

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**  
**“AMEDEO AVOGADRO”**



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE E INNOVAZIONE TECNOLOGICA – DISIT**

Corso di laurea magistrale in Biologia

**Riacutizzazioni di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva come  
Fattore Di Rischio di Eventi Cardiovascolari Gravi: Evidenze e  
Risultati dallo Studio EXAcerbations of COPD and their OutcomeS  
in CardioVascular diseases (EXACOS-CV) in Italia**

**TESI**

**CANDIDATO: NICOLO' SMANIA**



**RELATRICE: SIMONA MARTINOTTI**



**CORRELATORE: PIERGIUSEPPE DE ROSA**

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

# INDICE

1. Introduzione	<i>pag. 2</i>
1.1 Anatomia e fisiologia del sistema respiratorio	<i>pag. 6</i>
1.2 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): Definizione, cause e diagnosi	<i>pag. 20</i>
1.3 Management del paziente BPCO: terapie e raccomandazioni GOLD	<i>pag. 26</i>
1.4 Impatto della BPCO sulla qualità della vita	<i>pag. 36</i>
2. Scopo della tesi	<i>pag. 37</i>
3. Materiali e metodi	<i>pag. 39</i>
3.1 Disponibilità e gestione dei Dati	<i>pag.41</i>
3.2 Design dello studio, coorte e caratteristiche dei pazienti	<i>pag. 43</i>
3.3 Incidenza delle riacutizzazioni e primo evento cardiovascolare	<i>pag. 46</i>
3.4 Analisi Statistica	<i>pag. 49</i>
4. Risultati	<i>pag. 50</i>
4.1 Incidenza delle Riacutizzazioni e Eventi Cardiovascolari Acuti	<i>pag. 53</i>
4.2 Mortalità durante il Follow-up	<i>pag. 57</i>
4.3 Caratteristiche Basali dei Pazienti che hanno avuto almeno un evento cardiovascolare grave durante il follow-up	<i>pag. 59</i>
4.4 Analisi del Rischio di Eventi CV	<i>pag. 61</i>
5. Discussione	<i>pag. 64</i>
6. Conclusione	<i>pag. 71</i>
7. Bibliografia e Sitografia	<i>pag. 73</i>

# 1. Introduzione

La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia polmonare cronica e progressiva, che causa una riduzione progressiva e persistente della capacità respiratoria. Ha un'elevata morbilità e mortalità a livello globale, impattando in maniera importante sulla salute delle persone e sui sistemi sanitari. L'aumento dell'aspettativa di vita, la crescita e invecchiamento della popolazione (numero maggiore di persone esposte al rischio) e i fattori comportamentali e ambientali, come il fumo di sigaretta e l'inquinamento atmosferico (tra le principali cause della BPCO), aumentano il rischio di sviluppare della patologia. La BPCO è anche una malattia eterogenea e quindi può manifestarsi in maniera differente tra i pazienti, che tuttavia presentano alcuni sintomi caratteristici come un'ostruzione persistente del flusso d'aria nei polmoni. Questa è solitamente graduale e irreversibile, rendendo la BPCO una malattia che peggiora nel tempo. Sintomi invece quali dispnea (difficoltà respiratoria), tosse cronica, produzione di espettorato e respiro sibilante, non sono specifici per la BPCO e rischiano di essere confusi con altre malattie respiratorie, il che spesso porta a diagnosi errate, imprecise o ritardate. Una diagnosi precoce risulta quindi fondamentale al fine di mantenere la funzione polmonare e migliorare la qualità della vita dei pazienti, dato che identificare e trattare la BPCO in uno stadio iniziale potrebbe rallentarne il peggioramento [1, 2].

Nei pazienti BPCO spesso coesistono multimorbilità, il che evidenzia il forte legame della BPCO con le altre patologie, in particolare le malattie cardiovascolari (CVD). Le persone con BPCO sono spesso affette da multimorbilità, cioè la presenza di più malattie croniche in contemporanea. Queste possono svilupparsi indipendentemente dalla BPCO o possono condividere con la patologia fattori di rischio comuni, come il fumo e l'infiammazione cronica, o meccanismi fisiopatologici che possono generare entrambe le condizioni. Le comorbilità hanno un effetto negativo sul decorso clinico della BPCO e peggiorano la prognosi dei pazienti. Uno dei problemi principali è che queste comorbilità vengono spesso sottodiagnosticate e quindi non trattate correttamente, complicando la cura della BPCO. Oltre l'80% dei pazienti con BPCO presenta almeno una tra le seguenti comorbilità: depressione, malattie cardiovascolari (CVD), diabete, sindrome metabolica e obesità [1, 3].

Come scritto in precedenza, le malattie cardiovascolari sono molto presenti nei pazienti con BPCO e includono aritmie, infarto miocardico acuto (IM), scompenso cardiaco (HF), ipertensione, cardiopatia ischemica (IHD) e malattia vascolare periferica. Il rischio di sviluppare una o più di queste malattie è molto più alto rispetto ai pazienti non BPCO, mostrando quindi un legame stretto tra cuore e polmoni, dovuto probabilmente a fattori quali infiammazione sistemica, danno vascolare e condivisione di fattori di rischio (come il fumo). Si stima che la prevalenza delle malattie cardiovascolari tra i pazienti BPCO è alta e varia a seconda della patologia specifica: scompenso cardiaco (HF) 10-40%, ictus 1-20%, cardiopatia ischemica (IHD) 20-60%, aritmie 10-20%, infarto miocardico acuto (IM) 2-36% e ipertensione 28-65% [1, 3, 4].

Le riacutizzazioni in BPCO hanno un notevole impatto non solo sulla malattia polmonare, ma anche sul rischio di eventi cardiovascolari (CV). I pazienti BPCO sperimentano periodicamente un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che viene definito riacutizzazione. Questi episodi si manifestano con un aumento dei sintomi più caratteristici, come dispnea, tosse e produzione di espettorato, con la funzione polmonare che può diminuire fino al 25%. Questi episodi acuti portano a un aumento della morbilità e mortalità nei pazienti con BPCO. Le riacutizzazioni durano solitamente circa 7 giorni, ma un recupero completo può richiedere fino a 6 settimane, con alcuni pazienti che non riescono mai a tornare ai livelli di funzione polmonare precedenti alla riacutizzazione. Le riacutizzazioni non solo possono peggiorare la malattia, ma anche accelerarne la progressione, provocando più ricoveri e riammissioni ospedaliere, con impatti negativi sullo stato funzionale, mentale e fisico dei pazienti, rendendo così più difficile la gestione della BPCO. Le riacutizzazioni sono inoltre spesso associate a un aumento dell'infiammazione sistemica e locale, che può causare lesioni endoteliali (danno al rivestimento interno dei vasi sanguigni), disfunzioni vascolari che possono destabilizzare le placche (accumuli di grasso e colesterolo nelle arterie), e un aumento del rischio di trombosi (formazione di coaguli di sangue), predisponendo i pazienti a eventi cardiovascolari (come infarti e ictus) [1, 5].

Esiste un legame tra la riduzione della funzione polmonare nei pazienti con BPCO e un aumento della mortalità CV. È stato anche osservato un aumento del rischio di aritmie ventricolari, suggerendo che il peggioramento della salute polmonare può influenzare significativamente anche il cuore. La connessione tra riacutizzazioni della BPCO ed eventi cardiovascolari (CV) e/o malattie cardiovascolari (CVD) è complessa e non completamente compresa. Questo legame necessita quindi di ulteriori studi per chiarire come le riacutizzazioni possano influenzare il rischio di sviluppare eventi CV gravi, così da migliorare la gestione della BPCO [1, 5].

In questo elaborato verrà descritta l'associazione tra i periodi successivi a una riacutizzazione della BPCO e il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare (CV) grave, confrontandoli con i periodi non esposti in cui i pazienti non hanno avuto riacutizzazioni. L'obiettivo è capire se e in che modo una riacutizzazione della BPCO aumenta il rischio di eventi cardiovascolari gravi, utilizzando i dati raccolti dal Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) e analizzati nello studio EXACOS-CV Italia, che permette di accedere a informazioni dettagliate sui pazienti, le loro riacutizzazioni e gli eventi CV avvenuti durante il follow-up. Il focus sarà sulla relazione tra una riacutizzazione della BPCO e il rischio/l'insorgenza di eventi CV, così da valutare se i pazienti sono più vulnerabili ai problemi cardiovascolari subito dopo questi episodi acuti.

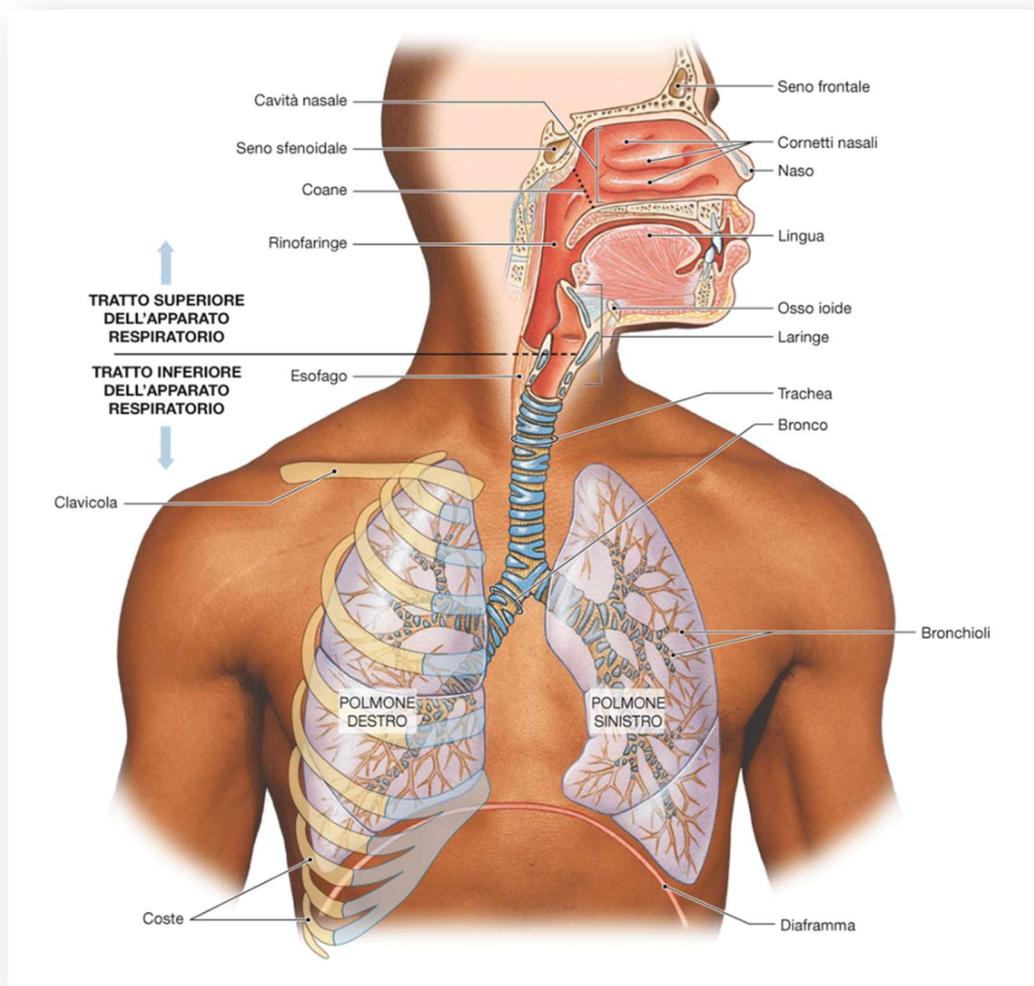
## 1.1 Anatomia e fisiologia del sistema respiratorio

L'apparato respiratorio comprende un insieme di organi e strutture che facilitano lo scambio gassoso tra l'ambiente esterno, ricco di ossigeno, e il corpo umano, in cui il sangue trasporta anidride carbonica. Questo processo è strettamente legato al funzionamento del sistema circolatorio [6].

In sintesi, la funzione principale dell'apparato respiratorio è quella di consentire l'ematosi, ossia il processo di ossigenazione del sangue, rifornendo così tutti gli organi e i tessuti dell'organismo di ossigeno [6].

L'apparato respiratorio è suddiviso in due sezioni principali: le vie aeree superiori e le vie aeree inferiori [7]:

- Le vie aeree superiori comprendono le fosse nasali, in diretto contatto con l'esterno e sede dell'organo dell'olfatto, la faringe, la laringe, la trachea e i grossi bronchi extrapolmonari. Queste strutture sono localizzate nella faccia, nel collo e nella parte superiore del torace.
- Le vie aeree inferiori si trovano all'interno della gabbia toracica e comprendono le ramificazioni bronchiali e i polmoni, che costituiscono le vie respiratorie profonde. La faringe, che rappresenta un tratto comune alle vie digestive e respiratorie, riceve superiormente l'apertura delle fosse nasali e inferiormente quella della cavità orale. Nella parte inferiore della faringe, i due apparati si separano: un'apertura situata dietro la base della lingua, protetta da una cartilagine, chiamata epiglottide, conduce al tubo laringotracheale e ai polmoni, mentre la parte posteriore della faringe prosegue nell'esofago.



*Figura 1. Anatomia dell'Apparato Respiratorio Umano  
(Martini F.H., Timmons M.J., Tallitsch R.B., 2012, Anatomia Umana)*

Il naso è formato da una sporgenza piramidale situata nella parte mediana del viso, composto dal naso esterno, che include le narici, e dalle cavità nasali. Queste ultime comunicano con l'esterno, tramite le narici, e con la faringe, attraverso le coane. Il naso ha due funzioni principali: respiratoria e olfattiva. Durante l'inspirazione, l'aria entra attraverso le narici nelle cavità nasali, dove viene riscaldata, umidificata e purificata grazie al muco e alle ciglia, prima di proseguire verso i polmoni. Per quanto riguarda la funzione olfattiva, la parete superiore delle cavità nasali rileva i segnali olfattivi, che vengono poi trasmessi al cervello tramite il bulbo e il nervo olfattivo [6-8].

La faringe è un organo cavo, mediano e impari, che si estende dalla base del cranio fino alla sesta vertebra cervicale, dove si collega all'esofago. Situata anteriormente alla colonna vertebrale e posteriormente alle cavità nasali e orale, con le quali comunica, la faringe svolge due funzioni principali: come primo segmento del tratto digestivo, connette la bocca all'esofago, facilitando il passaggio del cibo durante la deglutizione; come parte delle vie aeree superiori, permette il transito dell'aria dalle cavità nasali alla laringe [6, 8].

La laringe è localizzata nel collo, tra la faringe e la trachea. Le sue dimensioni variano in base al sesso e all'età. Le principali funzioni della laringe includono la fonazione, ossia la produzione dei suoni, e la regolazione del flusso d'aria, sia inspirata (dalle cavità nasali e orali ai bronchi) sia espirata (dai bronchi alle cavità nasali e orali). Inoltre, possiede un meccanismo di chiusura che, durante la deglutizione, impedisce al bolo alimentare di entrare nelle vie respiratorie [6, 8].

La trachea, situata anteriormente all'esofago, si estende dalla laringe e si biforca a livello della quarta vertebra toracica nei due bronchi principali. Essa è costituita da una serie di 15-20 anelli cartilaginei incompleti sul lato posteriore, connessi tra loro. La funzione primaria della trachea è quella di collegare la laringe con i bronchi principali destro e sinistro, e il punto in cui avviene questa biforcazione è noto come carena o sperone tracheale. Inoltre, la trachea facilita il passaggio dell'aria [6, 8].

I bronchi, che originano dalla biforcazione della trachea, trasportano l'aria ai polmoni, dirigendosi verso l'ilo di ciascun polmone. Il bronco destro è più corto e di diametro maggiore rispetto al sinistro, favorendo così una ventilazione efficace di entrambi i polmoni. Entrambi i bronchi sono sostenuti da uno scheletro cartilagineo e la loro funzione principale è quella di condurre l'aria dalla trachea ai bronchioli, dove avviene lo scambio gassoso con il sangue [6, 8].

I bronchioli rappresentano le diramazioni più fini dei bronchi all'interno dei polmoni, con un diametro inferiore a un millimetro. Si ramificano ulteriormente fino a formare gli alveoli polmonari che sono raggruppati in sacche alveolari (o infundiboli), ovvero piccole strutture a forma di grappolo d'uva e costituiscono la fine delle vie respiratorie. Gli scambi gassosi con il sangue avvengono attraverso le pareti degli alveoli, le quali sono rivestite da un epitelio cubico e contengono muscolatura liscia e tessuto connettivo elastico. La funzione dei bronchioli è quindi cruciale per gli scambi gassosi con il sangue [6].

I polmoni, destro e sinistro, sono situati nella cavità toracica ai lati del mediastino. Hanno una forma conica e una consistenza spugnosa ed elastica, che tende a scurirsi con l'età. Ogni polmone è rivestito dalla pleura. La funzione principale dei polmoni è quella di ossigenare il sangue e rimuovere l'anidride carbonica, facilitando così gli scambi gassosi tra l'aria e il sangue, un processo noto come ematosi. Il sangue deossigenato, ricco di anidride carbonica, viene depurato nei polmoni, arricchito di ossigeno e successivamente restituito al cuore, che lo ridistribuisce agli organi e ai tessuti [6, 8].

La pleura è una membrana sierosa che riveste i polmoni. È composta da due foglietti: il foglietto viscerale, che aderisce direttamente alla superficie esterna dei polmoni, e il foglietto parietale, che si collega alle pareti della cavità toracica e al diaframma. Tra questi due foglietti si trova la cavità pleurica, uno spazio riempito di liquido pleurico. Questa membrana permette ai polmoni di scivolare facilmente lungo le pareti della cavità toracica e facilita la loro espansione durante l'inspirazione [8].

Come abbiamo visto, l'apparato respiratorio può essere diviso in una zona nasolaringea, posta al di sopra della trachea, che comprende naso, faringe e laringe, e una zona tracheo-bronchiale, posta nel tratto inferiore, che comprende trachea, bronchi, bronchioli e parenchima polmonare.

È possibile distinguere l'albero respiratorio in due zone:

- La zona di conduzione (o parte morta): costituita dalla regione naso-faringea e tracheo-bronchiale fino alla diciassettesima divisione. Tutto ciò che è compreso in questa zona sono puramente condotti e non avvengono gli scambi di gas.
- La zona respiratoria: dalla diciassettesima divisione al termine delle vie respiratorie, comprende i bronchioli, le sacche alveolari e gli alveoli. Al suo interno avvengono gli scambi di gas.

	Struttura	Diametro interno (mm)	Cilia	Cellule a calice	Cartilagine	Muscolatura liscia
Zona di conduzione	Laringe	35-45	+++	+++	+++	0
	Trachea	20-25	+++	+++	+++ (a forma di C)	+
	Bronchi primari	12-16	+++	++	+++ (anelli)	++
	Bronchi secondari	10-12	+++	++	+++ (placche)	++
	Bronchi terziari	8-10	+++	++	++ (placche)	++
	Bronchi più piccoli	1-8	+++	+	+ (placche)	++
	Bronchioli	0,5-1	++	+	0	+++
	Bronchioli terminali	<0,5	++	0	0	+++
Zona respiratoria	Bronchioli respiratori	<0,5	+	0	0	+
	Sacchi alveolari	0,3	0	0	0	0

Figura 2. Caratteristiche anatomiche della zona di conduzione e della zona respiratoria (Stanfield C.L., 2016, Fisiologia)

La maggior parte delle vie aeree sono formate da un epitelio, definito epitelio respiratorio, che svolge un ruolo importante nella protezione e nel mantenimento della funzione respiratoria. La sua struttura cambia lungo tutto il tratto respiratorio, passando da pseudostratificato a monostratificato. A partire dalle vie aeree superiori fino alla trachea, l'epitelio respiratorio è pseudostratificato, cilindrico e ciliato. Tutte le sue cellule sono a contatto con la membrana basale (motivo per il quale viene definito pseudostratificato) ed è composto da tre tipi cellulari:

- Le cellule caliciformi: secernono un fluido viscoso chiamato muco, una sorta di barriera che ricopre le vie respiratorie e cattura le particelle estranee che si trovano nell'aria inalata.
- Le cellule ciliate: formate da ciglia (proiezioni filiformi) che, con un movimento simile a quello di una frusta, spingono il muco, contenente le particelle inglobate, verso la glottide e quindi verso la faringe, dove viene deglutito. Questo processo previene l'accumulo del muco nelle vie respiratorie così da ripulire le sostanze estranee che vi sono inglobate. L'accumulo del muco nelle vie respiratorie infatti aumenta la probabilità di infezioni, come bronchiti e polmoniti, in quanto promuove la ritenzione e la crescita di batteri.
- Le cellule basali (o staminali), che sono capaci di differenziarsi nei diversi tipi cellulari in sostituzione delle cellule danneggiate o morte, dando così vita a nuove cellule cigliate.



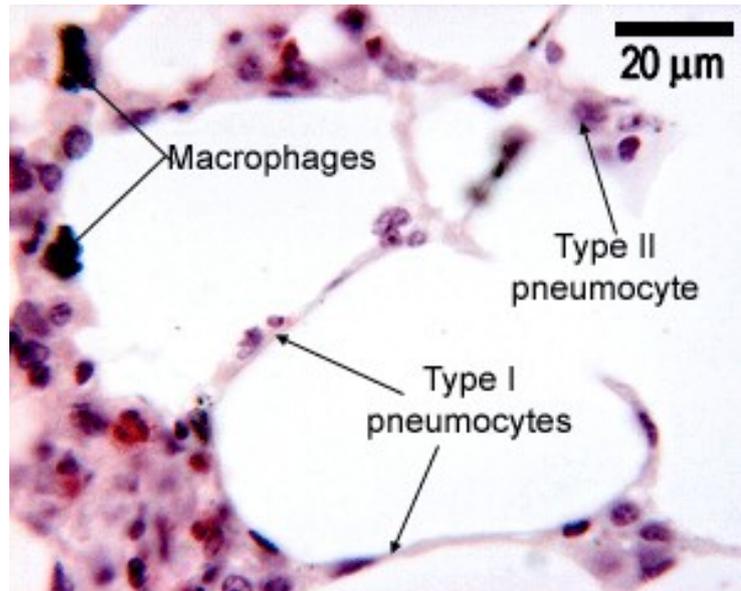
*Figura 3. Epitelio respiratorio prismatico ciliato pseudostratificato*  
(alamy, 2016, <https://www.alamy.it/epitelio-pseudostratificato-ciliato-prismatico-respiratorio-il-bordo-apicale-dell-epitelio-ha-uno-strato-di-ciglia-supportato-nei-loro-corpi-basali-image346976993.html>)

Nelle vie aeree più piccole, a partire dai bronchioli, la cartilagine di sostegno scomparirà e sarà presente un solo strato di muscolatura liscia. Proseguendo con le ramificazioni, i bronchioli ridurranno il loro calibro, sostituendo l'epitelio pseudostratificato con uno cubico monostratificato. I bronchioli che ancora non partecipano allo scambio gassoso sono seguiti da bronchioli respiratori, i quali inizieranno a scambiare ossigeno e CO<sub>2</sub> (zona di transizione). I bronchioli respiratori si diramano in dotti alveolari.

I bronchioli dei dotti alveolari presentano sia cellule epiteliali, sulla parete, sia cellule di Clara come linea di difesa, che sono in grado di degradare microrganismi impedendone l'arrivo nell'alveolo sfruttando l'azione del citocromo P450.

All'interno dell'alveolo, la struttura delle cellule nella camera alveolare ha un epitelio squamoso appiattito formato da:

- Pneumociti di tipo I: piccole cellule sottili prive di capacità mitotica che costituiscono la prima barriera di passaggio dei gas. Formano la parete dell'alveolo dove i gas possono muoversi. Numericamente minori degli pneumociti di tipo II, occupano comunque il 95% dell'area dell'alveolo.
- Pneumociti di tipo II: sono cellule grandi e abbondanti in grado di produrre il surfattante polmonare, una sostanza in grado di ridurre la tensione superficiale e facilitare l'espansione alveolare. La sua produzione è controllata dall'ormone cortisolo.
- Tra uno pneumocita e l'altro sono presenti delle tight junction, che impediscono all'acqua e ai liquidi esterni di filtrare nella camera alveolare. Sono inoltre presenti i macrofagi alveolari che hanno la funzione di pulire l'alveolo.



*Figura 4. Epitelio respiratorio alveolare*

(Ceruti S., 2015, <https://manualidimedicina.blogspot.com/2015/09/cenni-di-istologia-respiratoria.html>)

L'epitelio respiratorio, quindi, non solo riveste le vie aeree, ma svolge anche funzioni vitali nella protezione contro agenti patogeni, nella purificazione dell'aria inalata e nella regolazione della respirazione attraverso la produzione di surfattante. Questo lo rende una componente fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi respiratoria.

L'epitelio alveolare è sorretto da una rete fibroelastica reticolare, nella quale è presente una fitta rete capillare grazie all'arteria polmonare. Questa rete fibroelastica è responsabile delle proprietà elastiche del polmone, importanti durante l'inspirazione e l'espiazione [8].

L'endotelio dei capillari e l'epitelio alveolare sono in rapporto tramite le rispettive membrane basali, formando così la barriera aria-sangue. Questa barriera, a causa della differente pressione parziale dell'ossigeno e della CO<sub>2</sub> rispettivamente nell'aria e nel sangue, permette, senza l'utilizzo di energia, scambi gassosi mediante i quali l'aria inspirata cede ossigeno al sangue, che da venoso diventa arterioso, in cambio della CO<sub>2</sub> che invece fuoriesce dal sangue e passa nell'alveolo dal quale, con l'espiazione, viene eliminata nell'ambiente esterno [8].

La circolazione polmonare dipende dalle vene polmonari (le uniche vene che portano sangue ricco di ossigeno) e dalle arterie polmonari (le uniche arterie che portano il sangue povero di ossigeno). Le arterie polmonari hanno il compito di portare il sangue venoso (ricco di  $\text{CO}_2$ ) che dal ventricolo destro del cuore arriva ai polmoni per essere ossigenato. L'arteria polmonare è un'arteria di grosso calibro che origina dal cono arterioso del ventricolo destro del cuore. Portandosi in alto, raggiunge l'arco aortico, al di sotto del quale si divide in un ramo sinistro e un ramo destro, uno per ogni bronco. Questi raggiungono l'ilo polmonare, da cui entrano. Qui si suddividono come i bronchi finché, a livello degli alveoli polmonari, formeranno una rete di capillari attorno a ogni alveolo. Il calibro dei capillari alveolari è di circa  $5\ \mu\text{m}$ , importante affinché gli scambi gassosi possano avvenire correttamente. Gli eritrociti, che passeranno attaccati alle pareti dei capillari, raccoglieranno direttamente l'ossigeno dagli alveoli [8].

Dalle reti dei capillari alveolari di ogni polmone originano piccole vene in cui scorre il sangue arterioso (ricco di  $\text{O}_2$ ) che, ingrandendosi sempre più, formeranno due grossi tronchi per ogni polmone, le vene polmonari, che sboccano nell'atrio sinistro del cuore. Sono nel complesso quattro e portano il sangue ossigenato all'atrio sinistro del cuore [8].

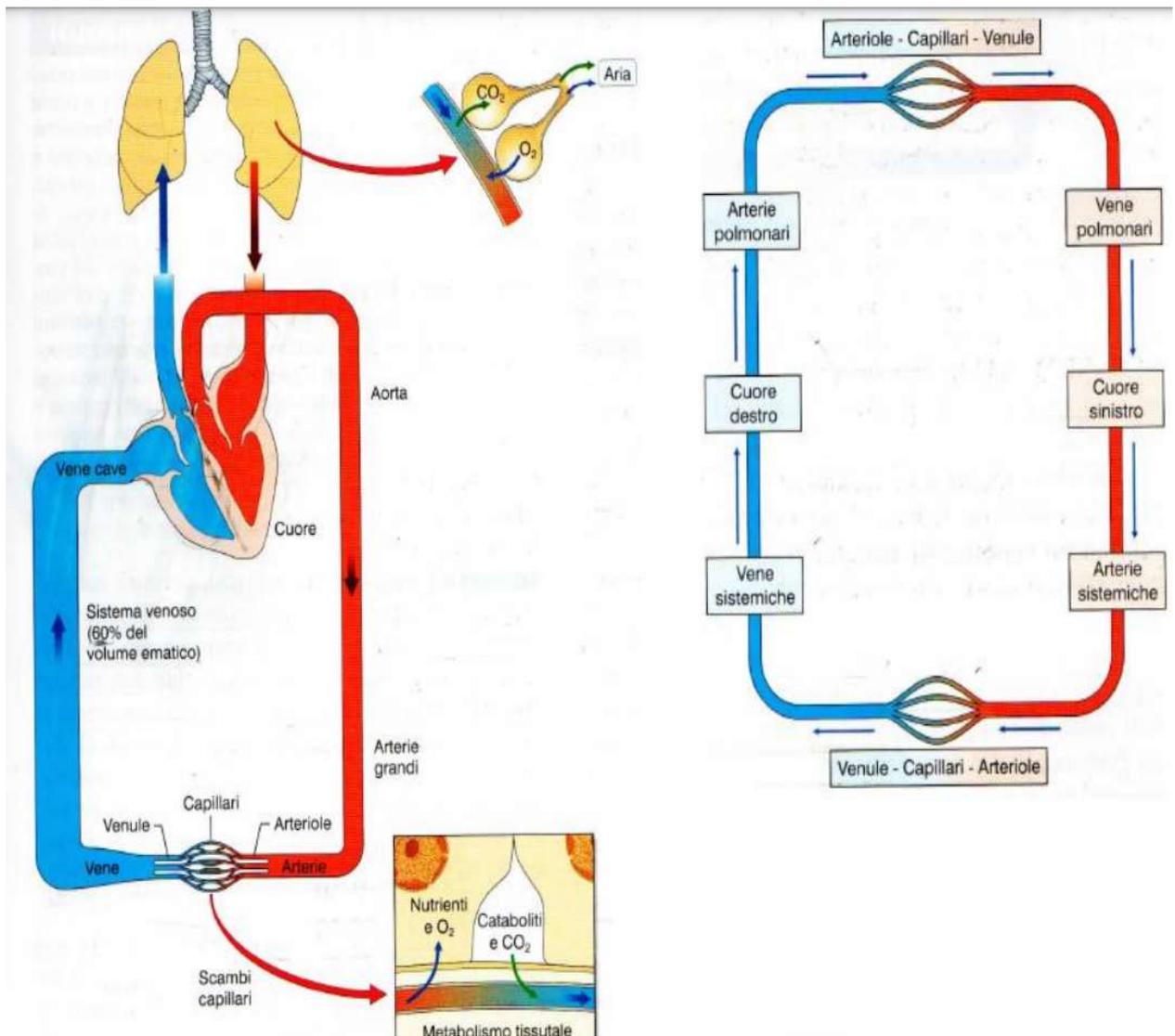


Figura 5. Schema della circolazione sistemica connessa al circolo  
 (Lobreglio G.B., 2021, [https://www.infermieristicalecce.org/wp-content/uploads/2021/02/FISIOLOGIA\\_LOBREGLIO\\_sistema-cardiocircolatorio.pdf](https://www.infermieristicalecce.org/wp-content/uploads/2021/02/FISIOLOGIA_LOBREGLIO_sistema-cardiocircolatorio.pdf))

Lo scambio di gas tra alveolo e sangue è alla base del funzionamento dell'attività polmonare. La ventilazione dell'alveolo e il flusso ematico devono essere regolati. Si parla di regionalizzazione del polmone in relazione al rapporto ventilazione-perfusione ( $V/Q$ ), che rappresenta il determinante principale della concentrazione di ossigeno che si trovano nel sangue venoso polmonare. Il rapporto ventilazione-perfusione ideale dovrebbe essere pari a 1, perché in condizioni ottimali si hanno 5 L/min di ventilazione alveolare e 5 L/min di perfusione capillare.

La quantità di ossigeno presente nel sangue di ritorno all'atrio sinistro è determinata dalla quantità di ossigeno presente nell'alveolo e dalla quantità di sangue che percorre i capillari nell'unità di tempo, ovvero dalla perfusione. Se il rapporto è pari a 1, il sangue di ritorno è perfettamente ossigenato. Le differenze nella geometria vascolare e nelle pressioni idrostatiche possono causare alterazioni nei rapporti V/Q tra le diverse aree del polmone, portando così a una condizione patologica.

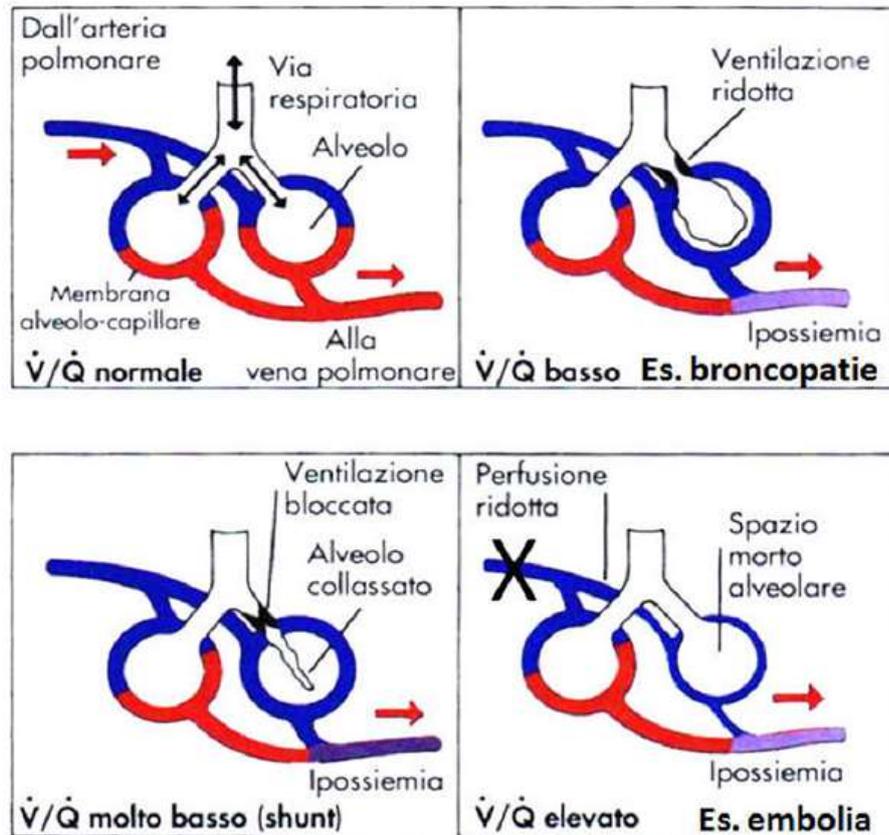


Figura 6. Alterazione del rapporto V/Q

(SIMEU, 2017, <https://www.mcrferrara.org/download/relazioni/417/Lupacciolu.pdf>)

Il rapporto può variare sia a livello dei vasi che a livello della pressione pleurica (posizione ortostatica):

- Il rapporto può variare sia a livello dei vasi che a livello della pressione pleurica (posizione ortostatica): Nell'apice polmonare la pressione idrostatica nei vasi è bassa tale per cui i capillari della parte apicale sono quasi collassati (quasi chiusi).
- Nel lobo di mezzo, all'altezza del cuore, la pressione idrostatica a livello arterioso è sufficiente a vincere la pressione alveolare, portando il vaso ad ampliarsi.
- Nella parte basale, il vaso è molto aperto poiché la pressione idrostatica vince sulla pressione alveolare, consentendone quindi la dilatazione.

La pressione endopleurica cambia agli apici e alla base: agli apici è molto negativa dato che il polmone, a causa del peso, tira verso il basso le due pleure allontanandole, mentre alle basi raggiunge il suo valore massimo (ma pur sempre negativa) dato che il polmone, sempre grazie al suo peso, tende ad avvicinarle.

Il rapporto ventilazione alveolare (V) e perfusione capillare (Q) può essere:

- Rapporto  $V/Q > 1$ : tipico degli apici polmonari, in questo rapporto è favorita la ventilazione, quindi gli alveoli saranno normo-ventilati e ipo-perfusi o iper-ventilati e normo-perfusi. La ventilazione è favorita nella regione apicale del polmone, con alveoli in cui la ventilazione è ottimale (dato che la pressione endopleurica è molto negativa).
- Rapporto  $V/Q < 1$ : tipico delle basi polmonari, in questo rapporto la ventilazione è scarsa, ma la perfusione è buona, quindi gli alveoli saranno ipo-ventilati e normo-perfusi. Le pleure tenderanno ad avvicinarsi, riducendo così la ventilazione a discapito di un maggior flusso di sangue. In casi estremi in cui la ventilazione risulta pari a 0, si cade nel patologico dato che l'afflusso d'aria viene bloccato oppure il rapporto si abbassa come in alcune patologie bronco-ostruttive, che determinano così stati infiammatori che possono portare alla riduzione della ventilazione polmonare.
- Rapporto  $V/Q$  prossimo a 1: tipico della parte centrale dei polmoni. L'alveolo ventila correttamente, la perfusione è corretta, quindi passano  $\sim 5$  L/min di sangue e  $\sim 5$  L/min aria.

Il sangue, che passa nei vasi scambia ossigeno e CO<sub>2</sub> con l'alveolo. Ai polmoni arriverà un sangue venoso, con valori pari a 46 mmHg di CO<sub>2</sub> e 40 mmHg di ossigeno e, una volta riossigenato, fuoriesce in equilibrio tra pressione alveolare e pressione arteriosa dell'ossigeno e tra pressione alveolare e pressione arteriosa della CO<sub>2</sub>. Nell'alveolo infatti l'ossigeno è pari a 104 mmHg e la CO<sub>2</sub> è pari a 40 mmHg.

La pressione parziale dell'ossigeno a livello alveolare cambia in proporzione alla ventilazione alveolare, quindi aumentando la ventilazione, aumenterà anche la quantità di ossigeno nell'alveolo. Se l'ossigeno è rapidamente consumato, la sua pressione parziale negli alveoli tende a scendere. La CO<sub>2</sub> ha una ventilazione costante e la sua presenza nell'area alveolare dipende dalla rate a cui si lavora. Essendo inversamente proporzionale alla ventilazione, aumentando la ventilazione diminuirà la pressione parziale della CO<sub>2</sub>.

La composizione del gas alveolare varia in funzione di un aumento della pressione parziale della CO<sub>2</sub> o della pressione parziale dell'ossigeno. Aumentando molto la pressione parziale della CO<sub>2</sub> per ottimizzare gli scambi e mantenere il sangue ossigenato, siccome incide sui bronchioli delle sacche alveolari, in risposta si avrà una dilatazione dei bronchioli per facilitare l'arrivo di aria negli alveoli, quindi l'albero respiratorio si espande mantenendo un facile apporto d'aria. Viceversa, diminuendo la pressione parziale della CO<sub>2</sub>, si rimpicciolisce il calibro dei bronchioli.

In caso di deficit di ossigeno, l'area alveolare tenderà ad impoverirsi di ossigeno. Quindi nel caso in cui in un alveolo circondato da vasi sanguigni la pressione parziale dell'ossigeno diminuisce, essi andranno incontro a vasocostrizione, definita come vasocostrizione ipossica. I vasi che circondano l'alveolo con basso ossigeno costringono a causa del sangue che, anziché ossigenare in zone in cui ossigeno è scarso, è dirottato in zone in cui è presente ossigeno in maggior quantità, così da ottimizzare il processo.

Quando questa situazione si verifica in tutto il letto polmonare, determina una vasocostrizione su tutto il polmone, con i vasi che tenderanno a costringere causando un'ipertensione polmonare altissima e provocando così un aumento della pressione idrostatica della filtrazione, una fuoriuscita di liquido e un accumulo di liquido nell'interstizio, con conseguente formazione di un edema. Tutto questo può insorgere in un edema cerebrale: in caso di poco ossigeno, il circolo sanguigno cercherà di portarlo al cervello, generando così un grosso afflusso di sangue al cervello che causerà una morte rapida.

Quindi la ventilazione alveolare deve essere accoppiata alla perfusione, solo così i gas che respiriamo sono trasmessi al sangue correttamente. Se in un gruppo di alveoli la ventilazione risulta poco efficace e si assiste ad aumento di CO<sub>2</sub> a discapito dell'ossigeno, questi alveoli vengono bypassati, i vasi costringono e il sangue viene dirottato verso altri alveoli. Questo è un meccanismo opposto in caso di ipossia a livello sistemico.

## 1.2 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): Definizione, cause e diagnosi

*“La BPCO è una patologia polmonare eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici (dispnea, tosse, produzione di espettorato, riacutizzazioni) dovuti ad anomalie delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che causano un'ostruzione persistente e spesso progressiva del flusso d'aria.” [9]*

La BPCO (nota in inglese come COPD, Chronic obstructive pulmonary disease) è una patologia progressiva spesso accompagnata da uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. È caratterizzata da periodi acuti, definiti riacutizzazioni, che generano peggioramenti a livello dei sintomi respiratori. La maggior parte dei pazienti BPCO presenta malattie croniche concomitanti che ne aumentano la morbilità ed il rischio di mortalità. Tra i fattori di rischio il principale risulta essere il fumo di tabacco, ma esposizioni alla combustione delle biomasse e l'inquinamento atmosferico, così come la predisposizione del paziente alle infezioni respiratorie di origine virale, batterica o fungina, le anomalie genetiche, un'irregolarità nello sviluppo polmonare o l'invecchiamento precoce, possono contribuire allo sviluppo della malattia [9, 10].

Secondo la World Health Organization (WHO), le principali cause di morte a livello globale possono essere racchiuse in due sezioni, cardiovascolari e respiratorie, e tre categorie, malattie trasmissibili, non trasmissibili (nel 2021 pari al 68% tra le dieci principali cause) e lesioni. Secondo i dati raccolti nel 2021, la BPCO è risultata essere la quarta causa di morte nel mondo, responsabile del ~5% dei decessi totali a livello globale. Nel mondo sono più di 300 milioni i pazienti affetti da BPCO e di questi, secondo i dati ISTAT, ~3,5 milioni di persone hanno la BPCO in Italia, con una prevalenza del 5,6%, un dato che potrebbe essere sottostimato a causa di una casuale diagnosi della malattia durante un ricovero per riacutizzazione. La patologia pesa anche in maniera considerevole sulla spesa sanitaria. Il forte impatto economico è dato sia dal fatto che si tratta di una malattia cronica e che quindi necessita di trattamenti prolungati che possono anche durare anni, con un impiego di ulteriori risorse in caso di riacutizzazioni, che richiedono nella maggior parte dei casi un ricovero ospedaliero. Inoltre, secondo i dati 2022 del Programma Nazionale Esiti, l'~11,68% dei pazienti muore entro 30 giorni da una riacutizzazione. Nel complesso, le malattie respiratorie risultano essere la quarta causa di morte in Italia, dove la BPCO rappresenta ~55% delle morti per disturbi respiratori [11-13].

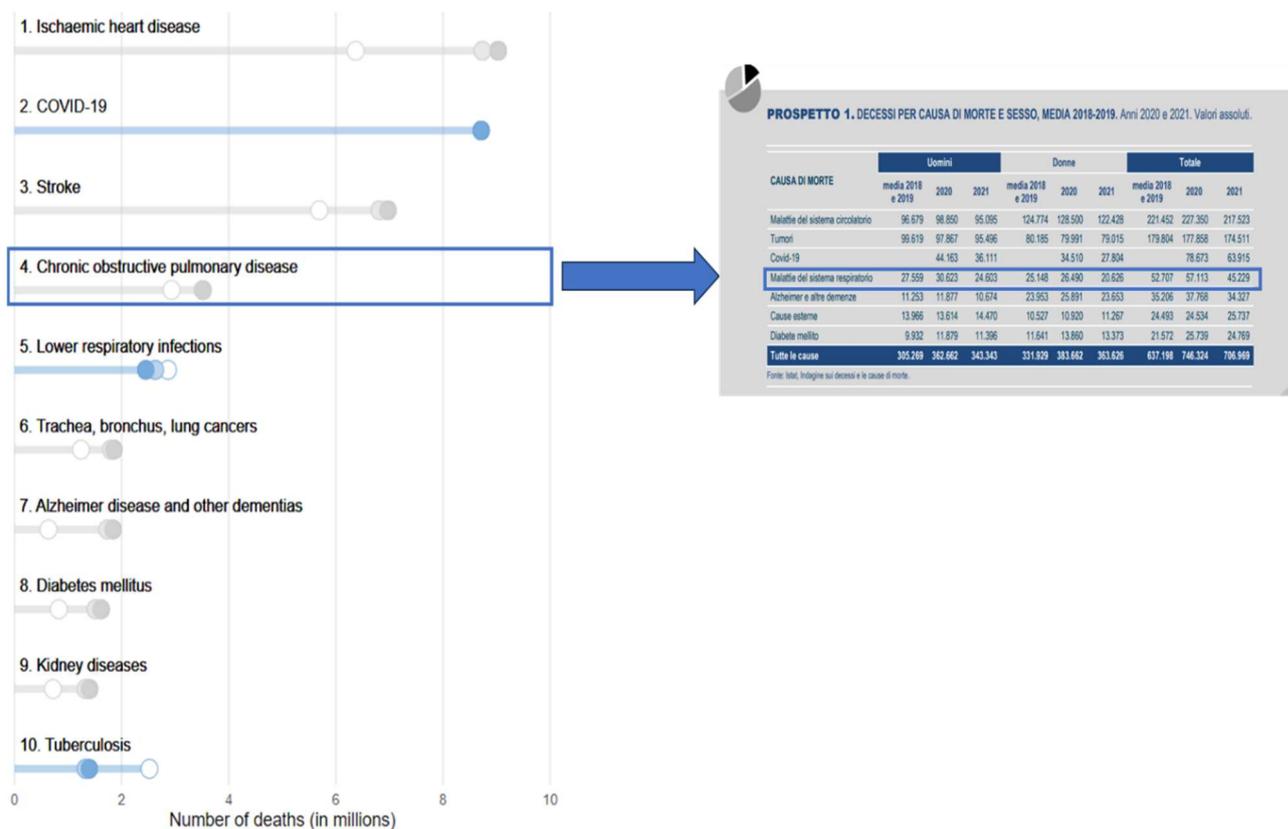


Figura 7. Cause di morte a livello globale e italiano (WHO, ISTAT, 2024)

Secondo il GOLD Report 2024, mediante revisioni sistematiche e meta-analisi, stanno emergendo dati che consentono di stimare in maniera accurata la prevalenza della BPCO. Le evidenze mostrano come la BPCO sia sensibilmente più alta nei fumatori rispetto ai non fumatori (secondo i dati ISTAT in Italia il 15 - 50% dei fumatori che sviluppa la BPCO [30]), che è più alta nei soggetti di età  $\geq 40$  anni ed è maggiore nell'uomo rispetto alla donna. Secondo i dati del BOLD, si stima che la prevalenza globale della BPCO è del  $\sim 10,3\%$  (intervallo di confidenza (IC) al 95% 8,2%, 12,8%). Inoltre, con l'aumento della prevalenza del consumo di tabacco nei Paesi in via di sviluppo e l'invecchiamento della popolazione nei Paesi ad alto reddito, è previsto che anche la prevalenza della BPCO possa aumentare nei prossimi anni [9].

Per Agustí e Hogg, la BPCO, nonostante fosse stata descritta come una condizione autoinflitta causata dal fumo di sigaretta che genera a sua volta una risposta infiammatoria anomala, provocando così un danno alle vie respiratorie ed alveolari, un'accelerazione del declino fisiologico della funzione polmonare e una limitazione del flusso aereo, il tutto con un periodico manifestarsi di riacutizzazioni, in realtà sia come visto in precedenza provocata da altri fattori [14].

Il fumo ed altre sostanze irritanti, una volta raggiunte le vie aeree, possono causare danni. Un solo soffio di fumo di sigaretta contiene una miscela di sostanze chimiche tossiche derivanti dal tabacco o da altri materiali per dare gusto. Nelle vie aeree superiori, le particelle di medio-grande dimensioni collidono e si depositano sulle pareti delle vie aeree più grandi, mentre nelle vie aeree inferiori il flusso rallenta, raggiungendo così bronchioli ed alveoli [14].

La limitazione del flusso d'aria è proporzionata al fatto che il tessuto polmonare è infiltrato di neutrofilii, macrofagi e linfociti. Secondo studi eseguiti mediante l'utilizzo della microtomografia computerizzata ai raggi X (micro-CT), nella BPCO grave il numero di bronchioli terminali è ridotto dell'80%, il doppio rispetto alla BPCO lieve e moderata. Questo è dovuto al fatto che le pareti delle vie aeree subiscono un rimodellamento, generando un ispessimento delle pareti che coinvolgerà l'epitelio, la lamina propria e la muscolatura [14].

Si passa quindi da polmoni sani, in cui le pareti delle vie aeree sono elastiche e flessibili, a polmoni con presenza di bronchite cronica, con vie aeree che tenderanno ad ingrossarsi, e un aumento della presenza di muco, provocando così un'ulteriore ostruzione per la fuoriuscita di aria dai polmoni [15].

L'enfisema, ovvero una dilatazione degli alveoli polmonari tale da distruggere della loro parete, è un'altra componente principale della BPCO. Fattori quali lo squilibrio dell'attività proteasica e antiproteasica, l'apoptosi, stress ossidativo, autoimmunità e malnutrizione sono tra le cause principali dello sviluppo dell'enfisema [14]. Gli alveoli normalmente, essendo elastici, sono in grado di ingrandirsi/ridursi in base al ciclo inspirazione/espiazione. L'enfisema, che come detto comporta danni alla parete, toglie agli alveoli l'elasticità, compromettendo l'espiazione e intrappolando l'aria al loro interno [15].

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

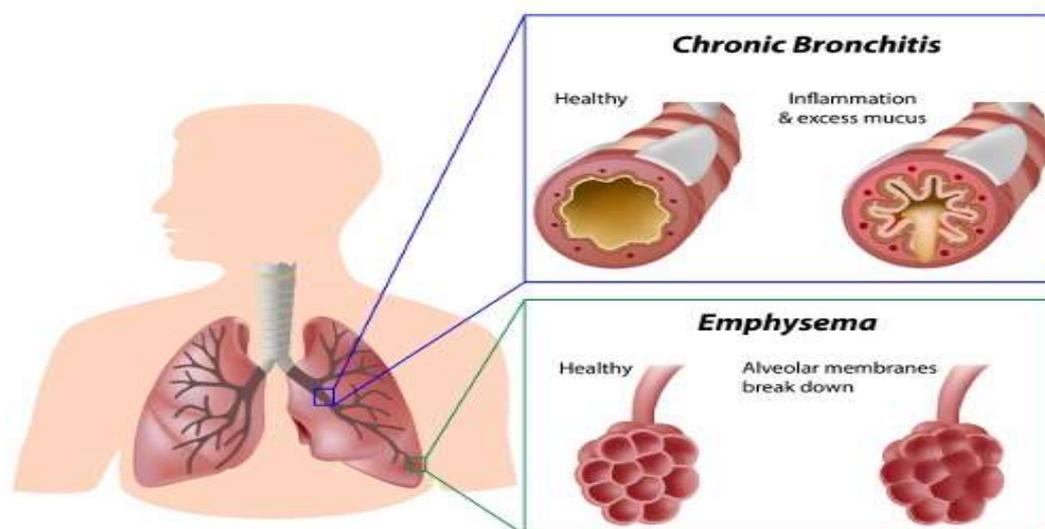


Figura 8. Ostruzione bronchiale nei pazienti con BPCO

(NCF, 2015, <https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2015/02/13/broncopneumopatia-cronica-ostruttiva-definizione-cause-e-diagnosi/>)

Tutte queste complicanze possono evolvere nei tre sintomi principali della BPCO: tosse, dispnea e, a volte, respiro sibilante. Solitamente la tosse è cronica, con picchi mattutini e produzione di muco. La dispnea invece compare negli anni e nei casi gravi può portare limitazioni delle normali attività quotidiane. Le persone che manifestano questi sintomi solitamente sono soggette a infezioni croniche dell'apparato respiratorio, che possono sfociare in ricadute, e con il progredire della malattia tendono ad essere sempre più frequenti [10].

Quindi, un paziente affetto da dispnea, respiro sibilante ricorrente, tosse cronica, ricorrenti infezioni delle basse vie respiratorie e determinati fattori di rischio (come per esempio il fumo), mostra un'alta possibilità di essere affetto da BPCO. Prima di effettuare una diagnosi però sarà necessario effettuare una valutazione clinica approfondita, così da escludere o meno la presenza di malattie concomitanti. Inizialmente risulta importante valutare i sintomi e la loro gravità, verificando anche la presenza di eventuali segni tipici della patologia. Successivamente è importante tener conto della gravità, valutando parametri vitali o eseguendo test di laboratorio (se necessari). Infine, terminati tutti gli accertamenti, è bene stabilire la causa dell'evento, facendo una diagnosi [9].

Secondo l'ISS, lo strumento diagnostico più importante per stabilire se un paziente è affetto da BPCO è la spirometria. La spirometria forzata è un test non invasivo che permette di mostrare oggettivamente la presenza di un'ostruzione del flusso aereo. In base alle linee guida GOLD, il criterio spirometrico per l'ostruzione al flusso aereo equivale ad un rapporto  $FEV_1/FVC < 0,70$  post broncodilatatore, parametro utilizzato in tutti gli studi clinici. Se il rapporto  $FEV_1/FVC$  risulta essere  $< 0,70$ , allora è confermata la presenza di un'ostruzione al flusso aereo, che necessita di essere valutata [9, 10].

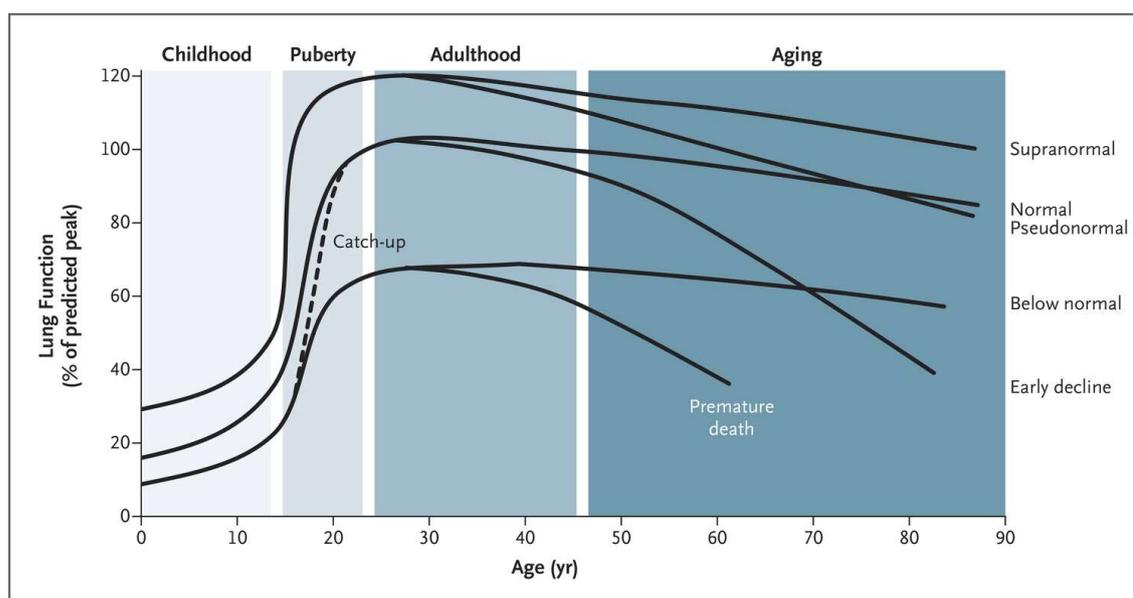


Figura 9. Declino del  $FEV_1$  durante la vita

(Agustì A., 2019, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1900475>)

Una valutazione della BPCO dev'essere quindi effettuata con l'obiettivo di [9]:

- Determinare il livello di limitazione del flusso aereo
- Definire l'impatto sulla salute del paziente
- Identificare la possibilità di eventi futuri (per esempio riacutizzazioni)
- Riscontrare la presenza di multimorbidità

Stabilita la presenza di un'ostruzione, è bene effettuare una valutazione della gravità della limitazione del flusso aereo, basata sul valore post broncodilatatore del FEV<sub>1</sub>. Le linee guida GOLD identificano i pazienti BPCO (FEV<sub>1</sub>/FVC <0,70) secondo specifici cut-point spirometrici [9]:

- *“GOLD 1: BPCO lieve, FEV<sub>1</sub> ≥80% del predetto*
- *GOLD 2: BPCO moderata, 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80% del predetto*
- *GOLD 3: BPCO grave, 30% ≤ FEV<sub>1</sub> <50% del predetto*
- *GOLD 4: BPCO molto grave, FEV<sub>1</sub> <30% del predetto”*

Come detto in precedenza, la spirometria è lo strumento diagnostico più importante per stabilire se un paziente ha la BPCO. Il meccanismo è molto semplice: il paziente, a cui viene tappato il naso, respira all'interno di un boccaglio che è connesso ad uno pneumotacografo, uno strumento che permette di misurare il flusso d'aria. Esistono diversi tipi di spirometria, che variano in base agli esercizi respiratori richiesti al paziente richiesti per scopi diagnostici specifici o per valutare particolari aspetti della funzione polmonare [16]:

1. spirometria semplice: spirometria più comune, misura la capacità vitale forzata (CVF), il FEV<sub>1</sub> e il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC.
2. spirometria con test di broncodilatazione: il paziente viene testato prima e dopo la somministrazione di un broncodilatatore (solitamente inalatorio) per valutare eventuali miglioramenti nella funzione polmonare.
3. spirometria globale con tecnica pletismografica: il paziente si siede in una cabina trasparente sigillata e respira nel boccaglio. Serve a misurare volume e pressione per determinare i diversi volumi polmonari.
4. test della diffusione del monossido di carbonio (DLCO): valuta il trasferimento di gas nei polmoni. Al paziente viene somministrato un piccolo quantitativo di monossido di carbonio per misurare quanto viene assorbito dai polmoni.
5. test di provocazione con metacolina: valuta la reattività delle vie aeree. La metacolina è un agente che provoca la costrizione bronchiale e serve per misurare cambiamenti nella funzione polmonare.

### **I.3 Management del paziente BPCO: terapie e raccomandazioni GOLD**

Un alto tasso di pazienti BPCO, nonostante sia a conoscenza della malattia, continua a fumare. La cessazione del fumo è fondamentale dato che, come visto in precedenza, può influire negativamente sulla prognosi e sulla progressione della malattia. Ovviamente questo non può bastare, soprattutto per questi pazienti che ormai risultano essere gravemente compromessi. Urge quindi la necessità di un'efficace terapia farmacologica [9].

La terapia farmacologica in BPCO ha la finalità di ridurre i sintomi, prevenire e ridurre le riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute del paziente. Esistono molte tipologie di farmaci che vengono utilizzati per il trattamento della BPCO e vengono suddivisi in varie classi. La scelta del farmaco viene fatta secondo precisi parametri legati soprattutto agli effetti sul paziente e ai costi. Il regime terapeutico comunque è soggettivo [9].

I Broncodilatatori sono farmaci che migliorano la FEV<sub>1</sub> agendo sul tono della muscolatura liscia delle vie aeree, favorendo il flusso espiratorio e riducendo l'iperinflazione dinamica. Tali farmaci appartengono a due classi principali [9]:

- $\beta$ 2-agonisti: si legano ai recettori  $\beta$ 2-adrenergici sulla muscolatura liscia, attivando l'adenilato ciclasi. Questo scatena una cascata di eventi che termina con l'attivazione della defosforilazione delle catene leggere della miosina, portando ad un rilassamento della muscolatura liscia ed un rilassamento delle vie aeree. Esistono  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA), i più importanti Terbutalina e Salbutamolo, con una durata d'azione di 4-6 ore, utilizzati principalmente al bisogno, e  $\beta$ 2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), i più importanti Formoterolo, Indacaterolo e Salmeterolo, con una durata d'azione  $\geq 12$  ore. L'obiettivo di questi farmaci è migliorare FEV<sub>1</sub> e volumi polmonari, riducendo sintomatologia, riacutizzazioni e ospedalizzazioni causate dalla BPCO.
- Antimuscarinici: impediscono la broncocostrizione che causa l'acetilcolina competendo per il legame ai recettori muscarinici M<sub>3</sub> sulla muscolatura liscia delle vie aeree. Inoltre, si legano anche ai recettori muscarinici neuronali M<sub>2</sub>, che hanno funzione inibitoria, e questa perdita porta ad un potenziamento del rilascio di acetilcolina da parte del nervo vago, provocando broncocostrizione. Esistono antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA), i più importanti Ipratropio e Oxitropio, con una durata d'azione di 6-9 ore, che legano il recettore neuronale M<sub>2</sub> e sono utilizzati principalmente al bisogno, e antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), i più importanti Tiotropio, Glicopirronio e Umeclidinio, con una durata d'azione  $\geq 12$  ore, che legano per più tempo il recettore M<sub>3</sub> dissociandosi più velocemente dall'M<sub>2</sub>.

Le Metixantine sono considerate dei broncodilatatori e il loro uso in BPCO è consolidato da tempo. La Teofilina, la più utilizzata, mostra comunque dati di efficacia clinica ad oggi molto limitati. Il meccanismo d'azione delle Metixantine mostra un'azione broncodilatatrice dovuta probabilmente all'inibizione non selettiva della fosfodiesterasi 4, che porta a un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, ma anche un'azione broncocostrittrice del diaframma. Le GOLD scoraggiano l'uso della Teofilina se sono disponibili altri farmaci broncodilatatori [9].

I recettori  $\beta_2$ -adrenergici e  $M_3$  muscarinici hanno una diversa localizzazione a livello polmonare: i  $\beta_2$ -agonisti agiscono a livello delle vie aeree distali, mentre gli antimuscarinici a livello delle prossimali. Una combinazione di broncodilatatori con meccanismi e durata d'azione differenti può portare ad una maggiore broncodilatazione riducendo allo stesso tempo il rischio di eventi avversi rispetto ad aumentare la dose del singolo broncodilatatore. Le combinazioni a dose fissa possono essere SAMA+SABA e soprattutto LAMA+LABA (in un unico device). Queste garantiscono una maggior convenienza e aderenza del paziente rispetto all'utilizzo di inalatori separati, migliorando la FEV<sub>1</sub> e riducendo i sintomi e le riacutizzazioni rispetto alle monoterapie [9].

Le riacutizzazioni rappresentano il principale endpoint clinicamente rilevante utilizzato per valutare l'efficacia dei farmaci con azione antinfiammatoria. La terapia anti-infiammatoria può essere così suddivisa [9]:

- Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4): migliorano la respirazione e riducono le riacutizzazioni moderate e gravi. Il Roflumilast è il principale PDE4 ed è usato nei pazienti con BPCO da grave a molto grave, con bronchite cronica ed una storia di riacutizzazioni.
- Mucoregolatori e antiossidanti: i principali sono erdoisteina, carbocisteina e N-acetilcisteina (NAC). Modificano l'ipersecrezione di muco, riducendola. Un loro utilizzo riduce il rischio di riacutizzazioni in determinate popolazioni di pazienti.
- Corticosteroidi per via inalatoria (ICS): formano un complesso corticosteroide-recettore all'interno del citoplasma e, una volta nel nucleo, induce una risposta anti-infiammatoria. Sono raccomandati nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave e con una storia di riacutizzazioni in associazione a broncodilatatori, così da migliorare lo stato di salute del paziente, la funzione polmonare e ridurre le riacutizzazioni.

Ogni ICS ha un suo profilo farmacocinetico e questo cambia l'effetto che il farmaco può avere sul paziente BPCO. Moltissimi studi (come per esempio lo studio SUMMIT [17]) hanno mostrato come un trattamento con i soli ICS non modifica il declino del FEV<sub>1</sub> o la mortalità dei pazienti BPCO. Se nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave l'ICS viene combinato con un LABA, questo migliora la funzionalità polmonare, la salute e riduce le riacutizzazioni rispetto ai singoli componenti da soli. Uno studio del 2016 condotto nel Regno Unito, che confrontava ICS+LABA rispetto alle terapie standard, ha mostrato una riduzione dell'8,4% delle riacutizzazioni, una mancanza di differenze nei ricoveri o nelle polmoniti e un miglioramento del punteggio CAT [9, 18].

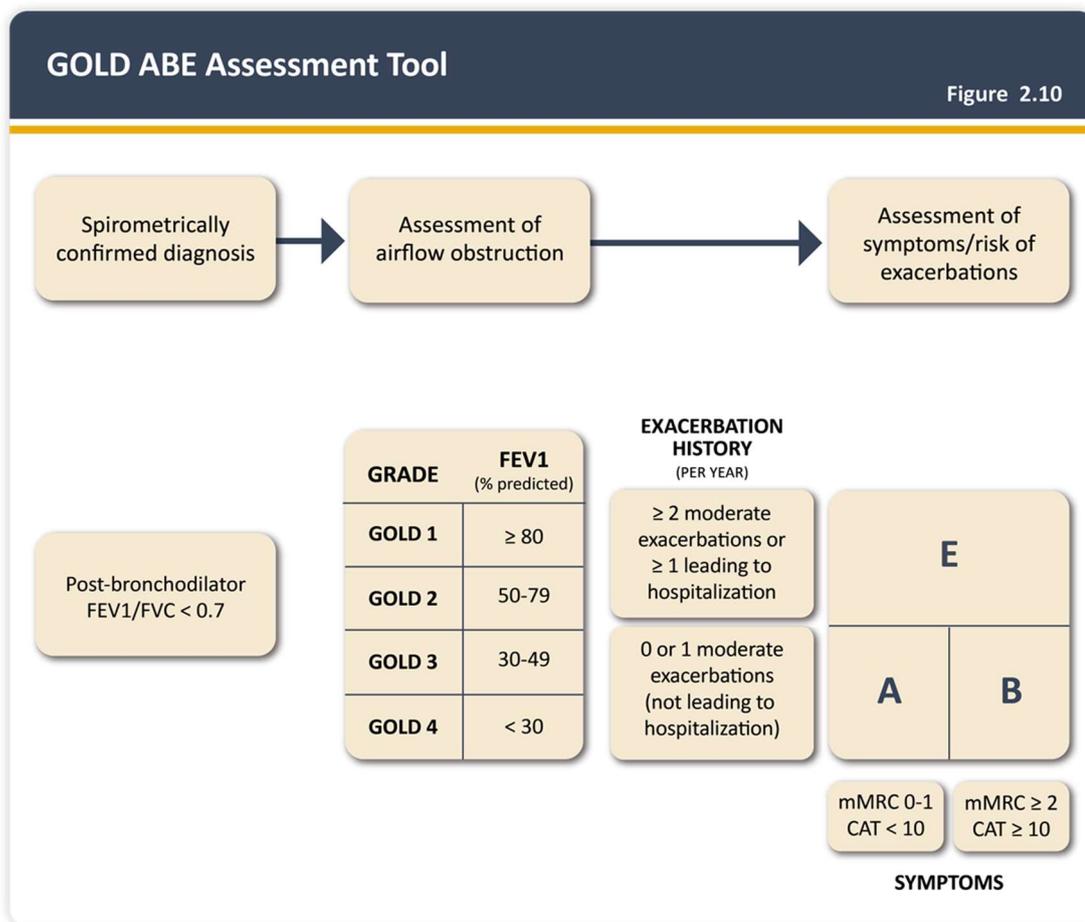
Secondo il report GOLD 2024, i fattori da considerare nell'inizio di un trattamento con ICS sono [9]:

- *“Forte sostegno all'uso di ICS:*
  - *Storia di ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni di BPCO*
  - *≥2 riacutizzazioni moderate/anno*
  - *Eosinofili nel sangue ≥300 cellule/μL*
  - *Storia di asma o asma concomitante*
- *Considerare l'uso di ICS:*
  - *1 riacutizzazione moderata/anno*
  - *Eosinofili nel sangue tra 100 e 300 cellule/μL*
- *Contro l'uso di ICS*
  - *Eventi ripetuti di polmoniti*
  - *Eosinofili nel sangue <100 cellule/μL*
  - *Storia di infezione micobatterica”*

La conta degli eosinofili nel sangue è un importante predittore degli effetti degli ICS. Se a conte basse, ovvero <100 cellule/μL, si osservano effetti minimi, a conte elevate invece, ovvero ≥300 cellule/μL, gli effetti incrementano. Le soglie <100 cellule/μL e ≥300 cellule/μL vanno comunque considerate delle stime e non precisi valori utili a capire il miglior trattamento [9].

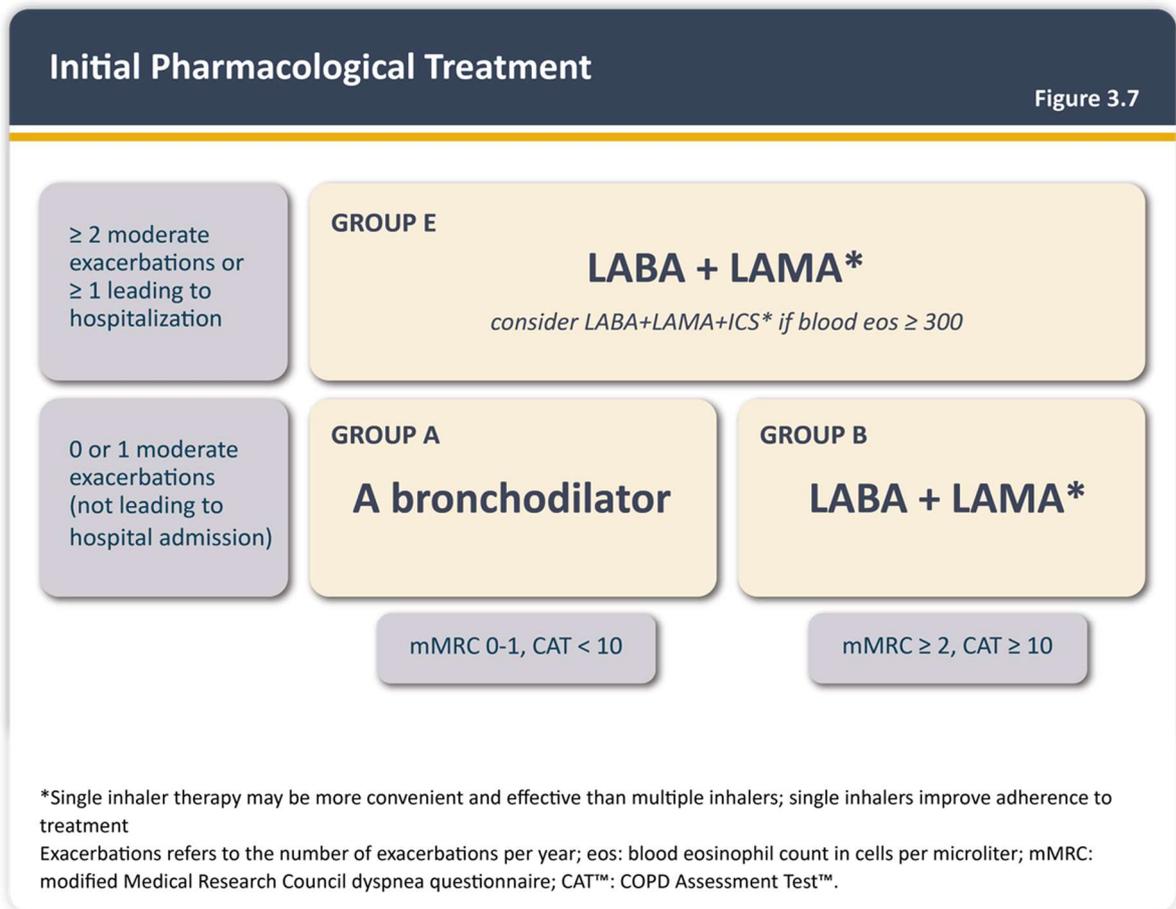
La triplice terapia (LABA+LAMA+ICS) è l'unica terapia ad oggi indicata per i pazienti sintomatici con una storia di riacutizzazioni frequenti e/o gravi. Si è dimostrata migliore rispetto alle monoterapie e alle duplici terapie nel migliorare la funzionalità polmonare, negli esiti clinici dei pazienti e nella riduzione delle riacutizzazioni. Due importanti studi (ETHOS e IMPACT [19, 20]) hanno evidenziato una riduzione della mortalità delle triplici combinazioni inalatorie a dose fissa rispetto alle duplici con broncodilatatori. In entrambi gli studi è stata utilizzata una popolazione di pazienti sintomatici (CAT  $\geq 10$ ) con una storia di riacutizzazioni ( $\geq 2$  riacutizzazioni moderate e/o  $\geq 1$  grave). Ad oggi esistono tre tipi di triplici terapie a dose fissa (ICS/LABA/LAMA): Budesonide/Formoterolo/Glicopirronio, Fluticasone/Vilanterolo/Umeclidinio e Beclometasone/Formoterolo/Glicopirronio [9].

Nel 2011, per una corretta valutazione iniziale della BPCO, le linee guida GOLD decisero di proporre una strategia di valutazione che combinava il livello dei sintomi (CAT), la gravità del flusso aereo (gradi GOLD 1-4) e la frequenza delle riacutizzazioni, chiamato strumento di valutazione ABCD. A partire dal 2023, lo strumento di valutazione combinata è passato da ABCD a ABE, riconoscendo l'impatto delle riacutizzazioni sulla scelta del trattamento indipendentemente dal livello dei sintomi [9].



*Figura 10. Strumento di valutazione GOLD ABE*  
 (GOLD Report, 2024, <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>, visualizzato il 22/09/2024,  
 © 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Seguendo le indicazioni dello strumento di valutazione ABE, le linee GOLD per un trattamento farmacologico iniziale raccomandano l'utilizzo di un broncodilatatore singolo per il Gruppo A, l'utilizzo della duplice LAMA+LABA per il Gruppo B e E dati i maggiori benefici rispetto alla monoterapia e l'utilizzo della triplice terapia ICS+LAMA+LABA come terapia nei pazienti del Gruppo E con eosinofili nel sangue  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{L}$ . Per il trattamento di follow-up la gestione del paziente si baserà sulla comparsa di riacutizzazioni e sulla persistenza della dispnea. Queste raccomandazioni sono utili nella gestione del paziente in trattamento di mantenimento sia iniziale che dopo anni. Rispetto al 2022, l'ICS+LABA non è più raccomandato come trattamento iniziale o di follow-up (preferibile ICS+LAMA+LABA) e la triplice è raccomandata come trattamento di follow-up nei pazienti in mono (EOS nel sangue  $< 300$  cellule/ $\mu\text{L}$ ) o duplice terapia (EOS nel sangue  $< 100$  cellule/ $\mu\text{L}$ ) che hanno riacutizzato [9].



*Figura 10. Strumento di valutazione GOLD ABE*

(GOLD Report, 2024, <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>, visualizzato il 22/09/2024,

© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Per una corretta gestione della BPCO stabile è bene quindi seguire una strategia basata sulla valutazione dei sintomi e sulle riacutizzazioni, con l'obiettivo di ridurli. Le strategie possono comprendere sia trattamenti farmacologici che non farmacologici. Lo schema da seguire dovrebbe essere: Diagnosi (sintomi, spirometria, ...), valutazione iniziale (GOLD ABE, ...), gestione iniziale (no fumo, educazione paziente, ...), follow-up (riacutizzazioni, sintomi, ...) e nel caso aggiustare la terapia [9].

# Management of COPD

Figure 3.2

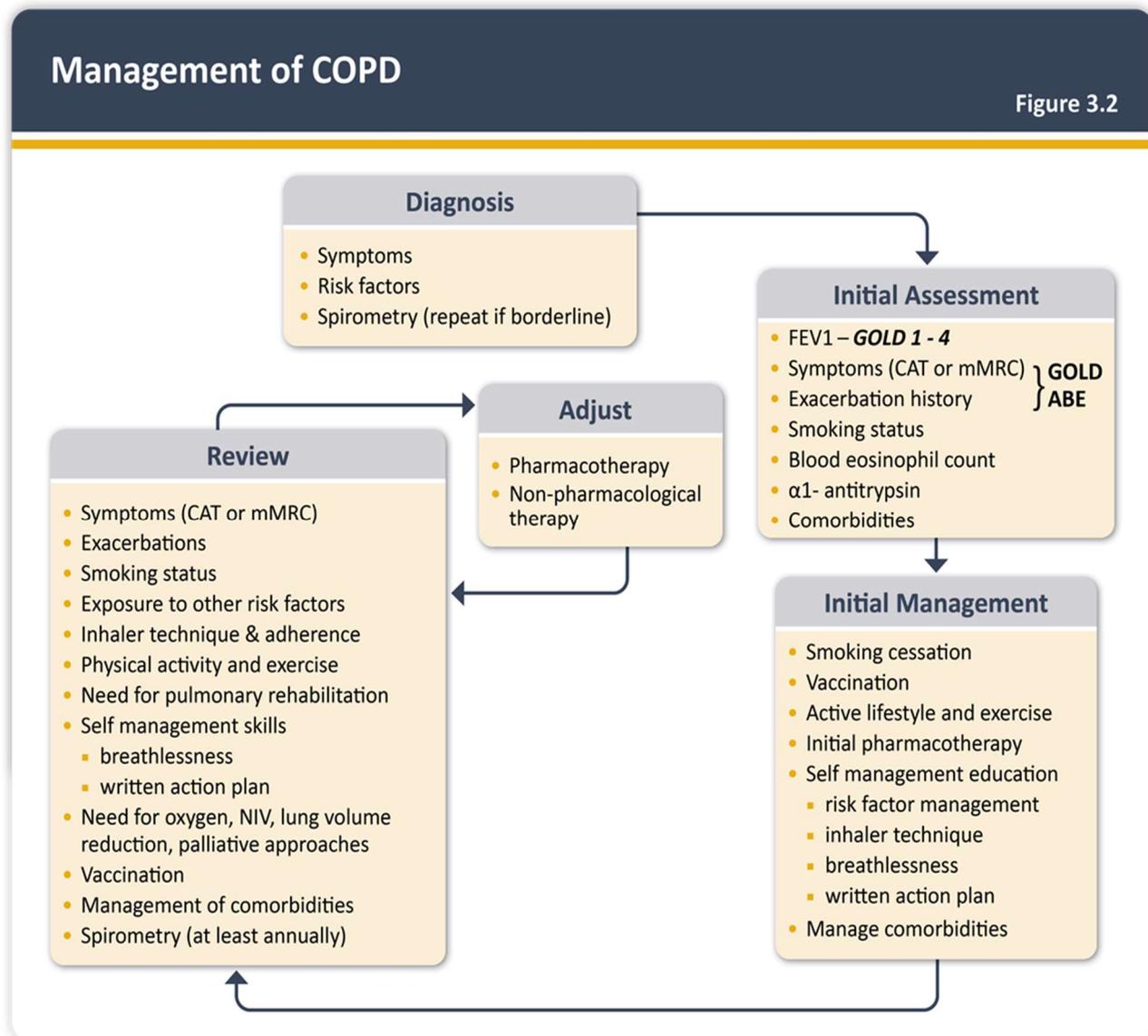


Figura 10. Strumento di valutazione GOLD ABE

(GOLD Report, 2024, <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>, visualizzato il 22/09/2024,

© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

La maggior parte dei farmaci per trattare la BPCO sono inalatori, è perciò necessario insegnare al paziente come utilizzare correttamente il device inalatorio. Esistono una vasta gamma di dispositivi e la scelta dovrà essere soggettiva, in modo da fornire il device più adatto ad ogni paziente. I dispositivi ad oggi disponibili per il trattamento della BPCO sono [9, 21-23]:

- Erogatori pressurizzati pre-dosati (pMDI): Questi device contengono farmaci in sospensione e in soluzione sotto una pressione di 3 atm. Ogni erogazione rilascia una dose definita di farmaco che il paziente deve inalare. Per essere utilizzati correttamente, il paziente deve essere istruito per evitare che della maggior parte del principio attivo si depositi nelle prime vie aeree. Tra i vantaggi il fatto di essere portatili e compatti, dose e diametro delle particelle non cambia, utile in situazioni d'emergenza, assunzione molto facile e utilizzabili con farmaci diversi. Tra gli svantaggi richiesta di coordinazione, impossibilità di controllare il numero dosi rimanenti, serve un gas propellente, elevata esposizione orofaringea.
- Inalatore a polvere secca (DPI): Questa formulazione permette al paziente di assumere la dose del farmaco inspirando direttamente dall'inalatore. Il farmaco può essere caricato nel device sottoforma di capsula, o essere già presente e suddiviso nelle singole dosi. Rispetto ai farmaci che raggiungono la superficie interna dei bronchi in soluzione, le polveri secche potrebbero essere allontanate dalle ciglia prima di entrare nei tessuti. Tra i vantaggi il fatto di essere leggeri e facilmente trasportabili, che si possono attivare con l'inspirazione, richiesta al paziente poca coordinazione, tempo di assunzione veloce e può essere utilizzato con farmaci diversi. Tra gli svantaggi è richiesto un flusso inspiratorio moderato/alto, non è adatto in situazioni di emergenza, possono essere sensibili all'umidità sul farmaco e possono provocare un'alta deposizione orofaringea.
- Nebulizzatore: utilizzato in passato per somministrare farmaci sottoforma di aerosol in quei pazienti con malattie polmonari non in grado di coordinare erogazione/inalazione (per i pMDI) o con un flusso inspiratorio non sufficiente (per i DPI). Esistono tre tipi di nebulizzatori: a Jet, a ultrasuoni e mesh. Tra i vantaggi non richiede coordinazione, è efficace a volume respiratorio corrente, adatto a tutte le età e in situazioni d'emergenza e può essere combinato con diverse sostanze. Tra gli svantaggi è ingombrante, lunghi tempi di erogazione, dispositivo che va pulito, può non essere preciso.

- Soft-mist (SMI): come i nebulizzatori, trasformano una soluzione liquida in aerosol ma, come i pMDI, sono dispositivi portatili multi dose. Utilizzano una molla in tensione per spingere la soluzione di liquido attraverso gli appositi ugelli. Tra i vantaggi l'elevata deposizione polmonare, sono convenienti ed hanno un'alta percentuale di particelle fini. Tra gli svantaggi non si attivano con il respiro, richiedono coordinazione e alcuni potrebbero aver bisogno di essere assemblati.

Come abbiamo visto esistono vari tipi di device, che possono aiutare in maniera soggettiva i pazienti in base alle loro caratteristiche. È importante però sottolineare che la dimensione delle particelle di un farmaco per la deposizione polmonare è altrettanto importante. Secondo De Boer A.H. et al. infatti la dimensione adatta delle particelle di dimensioni 1-3  $\mu\text{m}$  sono quelle con una possibilità maggiore di deposizione nelle vie aeree centrali e periferiche, dando così una deposizione polmonare ottimale [24].

## **I.4 Impatto della BPCO sulla qualità della vita**

La BPCO, essendo una malattia respiratoria cronica e progressiva, influenza molti aspetti della vita quotidiana dei pazienti, portando ad un significativo peggioramento della qualità della vita. Dispnea, tosse cronica, respiro sibilante, produzione di espettorato e affaticamento sono tra i principali sintomi del paziente BPCO e tutti influiscono sulla capacità del paziente di svolgere attività della vita quotidiana.

Roberts MH et al. hanno condotto uno studio retrospettivo tra il 2016 ed il 2019 su pazienti adulti  $\geq 18$  anni con e senza BPCO (in rapporto 5:1) utilizzando i dati del Medical Expenditures Survey (MEPS). Sono stati considerati sia parametri socio-economici (HCRU), come lo stato sociale o i costi sanitari, sia gli indicatori di qualità della vita legata alla salute (HRQoL), come la percezione dello stato di salute o le difficoltà nello svolgimento semplici compiti [25]:

- Dai risultati HRQoL, le persone affette da BPCO segnalavano condizioni di salute sfavorevoli, depressione quotidiana e limitazioni fisiche superiori rispetto alle persone senza BPCO. Inoltre, più del 70% dei pazienti BPCO ha manifestato un dolore tale da limitare il lavoro, il che ha portato a più giorni d'assenza a causa di malattia e/o infortuni all'anno.
- Dai risultati HCRU, le persone affette da BPCO hanno il doppio delle volte in cui sia stata necessaria più di una visita d'emergenza in ospedale e il doppio delle prescrizioni mediche rispetto alle persone senza BPCO. Anche le spese sanitarie sono risultate superiori.

Dai dati ricavati si evince che le persone con la BPCO hanno un carico clinico legato alla malattia più alto e una peggiore HRQoL rispetto a quelle senza BPCO. La presenza di peggiori condizioni di salute concomitanti, come la depressione o patologie cardiovascolari, contribuisce al peggioramento della qualità della vita dei pazienti. Anche condizioni legate al paese possono influire sullo stato di salute dei pazienti [25].

La cessazione del fumo, una corretta terapia farmacologica, la riabilitazione polmonare assieme all'allenamento e all'esercizio fisico, combinato con l'educazione specifica alla malattia, migliorano lo stato di salute, la tolleranza all'esercizio, i sintomi e la qualità di vita in tutti i gradi di gravità di BPCO [9].

L'impatto della BPCO sulla qualità della vita è evidente e richiede un approccio terapeutico corretto affinché si possa migliorare il benessere complessivo dei pazienti.

## **2. Scopo della tesi**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia polmonare eterogenea caratterizzata da sintomi respiratori cronici e un'ostruzione progressiva del flusso d'aria. Nei casi più gravi, può portare a riacutizzazioni, causando un peggioramento acuto dei sintomi. Dispnea e produzione di espettorato sono tra i sintomi più comuni, ma alla BPCO è associato un rischio molto elevato di sviluppare una malattia cardiovascolare.

L'obiettivo di questo elaborato è quello di indagare la correlazione tra eventi cardiovascolari e riacutizzazioni di BPCO, confrontando i periodi di tempo successivi tra l'evento acuto e l'evento cardiovascolare. Un aumento dei sintomi, quali dispnea e tosse produttiva, sono indicatori di un maggior rischio di riacutizzazioni che comporta un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Il programma “*EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases*” (EXACOS-CV [26]), che include una serie di studi di coorte longitudinali retrospettivi condotti in 10 paesi, mira a dimostrare l'associazione temporale tra riacutizzazioni di BPCO e eventi cardiovascolari, determinando così differenze nell'insorgenza di patologie cardiache in pazienti riacutizzati e non riacutizzati. I risultati dell'EXACOS-CV Italia hanno confermato questa ipotesi, evidenziando l'elevato impatto sul sistema cardiovascolare nei pazienti BPCO.

Come Medical Advisor ho collaborato attivamente supportando la concettualizzazione e la revisione del protocollo di studio affinché quest'ultimo rispettasse i requisiti aziendali per l'esecuzione e la pubblicazione. Questo includeva l'identificazione dello scopo della ricerca, la revisione della letteratura, la formulazione di ipotesi, e il coinvolgimento scientifico Key Opinion Leaders in ambito respiratorio. Ho contribuito nell'interpretazione dello studio clinico, contribuendo alla definizione della strategia comunicazionale funzionale all'informazione scientifica in merito ai prodotti nel portfolio respiratorio dell'azienda.

Lo scopo di questa tesi è quello di mostrare come i risultati dello studio EXACOS-CV Italia confermino come il rischio cardiovascolare di un paziente BPCO sia molto elevato subito dopo una riacutizzazione, moderata o grave, determinando l'importanza di un intervento e di una terapia adeguata affinché si possa ridurre il rischio cardiovascolare e prevenire le riacutizzazioni. I risultati ottenuti potrebbero fornire indicazioni pratiche per ottimizzare la gestione della BPCO e migliorare il management del paziente.

### **3. Materiali e metodi**

Lo studio di coorte longitudinale, osservazionale e retrospettivo che verrà presentato di seguito fa parte del programma “*EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases*” (EXACOS-CV [26]) ed è stato condotto in Italia utilizzando i dati del Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Come da programma EXACOS-CV, anche in Italia lo studio sarà condotto seguendo gli stessi criteri di inclusione/esclusione degli altri 6 paesi (Germania, Spagna, Olanda, Regno Unito, Giappone e Canada), mentre Stati Uniti, Francia e Cina utilizzeranno metodologie differenti. Tutto questo al fine di confrontare eventuali differenze nei dati tra sistemi sanitari, database e popolazioni di pazienti [26].

In questo capitolo vengono descritti nel dettaglio il design dello studio, la coorte dei pazienti secondo i criteri di inclusione e esclusione, l'incidenza delle riacutizzazioni e il loro impatto sul rischio cardiovascolare, oltre alle tecniche di analisi statistica che sono state utilizzate per valutare il rischio di eventi cardiovascolari in funzione del tempo successivo a una riacutizzazione nei pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). L'obiettivo è quello di ottenere dati accurati e rilevanti per analizzare l'associazione tra i periodi di tempo post-riacutizzazione e l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto ai periodi di tempo senza riacutizzazioni.

### 3.1 Disponibilità e gestione dei Dati

I pazienti BPCO sono stati identificati nel database della Fondazione Ricerca e Salute (ReS). L'obiettivo della Fondazione ReS è quello di creare strumenti basati solo su Real World Data sanitari utili a pianificarli e monitorarli a diversi livelli e per diversi interlocutori. Tutti i dati amministrativi sanitari che vengono raccolti sono gli stessi che vengono inviati al Ministero della Salute Italiano e provengono da enti sanitari sia locali che regionali. Inoltre, tutti i dati legati al paziente, quali età, sesso e richiesta di esenzione dal ticket per malattia, o dati demografici, come la residenza delle autorità sanitarie Regionali/Locali, sono in anonimo come richiesto dalle norme europee sulla privacy [27-29].

Per verificare la precisione dei dati del database ReS, è stato fatto un confronto della distribuzione in percentuale della popolazione italiana nel 2015 tra il database ReS e l'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT), per fascia d'età. La popolazione ReS, che corrisponde a ~8% della popolazione italiana, si è dimostrata coerente con quella ottenuta dall'ISTAT [1, 30].

È importante tener conto dei farmaci rimborsati dall'INHS, che sono stati forniti dalle farmacie territoriali e ospedaliere, dato che costituiscono il database dei farmaci utilizzato in questo studio. Questo è stato analizzato in base al codice di commercializzazione italiano, ai codici Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), alla dose, compresa dose giornaliera definita (DDD) e al numero di confezioni con data di consegna. L'ATC è il sistema utilizzato per classificare sistematicamente i farmaci, creato e mantenuto dal “*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*”. In Italia è gestito dal “*DURG-Italia*”, centro di riferimento per il sistema ATC/DDD, che dal 1995 mantiene e distribuisce un archivio dei farmaci in commercio in Italia con ATC e DDD (Defined Daily Dose) [1, 31].

Tutti i dati riguardanti le schede delle dimissioni ospedaliere per pernottamenti e delle degenze giornaliere negli ospedali pubblici e convenzionati con l'INHS sono stati inseriti nel database dei ricoveri ospedalieri al fine di consentire l'analisi delle diagnosi e delle procedure ospedaliere, secondo la classificazione internazionale ICD (ICD-9-CM). La classificazione internazionale ICD (“*International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death*”) è stata stilata dall'Oms e rappresenta uno strumento utile negli studi statistici ed epidemiologici [1, 32].

È stato inoltre realizzato un database dell'assistenza specialistica ambulatoriale in cui sono state registrate e analizzate le visite, le procedure diagnostiche invasive/non invasive eseguite nelle strutture ambulatoriali locali convenzionate con l'INHS, secondo l'attuale sistema di classificazione nazionale [1, 33].

Per la realizzazione di questo studio, poiché sono stati utilizzati dati anonimi alla fonte secondo accordi presi con le autorità sanitarie regionali/locali proprietarie di questi dati, non sono stati richiesti consensi informativi o l'approvazione etica. Resta il fatto che le autorità sanitarie italiane sono le uniche proprietarie dei dataset provenienti dal database ReS analizzati in questo studio. La Fondazione ReS inoltre non possiede l'autorizzazione a rendere pubblici dati personali o rivelare l'identità dei proprietari degli stessi [1, 29].

## 3.2 Design dello studio, coorte e caratteristiche dei pazienti

Lo studio EXACOS-CV Italia (“EXAcerbations of COPD and their OutcomeS in CardioVascular diseases study in Italy”) è osservazionale, retrospettivo, di coorte longitudinale, condotto su pazienti affetti da BPCO di età  $\geq 45$  anni. Il periodo di reclutamento è stato compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018, con un periodo di ricerca minimo di 24 mesi prima della data index, ovvero il primo criterio necessario ad indentificare un paziente come BPCO.

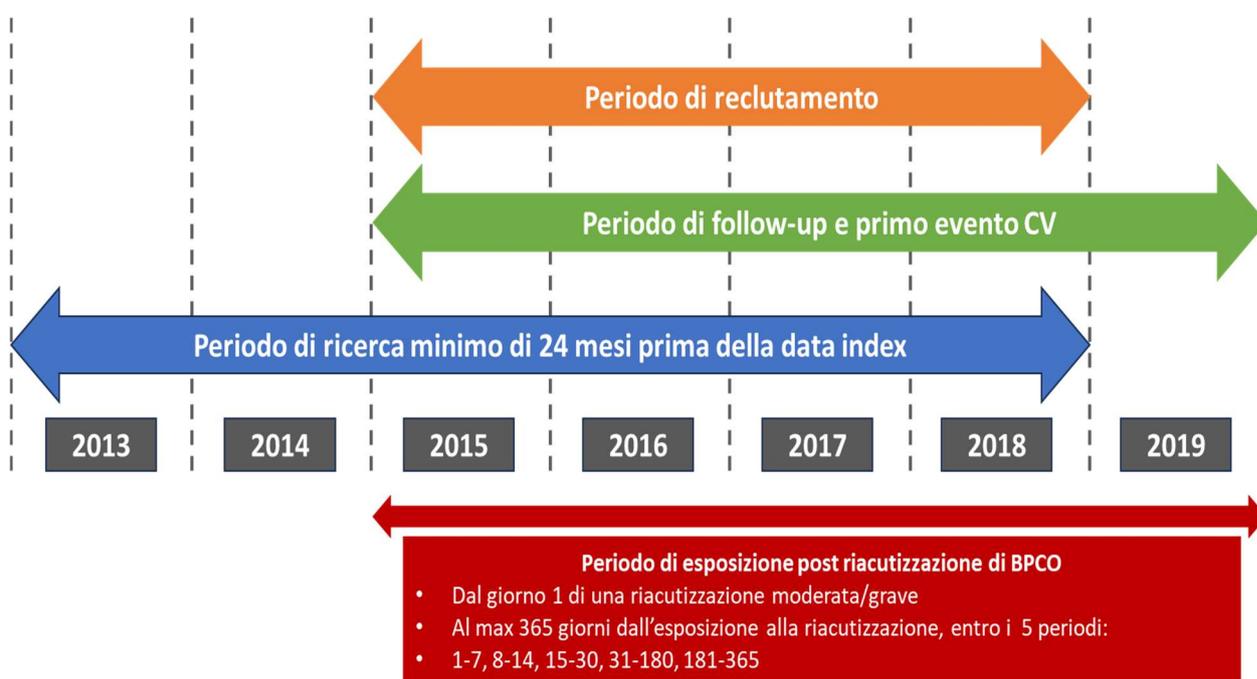


Grafico 1. Study design EXACOS-CV Italia

Tutti i pazienti BPCO sono stati identificati grazie al database ReS (vedi Paragrafo 3.1). Per essere classificati come affetti da BPCO, i pazienti di età pari o superiore ai 45 anni dovevano soddisfare almeno uno dei seguenti criteri di inclusione (A, B e/o C) [1, 28, 34, 35]:

- A. Presenza all'interno delle schede di dimissione ospedaliera di almeno un ricovero ospedaliero con una confermata diagnosi primaria/secondaria di BPCO. Codici ICD-9-CM: 491.x, Bronchite cronica ostruttiva; 492.x, Enfisema; 496, Ostruzione cronica delle vie aeree, non classificata altrove.
- B. Richiesta di esenzione (disponibile dal 2017) per la BPCO. Codice esenzione 057, Broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO).
- C. Fornitura di almeno 4 farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree entro lo stesso periodo di 12 mesi. Codice ATC R03, Farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Oltre ai pazienti che rispettavano almeno uno dei criteri di inclusione A, B e/o C, sono stati inclusi nello studio anche coloro che avevano avuto almeno un giorno di follow-up dopo la data index o che avevano sperimentato riacutizzazioni acute moderate o gravi della BPCO tra i pazienti precedentemente identificati. Inoltre, tutti i pazienti con una nuova diagnosi di BPCO, definiti come incidenti a causa dell'assenza di criteri di BPCO entro il periodo di osservazione di 24 mesi, o con BPCO già diagnosticata, definiti come prevalenti, sono stati inclusi [1].

Sono stati considerati come criteri di esclusione dallo studio [1]:

- Tutti i pazienti con un codice ICD-9-CM 273.4, ovvero con una Carenza congenita di Alfa-1-antitripsina.
- Tutti i pazienti che, nonostante soddisfacessero il criterio di inclusione C, fossero affetti da asma. Quindi con almeno una scheda di dimissione ospedaliera con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM 493.x), una richiesta di esenzione per malattia (Codice esenzione 007) e/o almeno 1 fornitura di farmaci (codici ATC per farmaci asmatici R03BA, R03DX05, R03DX09, R03DX10 e R03DC).

Come descritto in precedenza, il periodo di reclutamento per lo studio EXACOS-CV Italia è stato compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018. Tutti i pazienti reclutati sono stati poi seguiti dalla data index fino a [1]:

- Comparsa di un evento Cardiovascolare grave.
- Censura a causa del raggiungimento della fine del periodo di studio il 31/12/2019.
- Perdita al follow-up a causa di morte o uscita dal database ReS.

Inoltre, a causa della pandemia COVID-19, l'anno 2020 non è stato considerato per l'inclusione nel periodo di follow-up, visto che il rischio di riacutizzazioni o di eventi CV avrebbe potuto subire modifiche anche a livello di impatto sull'assistenza sanitaria dei pazienti. Secondo uno studio di Pappe E. et al., l'analisi retrospettiva dei dati durante i due anni di pandemia ha rivelato una diminuzione dei ricoveri ospedalieri e dell'uso di terapie di ventilazione, ma anche un aumento della mortalità nei pazienti BPCO ricoverati rispetto al periodo pre-pandemia [1, 36].

Le caratteristiche al basale di tutti i pazienti BPCO, tra cui l'età, il sesso, il numero di riacutizzazioni moderate e gravi, sono state analizzate tenendo conto della data index e del periodo di osservazione di 24 mesi. Importante anche il dato legato alle comorbidità: tutti i pazienti che presentavano almeno un'altra patologia concomitante, tra cui diabete, dislipidemie, cardiopatie ischemiche, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, edema polmonare, ipertensione polmonare, tromboembolismo venoso, malattie cerebrovascolari, aritmie cardiache, malattia renale cronica e disturbi depressivi/disturbi bipolari/schizofrenia, sono stati identificati secondo i parametri indicati nei criteri di inclusione. Quindi con almeno una scheda di dimissione ospedaliera con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM), una richiesta di esenzione per malattia (Codice esenzione) e/o almeno 1 fornitura di farmaci (codici ATC) [1].

### 3.3 Incidenza delle riacutizzazioni e primo evento cardiovascolare

Come descritto nel Paragrafo 1.2, la BPCO è contraddistinta da riacutizzazioni, evento caratterizzato da dispnea e/o tosse con espettorato che generano peggioramenti a livello dei sintomi respiratori entro 14 giorni. Con il trattamento farmacologico si cerca di ridurre l'impatto negativo della riacutizzazione così da prevenire eventi successivi [9].

Tra i criteri di inclusione dello studio (Paragrafo 3.2) sono stati ammessi anche i pazienti, con i criteri di identificazione A, B e/o C, che hanno avuto riacutizzazioni acute moderate o gravi della BPCO [1]:

- Le riacutizzazioni moderate sono state identificate dalla dispensazione di almeno una fornitura di farmaci (codici ATC per farmaci H02AB06, H02AB07 e J01). I corticosteroidi sistemici utilizzati (Prednisolone e Prednisone) sono stati somministrati per via endovenosa o orale e, alla stessa data o entro 15 giorni prima o dopo, sono stati somministrati antibiotici respiratori, come da linee guida GOLD. Il Giorno 1, o prima data di esposizione a una riacutizzazione moderata, è stata definita come *“la data della prima dispensazione di farmaci”*.
- Le riacutizzazioni gravi sono state identificate da almeno una scheda di dimissione ospedaliera con diagnosi primaria (codice ICD-9-CM) relativa a un ricovero ospedaliero di una notte (criteri A e B) o da codici ICD-9-CM di diagnosi secondaria di BPCO e diagnosi principale di cause correlate (Bronchite Cronica e Enfisema). Il Giorno 1, o prima data di esposizione a una riacutizzazione grave, è stato definito come *“la data di ricovero in ospedale”*.

È importante sottolineare che nello studio EXACOS-CV Italia, come da programma EXACOS-CV, due riacutizzazioni della BPCO che si verificano entro 15 giorni l'una dall'altra saranno considerate come lo stesso evento, con il livello di gravità più elevato a determinare la gravità complessiva. La data d'inizio dell'intero episodio (nel caso di più riacutizzazioni) è stata indicata come la data della prima riacutizzazione [1, 26].

Durante il periodo di follow-up, tutte le riacutizzazioni (una o più) venivano misurate, così che il paziente potesse fornire dati sul rischio cardiovascolare sia nei periodi di tempo esposti che non esposti [1]:

- Periodo di esposizione: giorno 1 di una riacutizzazione moderata o grave.
- Periodo di non esposizione: pazienti mai riacutizzati durante il follow-up.

Nel caso di pazienti esposti, il periodo di esposizione parte dal giorno 1 di una riacutizzazione moderata o grave e termina al verificarsi di uno dei seguenti eventi: il primo dei 365 giorni successivi alla riacutizzazione, l'insorgenza di una nuova riacutizzazione o la fine del follow-up. Al verificarsi di una nuova riacutizzazione, il tempo di esposizione ricominciava dal giorno 1.

Secondo uno studio di Crisan L. et al., l'insorgenza di eventi cardiovascolari gravi è legata ai periodi di riacutizzazioni nei pazienti BPCO. Nei pazienti BPCO le riacutizzate portano a un elevato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari entro i primi 30 giorni. Queste evidenze mostrano come il rischio di un evento CV non sia costante nell'arco dei 12 mesi, ma che sia maggiore nei primi 30 giorni. Ecco perché nello studio EXACOS-CV Italia il periodo di esposizione è stato suddiviso in cinque periodi: 1-7, 8-14, 15-30, 31-180 e 181-365 giorni. Tutti e cinque i periodi di esposizione terminavano in caso di perdita al follow-up dovuta a decesso o uscita dai database ReS, al verificarsi di uno degli eventi descritti (Paragrafo 3.2) o in assenza di eventi CV acuti gravi. Per ogni paziente che ha avuto almeno una riacutizzazione, è stata calcolata la somma di tutti e cinque i periodi in cui è stato monitorato per il rischio di eventi cardiovascolari, entro il periodo di follow-up. Tutti i periodi in cui un paziente non è a rischio di sviluppare eventi legati alle riacutizzazioni, compresi il tempo prima che si verifichi la prima riacutizzazione e il tempo successivo al periodo di esposizione, rappresentano invece il tempo totale non esposto. [1, 4, 37].

Lo studio si concentra su eventi cardiovascolari acuti gravi, sia fatali che non fatali, classificati e registrati mediante i codici ICD-9-CM in: sindrome coronarica acuta, insufficienza cardiaca, aritmie cardiache e ischemia cerebrale. Gli esiti sono stati così suddivisi [1, 38]:

- Evento cardiovascolare grave non fatale: evento che ha richiesto un ricovero ospedaliero con almeno un pernottamento e una diagnosi primaria o secondaria o un trattamento per eventi CV. La data di questo evento è stata fissata come il giorno del ricovero.
- Evento cardiovascolare grave fatale: evento che ha portato alla morte del paziente. Per i decessi in ospedale, grazie ai registri è possibile determinare la morte del paziente e la causa grazie ai codici di dimissione (codice ICD-9-CM). Per i decessi extraospedalieri, solo la data di morte è disponibile grazie all'Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente (ANPR), ma la causa del decesso rimane sconosciuta. L'ANPR è una banca dati nazionale che permette ai comuni di svolgere servizi anagrafici e, in caso di necessità, consultare e/o estrarre dati.

Censure amministrative, perdita del follow-up o decesso sono tra i principali fattori che hanno influenzato la durata del follow-up tra i pazienti dopo l'evento CV. Tuttavia, nello studio non è stata considerata l'effettiva durata del follow-up nei pazienti con un evento cardiovascolare acuto grave [1, 38].

## 3.4 Analisi Statistica

Al fine di riportare quanti pazienti hanno avuto eventi CV fatali e non fatali durante il follow-up, i dati nello studio sono stati analizzati e presentati secondo due variabili [1]:

- Numeriche continue: sono state descritte usando differenti statistiche, come media, mediana, intervallo tra quartili (IQR), deviazione standard (DS), minimo e massimo, così da fornire un quadro completo della distribuzione dei dati.
- Dicotomiche: sono state descritte usando il numero e la percentuale di pazienti per ogni categoria.

Nello studio EXACOS-CV Italia sono stati utilizzati metodi statistici per capire ogni quanto si verificano eventi CV così valutarne il rischio, offrendo una visione dettagliata della probabilità di eventi CV nel tempo [1]:

- Tassi di incidenza grezzi (IR): misurano la frequenza di qualsiasi tipo di evento CV per 100 persone/anno, differenziando tra i periodi di tempo in cui i pazienti sono esposti (1-365 giorni dopo una riacutizzazione) e non esposti.
- Intervalli di confidenza di Poisson (IC): forniscono una stima per gli IR calcolati, indicando un intervallo entro il quale si trovi il vero tasso di incidenza, con una probabilità del 95%.
- Stime di Kaplan-Meier: rappresenta graficamente la probabilità che un paziente abbia un evento CV di qualsiasi tipo nel tempo, a partire dalla data index.

La regressione di Cox è stata utilizzata nello studio per analizzare il rischio di un primo evento CV grave nei diversi periodi successivi a una riacutizzazione moderata o grave. I periodi di esposizione sono stati suddivisi in intervalli di tempo specifici: 1-7, 8-14, 15-30, 31-180 e 181-365 giorni. Il rischio associato a ogni periodo esposto è stato confrontato con il rischio durante i periodi non esposti. I modelli hanno stimato gli hazard ratio (HR) per tutti gli intervalli di tempo, sia senza che con aggiustamento per i confondenti, così da comprendere meglio il rischio relativo di eventi CV in questi periodi [1, 4].

Tutti i potenziali fattori confondenti per i modelli Cox che stimano l'associazione tra un evento cardiovascolare acuto grave e una riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono stati analizzati in base alla categorizzazione delle variabili e al periodo di misurazione. Il basale è il periodo di riferimento di 24 mesi precedente la data index, se non diversamente specificato [1].

## 4. Risultati

I risultati mostrati di seguito si riferiscono allo studio EXACOS-CV Italia e sono stati ricavati dal database ReS nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018. Sono stati identificati 217.564 pazienti in totale con BPCO di età  $\geq 45$  anni, che rappresentano il 4,3% della popolazione totale presente nel database ReS, pari a 5.111.908, dimostrando così una significativa diffusione della BPCO.

La popolazione è stata leggermente ridotta a 216.864 pazienti (4,2% del totale) a causa di un periodo di ripensamento o dei criteri di esclusione dallo studio, legati alla carenza di Alfa-1-antitripsina o all'asma. Di questi, 129.886 (ovvero il 59,7%) erano pazienti incidenti, cioè con una nuova diagnosi di BPCO, indicando come la gran parte ha ricevuto una diagnosi solo di recente.

Il 55,5% di tutti i pazienti erano maschi, mostrando una prevalenza leggermente più alta della BPCO tra gli uomini. La maggior parte dei pazienti erano anziani, vista l'età media di 74 anni, ma una deviazione standard di  $\pm 12$  anni che mostra una certa variabilità d'età nel campione. Anche i pazienti incidenti avevano un'età media elevata ma leggermente inferiore, pari a 73 anni, ma con la stessa deviazione standard di  $\pm 12$  anni.

Le comorbidità cardiovascolari e metaboliche erano le più comuni nella popolazione di studio. Questo dimostra come le malattie croniche come la BPCO spesso possano coesistere con altre patologie, in particolare quelle cardiovascolari, che possono avere un impatto sul decorso clinico [9]. L'ipertensione era la comorbidità più frequente, presente nel 75,8% dei pazienti, indicando il forte legame con la BPCO. Le dislipidemie erano presenti nel 34,4% dei pazienti, indicando come un terzo dei pazienti con BPCO aveva problemi anche di tipo metabolico. I disturbi psichiatrici erano presenti nel 14,7% dei pazienti, indicando come più di 30.000 pazienti BPCO soffriva anche di problemi di salute mentale.

Comorbidities (n patients; %)	All patients with COPD N=216.864	Never experiencing exacerbation N=147.244	With $\geq 1$ exacerbation N=69.620	With $\geq 1$ moderate exacerbation N=47.953	With $\geq 1$ severe exacerbation N=32.569	Incident patients N=129.584
Arterial Hypertension	75,8%	74,9%	77,8%	75,1%	82,8%	73,7%
Dyslipidaemias	34,4%	34,8%	33,4%	32,6%	34,4%	34,0%
Diabetes	23,3%	23,8%	22,2%	17,8%	28,9%	23,1%
Psychiatric disorders	14,7%	14,0%	16,1%	14,3%	18,6%	15,3%
Cardiac arrhythmias	14,1%	13,3%	15,9%	12,6%	21,4%	14,5%
Heart failure	10,4%	9,1%	13,3%	8,8%	20,9%	10,9%
Ischaemic heart diseases	9,1%	8,7%	9,9%	7,8%	13,5%	9,4%
Cerebrovascular diseases	7,7%	7,8%	7,6%	5,4%	10,7%	9,1%
Chronic kidney disease	7,0%	6,8%	7,5%	5,2%	10,8%	7,4%
Pulmonary hypertension	1,1%	0,7%	1,9%	1,1%	3,3%	0,9%
Venous thromboembolism	0,7%	0,6%	0,8%	0,7%	1,1%	0,8%
Pulmonary oedema	0,3%	0,3%	0,4%	0,3%	0,6%	0,3%

*Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e tipologia di comorbidità (in %)*

## 4.1 Incidenza delle Riacutizzazioni e Eventi Cardiovascolari Acuti

I risultati dello studio EXACOS-CV Italia sui pazienti BPCO forniscono informazioni sulle riacutizzazioni durante un periodo di follow-up. La durata media del follow-up è stata di 34,4 mesi, con una deviazione standard molto elevata ( $\pm 20,6$  mesi), mostrando come alcuni pazienti sono stati seguiti per meno di un mese (minimo 0,03 mesi), mentre altri per molti anni (massimo 60,0 mesi).

Dei 216.864 pazienti totali, 69.620 pazienti, che equivalgono al 32,1%, ha avuto almeno una riacutizzazione della BPCO durante il periodo di follow-up. Tra i pazienti che hanno riacutizzato:

- Il 69,0%, ovvero 47.953 dei 69.620 pazienti, ha avuto almeno una riacutizzazione moderata, una forma meno grave di peggioramento.
- Il 46,8%, ovvero 32.569 dei 69.620 pazienti, ha avuto almeno una riacutizzazione grave, un peggioramento più severo della malattia.

Tra tutti i pazienti, quelli che hanno sperimentato almeno una riacutizzazione grave durante il follow-up hanno mostrato una maggiore prevalenza tra tutte le comorbilità di interesse rispetto a chi ha avuto almeno una riacutizzazione moderata. Questo suggerisce che le riacutizzazioni più gravi potrebbero essere associate a uno stato di salute generale peggiore, dato che sono più comuni nei pazienti con altre malattie, indicando così una possibile correlazione tra la gravità degli eventi acuti e la presenza di comorbilità.

Come descritto in precedenza (Paragrafo 4), le comorbidità cardiovascolari e metaboliche erano le più comuni nella popolazione di studio. Durante il follow-up, il 21,3% dei pazienti (46.214 su 216.864) ha manifestato almeno un primo evento cardiovascolare acuto grave di qualunque tipo, fatale o non fatale. Ciò significa che circa un quinto dei pazienti ha subito un grave problema CV.

Tra i più diffusi troviamo:

- Insufficienza cardiaca: è stato l'evento più comune, verificatosi nel 13,9% dei pazienti.
- Sindrome coronarica acuta: risultando il secondo evento più comune, verificatosi nel 5,0% dei casi.
- Ischemia Cerebrale: terzo tra gli eventi CV elencati, si è verificata nel 3,8% dei pazienti, con un 2,4% di ictus ischemico e un 1,6% di attacchi ischemici cerebrali transitori.

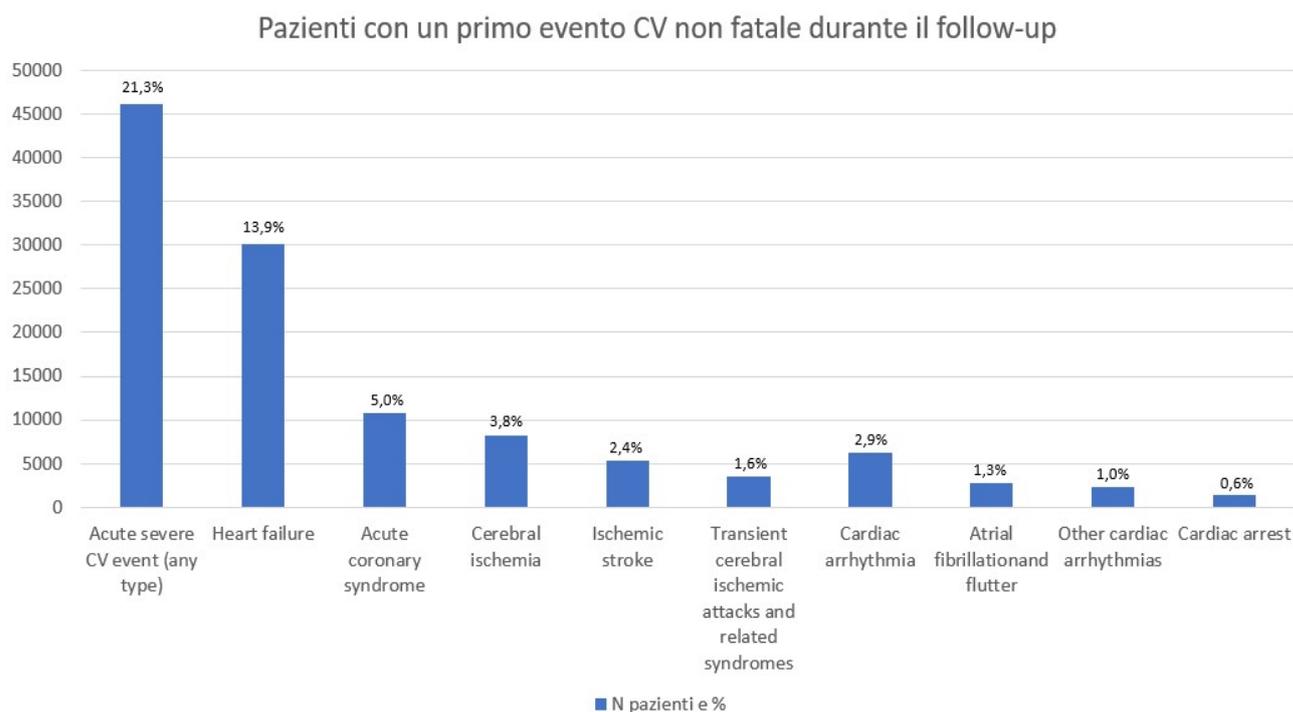


Grafico 2. Pazienti che durante il follow-up hanno sperimentato almeno un evento CV acuto

L'incidenza cumulativa è la misura della probabilità o rischio della malattia e indica quale proporzione della popolazione svilupperà la malattia durante uno specifico intervallo di tempo. Rappresenta il rischio di sviluppare un qualsiasi evento cardiovascolare e, dopo una riacutizzazione della BPCO, risulta aumentare nel tempo, suggerendo come le riacutizzazioni possano aumentare il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare grave fatale o non fatale.

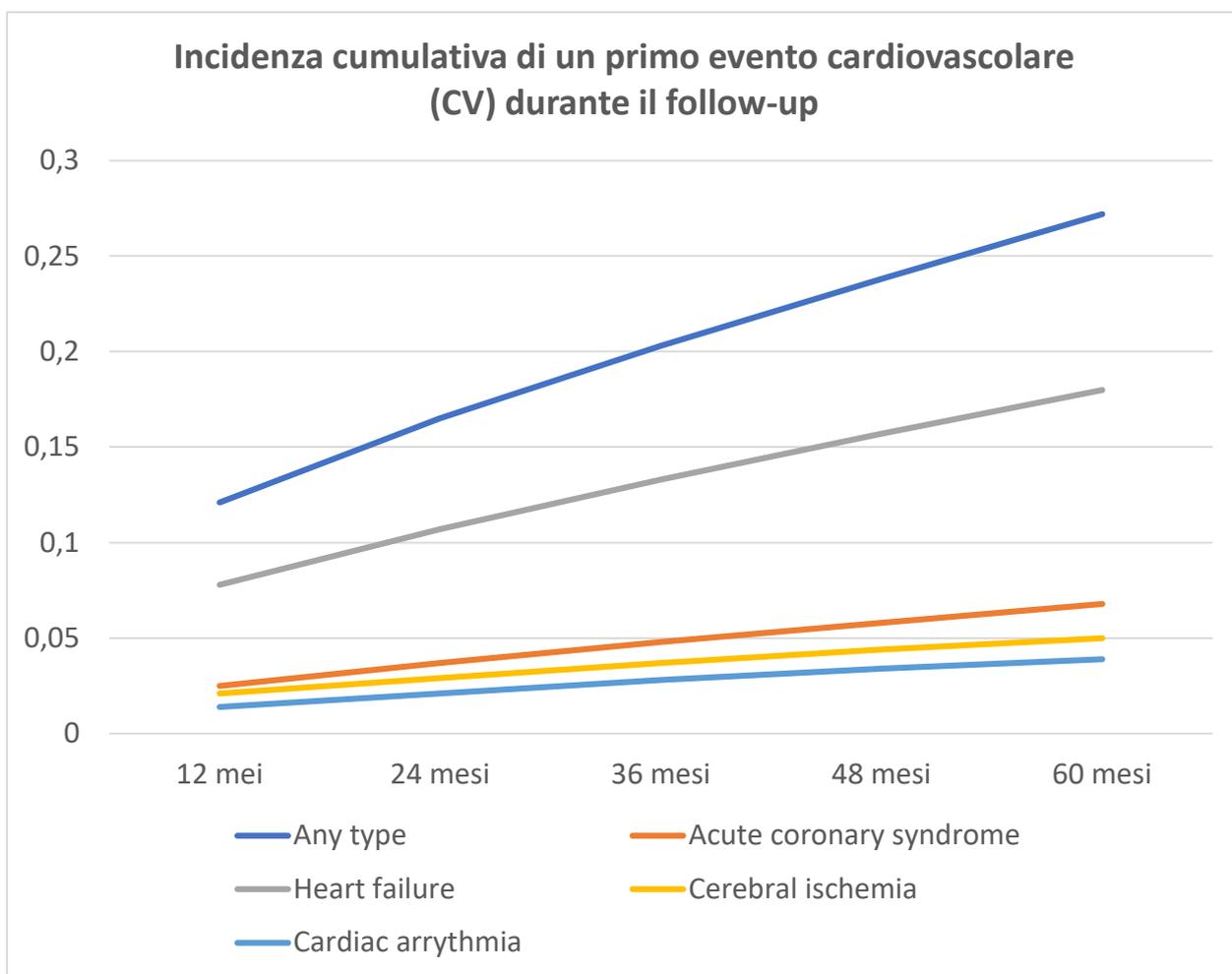


Grafico 3. L'IC di qualsiasi evento CV è aumentata nel tempo dopo una riacutizzazione

Tra i pazienti che hanno manifestato un evento CV grave:

- L'81,4% (37.631 su 46.214) ha avuto l'evento CV prima di una riacutizzazione moderata o grave della BPCO durante il follow-up.
- L'18,6% restante ha avuto l'evento CV dopo una riacutizzazione, con due possibili tempistiche:
  - Entro 365 giorni dalla riacutizzazione: 10.269 pazienti.
  - Oltre 365 giorni dalla riacutizzazione: 4.428 pazienti.

Questi dati suggeriscono che una parte significativa dei pazienti BPCO è a rischio di un primo evento cardiovascolare acuto grave, in particolare insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta e ischemia cerebrale. Inoltre, il rischio di questi eventi aumenta nel tempo dopo una riacutizzazione della BPCO. La maggior parte degli eventi cardiovascolari gravi si verifica prima di una riacutizzazione, sia moderata che grave, ma un numero importante avviene anche dopo, indicando una possibile correlazione tra la BPCO e le complicazioni cardiovascolari nel tempo.

## 4.2 Mortalità durante il Follow-up

Lo studio EXACOS-CV Italia ha mostrato anche dati sulla mortalità durante il periodo di follow-up dei pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Dei 216.864 pazienti totali, 55.470 (pari al 25,6% della popolazione di studio) sono deceduti durante il follow-up. Circa un quarto dei pazienti con BPCO inclusi nello studio è morto per una qualunque causa durante il periodo di osservazione.

La maggior parte dei decessi (pari al 20,3% della popolazione di studio) è avvenuta al di fuori dall'ospedale, impedendo così di stabilirne la causa. Tra tutte le cause di morte quindi, nel 79,3% dei casi il motivo del decesso è rimasto sconosciuto, a causa dell'impossibilità nel determinare la causa esatta al di fuori da un contesto clinico.

Nel 20,7% dei casi invece (pari al 5,3% della popolazione di studio) il decesso è avvenuto in ospedale, e questo ha permesso di stabilirne la causa. Tra i pazienti che sono morti in ospedale, le cause del decesso sono state identificate in:

- Cause cardiovascolari (CV): 4.661 pazienti (pari al 40,7% dei decessi ospedalieri) sono morti per cause cardiovascolari, evidenziando una forte associazione tra BPCO e problemi CV.
- Cause respiratorie: 3.598 pazienti (pari al 31,4% dei decessi ospedalieri) sono morti per cause legate alle vie respiratorie, che sono direttamente connesse alla BPCO.
- Altre cause: 3.200 pazienti (pari al 27,9% dei decessi ospedalieri) sono morti per cause diverse da quelle CV o respiratorie.

### Pazienti con un evento fatale durante il follow-up

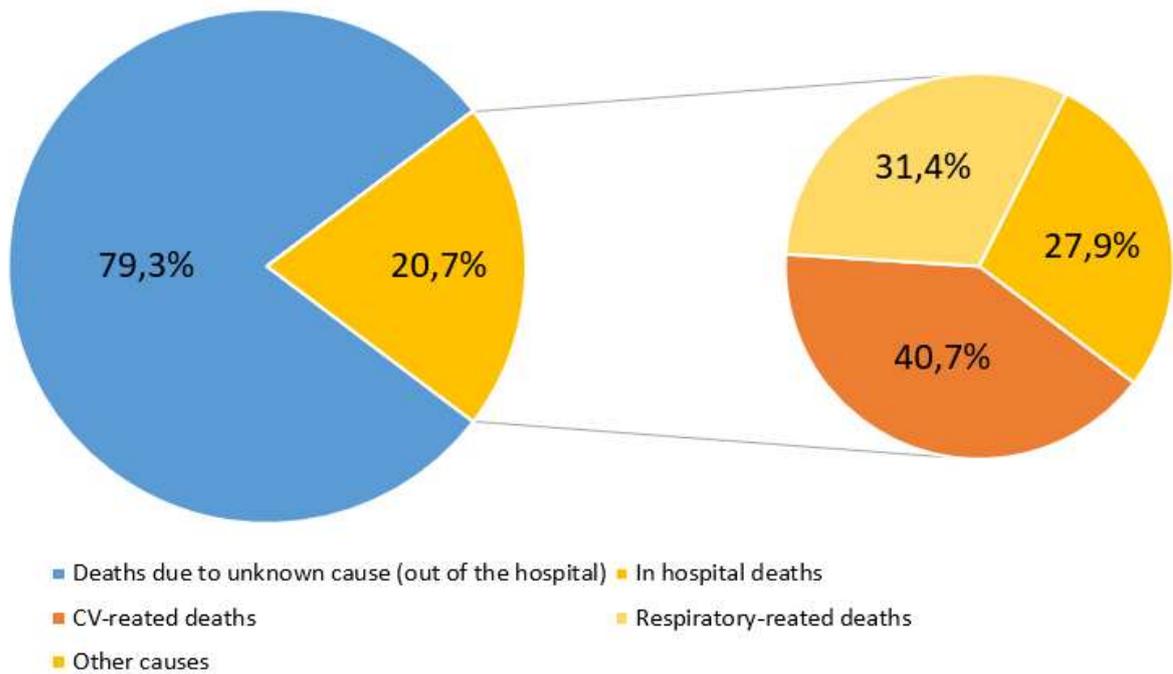


Grafico 4. Pazienti BPCO deceduti durante il follow-up

Questi dati confermano l'alta mortalità tra i pazienti con BPCO e una forte correlazione tra le morti e gli eventi cardiovascolari. Nonostante una significativa proporzione di decessi sia avvenuta al di fuori dall'ospedale, restando senza causa, nei decessi ospedalieri le cause principali sono state legate proprio a problemi cardiovascolari, oltre a complicanze respiratorie.

### **4.3 Caratteristiche Basali dei Pazienti che hanno avuto almeno un evento cardiovascolare grave durante il follow-up**

Le caratteristiche al basale dei pazienti BPCO hanno permesso di confrontare coloro che hanno subito un evento cardiovascolare grave durante il follow-up con chi che non l'ha avuto. Inoltre, lo studio ha permesso di esaminare l'impatto delle riacutizzazioni e come queste abbiano una probabilità più elevata di sviluppare eventi CV acuti gravi.

Le caratteristiche principali dei pazienti con e senza eventi CV gravi sono state suddivise in:

- **Dati demografici e caratteristiche al basale:** i pazienti che hanno avuto almeno un evento CV grave durante il follow-up (46,214 in totale) erano più anziani ( $78 \pm 10$  anni) rispetto a quelli che non hanno avuto eventi CV gravi (170,650 in totale, età di  $72 \pm 12$  anni). La maggior parte erano uomini (55% senza evento CV e 57,8% con almeno un evento CV) e più dell'80% non aveva avuto riacutizzazioni al basale (86,6% senza evento CV e 83,3% con almeno un evento CV). Questo suggerisce che l'età avanzata è un importante fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari gravi nei pazienti con BPCO.
- **Comorbidità:** I pazienti con almeno un evento CV grave hanno dimostrato una maggiore prevalenza di comorbidità (89,7% rispetto al 72,1% dei pazienti senza eventi CV gravi). In particolare, le più comuni sono state le malattie cardiovascolari (CVD) e le malattie cerebrovascolari. Questi dati indicano che avere altre condizioni di salute preesistenti, soprattutto legate al cuore e ai vasi sanguigni, aumenta il rischio di eventi CV gravi nei pazienti con BPCO.
- **Riacutizzazioni:** I pazienti con eventi CV gravi avevano anche un maggior numero di riacutizzazioni al basale (16,7%  $\geq 1$  riacutizzazione) rispetto a quelli senza eventi CV gravi (13,3%  $\geq 1$  riacutizzazione). Questo significa che i pazienti che già all'inizio dello studio soffrivano di frequenti peggioramenti della BPCO hanno sviluppato più facilmente problemi CV gravi durante il follow-up.

Quindi, i risultati di questo studio evidenziano che i pazienti con BPCO che sono più anziani, con altre malattie croniche e che hanno un numero maggiore di riacutizzazioni della BPCO, sono a un rischio significativamente più alto di sviluppare eventi cardiovascolari acuti gravi. Risulta quindi importante monitorare attentamente i pazienti con BPCO, in particolare quelli con caratteristiche di alto rischio, per prevenire e gestire in tempo eventuali complicazioni cardiovascolari.

## 4.4 Analisi del Rischio di Eventi CV

È importante esaminare l'associazione tra le riacutizzazioni della BPCO e l'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) durante il periodo di follow-up. Lo studio analizza come il rischio di eventi CV varia nei giorni e nei mesi successivi a una riacutizzazione e fornisce dettagli di come questo rischio cambi nel tempo.

Il numero di pazienti che hanno manifestato un primo evento CV durante il follow-up è stato calcolato nei periodi di tempo di esposizione e non esposizione dopo una riacutizzazione moderata o grave della BPCO. Lo studio ha calcolato l'incidenza degli eventi CV (IR, Incidence Rate) durante i periodi in cui i pazienti erano esposti a una riacutizzazione moderata o grave e nei periodi in cui non lo erano:

- L'IR grezzo durante il periodo di esposizione (1-365 giorni dopo una riacutizzazione) era di 15,8 per 100 persona-anni (IC 95% 15,5-16,1) e rappresenta il tasso complessivo di eventi CV di qualunque tipo durante l'anno successivo a una riacutizzazione. L'IR nei primi 1-7 giorni dopo una riacutizzazione era significativamente più alto, con un valore pari a 252,1 per 100 persona-anni (IC 95% 245,3-258,9), indicando un rischio molto elevato di eventi CV nei primi giorni dopo la riacutizzazione. Il rischio CV si mantiene elevato per tutti i 12 mesi del periodo di osservazione: l'IR infatti si è ridotto gradualmente, passando a 16,3 (IC 95% 14,6-18,1) tra 8-14 giorni, a 14,7 (IC 95% 13,5-15,9) tra 15-30 giorni, a 8,3 (IC 95% 8,0-8,6) tra 31-180 giorni e a 5,6 (IC 95% 5,3-5,9) tra 181-365 giorni. Quindi, anche se il rischio diminuisce nel tempo, rimane presente per tutto l'anno successivo.
- L'IR grezzo durante il periodo di non esposizione (fuori tra 1-365 giorni dopo riacutizzazioni moderate o gravi) era di 6,4 per 100 persona-anni (IC 95% 6,4-6,5) e rappresenta il tasso complessivo di eventi CV di qualunque tipo durante l'anno successivo a una riacutizzazione. L'IR è stato misurato prima della prima esposizione (ovvero il tempo prima delle prime riacutizzazioni moderate o gravi, incluso tutto il tempo di follow-up di pazienti mai esposti), con un valore pari a 6,6 per 100 persona-anni (IC 95% 6,6-6,7), e dopo un anno dalla prima esposizione, con un valore pari a 4,8 per 100 persona-anni (IC 95% 4,6-5,0).

Utilizzando modelli proporzionali di Cox, lo studio ha quantificato come il rischio di un primo evento CV grave varia nel periodo di esposizione dopo una riacutizzazione moderata o grave. Il rapporto di rischio di eventi CV (HR - Hazard Ratio) per tutti i pazienti nello studio nei primi 1-7 giorni era 34,31 (IC 95% 33,08-35,59), indicando come il rischio di un evento CV grave sia oltre 34 volte superiore nei primi giorni dopo una riacutizzazione moderata o grave. L'HR è diminuito nel tempo, ma è rimasto elevato fino a 12 mesi. L'HR tra 181-365 giorni era 1,07 (IC 95% 1,02-1,13), mostrando che, anche dopo sei mesi, il rischio di primi eventi CV rimane leggermente elevato rispetto al periodo non esposto. Inoltre, il rischio di morte per tutte le cause è rimasto elevato per tutto l'anno successivo alla riacutizzazione (moderata o grave), sottolineandone quindi la gravità.

Grazie ai rapporti di rischio (HR) ricavati dai modelli di rischio proporzionali di Cox per il rischio di un primo evento cardiovascolare associato a ciascun periodo di esposizione dopo una riacutizzazione moderata e grave della BPCO, rispetto ai periodi senza esposizione, è stato dimostrato che le associazioni temporali di eventi CV gravi erano indipendenti dalla gravità delle riacutizzazioni. Le differenze tra riacutizzazioni moderate e gravi sono state:

- Riacutizzazioni moderate: Nei primi 7 giorni l'HR era 4,05 (IC 95% 3,61-4,55), risultando 4 volte superiore rispetto al periodo di 181-365 giorni (1,31, IC 95% 1,23-1,39). Il rischio si riduceva gradualmente, ma rimaneva alto fino a un anno.
- Riacutizzazioni gravi: Nei primi 7 giorni l'HR era 85,84 (IC 95% 82,39-89,44), 21 volte più alto rispetto alle riacutizzazioni moderate. Il rischio comunque diminuiva drasticamente nel tempo, arrivando a un HR di 0,99 (IC 95% 0,92-1,07) tra 181-365 giorni, indicando un ritorno ai livelli di rischio base dopo i sei mesi.

First CV event	Exposure periods	Exposure to a moderate exacerbation (Fully adjusted HR 95%)	Exposure to a severe exacerbation (Fully adjusted HR 95%)
<b>Any type (N patients=46.214)</b>	1-7 days	4.05	85.84
	8-14 days	2.73	2.21
	15-30 days	2.60	2.27
	31-180 days	1.79	1.42
	181-365 days	1.31	0.99

*Tabella 2. Hazard Ratio per il rischio di un primo evento CV associato a uno dei periodi di esposizione dopo una riacutizzazione moderata e grave rispetto ai periodi senza esposizione.*

Questi dati dimostrano come tutti i tipi di primo evento CV grave (esclusa l'aritmia) hanno un HR nei primi 7 giorni molto elevato, soprattutto nei pazienti con riacutizzazioni gravi. Viene quindi sottolineata l'importanza di una tempestiva gestione delle riacutizzazioni della BPCO, sia moderate sia gravi, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari gravi e migliorare la sopravvivenza a lungo termine.

## 5. **Discussione**

Questo elaborato si basa sullo studio di Calabria, S. et al., intitolato "*Cardiovascular events after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Results from the EXAcerbations of COPD and their OutcomeS in CardioVascular diseases study in Italy*" [1]. Questo lavoro ha indagato la correlazione tra eventi cardiovascolari e riacutizzazioni di BPCO, confrontando i periodi di tempo successivi tra l'evento acuto e l'evento cardiovascolare, fornendo un'analisi approfondita delle interazioni e evidenziando l'impatto significativo che le riacutizzazioni hanno sugli eventi cardiovascolari. Lo studio ha mostrato che tra i pazienti che hanno riacutizzato, il 21,3% ha sperimentato almeno un evento CV successivo. Questi pazienti erano in media più anziani e avevano tassi più alti di comorbidità rispetto a chi non ha avuto eventi CV. Questa ricerca rappresenta una base per esplorare le strategie terapeutiche che possono influire non solo sulla progressione della BPCO, ma anche sulla riduzione delle riacutizzazioni e del rischio CV.

Questo studio di coorte longitudinale, osservazionale e retrospettivo, che fa parte del programma "*EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases*" (EXACOS-CV [26]), è stato condotto in Italia utilizzando i dati del Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN), ha esaminato il legame tra riacutizzazioni della BPCO (moderate e gravi) e il rischio di eventi cardiovascolari gravi, sia fatali che non fatali, utilizzando tassi di incidenza grezzi (IR) al fine di stabilire quanto spesso si verificano. La maggior parte dei pazienti con BPCO erano prevalentemente maschi e anziani.

Lo studio ci mostra come i pazienti con BPCO hanno un rischio estremamente elevato di eventi CV gravi subito dopo una riacutizzazione (34,3 volte superiore), soprattutto nei primi 7 giorni, risultando molto più evidente se la riacutizzazione è grave, con un rischio 85,9 volte superiore. Nonostante il rischio sia più alto con riacutizzazioni gravi, il rischio dopo riacutizzazioni moderate resta importante, specialmente nei primi 7 giorni (4 volte superiore). A lungo termine, anche se il rischio diminuisce, rimane elevato fino a un anno dopo la riacutizzazione moderata e/o grave, dimostrando come un controllo continuo e interventi preventivi a lungo termine risultino necessari.

L'aumento del rischio CV si manifesta prevalentemente sotto forma di insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta, ischemia o aritmie, suggerendo un legame fisiopatologico tra l'infiammazione acuta tipica della BPCO e l'insorgenza di anomalie cardiache. Le malattie cardiovascolari sono le comorbidità più importanti in BPCO e la loro presenza è associata ad un elevato rischio di ricovero ospedaliero, che porta ad un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause. È risultato quindi necessario dare una definizione del rischio di eventi respiratori e/o CV gravi nei pazienti BPCO, chiamato rischio cardiopolmonare [39, 40].

Il rischio cardiopolmonare viene definito come “*Il rischio di eventi respiratori e/o cardiovascolari gravi in pazienti con BPCO*”. Molti pazienti BPCO sono ad elevato rischio cardiopolmonare e questo può portare a morte precoce (circa il 50% dei pazienti muore entro 3,6 anni dalla prima riacutizzazione). Risulta quindi fondamentale un intervento terapeutico adeguato, così da ridurre il rischio di questi eventi e, di conseguenza, la mortalità dei pazienti BPCO. Prevenire quindi le riacutizzazioni nella BPCO riveste un ruolo importante nel migliorare la qualità di vita dei pazienti, nel ridurre significativamente le riacutizzazioni e nell'affrontare e curare le comorbidità associate, soprattutto cardiovascolari. La BPCO può portare anche a disturbi psichiatrici come stress e depressione, i quali sono spesso associati a complicazioni a livello di qualità della vita, rischio di mortalità, all'aderenza terapeutica e frequenza delle riacutizzazioni [40-42].

Il programma EXACOS-CV (“*EXAcacerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases*” [26]) ha condotto una serie di studi retrospettivi di coorte longitudinale in Germania, Spagna, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Giappone, Canada, Stati Uniti, Cina e Francia, al fine di dimostrare come nei pazienti BPCO il rischio di eventi cardiovascolari (CV) aumenti nell'anno successivo a una riacutizzazione. Come mostrato nell'EXACOS-CV Italia, i risultati ottenuti hanno dimostrato che i pazienti affetti da BPCO che hanno sperimentato almeno una riacutizzazione sono caratterizzati da un elevato rischio CV.

Confrontando questi risultati con quelli degli altri paesi del programma viene mostrato come sia elevato il rischio di  $\geq 1$  eventi CV gravi dopo una riacutizzazione entro un anno durante il follow-up: Giappone, 41,4% dei pazienti hanno avuto  $\geq 1$  riacutizzazioni, di cui l'8,7% hanno avuto  $\geq 1$  evento CV grave; Spagna, 77,5% dei pazienti hanno avuto  $\geq 1$  riacutizzazioni, di cui l'35,8% hanno avuto  $\geq 1$  evento CV grave; Germania, 46,3% dei pazienti hanno avuto  $\geq 1$  riacutizzazioni e il 38,6% hanno avuto  $\geq 1$  evento CV grave; US, 39,0% dei pazienti hanno avuto  $\geq 1$  riacutizzazioni, di cui l'1,11% hanno avuto  $\geq 1$  evento CV grave; Olanda, 28,0% dei pazienti hanno avuto  $\geq 1$  riacutizzazioni, di cui l'8,0% hanno avuto  $\geq 1$  evento CV grave [43-47].

È stato quindi possibile identificare le correlazioni tra i periodi successivi alle riacutizzazioni della BPCO e l'insorgenza di eventi CV gravi rispetto ai periodi senza riacutizzazioni, analizzando separatamente le riacutizzazioni moderate dalle gravi, così da caratterizzare meglio l'impatto di queste dopo il primo, il secondo e/o il terzo episodio nei pazienti con diagnosi recente di BPCO [26].

La prevenzione delle riacutizzazioni nella BPCO è fondamentale non solo per ridurre il peggioramento della funzione polmonare e migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma anche per abbassare sensibilmente il rischio di eventi CV gravi associati. Le riacutizzazioni, infatti, non rappresentano solo un peggioramento dei sintomi respiratori, ma generano anche una risposta infiammatoria sistemica che può avere ripercussioni negative sul sistema cardiovascolare, aumentando nei pazienti il rischio di eventi acuti come infarto miocardico e ictus. Inoltre, l'ipossiemia, l'iperinflazione e lo stress ossidativo che si verificano durante le riacutizzazioni possono contribuire a un ulteriore deterioramento della funzione endoteliale, aggravando così il rischio cardiovascolare. Diversi studi hanno confermato come le riacutizzazioni frequenti sono associate a una maggiore mortalità cardiovascolare e a un peggioramento complessivo della prognosi nei pazienti con BPCO. Quindi prevenire le riacutizzazioni risulta fondamentale non solo per controllare la progressione della BPCO, ma anche per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari [1, 4, 48].

L'utilizzo di terapie adeguate è fondamentale per mantenere la stabilità clinica e migliorare gli outcome CV nei pazienti con BPCO. L'utilizzo di ICS (corticosteroide inalatorio), grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, potrebbe ridurre l'infiammazione nei polmoni e, di conseguenza, le riacutizzazioni. Sembra che l'iperinflazione possa essere ridotta mediante l'utilizzo di LAMA/LABA rispetto alla singola terapia, riducendo il volume residuo e migliorando la funzione cardiaca e la capacità inspiratoria. Infine, l'utilizzo di ICS e broncodilatatori potrebbe migliorare il rapporto ventilazione/perfusione (V/Q), con conseguente riduzione dell'ipossiemia [49-53].

Negli ultimi anni, l'utilizzo della triplice terapia per la gestione della BPCO si è dimostrata molto efficace nel ridurre le riacutizzazioni, con conseguente miglioramento nella prognosi cardiovascolare dei pazienti. La combinazione di un corticosteroide inalatorio (ICS), un beta-agonista a lunga durata d'azione (LABA) e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) è stata introdotta come una strategia terapeutica per quei pazienti che continuano a manifestare sintomi nonostante la terapia singola e/o doppia o per coloro che presentano un rischio elevato di riacutizzazioni e complicazioni cardiovascolari (vedi Paragrafo 1.3). La triplice terapia ICS/LAMA/LABA può essere somministrata utilizzando una combinazione in triplice aperta (tipicamente ICS/LABA + LAMA) o una combinazione in triplice chiusa (singolo inalatore, ICS/LAMA/LABA).

Lo studio di Strange et al. ha valutato l'efficacia in RW dell'uso della triplice terapia con un singolo inalatore in pazienti BPCO che erano trattati con la combinazione di Budesonide/Glicopirrolato/Formoterolo Fumarato al fine di determinare la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni. L'uso della triplice terapia ha portato ad una riduzione significativa nel numero di riacutizzazioni e a un miglioramento della qualità della vita e dei sintomi respiratori. Utilizzando un singolo inalatore è migliorata inoltre l'aderenza alla terapia rispetto a regimi di trattamento più complessi. La combinazione in triplice terapia con singolo inalatore di Budesonide/Glicopirrolato/Formoterolo Fumarato è risultata quindi efficace nella riduzione delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO, dimostrando vantaggi pratici e clinici nella gestione della malattia [54].

Sono molti gli studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia della triplice terapia nel ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni della BPCO. Lo studio KRONOS, uno studio di fase III, randomizzato (2:2:1:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 24 settimane, ha confrontato la triplice terapia con Budesonide/Formoterolo/Glicopirronio con le corrispondenti duplici terapie con Formoterolo/Glicopirronio e Budesonide/Formoterolo al fine di dimostrare una riduzione delle riacutizzazioni. BUD/GLY/FORM ha significativamente migliorato il FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> rispetto all'ICS/LABA e il trough FEV<sub>1</sub> rispetto ad entrambi le duplici. Inoltre BUD/GLY/FORM ha ridotto significativamente il tasso di riacutizzazioni moderate o gravi di oltre il 50% rispetto a LAMA/LABA, dimostrando così un'efficacia nella riduzione del tasso di riacutizzazioni, fondamentale per ridurre il tasso di eventi CV in pazienti BPCO [55].

Lo studio ETHOS, uno studio di fase III, randomizzato (2:2:1:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 52 settimane, ha confrontato la triplice terapia con Budesonide/Formoterolo/Glicopirronio con 2 dosi di Budesonide rispetto alle corrispondenti duplici terapie con Formoterolo/Glicopirronio e Budesonide/Formoterolo al fine di dimostrare una riduzione delle riacutizzazioni. Anche lo studio ETHOS ha evidenziato una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause, incluse quelle cardiovascolari, nei pazienti trattati con triplice terapia rispetto alle terapie doppie, riducendo inoltre significativamente il tasso di riacutizzazioni moderate o gravi. Un'analisi Post Hoc di questo studio ha inoltre confermato come il trattamento con Budesonide 320/Formoterolo/Glicopirronio è associato a una riduzione del tasso di incidenza del primo evento cardiopolmonare grave rispetto al trattamento con LAMA/LABA nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave inclusi nello studio [19, 56].

Altri studi sulla triplice terapia hanno mostrato una significativa riduzione dello stato infiammatorio sistemico, che è strettamente correlato al rischio cardiovascolare, stabilizzando le condizioni respiratorie e migliorando la qualità di vita. Lo studio IMPACT, come lo studio ETHOS, ha mostrato una significativa riduzione delle riacutizzazioni nei pazienti trattati con triplice terapia (Fluticasone/Vilanterolo/Umeclidinio) rispetto ai pazienti trattati con la duplice terapia (ICS/LABA o LABA/LAMA). I pazienti che hanno ricevuto la triplice terapia hanno riportato un miglioramento nella funzione polmonare e una riduzione significativa del 34% del rischio di riacutizzazioni gravi rispetto a quelli trattati con terapia LAMA/LABA. Lo studio TRIBUTE, come i precedenti, ha mostrato una significativa riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate o gravi del 15% nei pazienti BPCO in triplice terapia con Beclometasone/Formoterolo/Glicopirronio rispetto alla duplice con LAMA/LABA [19, 20, 57].

La riduzione del rischio cardiovascolare associato alla triplice terapia può quindi essere attribuita non solo al miglioramento della funzionalità respiratoria e alla riduzione delle riacutizzazioni, come mostrato negli studi KRONOS ed ETHOS, ma anche alla diminuzione dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo, che sono fattori di rischio per eventi cardiovascolari come l'infarto miocardico e l'ictus. Gli ICS sembrano ridurre l'infiammazione polmonare e i broncodilatatori ridurre la resistenza delle vie aeree e l'iperinflazione. Entrambi possono migliorare il rapporto ventilazione-perfusione, con conseguente riduzione dell'ipossiemia [19, 49-53, 55].

Questi componenti della triplice terapia hanno mostrato una riduzione delle riacutizzazioni, con maggiori benefici in combinazione. Inoltre, la stabilizzazione della BPCO riduce la possibilità di episodi acuti che possono aggravare lo stato cardiovascolare dei pazienti. Pertanto, l'utilizzo della triplice terapia rappresenta una strategia terapeutica importante non solo per il controllo delle riacutizzazioni, ma anche per la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con BPCO, che presentano spesso comorbidità CV significative [9].

## **6. Conclusione**

Lo studio EXACOS-CV Italia ha evidenziato in modo significativo il legame che c'è tra le riacutizzazioni della BPCO e l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari, incluso il decesso. I risultati all'interno dello studio mostrano come le riacutizzazioni, soprattutto quelle moderate e gravi, non solo peggiorano la prognosi della malattia, ma incrementano il rischio di complicanze CV, contribuendo a un aumento della morbilità e mortalità generale nei pazienti affetti da BPCO.

Questo studio evidenzia l'importanza di adottare strategie terapeutiche specifiche e mirate, affinché non solo si riducano la frequenza delle riacutizzazioni, ma anche il rischio associato di eventi CV. L'utilizzo di terapie integrate, come la triplice terapia (ICS/LABA/LAMA), si è dimostrato efficace sia nella gestione della malattia polmonare che nella prevenzione di complicanze cardiovascolari, mostrando la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione di questi pazienti.

Inoltre, i dati raccolti rafforzano l'importanza di un'attenta valutazione del rischio CV nei pazienti con BPCO, soprattutto nei pazienti con storie cliniche caratterizzate da riacutizzazioni frequenti. Un trattamento farmacologico adeguato, una gestione delle comorbilità e una prevenzione delle riacutizzazioni possono contribuire significativamente a migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti affetti da BPCO.

## **7. Bibliografia e sitografia**

1. Calabria S, Ronconi G, Dondi Let, Dondi Leo, Dell'Anno I, Nordon C, Rhodes K, Rogliani P, Dentali F & Martini N. Cardiovascular events after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Results from the EXAcerbations of COPD and their OutcomeS in CardioVascular diseases study in Italy. *European Journal of Internal Medicine*, 2024. 127:97-104.
2. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA & Wouters EFM. Chronic obstructive pulmonary disease. *nature reviews disease primers*, 2015. 1:15076.
3. Negewo NA, Gibson PG & McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. *WILEY, online library*, 2015. 20(8):1160–71.
4. Crisan, L, Wong N, Sin DD & Lee HM. Karma of Cardiovascular Disease Risk Factors for Prevention and Management of Major Cardiovascular Events in the Context of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers*, 2019. 6:79.
5. Hillas G, Perlikos F & Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Dovepress*, 2016. 11:1579–86.
6. IRCCS Istituto Clinico Humanitas. Apparato respiratorio. *Humanitas.it*, 2024. <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-respiratorio/>
7. Fazzari I. Apparato respiratorio. *ANATOMIA UMANA SISTEMATICA*, 1974. 441-470. UTET, Torino. ISBN 9788803001127.
8. Castano P, Donato RF & Ambrosi G. Apparato respiratorio. *ANATOMIA DELL'UOMO*, 2006. 239-251. edi-ermes, Milano. ISBN 9788870512885
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2024 Report. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2024. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

10. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica*, 2024. <https://www.epicentro.iss.it/broncopneumopatia/>
11. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. *World Bank Country and Lending Groups*, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
12. Buonamico C, Urbinati D, Del Monaco C, Corti A & di Nunzio S, IQVIA Solutions Italy. GESTIONE DELLA BPCO IN ITALIA: IMPATTO DELLA PANDEMIA E DELLA NOTA 99 SULL'ASSISTENZA TERAPEUTICA. *BIFE, Beyond Insight From Evidence*, 2023. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/italy/publications/01\\_bife\\_gsk\\_gestione\\_della\\_bpco\\_in\\_italia.pdf](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/italy/publications/01_bife_gsk_gestione_della_bpco_in_italia.pdf)
13. Programma Nazionale Esiti (PNE). BPCO riacutizzata: mortalità a 30 giorni. *Ministero della salute*, 2023. <https://pne.agenas.it/ospedaliere/indicatori/21?tab=italia&mode=o>
14. Agustí A & Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2019. 381:1248-1256
15. Lareau SC, Fahy B, Meek P & Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021. 199:1-2.
16. IRCCS Istituto Clinico Humanitas. Spirometria. *Humanitas.it*, 2024. <https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/spirometria/>
17. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J & Newby DE. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *THE LANCET*, 2016. 387 (10030): 1817-1826.

18. Vestbo J, Leather D, Diar Barkerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Collier S, Crawford J, Frith L, Harvey C, Svedsater H & Woodcock A. Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2016. 375:1253-1260.
19. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C & Dorinsky P. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2020. 383:35-48.
20. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA & Pascoe SJ. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2018. 378:1671-1680
21. Bettoncelli G. CRITERI PER L'UTILIZZO DELLA TERAPIA INALATORIA NELLE PATOLOGIE OSTRUTTIVE DELLE VIE AEREE. *Rivista SIMG*, 2007. [https://www.simg.it/Riviste/rivista\\_simg/2007/05\\_2007/4.pdf](https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2007/05_2007/4.pdf)
22. Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol*, 2014; 16: 1-7.
23. Lavorini F. The Challenge of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients. *Wiley Online Library*, 2013. 2013:102418
24. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P & Frijlink HW. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015. 96:143-151
25. Roberts RH, Mannino DM, Mapel DW, Lunacsek O, Amin S, Farrelly E, Feigler N & Pollack MF. Disease Burden and Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the US – Evidence from the Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) from 2016-2019. *Dovepress*, 2024. 19:1033-1046

26. Nordon C, Rhodes K, Quint JK, Vogelmeier CF, Simons SO, Hawkins NM, Marshall J, Ouwens M, Garbe E & Müllerová H. EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases (EXACOS-CV) Programme: protocol of multicountry observational cohort studies. *BMJ Open*, 2023. 13(4):e070022.
27. ReS, Fondazione Ricerca e Salute. Mission - Ricerca clinico-assistenziale, promozione della salute e sostenibilità economica. *Fondazione Ricerca e Salute (ReS)*, 2024.  
<https://fondazioneres.it/mission/>
28. Calabria S, Dondi L, Ronconi G, Piccinni C, Pedrini A, Esposito I, Addesi A, Maggioni AP & Martini N. Acute lower respiratory infections: real-world evidence of antibiotic prescription pattern and costs from a large administrative Italian database. *OXFORD ACADEMIC* 2022. 39(4):669–677.
29. European Union. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation) (Text with EEA relevance). *European Union Law*, 2016.  
<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
30. Istituto nazionali di Statistica (ISTAT). IstatData - La banca dati dell'Istituto Nazionale di Statistica. *Istituto nazionali di Statistica (ISTAT)*, 2024.  
<https://esploradati.istat.it/databrowser/#/>
31. Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Sistema di codifica ATC. *Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)*, 2021.  
<https://www.fascicolosanitario.gov.it/sistema-di-codifica-atc#:~:text=L'Anatomical%20Therapeutic%20Chemical%20Classification,Collaboratore%20dell'Organizzazione%20Mondiale%20della>
32. Istituto Superiore di Sanità (ISS). La classificazione internazionale ICD. *Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro -L'epidemiologia per la sanità pubblica*, 2024.  
<https://www.epicentro.iss.it/mortalita/classificazioneICD>

33. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali. Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 4. DPCM 12 gennaio 2017. 2017.
34. Calabria S, Ronconi G, Dondi L, Piccinni C, Pedrini A, Esposito I, Pistelli R & Martini N. Open triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: patterns of prescription, exacerbations and healthcare costs from a large Italian claims database. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2020. 61:101904.
35. Calabria S, Ronconi G, Dondi L, Pedrini A, Piccinni C, Esposito I, Pistelli R & Martini N. Real-world analysis of obstructive respiratory tract disorders: characterization, health care and costs. *Recenti Prog Med*, 2021. 112:285–93.
36. Pappé E, Hammerich R, Saccomanno J, Sgarbossa T, Pohrt A, Schmidt B, Grah C, Eisenmann S, Holland A, Eggeling S, Stanzel F, Witzentrath M & Hübner RH. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Hospital Admissions, Health Status, and Behavioral Changes of Patients with COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Journal of the COPD Foundation*, 2023. 10(3): 211-223
37. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC & Niewoehner DE. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A *Post Hoc* Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018. 198(1):51-57.
38. AGID, Agenzia per l'Italia digitale. Italian National Registry of Resident Population. *ANPR - Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente*, 2023. <https://www.agid.gov.it/it/piattaforme/anagrafe-nazionale-popolazione-residente>
39. Morgan AD, Zakeri R & Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Sage Journals*, 2018. 12:1753465817750524

40. Singh D, Han MK, Hawkins NM, Hurst JR, Kocks JWH, Skolnik N, Stolz D, El Khoury J & Gale CP. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *SPINGERLINK*, 2024. 41:2151–2167.
41. Belmonte G, Muratori M, Leandri P, Pasquale A, Reta M & Nardi R. Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Internal Medicine. *Italian Journal of Medicine*, 2011. 5(3):199-214.
42. Rahi MS, Thilagar B, Balaji S, Prabhakaran SY, Mudgal M, Rajoo S, Yella PR, Satija P, Zagorulko A & Gunasekaran K. The Impact of Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *MDPI Journal*, 2023. 91(2):123-134
43. Matsunaga K, Yoshida Y, Makita N, Nishida K, Rhodes K & Nordon C. Increased Risk of Severe Cardiovascular Events Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of the EXACOS-CV Study in Japan. *SpringerLink*, 2024. 41(8):3362-3377
44. Santos S, Manito N, Sánchez-Covisa J, Hernández I, Corregidor C, Escudero L, Rhodes K & Nordon C. Risk of severe cardiovascular events following COPD exacerbations: results from the EXACOS-CV study in Spain. *Revista Española de Cardiología*, 2024. S1885-5857(24)00194-4
45. Vogelmeier CF, Rhodes K, Garbe E, Abram M, Halbach M, Müllerová H, Kossack N, Timpel P, Kolb N & Nordon C. Elucidating the risk of cardiopulmonary consequences of an exacerbation of COPD: results of the EXACOS-CV study in Germany. *BMJ Journals*, 2024. 11(1):e002153.
46. Daniels K, Lanes S, Tave A, Pollack MF, Mannino DM, Criner G, Neikirk A, Rhodes K, Feigler N & Nordon C. Risk of Death and Cardiovascular Events Following an Exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Dovepress*, 2024. 19:225-241.

47. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, Penning-van Beest FJA, Bengtsson C, Lobier M, Hoti F, Vojinovic D, van Burk L, Rhodes K, Garbe E, Herings RMC, Nordon C & Simons SO. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *BMC, Part of Springer Nature*, 2023. 24(1):293.
48. Rabe KF, Hurst JR & Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review – ERS*, 2018. 27(149):180057
49. Celi A, Latorre M, Paggiaro P & Pistelli R. Chronic obstructive pulmonary disease: moving from symptom relief to mortality reduction. *SageJournals*, 2021. 12:eCollection 2021
50. O'Donnell DE, Webb KA & Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *BMC, Part of Springer Nature*, 2015. *COPD Res Pract* 1, 4 (2015).
51. Garcia-Rio F. Lung Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical and Therapeutic Relevance. *BRN Reviews*, 2020. 6(1):67-86.
52. Hwang HJ, Lee SM, Seo JB, Lee JS, Kim N, Kim C, Oh SY & Lee SW. Assessment Of Changes In Regional Xenon-Ventilation, Perfusion, And Ventilation-Perfusion Mismatch Using Dual-Energy Computed Tomography After Pharmacological Treatment In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Visual And Quantitative Analysis. *Dovepress*, 2019. 14:2195-2203.
53. Singh D, Wild JM, Saralaya D, Lawson R, Marshall H, Goldin J, Brown MS, Kostikas K, Belmore K, Fogel R, Patalano F, Drollmann A, Machineni S, Jones I, Yates D & Tillmann HC. Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation and perfusion in COPD: a randomized trial. *BMC, Part of Spinger Nature*, 2022. 23(1):26.

54. Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, Patel S, Edwards D, Touchette DR, Portillo E, Feigler N & Pollack M. Exacerbations and Real-World Outcomes After Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: Results from the EROS (US) Study. *Dovepress*, 2023. 18:2245-2256.
55. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P & Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2018. 6(10):747-758.
56. Singh D, Martinez FJ, Hurst JR, Han MK, Gale CP, Fredriksson M, Kisielewicz D, Mushunje A, Movitz C, Ojili N, Parikh H, Arya N, Bowen K & Patel M. Effect of Triple Therapy on Cardiovascular and Severe Cardiopulmonary Events in COPD: A Post-hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial (ETHOS). *ATS Journals*, 2024. Online ahead of print.
57. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2018. 391(10125):1076-1084.