori/>.
- 17) Rehman AU et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ*. 2020;21(2):181-94.
- 18) Soriano JB et al. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585-96.
- 19) Vlachaki I et al. A Systematic Literature Review of the Humanistic, Economic, Sociodemographic, and Environmental Burden Associated with Severe COPD. *Int Journal of COPD*. 2025;20:2493-523.
- 20) Dieleman JL et al. Tracking US Health Care spending by health condition and county. *JAMA*. 2025;333(12):1051-61.
- 21) Dal Negro RW et al. Costs of illness analysis in Italian patients with COPD: An update. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:153-9.
- 22) GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544.
- 23) Safiri S et al. Burden of COPD and its attributable risk factor in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *MBJ*. 2022;378:e069679.
- 24) Divo M et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-61.
- 25) Schnell KM et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12:26.

RIACUTIZZAZIONI MODERATE E SEVERE NELLA BPCO E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Fabiano Di Marco

*Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dip. Di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano
Direttore UOC Pneumologia, ASST – Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia con un grande impatto sociale, sia per la diffusione nella popolazione generale sia per gli effetti sulla qualità e aspettativa di vita. La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) è l'organismo che pubblica rapporti annuali

ampiamente utilizzati dai professionisti sanitari per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO. Il rapporto GOLD viene aggiornato annualmente, ma il rapporto 2023 è stato la quinta revisione maggiore, che ha incorporato una rivalutazione e revisione delle raccomandazioni.¹

Definizione e classificazione delle riacutizzazioni della BPCO

Per la caratterizzazione individuale della BPCO e la valutazione del rischio futuro, GOLD raccomanda di considerare due componenti principali: la storia delle riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti e il carico dei sintomi, misurato tramite strumenti come il CAT (COPD Assessment Test) o la scala mMRC (modified Medical Research Council). Anche se la scala mMRC è ampiamente diffusa e un punteggio ≥ 2 è usato per distinguere tra "minore" e "maggiore" dispnea, è raccomandata una valutazione completa dei sintomi, poiché pazienti con un mMRC <1 possono comunque manifestare altri sintomi significativi della malattia.

Una riacutizzazione della BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori che richiede una modificazione della terapia. Ad oggi, quindi, la definizione di "riacutizzazione" è clinicamente "povera" e sostanzialmente per esclusione, limitandosi alla raccolta di informazioni anamnestiche tutto sommato modeste e aspecifiche. Anche la classificazione di gravità delle riacutizzazioni è, purtroppo, approssimativa, basandosi sul tipo e setting di trattamento proposto dal medico. Le riacutizzazioni, infatti, vengono definite lievi quando viene modificata la terapia inalatoria, moderate quando il paziente viene trattato al domicilio con una terapia sistemica (di solito antibiotica e/o steroidea) oppure gravi quando necessitano il ricovero o l'accesso in pronto soccorso. Come è facile comprendere, la differenza tra i livelli di gravità può essere poco solida in Paesi, per esempio, con disponibilità di posti letto diverse, oppure in presenza di un abuso di terapia antibiotica anche per condizioni respiratorie meno gravi che portano a sovrastimare il dato. Va poi segnalato come molte riacutizzazioni non vengano segnalate ai professionisti sanitari, pur avendo un impatto significativo sulla salute. Fatte queste premesse, è condiviso e internazionalmente accettato che il modo più accurato e semplice per definire il rischio futuro di riacutizzazioni è raccogliere il dato relativo all'anno passato; quindi, sia il numero sia la gravità degli episodi, distinguendo le riacutizzazioni moderate e gravi.¹

Una proposta più recente, la Rome Proposal, offre una definizione aggiornata e una nuova classificazione della gravità delle riacutizzazioni suggerendo variabili cliniche facilmente misurabili che possono aiutare a definire la gravità (Tab. 1).² La Rome Proposal enfatizza comunque la necessità di ulteriori ricerche per la validazione prospettica di queste definizioni e soglie.

I fattori scatenanti delle riacutizzazioni sono molteplici (Tab. 2).³ Le infezioni respiratorie, soprattutto virali, sono tra le cause principali, ma anche l'inquinamento atmosferico e le variazioni stagionali giocano un ruolo importante. Non sorprende che le riacutizzazioni siano più frequenti in inverno, quando i virus circolano maggiormente. Inoltre, alcune caratteristiche del paziente, come il sesso femminile, una storia di riacutizzazioni precedenti, la presenza di comorbidità, come depressione o malattie cardiovascolari, e alcuni biomarcatori possono aumentare il rischio di nuovi episodi.

Va ricordato come ad oggi il documento GOLD individui un significativo rischio futuro di riacutizzare per pazienti che abbiano avuto nell'ultimo anno

o una riacutizzazione grave (i.e. che ha necessitato il ricovero ospedaliero o l'accesso in pronto soccorso) oppure due riacutizzazioni moderate (i.e. trattate al domicilio con terapia sistemica). Tuttavia, è assodato come anche una sola riacutizzazione moderata nell'anno precedente sia associata a un rischio futuro significativamente diverso rispetto all'assenza di questi episodi. Anche questi pazienti, quindi, nella pratica clinica devono essere gestiti con attenzione, consapevoli del loro aumentato rischio. Questo dato è stato confermato da uno studio di coorte, condotto su scala nazionale in Danimarca, che ha analizzato l'impatto di una singola riacutizzazione moderata sulla traiettoria di malattia e sulla mortalità in pazienti con BPCO classificati come GOLD B, quindi pazienti con diagnosi di BPCO e un punteggio mMRC ≥ 2 , suddivisi in due gruppi: B0 (nessuna riacutizzazione nel corso dell'anno precedente) e B1 (una riacutizzazione moderata nel corso dell'anno precedente).⁴ I ricercatori hanno seguito oltre 8.000 pazienti per un periodo di tre anni per valutare l'incidenza di riacutizzazioni successive e il tasso di mortalità; lo studio è stato condotto utilizzando diversi registri sanitari nazionali danesi. Per l'analisi, il gruppo B0 è stato usato come riferimento per calcolare l'odds ratio (OR) di riacutizzazioni e morte nel gruppo B1. Durante i tre anni di follow up, i pazienti nel gruppo B1, quelli cioè che avevano già avuto una riacutizzazione moderata, hanno mostrato una maggior probabilità di sperimentare eventi negativi futuri rispetto ai pazienti del gruppo B0. In particolare, l'OR per i pazienti B1 rispetto ai B0 è stato:

- 1,58 per una nuova riacutizzazione moderata
- 2,60 per due o più riacutizzazioni moderate
- 2,08 per una o più riacutizzazioni gravi
- 1,85 per la morte.

Inoltre, il numero cumulativo di riacutizzazioni in tre anni è stato di 3,97 per il gruppo B1, rispetto a 3,01 per il gruppo B0. Il 71,2% dei pazienti B1 e il 61,9% dei pazienti B0 hanno avuto una "traiettoria grave" di malattia, che includeva riacutizzazioni multiple, una riacutizzazione grave o la morte. La mortalità complessiva dopo tre anni di follow up è stata del 28,7% in entrambi i gruppi, ma l'OR per la morte era significativamente più alto nel gruppo B1. La principale causa di morte in entrambi i gruppi è risultata la BPCO. Lo studio ha anche evidenziato come una parte dei pazienti GOLD B, nonostante la sintomatologia, non assumesse regolarmente la terapia inalatoria.

Ciò suggerisce che il trattamento inadeguato possa essere un problema significativo in questo gruppo di pazienti e che l'aderenza alla terapia sia un aspetto cruciale da migliorare. In conclusione, i risultati indicano che i pazienti con BPCO classificati come GOLD B che hanno già avuto una singola riacutizzazione moderata sono a rischio notevolmente più elevato di riacutizzazioni future e di morte rispetto a quelli che non ne hanno avute. Questo sottolinea l'importanza di un'accurata valutazione del rischio e di un approccio terapeutico più individualizzato, che vada oltre la semplice classificazione GOLD, al fine di prevenire esiti negativi.

Tabella 1. Criteri di diagnosi di BPCO riacutizzata e stratificazione della gravità secondo la Rome proposal.^{2mod}

Pazienti BPCO con sospetta riacutizzazione		CONSIDERA DIAGNOSI ALTERNATIVE	
CONFERMA LA RIACUTIZZAZIONE E VALUTA LA SUA GRAVITÀ			
Gravità	Variabili e soglie di definizione di gravità		
Lieve	- Scala VAS per la dispnea <5 - Frequenza respiratoria <24 - Frequenza cardiaca <95 - Saturazione a riposo in aria ambiente (o al flusso di ossigeno abitualmente usato dal paz.) ≥92% e/o con riduzione ≤3% rispetto ai valori consueti (se noti) - PCR <10	Scompenso cardiaco	
Moderata	- Scala VAS per la dispnea ≥5 - Frequenza respiratoria ≥24 - Frequenza cardiaca ≥95 - Saturazione a riposo in aria ambiente (o al flusso di ossigeno abitualmente usato dal paz.) <92% e/o con riduzione >3% rispetto ai valori consueti (se noti) - PCR ≥10	Polmonite	
Grave	- Dispnea, frequenza respiratoria e cardiaca, saturazione e PCR come per la moderata - Emogasanalisi che evidenzia una nuova insorgenza o un peggioramento dell'ipercapnia e dell'acidosi (PaCO₂ mmHg >45 e pH <7,35)	Embolia polmonare	
		Valutazione e trattamento di conseguenza	

Tabella 2. Fattori di rischio indipendenti per le riacutizzazioni della BPCO.^{3mod}

	Riacutizzazioni precedenti		Depressione concomitante
	Peggioramento della dispnea		Peggioramento della qualità di vita
	Riduzione della funzione polmonare		Sesso femminile
	Patologie cardiovascolari concomitanti		Incremento della conta leucocitaria
	Storia di reflusso gastroesofageo/pirosi gastrica		Incremento degli eosinofili

L'esperienza del paziente durante la fase acuta

Durante le riacutizzazioni, i pazienti vivono un grave disagio a causa della dispnea e dell'ansia, soprattutto nell'ambiente spesso caotico e frenetico del pronto soccorso; la dispnea è la preoccupazione più importante e urgente al momento del ricovero. Uno studio qualitativo basato su 13 interviste semi-strutturate condotte in Danimarca ha esplorato le esperienze dei pazienti dopo un ricovero acuto per riacutizzazione di BPCO,⁵ identificando quattro temi centrali:

1. un gruppo di pazienti sotto stress: descrive l'onere generale della malattia e le sfide che i pazienti affrontano quotidianamente;
2. l'urgente bisogno di ridurre la dispnea: sottolinea l'estrema urgenza e l'angoscia legate alla dispnea, che è la priorità assoluta dei pazienti al momento del ricovero;
3. essere in un campo incrociato tra caos, tempo di attesa e incertezza: riflette la confusione e l'ansia che i pazienti provano nell'ambiente affollato e rumoroso del pronto soccorso, condizioni aggravate dai lunghi tempi

Carico psicologico e stigma

Oltre alle sfide fisiche, molti pazienti affetti da BPCO affrontano un carico psicologico significativo; questo si manifesta con l'auto-stigma, la vergogna e un senso di colpa legati alla malattia, che spesso è associata al fumo di sigaretta.⁶⁻⁹ I pazienti possono anche sentirsi stigmatizzati dagli operatori sanitari stessi. Queste esperienze di auto-biasimo e stigmatizzazione sono

di attesa e dalla mancanza di chiarezza sul loro stato e sul trattamento; questo si manifesta anche con la percezione di ricevere molte domande da diversi operatori sanitari invece di un trattamento immediato;

4. la comunicazione come ancora di salvezza: evidenzia l'importanza critica di una comunicazione chiara, rassicurante e tempestiva da parte del personale sanitario per alleviare l'ansia e fornire un senso di controllo ai pazienti.

Questo studio ha contribuito a colmare una lacuna nella ricerca, poiché pochi studi si erano concentrati sull'esperienza dei pazienti nella fase iniziale del ricovero acuto in pronto soccorso, con la maggior parte della letteratura che si focalizzava sul solo soggiorno in pronto soccorso o sull'assistenza intensiva.

Come sottolineato dagli autori stessi, le interviste hanno fornito descrizioni ricche ma, trattandosi di un approccio fenomenologico, la saturazione dei dati non può essere garantita e i risultati dovrebbero essere trasferiti ad altri contesti con cautela a causa della conoscenza contestualizzata.

ben documentate tra i pazienti affetti da BPCO; sentimenti di impotenza e auto-biasimo possono influenzare la capacità dei pazienti di autogestire la propria condizione. La difficoltà nell'affrontare la malattia può anche portare alcuni pazienti a rifiutare la riabilitazione polmonare dopo una riacutizzazione, a causa di queste barriere psicologiche e del senso di non essere "degni".⁶⁻⁹

Impatto sulla qualità di vita correlata alla salute

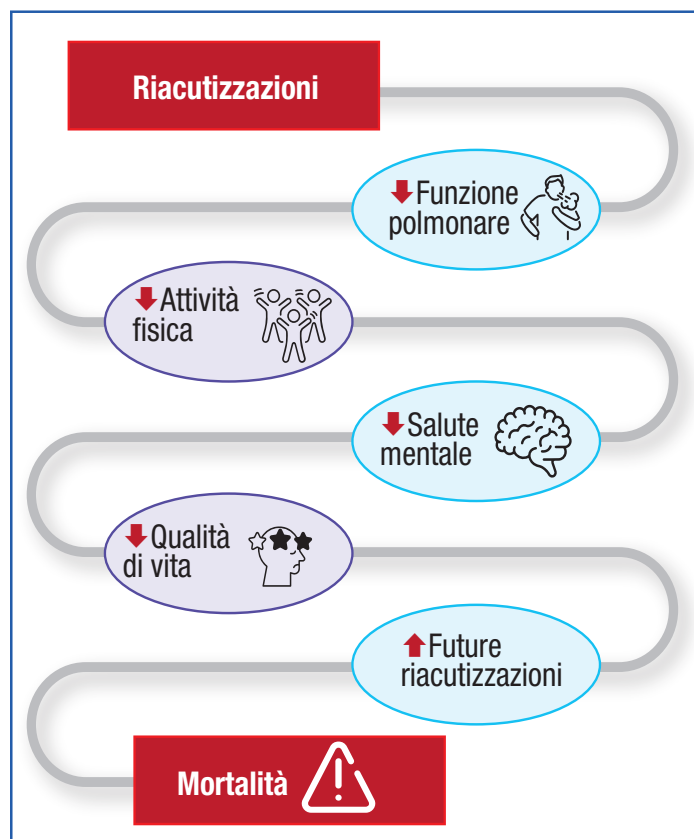
Le riacutizzazioni della BPCO hanno un impatto profondo e duraturo sulla salute dei pazienti e sulla loro qualità di vita (QoL), con conseguenze sia fisiche sia psicologiche.³ Come riportato in **Figura 1**, le riacutizzazioni sono in grado di promuovere un impatto negativo sulla malattia che coinvolge la funzione respiratoria, l'attività fisica, il benessere, la QoL, aumentando il rischio di nuove riacutizzazioni e andando, alla fine, a incrementare il rischio di mortalità dei pazienti.

È importante notare che anche le riacutizzazioni che non vengono segnalate ai professionisti sanitari possono avere un effetto significativo sullo stato di salute dei pazienti stessi. Per valutare la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), che spesso non è accuratamente riflessa da semplici misure di funzione polmonare come il FEV₁, vengono utilizzati questionari specifici. Il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) è uno strumento ampiamente utilizzato e validato per misurare le interferenze della BPCO nella vita quotidiana e nel benessere generale; è stato dimostrato che il SGRQ è sensibile nei pazienti con BPCO di varie gravità e correla bene con la capacità di esercizio. Un altro strumento, il CAT, è un questionario di 8 item con un punteggio da 0 a 40 sviluppato per essere applicabile a livello mondiale e strettamente correlato al SGRQ, con un cut-off equivalente di 10. Anche la scala mMRC, pur essendo meno discriminante per le riacutizzazioni frequenti, è fortemente correlata ai punteggi SGRQ e a una ridotta QoL.

Uno studio di Seemungal *et al.*, che seppur datato mantiene la propria rilevanza, ha evidenziato una forte correlazione tra la frequenza delle riacutizzazioni e i punteggi SGRQ;¹⁰ i pazienti con riacutizzazioni frequenti (3-8 all'anno) mostravano un punteggio totale SGRQ significativamente peggiore (differenza media di 15 punti) rispetto a quelli con riacutizzazioni infrequenti (0-2 all'anno), indicando un peggioramento sostanziale della QoL. I fattori che predicavano riacutizzazioni frequenti includevano tosse quotidiana, respiro sibilante quotidiano, tosse ed espettorato quotidiani e riacutizzazioni frequenti nell'anno precedente. Nonostante i pazienti ricevessero istruzioni complete, solo il 50% delle riacutizzazioni è stato segnalato, suggerendo una tendenza a

sottostimare gli eventi probabilmente a causa dell'abitudine a frequenti cambiamenti dei sintomi e della presenza di ansia e depressione.

Figura 1. Impatto delle riacutizzazioni di BPCO sulla malattia.^{3mod}



Rischio di riacutizzazioni future e mortalità

Le riacutizzazioni non sono solo eventi acuti, ma rappresentano un fattore di rischio significativo per future riacutizzazioni e per la mortalità. La storia naturale della BPCO non è un declino lineare della funzione polmonare, come suggerito dalle curve storiche di Fletcher-Peto, ma un processo con un rapido deterioramento dello stato di salute dopo la seconda riacutizzazione grave, che agisce come una componente a gradini.³

Molti pazienti non comprendono il termine "riacutizzazione" e non agiscono tempestivamente; questo ritardo può portare a un recupero più lento e a un aumento del rischio di ulteriori episodi. Anche le barriere logistiche e sociali influenzano la segnalazione. Come precedentemente riportato, anche una singola riacutizzazione può ridurre significativamente la funzione polmonare e aumentare il rischio di ulteriori episodi. Il rischio di una nuova riacutizzazione è massimo nei 2-3 mesi successivi a un episodio grave.

La durata prolungata dei sintomi è correlata a una peggiore prognosi. Le riacutizzazioni accelerano la perdita della funzione polmonare, soprattutto nei pazienti con limitazione lieve del flusso aereo; in circa il 25% dei casi, la funzione polmonare non ritorna ai livelli pre-riacutizzazione nemmeno dopo 5 settimane. Le riacutizzazioni compromettono la QoL, anche se lievi. I pazienti riferiscono difficoltà nel camminare, dormire, parlare e fare progetti; si osservano anche disturbi del sonno, affaticamento e disfunzioni sessuali. La mortalità è elevata, soprattutto dopo riacutizzazioni gravi; il rischio di morte è massimo nella prima settimana dopo il ricovero. Circa il 20% dei pazienti ricoverati per la prima volta muore entro un anno dalla dimissione e questo dato a livello internazionale è confermato anche nel nostro Paese. Le riacutizzazioni sono associate a depressione, ansia e sintomi da stress post-traumatico; questi disturbi sono più comuni nei pazienti con frequenti

riacutizzazioni. Anche i caregiver mostrano alti livelli di ansia e depressione. La riduzione dell'attività fisica può innescare un circolo vizioso di isolamento e peggioramento psicologico. Infine, le riacutizzazioni sono correlate a numerose comorbidità, tra cui:

- malattie cardiovascolari (infarto, ictus)
- diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca
- cancro polmonare, osteoporosi, reflusso gastroesofageo
- asma concomitante (aumenta la frequenza delle riacutizzazioni gravi).

Un altro studio fondamentale di Suissa *et al.* ha esaminato la storia naturale a lungo termine della BPCO attraverso una coorte di oltre 70.000 pazienti del Québec, Canada, dal loro primo ricovero ospedaliero per riacutizzazione di BPCO.¹¹

Questa analisi ha rivelato che il tempo mediano tra la prima e la seconda riacutizzazione ospedalizzata era di circa 5 anni, ma si riduceva drasticamente a meno di 4 mesi dalla nona alla decima riacutizzazione; il rischio di una successiva riacutizzazione grave aumentava di 3 volte dopo la seconda e di 24 volte dopo la decima, rispetto alla prima. Per quanto riguarda la mortalità, lo studio ha mostrato un picco drastico di 40 decessi per 10.000 persone al giorno nella prima settimana dopo il ricovero per una riacutizzazione di BPCO, che diminuiva gradualmente a 5 decessi dopo tre mesi; questo picco di mortalità precoce era simile in entità dopo ogni riacutizzazione grave, inclusa la prima. Il tasso di morte dopo la seconda riacutizzazione era 1,9 volte superiore rispetto alla prima, e dopo la decima era 5 volte superiore, anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, tempo e comorbidità. L'età più avanzata, il sesso maschile e una maggiore comorbidità erano associati a tassi più elevati di riacutizzazioni successive e di morte.

L'importanza della prevenzione e di un approccio individualizzato

Considerando il profondo impatto delle riacutizzazioni sulla QoL, sulla progressione della malattia e sulla mortalità, la prevenzione delle riacutizzazioni è di cruciale importanza nella gestione della BPCO. La prima parte del percorso del paziente influenza la sua capacità di gestire la situazione e il suo benessere generale. Per migliorare gli esiti, sono stati proposti due obiettivi strategici nella gestione della malattia: ritardare la seconda riacutizzazione grave e migliorare il trattamento delle riacutizzazioni gravi per ridurre l'eccessiva mortalità precoce. È imperativo identificare precocemente i pazienti a rischio e ottimizzare il loro trattamento per prevenire futuri esiti negativi. Data la complessità e l'eterogeneità della BPCO, è necessario un approccio più individualizzato, che vada verosimilmente oltre le ampie categorie di classificazione GOLD.

Il concetto di medicina individualizzata implica trattamenti mirati alle esigenze specifiche di ogni paziente, basati su biomarcatori individuali o caratteristiche fenotipiche che lo distinguono da altri pazienti con presentazioni cliniche simili. L'eterogeneità del gruppo GOLD B, per esempio, dove i pazienti

possono avere zero o una riacutizzazione moderata ma le raccomandazioni di trattamento si concentrano principalmente sui sintomi, sottolinea questa necessità. I risultati dello studio di Løkke *et al.* rafforzano l'importanza di identificare questi pazienti a rischio e di ottimizzare il trattamento per prevenire futuri esiti negativi, suggerendo che un approccio più individualizzato è fondamentale per migliorare la gestione della BPCO. In quest'ottica, l'introduzione della terapia biologica anche nella BPCO costituisce un'opportunità preziosa per i pazienti che, nonostante l'ottimizzazione del trattamento, continuano ad avere episodi di riacutizzazione.⁴

In conclusione, le riacutizzazioni della BPCO hanno un impatto negativo su molteplici aspetti della salute del paziente; è fondamentale migliorare la consapevolezza e la capacità di riconoscimento da parte di medici e pazienti. L'educazione del paziente e l'identificazione precoce dei soggetti a rischio sono essenziali per prevenire e gestire efficacemente le riacutizzazioni. È necessario un impegno congiunto da parte di clinici, sistemi sanitari e decisori politici per ridurre il carico di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV. (2025).
2. Celli BR et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:1251-8.
3. Hurst JR et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020;73:1-6.
4. Løkke A et al. Disease Trajectories and Impact of One Moderate Exacerbation in Gold B COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:569-78.
5. Jørgensen L et al. Patients' experiences following acute admission due to COPD exacerbation. A qualitative interview study. *Int Emerg Nurs.* 2021;58.
6. Harrison SL et al. 'We are not worthy' - understanding why patients decline pulmonary rehabilitation following an acute exacerbation of COPD. *Disabil Rehabil.* 2015;37:750-6.
7. Sheridan N et al. Helplessness, self blame and faith may impact on self management in COPD: A qualitative study. *Prim Care Respir J.* 2011;20(3):307-14.
8. Plaufcan MR et al. Behavioral and characterological self-blame in chronic obstructive pulmonary disease. *J Psychosom Res.* 2012;72:78-83.
9. Halting AG et al. Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD. *Scand J Caring Sci.* 2011;25:100-7.
10. Seemungal TAR et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.
11. Suissa S et al. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67:957-63.

MECCANISMI MOLECOLARI DELL'INFIAMMAZIONE NELLA BPCO

Girolamo Pelaia, Corrado Pelaia

Malattie dell'Apparato Respiratorio - Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria invalidante, che attualmente rappresenta in tutto il mondo una delle principali cause di morbidità e mortalità;^{1,2} è caratterizzata dalla persistenza e scarsa reversibilità della limitazione al flusso aereo, determinata da una risposta infiammatoria delle vie aeree e del parenchima polmonare a varie noxe patogene. La BPCO è una sindrome eterogenea, espressa da vari pattern fenotipici che comprendono la bronchite cronica ostruttiva, l'emfisema polmonare e la malattia delle piccole vie aeree con fibrosi peribronchiolare.^{3,4} **Nell'induzione e progressione dei diversi fenotipi della BPCO, un ruolo fondamentale è svolto dalla flogosi delle vie aeree e del parenchima polmonare.**^{4,5} Pertanto, i principali fenotipi riscontrabili a livello clinico-funzionale sono innescati, perpetuati e amplificati da complessi meccanismi biopa-

togenetici definiti endotipi.⁴ A tale riguardo, le alterazioni infiammatorie si configurano come profili cellulari prevalentemente neutrofilo-macrofagici (tipo 1/3) o eosinofili (tipo 2) (Fig. 1), nel cui contesto un ruolo patogenetico fondamentale è svolto da citochine innate, denominate allarmine, rilasciate dall'epitelio bronchiale danneggiato da vari agenti nocivi ambientali.^{6,7} Entrambe le suddette espressioni flogistiche della BPCO aumentano di intensità e si aggravano ulteriormente durante le riacutizzazioni della malattia. Queste recenti acquisizioni patogenetiche stanno notevolmente ampliando le opportunità di implementazione di strategie terapeutiche personalizzate, finalizzate a bersagliare i target cellulari e molecolari responsabili degli specifici tratti infiammatori che caratterizzano i vari sottogruppi di pazienti affetti da BPCO.

Infiammazione di tipo 1/3

Il tratto flogistico neutrofilo-macrofagico è molto frequente nei pazienti con BPCO. La risposta infiammatoria che è alla base di questo importante feno/endotipo deriva da strette interazioni tra meccanismi immunitari innati e adattativi/acquisiti, che inducono il reclutamento e l'attivazione di linfociti CD8+ citotossici (Tc1), linfociti T helper CD4+ e anche di cellule linfoide innate appartenenti ai gruppi 1 (ILC1) e 3 (ILC3).⁵ Lo stress ossidativo indotto dal fumo di sigaretta e dagli altri fattori patogenetici ambientali innescano fenomeni infiammatori sostenuti dall'accumulo dei neutrofili provocato da citochine proinfiammatorie quali "interferon- γ " (IFN- γ) e "tumor necrosis factor- α " (TNF- α), prodotte da linfociti "T helper-1" (Th1) e cellule linfoide innate di gruppo 1 ("group 1 of innate lymphoid cells" - ILC1), e soprattutto dalle interleuchine 17A (IL-17A) e F (IL-17F) rilasciate dalle cellule "T helper-17" (Th17) e ILC3 ("group 3 of innate lymphoid cells") (Fig. 2).⁵⁻⁷

In tale contesto patogenetico, un ruolo rilevante è svolto dal danno dell'epitelio bronchiale provocato, in soggetti suscettibili, da vari fattori nocivi ambientali quali fumo di sigaretta, inquinanti atmosferici, infezioni batteriche e

virali. In particolare, le configurazioni molecolari degli agenti infettivi ("pathogen-associated molecular patterns" - PAMP) e delle citochine secrete a causa dello stress ossidativo ("damage-associated molecular patterns" - DAMP) attivano specifici recettori dell'immunità innata ("pattern recognition receptors" - PRR), comprendenti anche i "toll-like receptors" (TLR) presenti sulla superficie e nel citoplasma delle cellule epiteliali delle vie aeree.⁸ Le interazioni tra PAMP/DAMP e PRR innescano il rilascio, da parte delle cellule epiteliali bronchiali danneggiate, delle allarmine interleuchina-33 (IL-33) e linfoipoietina stromale timica (TSLP). La TSLP è implicata nella differenziazione e attivazione dei linfociti Th1 e Th17.⁸ La IL-33 agisce mediante la stimolazione del suo recettore ST-2 ("suppression of tumorigenicity 2"), espresso da numerosi target cellulari.⁹ **Il fumo di sigaretta riduce la densità del recettore ST-2 a livello delle cellule linfoide innate di gruppo 2 (ILC2), coinvolte nell'immunoflogosi di tipo 2, ma induce l'espressione di questo recettore a livello di macrofagi e neutrofili, stimolandone la proliferazione e la migrazione cellulare nell'ambito dell'infiammazione di tipo 1/3.**¹⁰

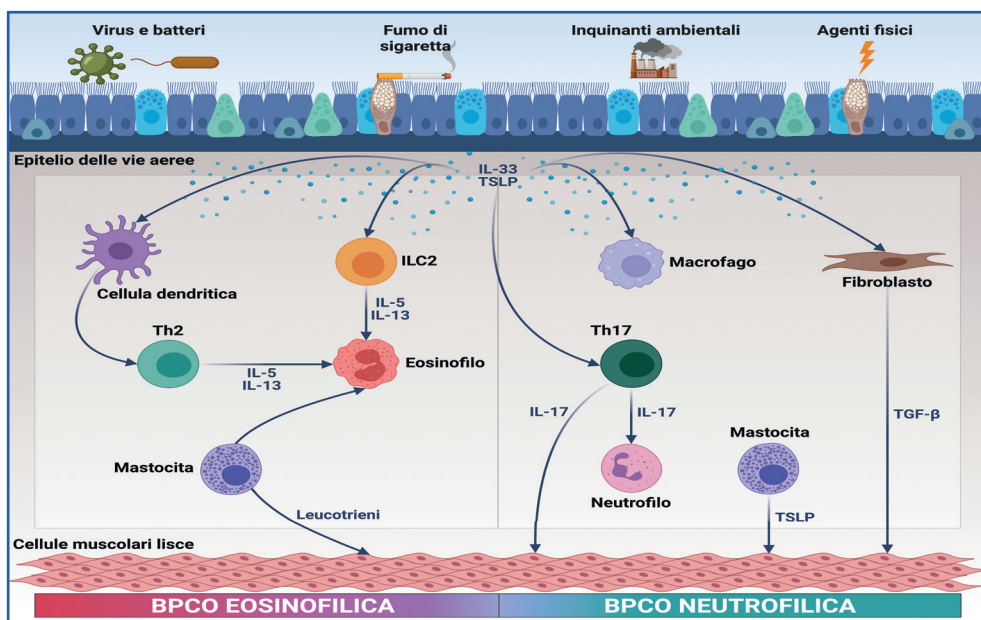


Figura 1. Eterogeneità dei diversi substrati infiammatori della BPCO.

Il fumo di sigaretta, gli inquinanti atmosferici e i microrganismi batterici e virali danneggiano l'epitelio delle vie aeree, inducendo così il rilascio delle allarmine IL-33 e TSLP, responsabili dell'attivazione e del reclutamento delle cellule infiammatorie implicate nello sviluppo e nella progressione dei pattern eosinofilo e neutrofilo-macrofagico della BPCO. Vedi testo per ulteriori dettagli.

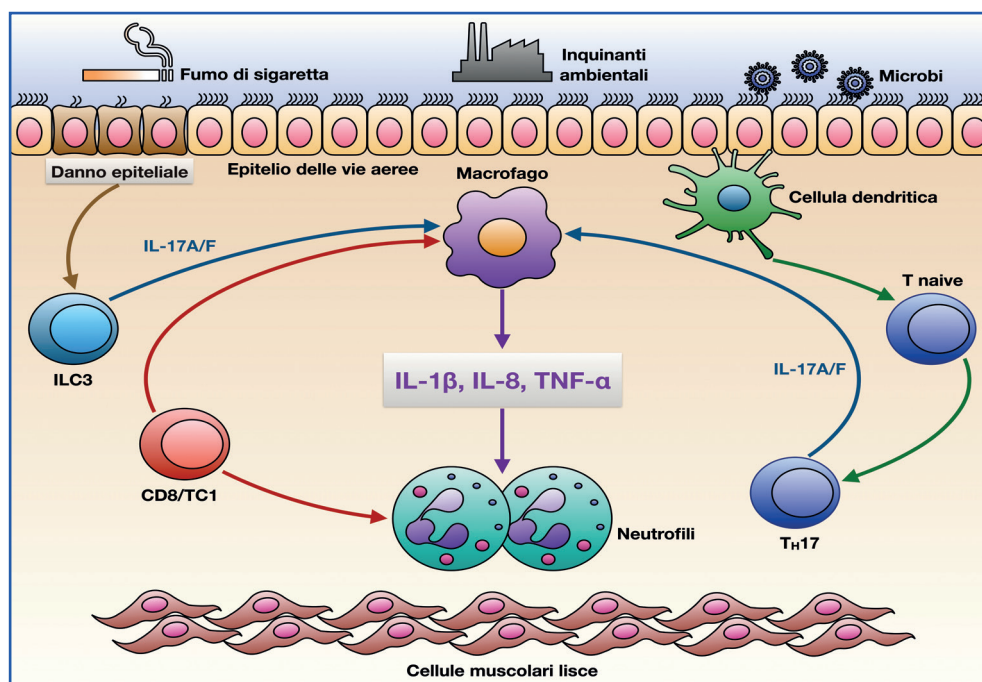


Figura 2. Patogenesi del fenotipo infiammatorio neutrofilo-macrofagico della BPCO.

Nell'ambito dell'attivazione multicellulare responsabile del sottotipo flogistico neutrofilo-macrofagico della BPCO, un ruolo patogenetico fondamentale è svolto dai linfociti Th17 e dalle cellule ILC3. Vedi testo per ulteriori dettagli.

Il reclutamento dei macrofagi è associato con le funzioni dell'infiammazione, un complesso multiproteico la cui attivazione ad opera del fumo di sigaretta e delle infezioni respiratorie culmina nella stimolazione della caspasi-1.¹¹ Questo enzima è responsabile della scissione proteolitica del precursore inattivo della interleuchina-1 β (IL-1 β), con conseguente rilascio della citochina attiva, che a sua volta promuove la differenziazione dei linfociti Th1/Th17 e la flogosi neutrofila.¹¹

Molto importante è anche il ruolo dei linfociti CD8⁺, che a livello delle piccole vie aeree concorrono con i linfociti B e con le cellule dendritiche alla formazione di aggregati follicolari linfatici.^{12,13} Questa presenza di strutture linfatiche suggerisce un loro coinvolgimento in risposte autoimmunitarie innescate da auto-antigeni derivanti dalla carbonilazione di proteine polmonari, indotta dallo stress carbonilico associato allo stress ossidativo.¹⁴ L'infiammazione neutrofilo-macrofagica coesiste quindi con reazioni autoimmunitarie e con il rilascio di proteasi ed elastasi, responsabili di danni strutturali a carico delle piccole vie aeree e degli alveoli. Lo squilibrio elastasi/antielastasi potrebbe anche contribuire, mediante la degradazione proteolitica dell'elastina polmonare, alla patogenesi delle reazioni autoimmunitarie. Infatti, l'inattivazione ossidativa dell'anti-proteasi alfa-1 anti-tripsina (AAT) compromette la sua funzione di neutralizzazione delle elastasi secrete da neutrofili e macrofagi. Pertanto, i frammenti di elastina derivanti da una eccessiva elastolisi polmonare potrebbero acquisire connotati auto-antigenici in grado di attivare meccanismi autoimmunitari.¹⁵ La persistenza e l'amplificazione di questi fenomeni patogenetici sono alla base della progressione della flogosi e delle alterazioni strutturali broncopolmonari, che evolvono comunque a prescindere dall'eventuale tardiva cessazione dell'abitudine tabagica.

Per quanto riguarda i sistemi di trasduzione dei segnali cellulari attivati in corso di infiammazione neutrofilo-macrofagica, fondamentale è il ruolo della superfamiglia delle "mitogen-activated protein kinases" (MAPK). In particolare, il sottogruppo p38 delle MAPK svolge una funzione centrale nei processi flogistici innescati dallo stress ossidativo associato alle azioni patologiche del fumo di sigaretta, degli inquinanti atmosferici e degli agenti infettivi batterici e virali.¹⁶ Inoltre, la p38 può essere anche attivata dalle IL-17A e F. L'attivazione fosforilativa della MAPK p38 è stata dimostrata nei macrofagi alveolari dei pazienti affetti da BPCO.¹⁷ Pertanto, la p38 è notevolmente coinvolta nello sviluppo dell'asse intercellulare che nella BPCO si stabilisce tra macrofagi e neutrofili. A tale riguardo, è stato osservato che l'iperespressione della forma fosforilata attiva della MAPK p38 nei macrofagi alveolari dei soggetti con BPCO è significativamente correlata a bassi valori di FEV₁ ("volume espiratorio forzato in 1 secondo") e ad alti livelli nell'espettorato di neutrofili e della

chemochina interleuchina-8 (IL-8), che è un potente fattore chemiotattico per queste cellule.¹⁸ Ciò implica che nella BPCO l'attivazione della MAPK p38 è strettamente associata alla flogosi neutrofilo-macrofagica e al progressivo deterioramento della funzione respiratoria.

Inoltre, l'infiammazione neutrofila è marcatamente promossa dalla colonizzazione batterica del tratto respiratorio dei pazienti con BPCO. In particolare, l'infezione sostenuta da *Haemophilus influenzae* si accoppia ad un aumento della produzione di IL-8 e di altri mediatori pro-infiammatori.¹⁹ In effetti, poiché una elevatissima percentuale di pazienti con BPCO è caratterizzata da una persistente colonizzazione batterica delle vie aeree inferiori, è possibile che in tali soggetti si verifichino rilevanti deficit dell'immunità polmonare innata e della fagocitosi dei batteri operata dai macrofagi. Gli agenti infettivi accentuano la flogosi neutrofila anche mediante l'induzione del rilascio delle cosiddette trappole neutrofiliche extracellulari ("neutrophilic extracellular traps" - NETs), formate da complessi aggregati anti-microbici extracellulari comprendenti proteine granulari, istoni e DNA extracellulare, estrusi da neutrofili che quindi si trasformano in cellule anucleate denominate citoplasti.²⁰

Nella BPCO l'infiammazione neutrofila è anche concomitante con i processi di invecchiamento cellulare ("inflammaging"); infatti, la BPCO può essere considerata una malattia associata all'accelerazione della senescenza polmonare. In questo ambito sono coinvolti numerosi meccanismi cellulari e molecolari comprendenti l'accorciamento dei telomeri cromosomici, la disfunzione mitocondriale, l'esaurimento delle cellule staminali, le alterazioni epigenetiche, le anomalie dei profili di espressione dei microRNA, l'immunosenesenza e la carenza di proteine anti-invecchiamento come le sirtuine.^{21,22} In particolare, nei pazienti con BPCO le cellule senescenti producono un insieme di proteine flogogene, comprendenti anche IL-8 e TNF- α , che caratterizzano il cosiddetto fenotipo secretorio associato all'invecchiamento ("senescence-associated secretory phenotype" - SASP).²² In tale contesto patogenetico un importante ruolo è ancora una volta svolto dalla MAPK p38, la cui attivazione a livello delle piccole vie aeree e del parenchima polmonare dei soggetti con BPCO si associa all'incremento dei livelli dei microRNA miR-34a e miR-570, che inibiscono l'espressione della proteina anti-aging sirtuina-1.²²

I pazienti con BPCO che presentano un pattern flogistico neutrofilo-macrofagico manifestano una ridotta risposta terapeutica ai corticosteroidi inalatori e sistemici. Ciò è prevalentemente correlato allo stress ossidativo e alla conseguente diminuzione dell'espressione e attività delle istone deacetilasi (histone deacetylases - HDAC),²³ la cui attivazione contribuisce significativamente alle pleiotropiche azioni antinfiammatorie dei cortisonici.

Infiammazione di Tipo 2

Sebbene nella BPCO il feno-endotipo più frequente sia quello neutrofilo-macrofagico, un consistente numero di pazienti (20-40%) affetti da questa malattia presenta livelli relativamente alti di eosinofili nell'espettorato e nel sangue periferico.⁴ Elevate conte ematiche di eosinofili, rilevate in soggetti con BPCO, sono in grado di predire un concomitante incremento di tali cellule nell'espettorato di circa il 70% di questi pazienti endotipo T2. Vari studi hanno dimostrato che in percentuali approssimativamente variabili tra il 15 e il 30% dell'intera popolazione dei pazienti con BPCO possono essere persistentemente riscontrate conte cellulari superiori a 300 eosinofili per microlitro di sangue.⁴ Quando sono presenti a livello ematico in quantità relativamente elevate, gli eosinofili rappresentano affidabili biomarcatori predittivi di efficaci risposte terapeutiche ai corticosteroidi ed ai trattamenti biologici della BPCO con anticorpi monoclonali.²⁴

La flogosi eosinofila è correlata a un pattern infiammatorio di tipo 2 ("T2-high"), sostenuto dall'attività dei linfociti Th2 e delle cellule linfoidi innate appartenenti al gruppo 2 (ILC2).²⁵ Entrambi questi elementi cellulari producono notevoli quantità di interleuchina-5 (IL-5), la principale citochina responsabile della maturazione, sopravvivenza, attivazione e degranulazione degli eosinofili. Infatti, elevati livelli di IL-5 possono essere riscontrati nell'espettorato di pazienti affetti da BPCO con infiammazione di tipo 2. Inoltre, nei polmoni di questi individui sono state rilevate alte concentrazioni di cellule Th2 e ILC2, cellule attivate dalle allarmine TSLP e IL-33.²⁵ Queste citochine dell'immunità innata reclutano e attivano direttamente le ILC2. Inoltre, le allarmine stimolano le cellule dendritiche dell'apparato respiratorio a orientare la differenziazione dei linfociti Th0 naïve verso l'immunofenotipo Th2, con conseguente iperproduzione di IL-5, IL-4 e IL-13. A tale riguardo, elevati livelli di espressione della IL-33 e del suo recettore ST-2 sono stati riscontrati in pazienti affetti da BPCO, che esprimono anche abbondanti quantità di TSLP e del relativo recettore.²⁶

Gli eosinofili attivati rilasciano varie proteine citotossiche, quali la proteina cationica eosinofila, la proteina basica maggiore, la perossidasi eosinofila e la neurotossina di derivazione eosinofila, che danneggiano soprattutto il rivestimento epiteliale delle vie aeree.²⁷ Gli eosinofili producono anche notevoli quantità del fattore di crescita "transforming growth factor-β" (TGF-β), responsabile della fibrosi peri-bronchiolare e della morte per apoptosi delle cellule epiteliali bronchiali e alveolari.²⁷ Nella BPCO gli stessi eosinofili stimo-

lati dalla IL-5 concorrono all'ulteriore amplificazione della flogosi eosinofila broncopolmonare anche mediante il rilascio delle cosiddette trappole eosinofiliche extracellulari (EET), costituite da strutture reticolari contenenti DNA mitocondriale e proteine citotossiche. Le EET contribuiscono alla formazione dei tappi di muco ("mucus plugging") mediante la loro combinazione con i cristalli di Charcot-Leyden. Questi ultimi derivano dalla cristallizzazione della galectina-10, proteina prodotta dagli eosinofili in seguito alla stimolazione indotta dalla IL-5.

Oltre alla IL-5, le cellule Th2 e ILC2 producono anche le interleuchine-4 (IL-4) e 13 (IL-13), le quali svolgono un ruolo fondamentale nell'immunoflogosi di tipo 2 mediante le loro molteplici azioni pleiotropiche che si esplicano a livello broncopolmonare sulle cellule infiammatorie e strutturali.²⁵ Queste due citochine regolano il traffico e il reclutamento degli eosinofili.²⁵ Infatti, la IL-4 stimola l'espressione endoteliale della molecola di adesione VCAM-1 ("vascular cell adhesion molecule-1"), che interagisce con la $\alpha 4 \beta 1$ integrina VLA-4 ("very late antigen-4") espressa dagli eosinofili, favorendo così la loro marginazione e diapedesi trans-vascolare. Tale evento è seguito dalla migrazione degli eosinofili verso le vie aeree e il parenchima polmonare, dove queste cellule vengono attratte e reclutate dal gradiente chemiotattico generato dalla eotassina-3, la cui produzione da parte delle cellule epiteliali bronchiali è stimolata dalla IL-4 e soprattutto dalla IL-13. Inoltre, la IL-4 orienta la differenziazione dei linfociti Th0 naïve verso l'immunofenotipo Th2. Agendo insieme, la IL-4 e la IL-13 promuovono anche la proliferazione mastocitaria e la polarizzazione dei macrofagi M2.

A livello dell'epitelio bronchiale e alveolare, la IL-4 e la IL-13 provocano rilevanti alterazioni strutturali. Innanzitutto, compromettono l'integrità del rivestimento epiteliale delle vie aeree, aumentando così la sua permeabilità ai vari agenti ambientali nocivi; inoltre, causano il rimodellamento delle vie aeree e le lesioni distruttive a carico del parenchima polmonare che caratterizzano il fenotipo enfisematoso.²⁵ Queste due citochine inibiscono pure la sintesi epiteliale di IFN- γ , favorendo così la replicazione dei virus respiratori e le riacutizzazioni virali della BPCO. La IL-13 induce l'ipersecrezione di muco tramite la metaplasia e iperplasia delle "goblet cells", con conseguente incrementata produzione della mucina 5AC (MUC5AC) che rende il muco più viscoso e contribuisce significativamente al fenomeno del "mucus plugging" delle vie aeree.

Riacutizzazioni infiammatorie della BPCO

L'entità dell'infiammazione broncopolmonare si intensifica ulteriormente durante le riacutizzazioni della BPCO, spesso causate da infezioni batteriche o virali.²⁸ I batteri maggiormente coinvolti sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, che frequentemente evocano un'amplificazione della flogosi neutrofila. I virus, rappresentati soprattutto da rinovirus, coronavirus e virus respiratorio sinciziale, invece accentuano prevalentemente l'infiammazione di tipo 2. Tuttavia, poiché molti pazienti con BPCO sono particolarmente suscettibili alle sovrapposizioni batteriche conseguenti alle infezioni virali, spesso nel corso delle riacutizzazioni si verificano rilevanti infiltrazioni cellulari flogistiche miste, costituite da entrambi neutrofili ed eosinofili.

Le riacutizzazioni della BPCO si associano a un ulteriore incremento dell'attività della MAPK p38.¹⁶ In particolare, *Haemophilus influenzae* e TNF- α cooperano sinergicamente nell'indurre un aumento dell'attivazione fosforilati-

va della p38 e della conseguente produzione di IL-8 da parte delle cellule dell'epitelio bronchiale.¹⁹ A livello di queste cellule, la MAPK p38 concorre a danneggiare la funzione di barriera del rivestimento epiteliale, rendendolo quindi più vulnerabile e permeabile alla penetrazione dei batteri. Anche i virus responsabili delle riacutizzazioni della BPCO possono attivare la MAPK p38. In particolare, i rinovirus umani (HRV) e la IL-17A inducono con modalità sinergica l'attivazione della p38 espressa dalle cellule epiteliali bronchiali, nelle quali la funzione di questo enzima è anche stimolata dalle co-infezioni congiuntamente causate da HRV e batteri.

A causa della notevole accentuazione della flogosi del tratto respiratorio indotta dalla ricorrenza delle esacerbazioni della BPCO, queste ultime hanno un impatto molto negativo sulla malattia, in quanto inducono l'intensificazione dei sintomi, il peggioramento della qualità di vita, l'accelerazione del declino della funzione respiratoria e l'aumento della mortalità.²⁸

Considerazioni conclusive

L'attuale consapevolezza dell'esistenza di vari profili infiammatori (fenotipi flogistici) della BPCO, sostenuti da differenti meccanismi biopatogenetici (endotipi), apre nuove prospettive per quanto riguarda l'implementazione di specifiche terapie orientate a bersagliare determinati tratti patologici. Per esempio, è noto che la flogosi di tipo 2, documentabile mediante il rilievo nel sangue di conte relativamente elevate di eosinofili, è molto responsi-

va alla terapia corticosteroidica inalatoria. Infatti, i corticosteroidi inalatori inibiscono l'eosinofilo-poiisi extramidollare che si verifica "in situ" a livello broncopolmonare, inducono la morte per apoptosi degli eosinofili e sopprimono il traffico di queste cellule diretto verso le vie aeree.²⁹

Tuttavia, quando la terapia cortisonica inalatoria è insufficiente per garantire una significativa riduzione delle riacutizzazioni della malattia, un mi-

grioramento dei sintomi e un rallentamento del progressivo deterioramento della funzione respiratoria, è auspicabile ricorrere a terapie biologiche aggiuntive. Queste ultime si basano sull'impiego di anticorpi monoclonali diretti verso target molecolari implicati nella patogenesi dell'immunoflogosi di tipo 2.³⁰ Attualmente l'unico farmaco approvato per il trattamento biologico della BPCO è dupilumab, un anticorpo monoclonale completamente umano che neutralizza a livello recettoriale le pleiotropiche azioni cellulari della IL-4 e della IL-13.^{31,32} Inoltre, promettenti risultati preliminari stanno emergendo dalle valutazioni sperimentali di anticorpi monoclonali umanizzati anti-IL-5 (mepolizumab) o anti-recettore della IL-5 (benralizumab).^{33,34} Tuttavia, numerosi pazienti affetti da BPCO esprimono un feno-endotipo infiammatorio neutrofilo-macrofagico, associato a pattern infiammatori di tipo 1/3. In tali casi, si stanno rivelando alquanto interessanti i dati

provenienti dalle sperimentazioni attualmente in corso relative all'utilizzo dei farmaci biologici anti-allarmine, con particolare riferimento agli anticorpi monoclonali anti-IL-33 itepekimab e tozorakimab.^{9,35,36} Infatti, l'importanza delle allarmine come potenziali target terapeutici deriva dal loro rilevante coinvolgimento nell'induzione e nell'amplificazione della flogosi di tipo 1/3.²⁶

Pertanto, i recenti progressi nell'ambito delle conoscenze riguardanti i meccanismi cellulari e molecolari responsabili dei vari profili infiammatori della BPCO, eventualmente integrati dall'auspicabile ampliamento dell'attuale scarsa disponibilità di biomarcatori,³⁷ potrebbero indubbiamente consentire di migliorare le possibilità di intervento terapeutico fondato con maggiore efficacia e precisione su strategie di trattamento personalizzato (tratti trattabili).

BIBLIOGRAFIA

- Barnes PJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Dis Primers*. 2015;1:1-21.
- Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1257-66.
- Barnes PJ. Endo-phenotyping of COPD patients. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:27-37.
- Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74:1249-56.
- Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54:1900651.
- Lan CC, et al. Unraveling the immune landscape of chronic obstructive pulmonary disease: insights into inflammatory cell subtypes, pathogenesis, and treatment strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26:3365.
- Pankush P, et al. Role of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Immuno*. 2025;5:13.
- Furci F, et al. TSLP and HMGB1: inflammatory targets and potential biomarkers for precision medicine in asthma and COPD. *Biomedicines*. 2023;11:437.
- Chalmers JD, Long MB. IL-33, inflammation and mucus in COPD: the final FRONTIER? *Eur Respir J*. 2025;66:2500831.
- Kearley J, et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid function and facilitates an exacerbated type 1 interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity*. 2015;42:566-79.
- Pinkerton JW, et al. Inflammasomes in the lung. *Mol Immunol*. 2017;86:44-55.
- Saetta M, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:822-6.
- Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-9.
- Heinemann L, et al. Auto-antibodies against carbonyl-modified vimentin in COPD: potential role as a biomarker. *J Inflamm*. 2025;22:7.
- Lee SH, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco-smoking induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13:567-9.
- Pelaia C, et al. Role of p38-mitogen-activated protein kinase in COPD: pathobiological implications and therapeutic perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:485-91.
- Renda T, et al. Increased activation of p38 MAPK in COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:62-9.
- Huang C, et al. Activity of sputum p38 MAPK is correlated with airway inflammation and reduced FEV1 in COPD patients. *Med Sci Monitor*. 2013;19:1229-35.
- Gallelli L, et al. Effects of budesonide on p38 MAPK activation, apoptosis and IL-8 secretion, induced by TNF- α and *Hemophilus influenzae* in human bronchial epithelial cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:471-9.
- King PT, Dousha L. Neutrophil extracellular traps and respiratory disease. *J Clin Med*. 2024;13:2390.
- Conti V, et al. Sirtuin 1 and aging theory for chronic obstructive pulmonary disease. *Anal Cell Pathol*. 2015;2015:897327.
- Barnes PJ, et al. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:556-64.
- Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:636-45.
- Brusselle G, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21-31.
- Rabe KF, et al. Targeting type 2 inflammation and epithelial alarmins in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:395-405.
- Celli BR, et al. The emerging role of alarmin-targeting biologics in the treatment of patients with COPD. *Chest*. 2025;167:1346-55.
- Vanetti M, et al. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:1-18.
- Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41:421-38.
- Pavord ID. Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:51-8.
- Ferri S, et al. COPD and biologic treatment: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23:309-18.
- Bhatt S, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389:205-14.
- Bhatt S, et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390:2274-83.
- Sciurba FC, et al. Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med*. 2025;392:1710-20.
- Ramakrishnan S, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13:59-68.
- Pelaia C. Interleukin 33: a suitable target for biological therapies of COPD? *ERJ Open Res*. 2024;10:00433-2024.
- Singh D, et al. A phase 2a trial of the IL-33 monoclonal antibody tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *Eur Respir J*. 2025;66:2402231.
- Menon L, et al. Type 2 inflammatory biomarkers in asthma and COPD: what we think we know. *Eur Respir J*. 2025;66:2500685

OVERVIEW SUL MANAGEMENT TERAPEUTICO DELLA BPCO

Marco Vanetti^{1,2}, Antonio Spanevello^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardio-Respiratoria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

Introduzione

L'invecchiamento progressivo della popolazione costituisce uno dei fenomeni epidemiologici più rilevanti nell'Europa dell'ultimo secolo. Le proiezioni demografiche indicano che, entro il 2100, circa la metà della popolazione sarà composta da individui di età ≥ 80 anni. Questo profondo cambiamento demografico è destinato a modificare in modo radicale il panorama epidemiologico nazionale, con un incremento marcato della prevalenza delle patologie croniche.

In tale contesto, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si configura

come una delle patologie croniche a maggiore impatto clinico, sociale ed economico. Con una prevalenza del 10,3% nella popolazione di età >40 anni, la BPCO rappresenta la terza causa di morte e la prima causa di insufficienza respiratoria cronica a livello globale.¹ A causa della sua elevata prevalenza e cronicità, la malattia porta a un costante impegno di risorse sanitarie, che vengono consumate sia nella gestione ospedaliera che ambulatoriale della patologia.^{2,3}

La complessità della BPCO: infiammazione e comorbidità

Sebbene lo stretto rapporto causale tra fumo di sigaretta e sviluppo della patologia sia innegabile, è bene tener presente che nella genesi della patologia esiste una complessa e dinamica interazione multifattoriale. In questo contesto, nel 2022 è stato introdotto per la prima volta il concetto di GETomics che presuppone l'interazione tra geni (G) e ambiente (E) tenendo conto anche di tutto il corso di vita dell'individuo (T time), nel quale fattori pre- e perinatali interagiscono sinergicamente con fattori ambientali (es. infezioni respiratorie) e di esposizione (es. fumo, inquinamento, esposizione lavorativa).⁴ Alla base del danno strutturale a carico delle vie aeree che porta al progressivo deterioramento della funzionalità respiratoria legato alla patologia vi è un substrato infiammatorio cronico, sia locale sia sistemico, i cui meccanismi molecolari non sono stati ancora completamente chiariti. Il substrato infiammatorio cronico della BPCO è stato storicamente considerato di tipo neutrofilico, sostenuto da meccanismi immunitari di tipo Th1, con il coinvolgimento predominante di neutrofili e macrofagi. Tuttavia, negli ultimi anni crescenti evidenze hanno dimostrato che circa il 30-40% dei pazienti con BPCO presenta un'infiammazione di tipo 2 con presenza di eosinofili nell'espettorato, suggerendo la compartecipazione di questi due meccanismi infiammatori.⁵ Sebbene il meccanismo infiammatorio a carico delle vie aeree nei pazienti affetti da BPCO non sia stato ancora del tutto chiarito, si è ipotizzato che il processo flogistico sia la risultante di una combinazione tra immunità innata e adattativa. In particolare, sembrerebbe che un ruolo specifico venga giocato dall'attivazione delle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) e dai mediatori infiammatori prodotti dalle cellule epiteliali, tra cui la linfopoietina timica stromale (TLSP) e l'interleuchina 33 (IL-33), in risposta ad agenti irritanti quali fumo, patogeni virali e inquinamento atmosferico.⁶ Le allarmine epiteliali IL-33 e TSLP svolgono un ruolo chiave nella regolazione della risposta infiammatoria nella BPCO, agendo a monte delle vie infiammatorie sia di tipo 1 sia di tipo 2. Nell'endotipo T2, esse promuovono il rilascio di IL-5 e IL-13 da parte delle cellule Th2 e ILC2, favorendo rispettivamente il reclutamento degli eosinofili a livello delle vie aeree (IL-5) e i processi di rimodellamento delle vie aeree (IL-13). Nell'endotipo T1, invece, le allarmine – in particolare IL-33 – contribuiscono alla produzione di IL-8 e alla conseguente chemiotassi neutrofila.⁷ In questo contesto, lo studio dei meccanismi infiammatori nella BPCO, e in particolare dell'endotipo T2, riveste oggi un'importanza fondamentale, in quanto l'aumento degli eosinofili, sia ematico sia nell'espettorato, rappresenta un biomarcatore chiave di risposta non solo alla terapia con corticosteroidi inalatori, ma anche alle nuove target therapy con anticorpi monoclonali.⁸ Considerata la natura ostruttiva, infiammatoria e progressiva della BPCO, il documento della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) suggerisce un trattamento

cronico della patologia con broncodilatatori B-2 agonisti e anti-muscarnici eventualmente associati a steroide inalatorio sulla base di specifici indicatori di rischio, quali:

- l'intensità dei sintomi riportati dal paziente, valutata mediante l'ausilio con scale standardizzate COPD assessment test (CAT) e modified Medical Research Council (mMRC) (gruppo A-B-E)
- la frequenza e gravità delle riacutizzazioni della patologia (gruppo A-B-E).

Sulla base di questi parametri, le raccomandazioni GOLD stratificano il rischio di riacutizzazione dei pazienti con BPCO e associano a ciascuna categoria la combinazione dei principi attivi più appropriata.¹ Le molecole utilizzate nel trattamento cronico della malattia vengono somministrate per via inalatoria con l'ausilio di differenti device, i quali spesso richiedono un intervento educativo per consentirne il corretto utilizzo. Tuttavia, viene riportato che dal 50 al 94% dei pazienti con BPCO assume la terapia inalatoria con una tecnica scorretta e con un'aderenza non del tutto ottimale.⁹ Un importante elemento clinico emerso negli ultimi anni è che, in associazione ai complessi meccanismi infiammatori e molecolari che influenzano il decadimento funzionale tipico della patologia polmonare, la BPCO risulta caratterizzata anche dalla presenza di multiple malattie croniche concomitanti, il che ha portato al concetto che essa costituisca la componente polmonare della multimorbidità cronica, entità clinica che rappresenta la più importante causa di morbidità, decadimento della qualità di vita (QoL) e mortalità nella popolazione generale.¹⁰ **Differenti studi hanno stimato che il paziente BPCO risulta mediamente affetto da cinque patologie croniche concomitanti.** Tra queste si possono riscontrare:^{11,12}

- malattie cardiovascolari
- osteoporosi
- atrofia muscolare
- disturbi metabolici
- malattia renale cronica
- reflusso gastroesofageo
- neoplasie.

Gli studi cardine di Vanfleteren, Divo e più di recente Agusti¹³⁻¹⁵ mettono in luce come queste patologie tendano a insorgere più precocemente nei pazienti con ridotta funzione respiratoria e/o BPCO rispetto ai controlli, suggerendo come lo stato di multimorbidità sia una caratteristica peculiare di questi pazienti. La presenza di malattie croniche concomitanti pesa in maniera sostanziale sulla prognosi della patologia: infatti, solo 1/3 dei pazienti con BPCO muore per cause respiratorie, mentre la maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia muore per cause principalmente cardiovascolari (CV).¹⁶

Le nuove evidenze suggeriscono il passaggio da una concezione di BPCO intesa come singola patologia con comorbidità a una visione più ampia, in cui la BPCO viene vista come parte integrante di uno stato di multimorbidità.¹⁰ Numerosi studi dimostrano come, dopo una riacutizzazione di BPCO sia grave sia moderata, il rischio di sviluppare un evento CV acuto (es. sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco e ictus ischemico) aumenti considerevolmente, indipendente dai fattori di rischio CV presentati dal paziente.^{17,18} Un recente studio retrospettivo inglese ha messo in luce come il tasso di eventi CV post riacutizzazione di BPCO raggiunga il picco 1-14 giorni dopo una riacutizzazione grave e 15-30 giorni dopo una riacutizzazione moderata. Il rischio CV in questi pazienti, inoltre, si è mantenuto elevato per oltre 1 anno dall'evento indice, indipendentemente dalla sua gravità, permettendo di stimare che 28 pazienti su 100, dopo una riacutizzazione grave, e 22 pazienti su 100, dopo una riacutizzazione moderata, possano sviluppare un evento CV acuto.¹⁹ Per i motivi sovra esposti, il corretto approccio clinico-terapeutico del paziente affetto da BPCO dovrebbe prevedere specifici protocolli di follow up e strategie

di trattamento personalizzate con l'obiettivo di ridurre il rischio globale di riacutizzazione, migliorare il controllo dei sintomi e garantire una gestione integrata delle comorbidità associate alla patologia.¹⁰ Le raccomandazioni GOLD sottolineano l'importanza di un approccio integrato nella gestione della BPCO basato su terapia farmacologica, programmi educazionali e riabilitazione respiratoria. Tuttavia, nella pratica clinica la gestione della patologia risulta frequentemente frammentata e discontinua, concentrata sulla sola gestione delle riacutizzazioni a scapito di un efficace monitoraggio e trattamento cronico del paziente in fase di stabilità (Fig. 1).²⁰ In questa breve revisione verranno sintetizzate le principali evidenze relative al trattamento della BPCO, in accordo con le raccomandazioni del documento GOLD 2025. Verranno inizialmente esaminate la terapia inalatoria e le sue indicazioni, per poi approfondire le evidenze più recenti riguardanti le target therapy con farmaci biologici. Successivamente saranno brevemente trattati gli aspetti salienti del trattamento non farmacologico, inclusa la profilassi vaccinale, le strategie per la cessazione dell'abitudine tabagica e la riabilitazione respiratoria.

Terapia inalatoria nella BPCO

Le raccomandazioni GOLD 2025 propongono due distinti algoritmi per la gestione farmacologica della terapia inalatoria in BPCO: uno dedicato alla scelta della terapia iniziale (alla diagnosi) e uno dedicato alla gestione del follow up del paziente sulla base della sintomatologia e/o del trait dominante presente al momento della rivalutazione (dispnea o riacutizzazioni). L'adozione del corretto algoritmo è fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, che comprendono il controllo dei sintomi, il miglioramento della QoL e, soprattutto, la riduzione del rischio di riacutizzazioni e della progressione della malattia.¹ Al momento della diagnosi, la corretta scelta della terapia inalatoria si basa principalmente su parametri clinici quali il numero di riacutizzazioni nell'anno precedente e il grado di sintomatologia valutato attraverso strumenti validati come il CAT e la scala mMRC. Questi due parametri combinati forniranno le informazioni necessarie per inquadrare il paziente nel corretto gruppo di trattamento (gruppo A-B-E). Nei pazienti con 0-1 riacutizzazioni e sintomi lievi (gruppo A) è raccomandato l'avvio di una monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA o LAMA).^{21,22} Nei pazienti con sintomi più marcati (gruppo B) invece è indicata sin da subito la duplice broncodilatazione LABA + LAMA.²³ Nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (≥ 2 moderate e/o ≥ 1 grave) il trattamento iniziale di prima linea resta LABA + LAMA; tuttavia, in presenza di un aumento della conta eosinofila ematica (eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L) è indicata fin dall'inizio la triplice terapia inalatoria ICS/LABA/LAMA.²⁴ Nell'ultimo report 2025 GOLD si ribadisce l'importanza, ove possibile, di utilizzare un unico dispositivo inalatorio per facilitare l'aderenza terapeutica del paziente e, di conseguenza, di migliorarne gli outcome clinici.¹ Per quanto riguarda la gestione terapeutica nella fase di follow up, il documento GOLD sottolinea l'importanza di personalizzare il trattamento farmacologico in base al trait dominante, ovvero alla manifestazione clinica prevalente, tra dispnea e riacutizzazioni, riscontrata al momento della riva-

lutazione del paziente.¹ Se il tratto dominante risulta essere la dispnea e il paziente è in terapia con singolo broncodilatatore, è indicato intensificare il trattamento passando a doppio broncodilatatore (LABA + LAMA). Se invece il paziente risulta essere già in terapia LABA + LAMA, si può considerare lo switch di molecola o device oppure l'approfondimento di altre possibili cause di dispnea. A partire dal 2025, il documento GOLD introduce la possibilità di utilizzare l'ensifentrina, un duplice inibitore delle fosfodiesterasi 3 e 4, nel trattamento di follow up dei pazienti con BPCO che presentano dispnea come trait dominante. Tuttavia, al momento l'impiego di questo farmaco è stato approvato esclusivamente dalla FDA per l'utilizzo negli Stati Uniti.^{1,25} Quando il trait dominante è rappresentato dalle riacutizzazioni, l'algoritmo proposto dal documento GOLD guida il percorso terapeutico sulla base della conta eosinofila ematica, attualmente considerata il principale biomarcatore predittivo di risposta al trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS) in BPCO.²⁶ Nei pazienti in monoterapia LABA o LAMA con eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L è indicato il passaggio a triplice terapia ICS/LABA/LAMA, mentre per eosinofili < 300 si raccomanda la duplice broncodilatazione. Nei pazienti già in trattamento con LABA + LAMA, la soglia della conta eosinofila ematica per l'introduzione della triplice terapia si abbassa a ≥ 100 cellule/ μ L,²⁴ mentre valori inferiori, indicativi di una ridotta probabilità di risposta agli ICS, orientano verso opzioni terapeutiche alternative.^{24,26-28} Tra queste, il roflumilast (in presenza di FEV₁ $< 50\%$ e fenotipo bronchitico cronico) o l'azitromicina (preferibilmente in ex fumatori) previa attenta valutazione del bilancio rischio-beneficio legato all'uso prolungato.¹ Una novità introdotta nel report GOLD 2025 è l'indicazione al trattamento con dupilumab 300 mg nei pazienti con BPCO con frequenti riacutizzazioni (≥ 2 moderate e/o ≥ 1 grave nell'anno precedente) già in triplice terapia inalatoria che presentano un fenotipo bronchitico cronico e una conta eosinofila ≥ 300 cellule/ μ L.²⁹

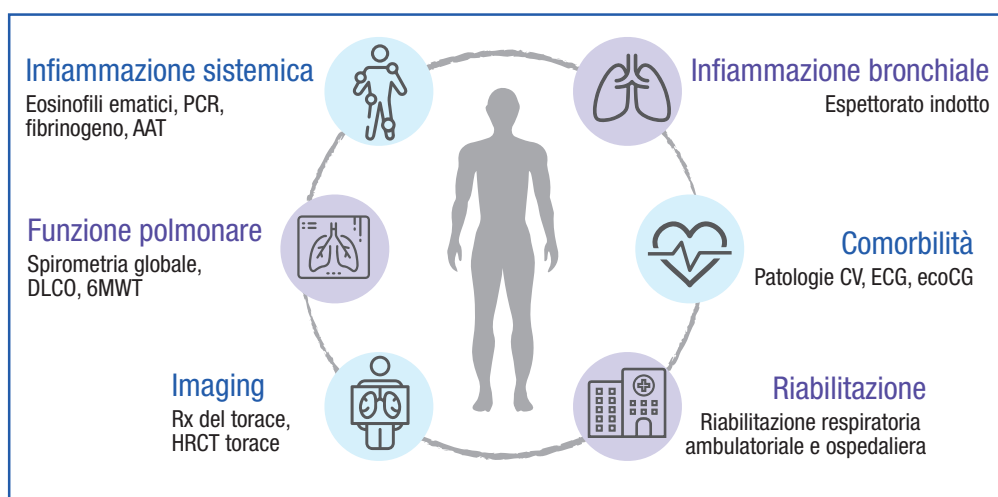


Figura 1. Proposta di approccio clinico integrato nel paziente BPCO.

(6MWT: test del cammino in 6 minuti; AAT: alfa-1-antitripsina; PCR: proteina C reattiva; DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; HRCT: tomografia computerizzata ad alta risoluzione)

Target therapy in BPCO: i farmaci biologici

Come anticipato nel testo introduttivo, la corretta fenotipizzazione dei meccanismi infiammatori nella BPCO ha consentito di identificare un sottogruppo di pazienti che presentano un'inflammatione di tipo 2 caratterizzata da un aumento degli eosinofili periferici (eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L) potenzialmente responsivo a target therapy con anticorpi monoclonali. In particolare, evidenze recenti hanno dimostrato che gli anticorpi monoclonali diretti contro IL-4/IL-13 (**dupilumab**) sono in grado di ridurre significativamente il tasso annuo di riacutizzazioni di pazienti con BPCO selezionati sulla base della storia di riacutizzazione e sulla presenza di inflammatione di tipo 2 (almeno due riacutizzazioni moderate e/o una riacutizzazione grave nell'anno precedente, in presenza di un aumento ematico degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L).^{29,30} Più recentemente, l'efficacia nel ridurre le riacutizzazioni è stata dimostrata anche con l'utilizzo di farmaci biologici diretti contro IL-5. La **Tabella 1** riassume le principali evidenze derivanti da trial farmacologici in merito alla riduzione del tasso annuo di riacutizzazioni nei pazienti BPCO trattati con anticorpi monoclonali. Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano che agisce bloccando il recettore α condiviso da IL-4 e IL-13, due citochine chiave coinvolte nei meccanismi infiammatori di tipo 2; è il primo farmaco biologico approvato da FDA (Food and Drug Administration) ed EMA (European Medicines Agency) per il trattamento della BPCO con fenotipo bronchitico cronico, frequenti riacutizzazioni (almeno 2 moderate e/o 1 grave nell'anno precedente) e conta eosinofila ematica ≥ 300 cellule/ μ L. Gli studi di fase III BOREAS e NOTUS hanno infatti dimostrato una riduzione complessiva del tasso di riacutizzazione annua del 30% nei pazienti trattati con dupilumab rispetto al placebo.^{31,32} Gli studi mostrano inoltre un incremento significativo della funzionalità respiratoria in termini di FEV₁

(FEV₁ + 83 ml). È interessante notare come il maggiore beneficio in termini di incremento funzionale sia stato ottenuto nei pazienti con valori di frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) >20 ppb,²⁹ evidenziando il potenziale ruolo di questo biomarcatore nonostante i suoi conosciuti limiti predittivi nei pazienti BPCO fumatori. L'efficacia di dupilumab potrebbe essere attribuita alla sua duplice inibizione delle vie di IL-4 e IL-13, entrambe centrali nei meccanismi dell'inflammatione di tipo 2. Agendo su queste citochine, il farmaco potrebbe essere in grado di modulare diversi processi infiammatori, mostrando effetti positivi anche sull'ipersecrezione mucosa e sul rimodellamento delle vie aeree, elementi chiave nella patogenesi della BPCO con inflammatione di tipo 2.

Anche gli anticorpi anti interleuchina 5 (IL-5) e quelli diretti contro il suo recettore (IL-5R) sembrano avere un ruolo promettente nel trattamento della BPCO con fenotipo infiammatorio T2 alto. Il **mepolizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce riducendo il numero di eosinofili nel sangue e nei tessuti attraverso il legame e l'inibizione dell'interleuchina 5 (IL-5). L'efficacia e la sicurezza di mepolizumab 100 mg rispetto a placebo sono state valutate negli studi METREX e METREO.³³ Nel trial METREX, mepolizumab ha determinato una riduzione significativa del tasso annuo di riacutizzazioni nei pazienti con una conta eosinofila periferica ≥ 150 cellule/ μ L. Tuttavia, tali risultati non sono stati confermati nello studio METREO. Un'analisi *post hoc* congiunta dei due studi ha successivamente evidenziato un beneficio clinico più marcato nei pazienti con conta eosinofila ≥ 300 cellule/ μ L, suggerendo una maggior efficacia del farmaco in questo sottogruppo;³⁴ ipotesi recentemente confermata dai risultati dello studio di fase III MATINEE, che ha documentato una riduzione del 20% del tasso annuo di riacutizzazioni

Tabella 1. Effetto dei biologici sulla riduzione del tasso annuo di riacutizzazione nei pazienti BPCO Randomized Control Trial.

RCT	N° pazienti	Concomitante diagnosi di asma	Cut-off eosinofili ematici (cell/ μ L)	Regime di trattamento	Terapia biologica	Tasso annuo di riacutizzazioni moderate o gravi (trattamento vs placebo)
BOREAS (NCT03930732) fase 3	Totale: 939 Dupilumab 300 mg: 468 Placebo: 471	Criterio di esclusione	≥ 300 allo screening	Ogni 2 sett. per 52 sett.	Dupilumab 300 mg	0,78 vs 1,10 RR= 0,70 p<0,001
NOTUS (NCT04456673) Fase 3	Totale: 935 Dupilumab 300 mg: 470 Placebo: 465	Criterio di esclusione	≥ 300 allo screening	Ogni 2 sett. per 52 sett.	Dupilumab 300 mg	0,86 vs 1,30 RR 0,66 p<0,001
METREX (NCT02105948) Phase 3	Totali: 837 Mepolizumab 100 mg: 417 Placebo: 420	Criterio di esclusione	≥ 150 allo screening o ≥ 300 negli anni precedenti	Ogni 2 sett. per 52 sett.	Mepolizumab 100 mg	1,40 vs 1,71 RR=0,82 P=0,04
METREO (NCT02105961) Fase 3	Totale: 675 Mepolizumab 100 mg: 223 Mepolizumab 300 mg: 226 Placebo: 226	Criterio di esclusione	≥ 150 allo screening o ≥ 300 negli anni precedenti	Ogni 4 sett. per 52 sett.	Mepolizumab 100 mg Mepolizumab 300 mg	1,19 vs 1,49 RR=0,80 p=0,07 1,27 vs 1,49 RR=0,86 p=0,14
MATINEE (NCT04133909) Fase 3	Totale: 804 Mepolizumab 100 mg: 403 Placebo: 401	Criterio di esclusione	≥ 300 allo screening	Ogni 4 sett. per 104 sett.	Mepolizumab 100 mg	0,80 vs 1,01 RR=0,79 p=0,01
GALATHEA (NCT02138916) Fase 3	Totale: 1120 Benralizumab 30 mg: 382 Benralizumab 100 mg: 379 Placebo: 359	Attuale: 5,4% Pregressa: 8,3%	≥ 220 al basale o <220 al basale	Ogni 4 sett. per le prime tre dosi, poi ogni 8 sett. per 56 sett.	Benralizumab 30 mg Benralizumab 100 mg	1,19 vs 1,24 RR=0,96 p=0,65 1,03 vs 1,24 RR=0,83 p=0,05
TERRANOVA (NCT02155660) Fase 3	Totale: 1545 Benralizumab 10 mg: 377 Benralizumab 30 mg: 394 Benralizumab 100 mg: 386 Placebo: 388	Attuale: 3,3% Pregressa: 6,1%	≥ 220 al basale o <220 al basale	Ogni 4 sett. per le prime tre dosi, poi ogni 8 sett. per 56 sett.	Benralizumab 10 mg Benralizumab 30 mg Benralizumab 100 mg	0,99 vs 1,17 RR=0,85 p=0,06 1,21 vs 1,17 RR=1,04 p=0,66 1,09 vs 1,17 RR=0,93 p=0,40
COURSE (NCT04039113) Fase 2A	Totale: 333 Tezepelumab 420 mg: 165 Placebo: 168	Criterio di esclusione	≥ 300 al basale ≥ 150 e <300 al basale <150 al basale	Ogni 4 sett. per 52 sett.	Tezepelumab 420 mg	1,75 vs 2,11 RR=0,83 p=0,10
(NCT03546907) Fase 2A	Totale: 343 Itepekimab mg: 172 Placebo 171	Criterio di esclusione	≥ 250 allo screening <250 allo screening	Ogni 2 sett. per 24-52 sett.	Itepekimab 300 mg	1,30 vs 1,61 RR 0,81 p= 0,13
COPD-ST20P (NCT03615040) Fase 2A	Totale: 81 Astegolimab mg: 42 Placebo: 39	Dato non disponibile	Nessuna soglia	Ogni 4 sett. per 44 sett.	Astegolimab 490 mg	2,18 vs 2,81 RR 0,78 p=0,19

nei pazienti con BPCO caratterizzati da eosinofilia ematica ≥ 300 cellule/ μ L e una storia di frequenti riacutizzazioni (almeno 2 moderate e/o 1 grave nell'anno precedente).

L'efficacia e sicurezza di **benralizumab** (anticorpo monoclonale anti-recettore IL-5R α) nella BPCO sono state valutate nei trial GALATHEA e TERRANOVA, che tuttavia hanno prodotto esiti negativi nei pazienti BPCO, frequenti riacutizzazioni e conta eosinofila ematica ≥ 220 cellule/ μ L.³⁵ Le analisi successive agli studi hanno suggerito un maggior beneficio del farmaco nel paziente BPCO con un aumento della conta ematica eosinofila e con una storia di ≥ 3 riacutizzazioni.³⁶ Per approfondire questo aspetto è attualmente in corso lo studio RESOLUTE (NCT04053634).

Oltre alle terapie biologiche dirette contro IL-4/IL-13 e IL-5, l'interesse della ricerca si sta estendendo verso nuove strategie terapeutiche rivolte alle cosiddette "allarmine", in particolare TSLP (thymic stromal lymphopoietin) e IL-33. Queste citochine epiteliali rivestono un ruolo chiave nell'attivazione precoce della risposta immunitaria innata e adattativa, contribuendo in maniera significativa alla cascata infiammatoria tipica della BPCO. Il blocco di tali vie potrebbe rappresentare un approccio innovativo per modulare l'infiammazione alla fonte, soprattutto nei pazienti con fenotipo infiam-

matorio di tipo 2.^{37,38} Farmaci biologici mirati contro TSLP e IL-33 sono stati recentemente oggetto di studio nella BPCO. In particolare, la TSLP gioca un ruolo centrale nella regolazione dei processi immuno-infiammatori e la sua inibizione ha dimostrato, in modelli sperimentali, di attenuare l'infiammazione delle vie aeree. Tuttavia, nello studio di fase IIa COURSE condotto con **tezepelumab** (anticorpo monoclonale anti-TSLP) non è stata osservata una riduzione significativa del tasso annuo di riacutizzazioni moderate-gravi. Un'analisi esplorativa *post hoc* ha però suggerito un potenziale beneficio del farmaco nei pazienti con conta ematica eosinofila >150 cellule/ μ L.³⁹ Per quanto riguarda IL-33, l'anticorpo monoclonale **itepekimab** ha mostrato una riduzione del tasso di riacutizzazioni in pazienti ex-fumatori in uno studio di fase IIa,⁴⁰ mentre il blocco del recettore ST2, target specifico di IL-33, non ha evidenziato un'efficacia significativa rispetto a placebo.⁴¹

Alla luce delle evidenze promettenti fornite dalla target therapy con anticorpi monoclonali, numerosi trial clinici sono attualmente in corso al fine di valutarne efficacia e sicurezza per ottimizzare le strategie terapeutiche dedicate a questi pazienti e promuovere una maggiore precision medicine nel management di questa patologia.

Terapia non farmacologica in BPCO

Il trattamento non farmacologico costituisce un elemento fondamentale e complementare alla terapia farmacologica nella gestione integrata del paziente affetto da BPCO. In seguito alla diagnosi, il medico dovrebbe fornire al paziente un'adeguata educazione sanitaria, finalizzata alla comprensione della patologia e delle strategie terapeutiche disponibili. **Particolare enfasi dovrebbe essere posta sull'importanza della cessazione dell'abitudine tabagica,**

sull'aderenza al trattamento farmacologico prescritto e sulla corretta tecnica inalatoria, elementi fondamentali per garantire l'efficacia terapeutica. Inoltre, è raccomandato promuovere uno stile di vita attivo, favorire l'adesione al programma vaccinale e valutare, ove indicato, l'inserimento del paziente in un programma multidisciplinare di riabilitazione respiratoria al fine di migliorare la capacità funzionale, la tolleranza allo sforzo e la QoL.¹

Cessazione dell'abitudine tabagica

Smettere di fumare è l'intervento più efficace nella gestione della BPCO: riduce la frequenza delle riacutizzazioni, migliora i sintomi e rallenta la progressione della malattia. Nonostante ciò, circa il 40% dei pazienti continua a fumare, spesso a causa dell'elevata dipendenza da nicotina e della frequente presenza di stati depressivi concomitanti.^{42,43} L'approccio clinico-terapeutico maggiormente efficace nella cessazione del fumo è la combinazione di counseling comportamentale e trattamento farmacologico.⁴⁴ Tra i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento della dipendenza da fumo di sigaretta vi sono i sostitutivi nicotinici (cerotti, gomme, spray).^{1,45,46} Tuttavia, questi ultimi possono causare possibili effetti avversi come irritazioni locali, nausea, palpitazioni o dolore tora-

cico non ischemico; motivo per cui sono controindicati nei pazienti con evento CV recente.⁴⁷ Le sigarette elettroniche sono percepite da molti pazienti come un'alternativa sicura al fumo, ma la loro efficacia nella cessazione rimane controversa.^{48,49} Nonostante alcuni studi abbiano mostrato benefici a breve termine, le e-cigarette espongono a inalazione di sostanze nocive e sono state associate a danno polmonare acuto EVALI (E-cigarette or Vaping product use Associated Lung Injury),⁵⁰ infiammazione cronica e peggioramento degli outcome respiratori nei pazienti con BPCO. Alla luce delle evidenze attuali e dei potenziali rischi, **le sigarette elettroniche non sono raccomandate dal documento GOLD 2025 come strumento utile per la cessazione dell'abitudine tabagica.**¹

Vaccinazioni nella BPCO stabile

In considerazione dello stato di immunosenescenza che caratterizza i pazienti con BPCO, **il documento GOLD 2025 sottolinea l'importanza della prevenzione vaccinale come parte integrante della gestione clinica della malattia.**¹ In particolare, introduce la raccomandazione alla vaccinazione contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) per i pazienti con BPCO e/o per gli anziani di età >75 anni, evidenziando i benefici nella riduzione di ospedalizzazioni e complicanze CV correlate all'infezione. Viene inoltre ribadita l'importanza della vaccinazione antinfluenzale, e della vaccina-

zione antipneumococcica (PCV20, PCV15 + PPSV23 o PCV21), efficace nel prevenire polmoniti comunitarie e riacutizzazioni della patologia. Sono raccomandate anche le vaccinazioni contro COVID-19, per la protezione da forme gravi, la pertosse (Tdap), per ridurre il rischio di infezioni respiratorie concomitanti, e l'Herpes Zoster virus. L'integrazione di un programma vaccinale completo rappresenta una strategia preventiva essenziale per ridurre il carico di malattia nei pazienti con BPCO, in particolare nei soggetti anziani e fragili.

Riabilitazione respiratoria

La disabilità derivante dalla patologia con una crescente ridotta tolleranza allo sforzo impone la necessità di un intervento riabilitativo strutturato a cadenza regolare nel paziente affetto da BPCO. Le linee guida internazionali e nazionali raccomandano fortemente che i pazienti con BPCO partecipino a programmi di riabilitazione polmonare e vi partecipino soprattutto dopo un ricovero ospedaliero per una riacutizzazione della BPCO.¹ La riabilitazione respiratoria rappresenta un intervento terapeutico multidisciplinare e personalizzato, fondato su una valutazione clinica approfondita del paziente. Essa comprende - ma non si limita a - programmi di esercizio fisico, interventi educazionali e strategie di supporto al self management della patologia. L'obiettivo primario dell'inter-

vento riabilitativo è quello di migliorare le condizioni fisiche e psicologiche dei pazienti affetti da patologie respiratorie croniche con l'intento di promuovere l'adozione e il mantenimento a lungo termine di uno stile di vita salutare.⁵¹ La riabilitazione respiratoria nel paziente affetto da BPCO risulta essere in grado di migliorare la capacità di esercizio, la qualità della vita e la funzione emotiva, ridurre i ricoveri e le visite sanitarie non programmate, migliorare i sintomi e rallentare il declino funzionale.⁵² **Per affrontare in modo strutturato la complessità clinica della BPCO all'interno del setting riabilitativo è fondamentale utilizzare un approccio multiprofessionale.** Tale approccio dovrebbe prevedere la collaborazione integrata di diverse figure sanitarie, tra cui:^{53,54}

- il medico specialista, con competenze pneumologiche e riabilitative
- il fisioterapista respiratorio, responsabile dell'erogazione e supervisione dell'esercizio fisico prescritto
- l'infermiere, con un ruolo centrale nell'educazione terapeutica e nella gestione assistenziale
- il nutrizionista, incaricato di fornire piani alimentari personalizzati finalizzati al trattamento di disturbi alimentari quali malnutrizione e sarcopenia
- lo psicologo, per il supporto nella gestione dei disturbi d'ansia e depressio-

- ne frequentemente associati alla patologia respiratoria cronica
- il logopedista con competenze specifiche nella valutazione e nel trattamento dei disturbi della deglutizione e della fonazione.

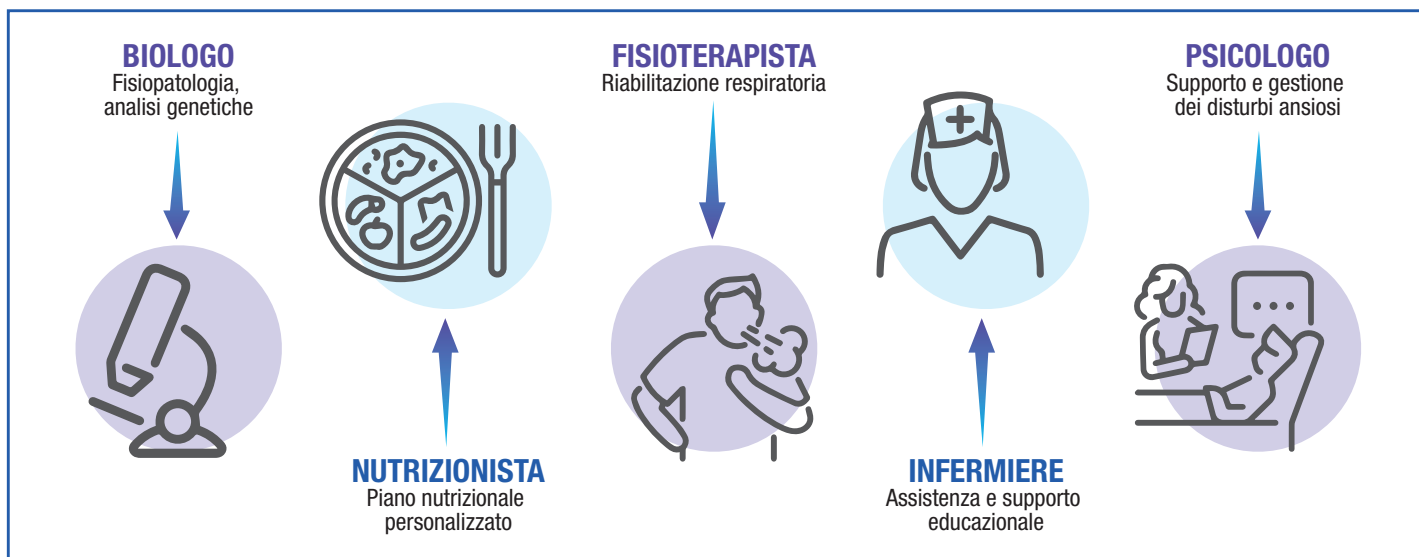
L'integrazione sinergica di queste figure professionali consente un approccio globale e personalizzato dedicato al paziente e alle sue necessità clinico-assistenziali finalizzato a ottimizzare gli esiti clinici, funzionali e psicosociali del percorso riabilitativo sia nel paziente durante la fase stabile sia nel paziente con recente ospedalizzazione per riacutizzazione (Fig. 2).⁵⁵

Prospettive future e conclusioni

L'eterogeneità clinica, infiammatoria e prognostica della BPCO rappresenta una sfida crescente per il sistema sanitario del futuro. La marcata variabilità clinica in termini di sintomatologia, meccanismi infiammatori e comorbidità associate alla BPCO impone un cambio di paradigma, orientando la gestione clinica del paziente verso un approccio sempre più integrato, multidimensionale e personalizzato. In questo contesto diventa fondamentale combinare un accurato inquadramento clinico con una precisa fenotipizzazione funzionale e infiammatoria del paziente, al fine di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di riacutizzazione e candidabili a trattamenti personalizzati.

Parallelamente, un modello di gestione clinica che includa interventi farmacologici e non farmacologici, una presa in carico strutturata delle comorbidità e l'inserimento in programmi di riabilitazione respiratoria rappresenta un elemento imprescindibile per migliorare la prognosi e la QoL dei pazienti. In tale ottica, l'implementazione di modelli di medicina di precisione nella BPCO potrebbe consentire una più efficace stratificazione del rischio e una personalizzazione tempestiva dell'intervento terapeutico, valorizzando appieno le nuove opportunità terapeutiche.

Figura 2. Figure professionali coinvolte nella riabilitazione respiratoria.



BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2025. <http://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
2. Adeloye D et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-58.
3. Buist AS et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):741-50.
4. Agustí A et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512-24.
5. Singh D et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-700.
6. Rabe KF et al. Targeting Type 2 Inflammation and Epithelial Alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Biologics Outlook. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):395-405.
7. Celli BR et al. The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. *Chest.* 2025;167(5):1346-55.
8. Vanetti M, Visca D. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2025;19:17534666251335800.
9. Dekhuijzen PNR et al. Is Inhaler Technique Adequately Assessed and Reported in Clinical Trials of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy? A Systematic Review and Suggested Best Practice Checklist. *JACI: In Practice.* 2022;10(7):1813-24.e1.
10. Fabbri LM et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med.* 2023;11(11):1020-34.

11. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73-83.
12. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in chest medicine.* 2020;41(3):405-19.
13. Vanfleteren L, Weidner J. Biomarker-based clustering of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *RJ Open Res.* 2023;9(1):00301-2022.
14. Divo M et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM.* 2012;186(2):155-61.
15. Agustí A et al. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):935-45.
16. McGarvey LP et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007;62(5):411-5.
17. Müllerová H et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221113647.
18. Dransfield MT et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *JAMA.* 2022;11(18):e024350.
19. Graul EL et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(8):960-72.
20. Beghe B et al. Risk and Prevention of Cardiovascular Events after Exacerbations of Respiratory Symptoms in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(8):901-2.
21. Decramer ML et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33.
22. Vogelmeier C et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103.
23. Maltais F 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.
24. Lipson DA et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-80.
25. Anzueto A et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):406-16.
26. Bafadhel M 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.
27. Papi A 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 (London, England).* 2018;391(10125):1076-84.
28. Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
29. Bhatt SP et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2025;13(3):234-43.
30. Sciruba FC et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med.* 2025;392(17):1710-20.
31. Bhatt SP et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-14.
32. Bhatt SP et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-83.
33. Pavord ID et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-29.
34. Pavord ID et al. Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1755-1770.
35. Criner GJ et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-34.
36. Singh D et al. Benralizumab Prevents Recurrent Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post Hoc Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1595-9.
37. Yamada H et al. Effects of Lung Function-Related Genes and TSLP on COPD Phenotypes. *COPD.* 2020;17(1):59-64.
38. Byers DE et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3967-82.
39. Singh D et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(1):47-58.
40. Rabe KF et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1288-98.
41. Yousuf AJ et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):469-77.
42. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):495-512.
43. Crowley TJ et al. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacol.* 1995;119(2):193-204.
44. van Eerd EA et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;2016(8):Cd010744.
45. Stead LF et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;3(3):Cd008286.
46. Okuyemi KS et al. Interventions to facilitate smoking cessation. *AFP.* 2006;74(2):262-71.
47. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch. Toxicol.* 2017;91(4):1565-94.
48. Bullen C et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2013;382(9905):1629-37.
49. Morphet K et al. A Pragmatic Randomized Comparative Trial of e-Cigarettes and Other Nicotine Products for Quitting or Long-Term Substitution in Smokers. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(7):1079-88.
50. Blount BC et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(8):697-705.
51. Holland AE. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):e12-e29.
52. Rochester CL. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):e7-e26.
53. Spruit MA et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1326-37.
54. Vitacca M et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease according to inhaled therapy: The Maugeri study. *Resp Med.* 2022;202:106967.
55. Vitacca M et al. Predicting Response to In-Hospital Pulmonary Rehabilitation in Individuals Recovering From Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de bronconeumologia.* 2024;60(3):153-60.

USO E ABUSO DI CORTICOSTEROIDI ORALI E ANTIBIOTICI NELLA BPCO: UN EQUILIBRIO DELICATO TRA BENEFICIO E RISCHIO

Francesco Menzella

Direttore UOC Pneumologia e Dipartimento Area Critica, Presidio Ospedaliero di Montebelluna e Castelfranco Veneto, AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da una limitazione persistente e progressiva del flusso aereo. La sua storia naturale è costellata da periodi di stabilità alternati a episodi di peggioramento acuto dei sintomi, noti come riacutizzazioni, che rappresentano eventi chiave nella progressione della malattia accelerando il declino della funzione polmonare, peggiorando la qualità della vita (QoL) e aumentando il rischio di ospedalizzazione e mortalità. La gestione di questi eventi acuti si basa principalmente sull'intensificazione della

terapia broncodilatatrice e sull'impiego di due classi di farmaci: i corticosteroidi sistemici e gli antibiotici. Tuttavia, sebbene il loro utilizzo sia cruciale in contesti specifici, la pratica clinica evidenzia una tendenza al sovrautilizzo, un "abuso" che espone i pazienti a rischi significativi, spesso non bilanciati da un reale beneficio. Questo testo si propone di analizzare le attuali evidenze scientifiche sull'uso appropriato e l'abuso di OCS e antibiotici nella gestione della BPCO, con un focus particolare sulle riacutizzazioni, delineando un percorso di gestione razionale e personalizzato.

Corticosteroidi sistemici: quando e perché

I corticosteroidi sistemici, somministrati per via orale (OCS) o endovenosa, rappresentano un caposaldo nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO da moderate a gravi. Il loro razionale d'uso risiede nella potente azione antinfiammatoria, in grado di ridurre l'edema e l'infiammazione delle vie aeree, migliorare la funzione polmonare (FEV₁) e l'ossigenazione e abbreviare i tempi di recupero e la durata dell'ospedalizzazione (Tab. 1).

Le linee guida internazionali, come quelle della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025, raccomandano un ciclo breve di OCS (es. prednisone 30-40 mg al giorno) per una durata di 5-7 giorni nei pazienti con riacutizzazioni moderate e gravi, anche se spesso poi questo non evita il ricovero ospedaliero nei casi più gravi.

L'abuso e le sue conseguenze

Nonostante le chiare indicazioni, nella pratica clinica si assiste frequentemente a un uso inappropriato degli OCS. Questo "abuso" si manifesta in diverse forme:

1. **prescrizione in riacutizzazioni lievi:** spesso, cicli di steroidi vengono prescritti anche per episodi di lieve entità, gestibili a domicilio con la sola intensificazione della terapia inalatoria, senza un reale beneficio clinico dimostrato;
2. **prolungamento ingiustificato della terapia:** studi, tra cui l'importante trial REDUCE, hanno dimostrato che un ciclo di 5 giorni di prednisone non è inferiore a un ciclo di 14 giorni in termini di efficacia nel prevenire una nuova riacutizzazione, ma è associato a una minore esposizione cumulativa agli steroidi e ai loro effetti collaterali. Nonostante ciò, è comune osser-

vare prescrizioni per periodi più lunghi, spesso superiori ai 10-14 giorni;

3. **mancata riduzione graduale (tapering):** sebbene per cicli brevi (≤ 7 giorni) non sia generalmente necessario un tapering, per terapie più lunghe una sospensione brusca può essere problematica; tuttavia, la gestione della riduzione del dosaggio è spesso empirica e non standardizzata;
4. **uso cronico a basse dosi:** in alcuni pazienti con riacutizzazioni frequenti si ricorre a una terapia di mantenimento con basse dosi di OCS; questa pratica, sebbene possa ridurre la frequenza delle riacutizzazioni in un sottogruppo selezionato di pazienti (spesso con caratteristiche sovrapponibili all'asma o con marcata eosinofilia), è gravata da importanti effetti collaterali a lungo termine e dovrebbe essere riservata a casi eccezionali, dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Effetti a breve termine: l'impatto immediato

Anche un ciclo breve di OCS, della durata standard di 5-7 giorni per una riacutizzazione, non è esente da rischi immediati che possono complicare il quadro clinico del paziente.

- **Alterazioni metaboliche:** l'effetto più comune è l'iperglicemia, che può portare a uno scompenso glicemico acuto in pazienti con diabete noto o slatentizzare un diabete misconosciuto; questo richiede un attento monitoraggio della glicemia e, non di rado, l'inizio o l'adeguamento di una terapia ipoglicemizzante.
- **Effetti cardiovascolari:** gli OCS promuovono la ritenzione di sodio e liquidi, causando un aumento della pressione arteriosa e la comparsa di edemi

periferici; in pazienti con comorbidità cardiache, come lo scompenso cardiaco, ciò può precipitare un peggioramento acuto.

- **Disturbi neuropsichiatrici:** sono frequenti e spesso sottovalutati. I pazienti possono sperimentare insonnia, ansia, irritabilità, euforia e sbalzi d'umore; nei soggetti più anziani o fragili possono manifestarsi stati di confusione, delirium o, più raramente, psicosi steroidea.
- **Effetti gastrointestinali:** aumenta il rischio di gastrite e di sviluppo di ulcere peptiche, specialmente se il paziente assume contemporaneamente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Danni a lungo termine e cumulativi: il prezzo più alto

Il vero e proprio "danno" da OCS si manifesta con l'esposizione cumulativa, ovvero la somma di tutti i cicli di terapia effettuati nel tempo. Pazienti con BPCO e riacutizzazioni frequenti sono particolarmente a rischio di sviluppare conseguenze sistemiche gravi e spesso irreversibili.

Sistema muscoloscheletrico

- **Osteoporosi meta-steroidea:** è una delle complicanze più temute. Gli OCS inibiscono l'attività degli osteoblasti (le cellule che formano l'osso) e aumentano quella degli osteoclasti (le cellule che lo riassorbono), portando

a una rapida perdita di massa ossea. Questo aumenta drammaticamente il rischio di fratture da fragilità, in particolare a livello vertebrale e del femore, con conseguenze devastanti sull'autonomia e sulla sopravvivenza del paziente.

- **Miopatia steroidea:** questo effetto è particolarmente insidioso nei pazienti con BPCO. Gli steroidi causano atrofia e debolezza dei muscoli soprattutto a livello del cingolo pelvico e scapolare ma anche dei muscoli respiratori, incluso il diaframma. Si innesca così un circolo vizioso: il farmaco usato per trattare una crisi respiratoria finisce per indebolire i muscoli necessari per la respirazione, ostacolando il recupero, rendendo più difficile lo svezamento da un'eventuale ventilazione meccanica e aumentando la fatica cronica.

Sistema endocrino e metabolico

- **Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene:** l'uso cronico di OCS "spegne" la produzione endogena di cortisolo. Una sospensione brusca del farmaco può scatenare un'insufficienza surrenalica acuta, una condizione potenzialmente letale. Questo rende necessario un lento e graduale processo di riduzione del dosaggio (tapering) dopo terapie prolungate.
- **Sindrome di Cushing iatrogena:** l'esposizione cronica induce un quadro clinico caratterizzato da obesità centrale, *facies* lunare ("faccia a luna piena"), gibbo di bufalo, assottigliamento della cute e ipertensione.
- **Diabete mellito:** l'effetto iperglicemizzante, se protratto, può portare allo sviluppo di un diabete mellito franco, con tutte le complicanze a lungo termine che esso comporta.

Altri danni sistemici

- **Apparato oculare:** l'uso prolungato è una causa nota di sviluppo di cataratta (tipicamente sottocapsulare posteriore) e di glaucoma, con potenziali danni irreversibili al nervo ottico.
- **Cute:** la pelle diventa sottile, fragile e atrofica. Compaiono con facilità ecchimosi e lividi anche per traumi minimi e il processo di guarigione delle ferite è rallentato.
- **Sistema immunitario:** la terapia steroidea cronica induce uno stato di immunosoppressione che aumenta la suscettibilità a infezioni opportuniste e può riattivare infezioni latenti, come la tubercolosi.

Commenti conclusivi: un imperativo alla prudenza

L'elenco dei danni potenziali legati all'uso dei corticosteroidi sistemici nella BPCO è lungo e preoccupante (Tab. 1). Sebbene il loro ruolo nelle riacutizzazioni acute rimanga insostituibile, è imperativo che la loro prescrizione segua un principio di massima prudenza. Ciò significa limitare il loro utilizzo ai soli casi di effettiva necessità (riacutizzazioni da moderate a gravi), attenersi alla dose efficace più bassa e, soprattutto, alla durata più breve possibile, come indicato dalle linee guida (5-7 giorni) (Tab. 1). L'abuso, caratterizzato da cicli inutilmente lunghi, dosaggi eccessivi o ripetizioni troppo frequenti trasforma un farmaco salvavita in una fonte di morbidità cronica, peggiorando la fragilità di una popolazione di pazienti già complessa oltre a determinare un forte impatto sulla QoL, che viene pesantemente compromessa.

Antibiotici e loro gestione, alla radice del problema: la complessità eziologica della riacutizzazione

Per comprendere perché l'abuso di antibiotici sia così diffuso è necessario partire dalla natura stessa della riacutizzazione. Sebbene i sintomi siano relativamente uniformi – un aumento della dispnea, della tosse e/o del volume e della purulenza dell'espettorato – le cause scatenanti sono profondamente eterogenee. Possiamo identificarne tre categorie principali:

1. **infezioni batteriche:** rappresentano la causa per cui la terapia antibiotica è indicata; i patogeni più comuni sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. In pazienti con malattia più grave, possono essere coinvolti anche batteri più resistenti come *Pseudomonas aeruginosa*;
2. **infezioni virali:** un'ampia gamma di virus respiratori (rinovirus, virus influenzali, coronavirus, ecc.) è responsabile di una quota significativa di riacutizzazioni; in questi casi, l'antibiotico è completamente inefficace;

In tal senso la gestione degli effetti avversi è cruciale per preservare la QoL, per cui un approccio razionale all'uso degli OCS rappresenta una delle sfide cliniche più importanti per ottimizzare gli esiti a lungo termine del paziente con BPCO.

Tabella 1. Bilancia terapeutica dei corticosteroidi orali nella BPCO.

PRO ✓

Gestione delle riacutizzazioni acute

- ✓ Rapida riduzione dell'infiammazione bronchiale
- ✓ Miglioramento della funzione polmonare (FEV₁)
- ✓ Riduzione della dispnea
- ✓ Minor rischio di fallimento terapeutico
- ✓ Riduzione della durata del ricovero ospedaliero

Potenziale beneficio in fenotipi specifici

- ✓ Efficacia in pazienti con elevata conta di eosinofili nel sangue

CONTRO ✗

Effetti metabolici

- ✗ Aumento della glicemia e rischio di diabete
- ✗ Aumento di peso e ridistribuzione del grasso corporeo
- ✗ Alterazioni dell'equilibrio idro-salino

Effetti muscoloscheletrici

- ✗ Osteoporosi e aumento del rischio di fratture
- ✗ Miopatia

Aumentato rischio infettivo

- ✗ Maggiore suscettibilità alle infezioni, inclusa la polmonite
- ✗ Rischio di candidosi orale

Effetti cardiovascolari

- ✗ Ipertensione arteriosa
- ✗ Aumento del rischio di eventi cardiovascolari

Altri effetti collaterali

- ✗ Disturbi gastrointestinali (es. ulcere peptiche)
- ✗ Disturbi del sonno e dell'umore (ansia, irritabilità)
- ✗ Assottigliamento della pelle e fragilità capillare
- ✗ Rischio di cataratta e glaucoma
- ✗ Soppressione dell'asse surrenalico

3. **fattori non infettivi:** l'esposizione a inquinanti ambientali, come il particolato (PM_{2,5}), l'ozono o il biossido di azoto, può scatenare una risposta infiammatoria acuta nelle vie aeree, portando a una riacutizzazione clinicamente indistinguibile da una di origine infettiva.

Il cuore del dilemma prescrittivo risiede qui: nella pratica clinica, soprattutto in un contesto di emergenza o ambulatoriale, distinguere con certezza tra queste cause è estremamente difficile. La sovrapposizione dei sintomi crea un'incertezza diagnostica che spinge il medico, spesso per un principio di cautela e per il timore di sottotrattare un'infezione batterica potenzialmente grave, a prescrivere l'antibiotico "per sicurezza".

Questa pratica, tuttavia, si scontra con l'evidenza epidemiologica. Studi microbiologici volti a identificare l'agente patogeno nei pazienti con riacutizzazione mostrano che i batteri vengono isolati solo nel 40-60% dei casi.

Questo dato è cruciale: implica che, in una forbice che va dal 40% al 60% degli episodi, la causa scatenante non è batterica. Di conseguenza, in quasi la metà dei pazienti che ricevono una terapia antibiotica per una riacutizza-

zione di BPCO tale trattamento è verosimilmente superfluo. Non sorprende, dunque, che le riacutizzazioni di BPCO siano state identificate come una delle cause più frequenti di prescrizione inappropriata di antibiotici (Tab. 2).

I criteri di Anthonisen e l'approccio basato sui biomarcatori

La decisione di iniziare una terapia antibiotica dovrebbe essere guidata da criteri clinici. Lo standard di riferimento, seppur datato, è rappresentato dai criteri di Anthonisen, che classificano le riacutizzazioni in base alla presenza di tre sintomi cardinali:

1. aumento della dispnea
2. aumento del volume dell'espettorato
3. aumento della purulenza dell'espettorato.

Secondo questi criteri, la terapia antibiotica è fortemente raccomandata nei pazienti che presentano tutti e tre i sintomi (Tipo I) o in quelli con due sintomi, di cui uno è l'aumento della purulenza (Tipo II). La purulenza dell'espettorato, in particolare, è il singolo indicatore clinico più affidabile di infezione batterica. L'antibiotico è anche indicato nei pazienti con riacutizzazioni gravi che richiedono ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva).

Negli ultimi anni, per superare i limiti di una valutazione puramente clinica si è affermato l'uso di biomarcatori per guidare la terapia antibiotica. I più studiati sono:

- **proteina C-reattiva (PCR):** un marcatore di infiammazione che, sebbene non specifico per le infezioni batteriche, può essere d'aiuto; valori molto bassi rendono un'infezione batterica clinicamente significativa meno probabile;
- **procalcitonina (PCT):** un precursore ormonale i cui livelli aumentano marcatamente in risposta a infezioni batteriche sistemiche, ma non in quelle virali; numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato che un approccio guidato dalla PCT (iniziando l'antibiotico solo sopra una certa soglia, es. $>0,25 \mu\text{g/L}$) può ridurre significativamente l'esposizione agli antibiotici (sia in termini di inizio della terapia che di durata) senza compromettere gli esiti clinici, come il tasso di fallimento terapeutico o la mortalità.

L'abuso di antibiotici e la minaccia della resistenza

L'abuso di antibiotici si manifesta in varie forme: dalla prescrizione per infezioni virali, contro le quali sono totalmente inefficaci (come raffreddore o influenza), all'interruzione prematura della terapia da parte del paziente, fino all'utilizzo di farmaci avanzati quando ne basterebbero di più semplici. Un esempio emblematico è la gestione delle riacutizzazioni di BPCO, dove circa il 50% degli episodi non è di origine batterica, ma virale o ambientale. Nonostante ciò, la tendenza a prescrivere antibiotici "per sicurezza" è diffusa, alimentata dalla difficoltà di una diagnosi eziologica certa. Questo approccio non solo espone il paziente a inutili effetti collaterali, come disturbi gastrointestinali o reazioni allergiche, ma altera anche il delicato equilibrio del microbioma, la comunità di batteri benefici che popola il nostro corpo.

L'abuso di antibiotici nella BPCO è un problema diffuso, alimentato dalla difficoltà di distinguere con certezza le riacutizzazioni batteriche da quelle virali e dalla pressione clinica di "non lasciare nulla di intentato". Questo sovrautilizzo ha conseguenze gravi e multiformi:

- **sviluppo di resistenza batterica:** l'uso indiscriminato di antibiotici è il principale motore dell'antibiotico-resistenza, una delle maggiori minacce per la salute globale; cicli ripetuti di antibiotici selezionano ceppi batterici resistenti nel microbioma delle vie aeree del paziente, rendendo le future infezioni più difficili da trattare e richiedendo l'uso di farmaci a più ampio spettro, più costosi e con maggiori effetti collaterali;

- **effetti avversi del farmaco:** ogni prescrizione antibiotica espone il paziente a possibili reazioni avverse, che vanno da disturbi gastrointestinali lievi a reazioni allergiche gravi e infezioni da *Clostridioides difficile*;
- **alterazione del microbioma:** l'antibiotico non colpisce solo i patogeni, ma anche la flora batterica commensale benefica delle vie aeree e dell'intestino, con possibili conseguenze a lungo termine sull'immunità locale e sistemica;
- **costi sanitari:** l'uso inappropriato di farmaci, specialmente di quelli più recenti e costosi, contribuisce a un aumento ingiustificato della spesa sanitaria. La scelta dell'antibiotico, quando indicato, dovrebbe basarsi sui patogeni più comuni (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*), sulla prevalenza delle resistenze locali e sui fattori di rischio del paziente (es. BPCO grave, riacutizzazioni frequenti, uso recente di antibiotici, presenza di bronchiectasie) che aumentano il rischio di infezione da germi più difficili come *Pseudomonas aeruginosa*. La durata della terapia dovrebbe essere breve, generalmente 5-7 giorni, poiché cicli più lunghi non hanno dimostrato benefici aggiuntivi.

L'abuso di antibiotici e la conseguente antibiotico-resistenza rappresentano una delle più gravi minacce per la salute globale. Questo fenomeno, spinto da un utilizzo eccessivo e improprio di questi farmaci essenziali, rischia di rendere inefficaci le cure per infezioni un tempo facilmente trattabili.

Antibiotico-resistenza: una minaccia silenziosa

Ogni volta che si utilizza un antibiotico i batteri più sensibili vengono eliminati, ma quelli che possiedono una naturale resistenza o che la sviluppano tramite mutazioni casuali sopravvivono e si moltiplicano.

Questo processo di selezione naturale è il motore dell'antibiotico-resistenza. L'uso massiccio e ripetuto di questi farmaci accelera drasticamente il fenomeno, portando alla diffusione di "super-batteri" multi-resistenti,

contro i quali le opzioni terapeutiche sono scarse o nulle. Le conseguenze sono drammatiche.

Infezioni comuni possono diventare letali, mentre procedure mediche fondamentali come la chemioterapia, i trapianti d'organo e gli interventi chirurgici diventano estremamente rischiose a causa della maggiore vulnerabilità a infezioni non trattabili.

La necessità di un cambio di rotta

Contrastare l'antibiotico-resistenza richiede un impegno collettivo. È fondamentale promuovere una "stewardship antibiotica", ovvero un insieme di azioni coordinate per garantire un uso responsabile di questi farmaci (Tab. 2). Questo include:

- prescrizioni appropriate: i medici devono basare le loro scelte su evidenze cliniche solide, come i criteri di Anthonisen o l'uso di biomarcatori (es.

procalcitonina) per identificare le infezioni batteriche;

- aderenza alla terapia: i pazienti devono seguire scrupolosamente le indicazioni del medico, completando l'intero ciclo di terapia anche se i sintomi migliorano prima;
- sviluppo di nuovi farmaci: la ricerca deve essere incentivata a sviluppare nuove molecole e approcci terapeutici per fronteggiare i batteri resistenti.

Tabella 2. Bilancia terapeutica degli antibiotici nella BPCO.

PRO ✓	CONTRO ✗
Trattamento delle riacutizzazioni acute ✓ Efficacia contro le infezioni batteriche che scatenano circa la metà delle riacutizzazioni ✓ Riduzione del rischio di fallimento terapeutico e della necessità di terapie aggiuntive ✓ Diminuzione della durata del ricovero ospedaliero e della mortalità associata a riacutizzazioni gravi ✓ Miglioramento più rapido dei sintomi, come l'aumento della purulenza dell'espettorato e della dispnea	Sviluppo di resistenza batterica ✗ Aumento dei batteri resistenti, che rende le future infezioni più difficili da trattare ✗ Contributo al problema globale dell'antibiotico-resistenza, una seria minaccia per la salute pubblica
Uso profilattico in casi selezionati ✓ Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni in pazienti con eventi frequenti (≥ 2/anno) specialmente se si utilizzano macrolidi a lungo termine	Effetti collaterali e rischi ✗ Disturbi gastrointestinali comuni (nausea, vomito, diarrea, inclusa l'infezione da <i>Clostridioides difficile</i>) ✗ Reazioni allergiche di varia gravità, fino allo shock anafilattico ✗ Alterazione del microbioma intestinale e polmonare, con possibili conseguenze a lungo termine sulla salute ✗ Effetti avversi specifici della classe di antibiotici (es. ototossicità con aminoglicosidi, tossicità cardiaca con macrolidi) ✗ Interazioni farmacologiche con altre medicine assunte dal paziente

Verso una gestione personalizzata e razionale

La gestione ottimale delle riacutizzazioni di BPCO richiede un cambio di paradigma: dall'applicazione di protocolli rigidi e spesso eccessivi a un approccio personalizzato e critico. L'abuso di corticosteroidi e antibiotici non è solo una questione di spreco di risorse, ma un problema clinico che espone i pazienti a rischi concreti, spesso superiori ai benefici.

Per i corticosteroidi, la parola d'ordine è "less is more". Il loro uso va riservato alle riacutizzazioni da moderate a gravi, per la durata più breve possibile (idealmente 5 giorni), evitando l'uso cronico se non in casi eccezionali e attentamente valutati da uno specialista.

Per gli antibiotici, la prescrizione non deve essere un riflesso condizionato ma il risultato di una valutazione clinica ragionata, basata sulla presenza di segni di infezione batterica (in primis la purulenza dell'espettorato) e, ove disponibile, supportata da biomarcatori come la procalcitonina. Questo approccio, noto come "antibiotic stewardship", è fondamentale per ottimizzare l'esito clinico del singolo paziente e per preservare l'efficacia di questi

farmaci salvavita per le generazioni future.

In conclusione, la gestione farmacologica della BPCO, e in particolare delle sue riacutizzazioni, naviga in un equilibrio delicato.

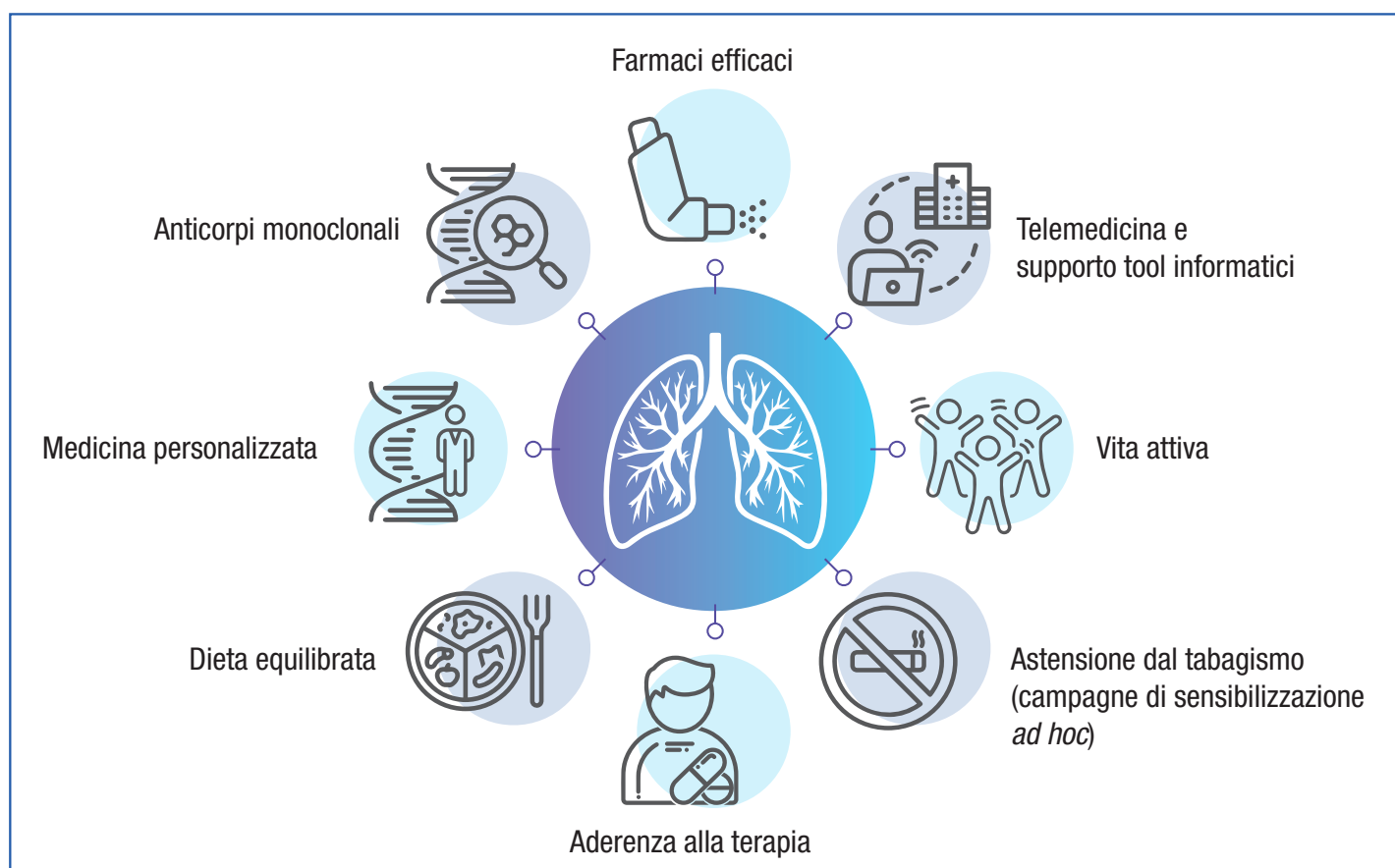
Corticosteroidi e antibiotici sono armi potenti ed essenziali, ma il loro impiego deve essere saggio e mirato (Fig. 1) nel contesto di un approccio moderno basato su tutte le armi terapeutiche disponibili (compresi farmaci inalatori e anticorpi monoclonali), un corretto stile di vita e i moderni tool per il monitoraggio dei pazienti come quelli utilizzabili nel contesto della telemedicina (Fig. 2), che ha dimostrato essere un concreto strumento in grado di migliorare gli outcome della BPCO e ridurre i costi sociali.

Solo attraverso una rigorosa aderenza alle evidenze scientifiche, una valutazione critica del singolo paziente e un costante sforzo educativo verso medici e pazienti sarà possibile arginare il fenomeno dell'abuso, massimizzando i benefici e minimizzando i rischi di queste terapie fondamentali.

Figura 1. Benefici e svantaggi di OCS e antibiotici nella BPCO.

CORTICOSTEROIDI	BENEFICI	SVANTAGGI
ANTIBIOTICI	 Rapida riduzione infiammazione	 Aumento glicemia
	 Miglioramento funzione polmonare	 Osteoporosi Fragilità ossea
	 Eliminazione batteri	 Antibiotico-resistenza
	 Riduzione frequenza riacutizzazioni	 Reazioni allergiche Eruzioni cutanee

Figura 2. Moderna gestione della BPCO.



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU). COCHRANE CORNER: I corticosteroidi nel trattamento della riacutizzazione della broncopneumopatia cronico ostruttiva in Pronto Soccorso. <https://www.simeu.it/blog/?p=1517>.
- Il trattamento della BPCO. <https://www.informazioniisfarmaci.it/il-trattamento-della-bpco>.
- Sivapalan P et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000407.
- 2025 GOLD Report. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- Tse G et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2565-80.
- Vervloet M et al. The Relationship Between Real-World Inhaled Corticosteroid Adherence and Asthma Outcomes: A Multilevel Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):626-34.
- Kerr M et al. Patterns of care in the management of high-risk COPD in the US (2011-2019): an observational study for the CONQUEST quality improvement program. *Lancet Reg Health Am.* 2023;24:100546.
- Vollenweider DJ et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD010257.
- Suzuki Y, Sato K et al. Antibiotic treatment for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Investig.* 2024;62(4):663-8.
- AIFA: on line il Rapporto nazionale 2021 "L'Uso degli antibiotici in Italia". <https://www.epicentro.iss.it/farmaci/report-aifa-antibiotici-2021>.
- Ruiz-González A et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:773-9.
- Nguyen LJ et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Prescribing for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. *Fed Pract.* 2021;38(6):264-9.
- Mathioudakis AG et al. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160073.
- Yagyu K et al. Previous *Moraxella catarrhalis* Infection as a Risk Factor of COPD Exacerbations Leading to Hospitalization. *COPD.* 2025;22(1):2460808.
- Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1209-15.
- Kwok WC et al. Antimicrobial resistance in chronic lung infection: the road to resistance. *Thorax.* 2025;thorax-2024-222396.
- Smith D et al. Prevalence, Pattern, Risks Factors and Consequences of Antibiotic Resistance in COPD: A Systematic Review. *COPD.* 2021;18(6):672-82.
- Antimicrobial stewardship. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/prudent-use-antibiotics/antimicrobial>.
- Casas A et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J.* 2006; 28: 123-30.
- Zhan M et al. Effectiveness of community-based management models in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1584316.
- Hyldgaard C et al. Effect of Telemonitoring on Moderate and Severe Exacerbations in Patients with COPD: Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2025;20:2361-9.

CONCLUSIONI

Una percentuale di pazienti con BPCO e ostruzione del flusso aereo da moderata a molto grave continua ad andare incontro a riacutizzazioni nonostante una terapia massimale, suggerendo l'esistenza di aspetti della patologia non ancora adeguatamente controllati dalla terapia inalatoria.

Una gestione della malattia basata sulla medicina di precisione e sui "treatable traits", che includa sia i fenotipi clinici sia gli endotipi infiammatori, ha le potenzialità di rispondere ai bisogni clinici in maniera più efficace su sintomatologia e riacutizzazioni, con ricadute positive sulla qualità di vita del paziente.

Le conoscenze sempre più dettagliate sulla fisiopatologia e i meccanismi biomolecolari implicati nella genesi della BPCO riconoscono l'importanza dell'infiammazione di tipo 2 in una porzione di questi pazienti nei quali è possibile identificare biomarker di risposta all'intervento terapeutico mirato.

Recenti trial clinici hanno dimostrato che alcuni pazienti affetti da BPCO con elevati livelli di eosinofili nel sangue e storia di riacutizzazioni nonostante la massima terapia inalatoria standard (triplice terapia: LABA, LAMA e ICS) potranno a breve avere a disposizione anticorpi monoclonali che hanno le potenzialità di incidere sul circolo vizioso delle riacutizzazioni e del declino della funzione polmonare.

E questo è solo l'inizio di un nuovo ambito di management personalizzato della BPCO.

Alberto Papi - Direttore Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Paola Rogliani - Direttore Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

ACRONIMI

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva - **CAT**: COPD assessment test - **CV**: cardiovascolare - **DALY**: disability-adjusted life year - **DAMP**: damage-associated molecular pattern - **EET**: trappole eosinofile extracellulari - **EMA**: European Medicines Agency - **EVALI**: E-cigarette or vaping product use associated lung injury - **FANS**: farmaci antinfiammatori non steroidei - **FDA**: Food and Drug Administration - **FeNO**: frazione di ossido nitrico esalato - **FEV₁**: volume espiratorio forzato in 1 secondo - **FVC**: capacità vitale forzata - **GBD**: global burden of disease - **GOLD**: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - **HDAC**: istone deacetilasi - **HRQoL**: qualità di vita correlata alla salute - **ICS**: corticosteroidi inalatori - **IFN**: interferone - **IL**: interleuchina - **ILC**: cellule linfoidi innate - **LABA**: agonista beta2-adrenergico a lunga durata d'azione - **LAMA**: antagonista muscarinico a lunga durata d'azione - **MAPK**: mitogen-activated protein kinases - **mMRC**: modified Medical Research Council - **NET**: trappole neutrofiliche extracellulari - **OCS**: corticosteroidi orali - **OMS**: Organizzazione Mondiale della Sanità - **OR**: odds ratio - **PAMP**: pathogen-associated molecular pattern - **PCR**: proteina C-reattiva - **PCT**: procalcitonina - **PNE**: programma nazionale esiti - **PRR**: pattern recognition receptor - **QoL**: qualità di vita - **ROS**: specie reattive dell'ossigeno - **RSV**: virus respiratorio sinciziale - **SASP**: fenotipo secretorio associato all'invecchiamento - **SGRQ**: St. George's respiratory questionnaire - **SSN**: sistema sanitario nazionale - **ST**: suppression of tumorigenicity - **TGF**: transforming growth factor - **Th**: T helper - **TLR**: toll-like receptors - **TLSP**: linfopoietina timica stromale - **TNF**: tumor necrosis factor - **VCAM**: vascular cell adhesion molecule - **VLA**: very late antigen



Copyright © 2025 by Sintesi InfoMedica
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Suppl. a On Medicine, Anno XIX, Suppl al n. 3
Registrazione Tribunale di Milano n. 63 del 30/01/2007
ISSN 2239-6470
Board Scientifico: www.onmedicine.it
Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della pubblicazione, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Stampato nel mese di ottobre 2025

Stampa: SINCRONIA IN PRINTING srl
Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

Realizzato con il supporto non condizionante di

sanofi | **REGENERON®**