

L'aumento dell'infiammazione sistemica è un fattore di rischio per le riacutizzazioni di BPCO*

Karin H. Groenewegen, MD; Dirkje S. Postma, MD, PhD; Wim C. J. Hop, PhD;
Pascal L. M. L. Wielders, MD; Noel J. J. Schlösser, MD;
Emiel F. M. Wouters, MD, FCCP; for the COSMIC Study Group

Premessa: La BPCO è caratterizzata da episodici incrementi dei sintomi respiratori, definiti riacutizzazioni. Le riacutizzazioni di BPCO sono associate con un aumento dell'infiammazione locale e sistemica. I dati di uno studio precedentemente pubblicato su una coorte di BPCO ben caratterizzata sono stati analizzati per definire i fattori predittivi di una esacerbazione acuta, focalizzandosi in particolare sull'infiammazione sistemica.

Obiettivo: Determinare se una condizione di elevata infiammazione sistemica, misurata in condizioni basali, sia correlata al verificarsi di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO.

Metodi: L'evenienza di riacutizzazioni moderate (che richiedono prednisolone orale) e severe (che richiedono ospedalizzazioni) è stata registrata in modo prospettico per un anno. All'inizio dello studio sono stati determinati i valori di funzionalità polmonare (FEV₁, FVC, capacità funzionale residua, diffusione polmonare per il monossido di carbonio [DLCO]) ed i livelli sierici di proteina C reattiva, fibrinogeno, proteina legante i lipopolisaccaridi, tumor necrosis factor (TNF)- α ed i suoi recettori solubili (recettori solubili TNF 55 e 75) come marcatori dell'infiammazione sistemica.

Risultati: Sono state analizzate nell'anno di follow-up duecentosettantasette persone nel gruppo totale di 314 pazienti: 186 pazienti erano responsabili di 411 esacerbazioni (374 moderate e 37 severe). Le analisi multivariate hanno mostrato che un livello iniziale più elevato di fibrinogeno ed un FEV₁ più basso predicono un tasso più elevato di esacerbazioni sia moderate che severe. Fattori predittivi indipendenti aggiuntivi di una esacerbazione severa sono stati un numero più elevato di riacutizzazioni pre-studio ed una DLCO più bassa. Un numero maggiore di esacerbazioni moderate pre-studio era l'unico fattore di rischio indipendente aggiuntivo per il tasso di esacerbazioni moderate.

Conclusioni: Questo studio dimostra che oltre alla limitazione della funzionalità respiratoria, l'infiammazione sistemica, manifestata da elevati valori di fibrinogeno, è un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni di BPCO. La riduzione dell'infiammazione sistemica può offrire nuove prospettive nella gestione dei pazienti con BPCO per ridurre il peso delle esacerbazioni.

(*CHEST Edizione Italiana 2008; 1:18-25*)

Parole chiave: esacerbazioni/riacutizzazioni acute; BPCO; infiammazione sistemica

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; ICI = intervallo di confidenza; CRP = proteina C reattiva; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; FRC = capacità funzionale residua; LBP = proteina legante i lipopolisaccaridi; SFC = salmeterolo/fluticasone; sTNF-R55 = recettore solubile 55 del tumor necrosis factor; sTNF-R75 = recettore solubile 75 del tumor necrosis factor; TNF = tumor necrosis factor

La BPCO è caratterizzata da aumenti episodici dei sintomi respiratori, le cosiddette *riacutizzazioni*. Tali episodi contribuiscono in modo consistente all'aumento della morbilità, della mortalità ed ai costi sanitari associati con questa malattia.¹⁻⁴ La definizione di riacutizzazione di BPCO è ampiamente

basata sulla sintomatologia riportata dal paziente, in particolare l'aumento della dispnea, della tosse e della produzione delle secrezioni. Differenti studi⁵⁻⁸ hanno riportato che l'infiammazione delle vie aeree aumenta nelle riacutizzazioni.

Oltre all'incremento dell'infiammazione delle vie

aeree, le riacutizzazioni di BPCO sono associate ad un incremento dell'infiammazione sistemica. È stato verificato che la BPCO stabile è associata con un basso livello di infiammazione sistemica, come dimostrato da un incremento dei leucociti ematici,⁶ della proteina C reattiva nella fase acuta (CRP),⁶ del fibrinogeno⁷ e della citochine infiammatorie.^{2,8} Durante una riacutizzazione di BPCO, sono stati dimostrati livelli più elevati di interleuchina-6 così come delle proteine CRP in fase acuta, fibrinogeno e della proteina legante i lipopolisaccaridi (LBP), che si riducono di nuovo durante la risoluzione.^{7,9}

È stato riconosciuto che le riacutizzazioni sono un importante esito nella BPCO poiché i pazienti predisposti a frequenti riacutizzazioni hanno una limitazione dello stato di salute,³ una ridotta attività fisica,¹⁰ un'aumentata colonizzazione batterica delle basse vie aeree¹¹ ed un accelerato declino della funzionalità respiratoria.^{12,13} Perciò è importante l'identificazione dei pazienti a rischio per lo sviluppo di riacutizzazioni perché potrebbe guidare ad interventi terapeutici più appropriati o ad un più specifico trattamento di identificati fattori di rischio. È stato descritto un certo numero di fattori di rischio per le riacutizzazioni: ipercapnia,^{14,15} precedenti ricoveri ospedalieri,^{3,14} fumo attuale,¹⁴ alterato stato di salute,^{3,16} ipertensione polmonare¹⁵ ipossia,¹⁴ basso indice di massa corporea (BMI)¹⁷ e basso FEV₁.¹⁴ Molti di questi fattori sono stati identificati nei BPCO che erano stati ospedalizzati per una riacutizzazione. Tut-

*Dal Department of Respiratory Medicine (Drs. Groenewegen and Wouters), University Hospital Maastricht, Maastricht; Department of Respiratory Medicine (Dr. Postma), University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen; Department of Epidemiology and Biostatistics (Dr. Hop), Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam; Department of Respiratory Medicine (Dr. Wielders), Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven; and Department of Respiratory Medicine (Dr. Schlösser), Central Military Hospital Utrecht, Utrecht, the Netherlands.

Glaxo-Smith-Kline ha fornito un finanziamento per questo studio. Il Dr. Groenewegen non ha conflitti di interessi da dichiarare. Il Dr. Postma ha ricevuto onorari per impegni come relatore e fondi di ricerca da AstraZeneca e GlaxoSmithKline. Il Dr. Hop è un consulente di biostatistica di GSK. L'istituto di ricerca del Dr. Wielders ha ricevuto finanziamenti per progetti di ricerca da AstraZeneca e GSK. Il Dr. Schloesser non ha conflitti di interessi da dichiarare. Il Dr. Wouters ha ricevuto onorari per impegni come relatore e fondi di ricerca da AstraZeneca e GlaxoSmithKline. Manoscritto ricevuto il 6 giugno 2007; revisione accettata il 10 novembre 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Karin H. Groenewegen, MD, Department of Respiratory Medicine, University Hospital Maastricht, PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht, the Netherlands; e-mail: ksi@lung.azm.nl

(CHEST 2008; 133:350-357)

tavia, sono disponibili limitati dati prospettici sui pazienti che hanno esacerbazioni moderate con trattamenti a domicilio.

Noi abbiamo ipotizzato che oltre alle caratteristiche di funzionalità polmonare, una condizione di incremento dell'infiammazione sistemica sia correlato all'evenienza di esacerbazioni di BPCO. Abbiamo analizzato i dati di uno studio prospettico di 1 anno in una coorte ben definita di BPCO per definire i fattori predittivi di una riacutizzazione, incluse le riacutizzazioni sia moderate che severe, focalizzando in particolare l'infiammazione sistemica.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Questo studio è secondario allo studio COSMIC (BPCO e Seretide: uno studio d'intervento e di caratterizzazione multicentrico), un protocollo per studiare gli effetti della sospensione del trattamento degli steroidi in confronto con la terapia di combinazione (ul β_2 -agonista a lunga durata d'azione salmeterolo e lo steroide inalatorio fluticasone) durante un periodo di 1 anno di follow-up.¹⁸ Lo studio COSMIC aveva un disegno multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli. Tutti i pazienti ricevevano una combinazione di salmeterolo (50 µg) e fluticasone (500 µg) due volte al giorno (al mattino ed alla sera) in un inalatore durante un periodo di 3 mesi di run-in. Successivamente, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento di 12 mesi con o salmeterolo/fluticasone (SFC) o salmeterolo da solo. Il salbutamolo inalatorio era usato come farmaco al bisogno, gli anticolinergici e le metilxantine erano consentite in dose costante durante lo studio. Dopo il periodo di 3 mesi di run-in, alla randomizzazione sono stati misurati i parametri di infiammazione sistemica assieme ai parametri clinici precedentemente descritti.¹⁸

Pazienti

I criteri di inclusione e di esclusione sono stati precedentemente descritti.¹⁸ In breve, i criteri di inclusione erano i seguenti: età da 40 a 75 anni, storia nota di BPCO, fumatori od ex-fumatori con almeno 10 pacchetti-anno, FEV₁ pre-broncodilatatore da 30 al 70% del teorico, FEV₁/FVC < 88% per i maschi e < 89% per le femmine, reversibilità dopo 400 µg di salbutamolo < 10% del FEV₁ percentuale del teorico. Di rilievo, tutti i pazienti avevano una storia di almeno due riacutizzazioni di BPCO documentate nell'anno precedente l'inclusione nello studio. Sono stati esclusi i pazienti che avevano richiesto corticosteroidi sistemici o antibiotici o ospedalizzazioni per infezioni delle basse vie respiratorie e/o riacutizzazioni di BPCO nei 3 mesi del periodo di run-in. Trecentoquattordici dei pazienti randomizzati sono stati inclusi in questo sottostudio. Sono stati ottenuti le approvazioni dei comitati etici di ogni centro partecipante ed il consenso informato scritto da tutti i pazienti.

Misure

Volumi polmonari statici e dinamici: FEV₁, FVC ed il picco di flusso espiratorio sono stati calcolati dalla curva flusso/volume usando uno spirometro (Masterlab; Jaeger; Würzburg, Germany). L'indice di Tiffeneau è stato calcolato come FEV₁/FVC. I parametri di funzionalità respiratoria sono stati espressi come percen-

tuale dei valori di riferimento.¹⁹ La reversibilità è stata misurata, dopo aver sospeso i broncodilatatori a breve durata per 6 ore ed i β -agonisti a lunga durata per 12 ore, con l'inalazione di 400 μ g di salbutamolo usando un distanziatore; la reversibilità è stata espressa come percentuale del valore del FEV₁ teorico. I volumi polmonari dinamici sono stati misurati prima e 10 minuti dopo la somministrazione di salbutamolo. La capacità funzionale residua (FRC) è stata determinata con il metodo a circuito chiuso, multi-respiro, con diluizione di elio. La capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO) è stata misurata con il metodo del singolo respiro e corretta per il valore di emoglobina con l'equazione di Cotes e coll.²⁰

Riacutizzazioni: Tutte le riacutizzazioni sono state registrate prospetticamente durante il periodo di follow-up di 12 mesi. I sintomi e l'uso di farmaci aggiuntivi e/o i ricoveri ospedalieri sono stati registrati nella cartella del paziente dal medico dello studio. Una riacutizzazione è stata definita come: peggioramento dei sintomi del paziente di tosse, produzione di secrezioni e/o dispnea che richiedeva un cambiamento nei farmaci. Le riacutizzazioni sono state classificate secondo la gravità come moderate o severe. Nel caso di una esacerbazione moderata, è stato indicato un trattamento standardizzato con prednisolone compresse di 30 mg/die per 10 giorni. A giudizio del medico, una riacutizzazione moderata era trattata anche con un ciclo di 10 giorni di antibiotici. Le riacutizzazioni severe richiedevano l'ospedalizzazione, a giudizio del medico.

Marcatori infiammatori: Il sangue è stato raccolto con una provetta contenente etilendiamina acido tetra-acetico (Sherwood Medical; St Louis, MO) ed immediatamente posto in ghiaccio. Il plasma è stato separato dalle cellule ematiche con centrifugazione per 10 min dopo 2 ore dal prelievo in una centrifuga refrigerata (velocità tra 3.000 e 5.000 giri al minuto). Il plasma separato è stato poi centrifugato per 5 min. I campioni di plasma sono stati conservati a -70° C sino all'analisi.

La CRP ad alta sensibilità è stata determinata con immunonefelometria-acceleratore di particelle (BN Prospec; Dade-Behring; Liederbach, Germania). Il limite di determinazione per la CRP ad alta sensibilità era di 175 mg/L (range da 0,175 a 1.100 mg/L), a seconda della diluizione (N Hs CRP, N. catalogo. OQIY 13; reagenti supplementari OUMU; Dade-Behring). I valori di riferimento erano da 0,26 a 7,24 mg/L.²¹ Il fibrinogeno è stato determinato con un analizzatore di coagulazione (Sysmex CA-7000; Dade-Behring) secondo il metodo Clauss e calcolato dai valori plasmatici di etilendiamina acido tetra-acetico. Il range di misura era da 0,3 a 10,0 g/L ed il range di riferimento era da 1,7 a 4,0 g/L. LBP ed i recettori solubili del tumor necrosis factor (TNF) (recettore solubile 55 del TNF [sTNF-R55], recettore solubile 75 del TNF [sTNF-R75]) sono stati misurati tramite metodo di immunoassorbimento enzimatico, come precedentemente descritto.²²

I limiti più bassi di determinazione per l'esame erano di 1 ng/mL per LBP, 40 ng/mL per sTNF-R55 e 70 ng/mL per sTNF-R75. TNF- α è stato determinato con un metodo di immunoassorbimento enzimatico ad alta sensibilità (Quantikine; R&D Systems; Minneapolis, MN), con un limite inferiore di determinazione di 0,5 pg/mL per il TNF- α totale.

Analisi statistica

I valori predittivi dei parametri infiammatori, il sesso, lo stato di fumatore (attuale/precedente), i pacchetti/anno e i parametri di funzionalità respiratoria FEV₁, DLCO e FRC (tutti espressi come percentuale del teorico) sono stati analizzati separatamente per le riacutizzazioni severe e moderate. Anche il numero documentato delle riacutizzazioni moderate e severe durante l'anno prima dello studio è stato analizzato per i valori teorici. La definizione di queste riacutizzazioni è stata la stessa per il periodo di follow-up.

Tabella 1—Caratteristiche basali dei 314 pazienti valutati*

Caratteristiche	Dati
Età, anni	63,2 (7,7)
Sesso maschile	227 (72)
Attuali fumatori	116 (37)
FEV ₁ pre-broncodilatatore, L	1,41 \pm 0,47
FEV ₁ pre-broncodilatatore, % del teorico	48,3 \pm 13,2
FEV ₁ post-broncodilatatore, L	1,56 \pm 0,50
FEV ₁ post-broncodilatatore, % del teorico	52,9 \pm 13,6
Reversibilità del FEV ₁ , % del teorico	4,8 \pm 3,8
FVC, L	3,09 \pm 0,88
DLCO, % del teorico	66,7 \pm 22,1
FRC, L (n = 222)	4,22 \pm 1,21
FRC, % del teorico (n = 222)	125,9 \pm 31,0
FEV ₁ /FVC, %	47,0 \pm 12,4
BMI, Kg/m ²	26,3 \pm 4,3
Riacutizzazioni severe pre-studio†	0 (0-3)
Riacutizzazioni moderate pre-studio†	2 (0-8)

*I dati sono presentati come N. (%), media \pm DS o N. mediana (range).

†Durante l'anno prima dell'entrata nello studio (il totale doveva essere di almeno 2 come criterio di inclusione).

Poiché ci sono stati pochi pazienti (n = 5) con più di una riacutizzazione, le curve di Kaplan-Meier ed i test logaritmici sono stati calcolati per valutare sino alla prima severa riacutizzazione. Il modello di rischio proporzionale di Cox è stato usato per valutare varie variabili simultanee riguardanti il tempo sino alla prima severa riacutizzazione. Molti pazienti hanno avuto più di una riacutizzazione moderata. Quindi, la regressione di Poisson è stata eseguita come analisi primaria per valutare le relazioni tra il tasso annuale di riacutizzazioni moderate durante il periodo di follow-up e le varie variabili (SAS PROC GENMOD; SAS Institute; Cary, NC), accordando la dispersione. I dati delle riacutizzazioni sono stati analizzati sino al tempo di esclusione o al completamento dello studio.

Altre analisi sono state eseguite usando un programma statistico (SPSS per Windows, versione 11.5; SPSS; Chicago, IL). Per eliminare l'influenza delle osservazioni per CRP, TNF- α , sTNF-R55, sTNF-R75 e LBP, questi parametri sono stati trasformati logaritmicamente in tutte le analisi. Sono stati considerati i coefficienti di correlazione di Spearman (r); p = 0,05 (a due code) è stato considerato il limite di significatività in tutte le analisi.

RISULTATI

I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 1. Durante il periodo di 1 anno di follow-up, 69 pazienti sono stati esclusi. Questo si è verificato dopo un follow-up medio di 23 settimane. Del gruppo totale di 314 pazienti, un totale di 277 persone-anno è stato analizzato (follow-up medio di 0,88 anni per paziente). Di questi 314 pazienti, 128 pazienti non hanno avuto una riacutizzazione né moderata né severa durante il follow-up; 31 pazienti hanno avuto un totale di 37 severe riacutizzazioni, con un numero per paziente che variava tra 1 e 2.

Centosettantanove pazienti avevano un totale di 374 riacutizzazioni moderate, con il numero per pa-

Tabella 2—Livelli dei mediatori infiammatori nel gruppo totale di pazienti secondo la presenza di riacutizzazioni severe*

Mediatori	Totali (n = 314)	Nessuna severa riacutizzazione (n = 283)	Severe riacutizzazioni (n = 31)	Valore di p†
TNF ng/mL	1,68 (0,69–40,25)	1,64 (0,69–40,25)	1,89 (0,75–7,42)	0,7987
TNF-R55, ng/mL	842,16 (168,85–4922,60)	829,25 (168,85–3794,00)	906,57 (456,73–4922,60)	0,092
TNF-R75, ng/mL	1817,40 (690,47–7329,70)	1811,10 (690,47–7329,70)	1966,00 (1121,20–4054,50)	0,282
CRP, mg/L	3,94 (0,16–83,60)	3,93 (0,16–83,60)	4,12 (0,34–34,50)	0,3985
Fibrinogen, g/L‡	3,45 (1,24–6,10) [n = 269]	3,45 (1,24–5,81) [n = 243]	3,75 (2,86–6,10) [n = 26]	< 0,001
LBP, ng/mL	20,2 (3,03–92,50)	20,0 (3,03–92,50)	21,5 (6,69–68,50)	0,3325

*I dati sono presentati come mediana (range).

†Test di Mann-Whitney per il confronto tra i gruppi con riacutizzazioni severe (si vs no).

‡I dati del fibrinogeno non sono disponibili per 45 pazienti.

ziente che variava da 1 a 10. Nessuna differenza nei tassi di riacutizzazione è stata riscontrata tra i gruppi di trattamento con salmeterolo e SFC rispetto alle riacutizzazioni severe, moderate o al numero totale. Il tasso annuo totale di riacutizzazioni (moderate e severe) era rispettivamente di 1,61 e 1,36 per i gruppi di trattamento salmeterolo e SFC (rapporto del tasso di riacutizzazioni, 1,2; intervallo di confidenza del 95% [IC], da 0,9 a 1,6; $p = 0,23$). Inoltre, nessuna differenza può essere dimostrata tra i due bracci di trattamento sino al tempo della prima riacutizzazione severa o moderata. Poiché non ce n'erano differenze tra i due gruppi, tutte le ulteriori analisi sono state eseguite nei due gruppi di trattamento combinati.

I fumatori avevano una LBP ($p = 0,02$) leggermente più elevata ed un più basso TNF- α ($p = 0,03$) ri-

spetto ai non-fumatori. Non c'erano significative differenze nel fibrinogeno, CRP e recettori solubili del TNF tra i fumatori ed i non-fumatori.

Riacutizzazioni severe

Analisi univariata: La Tabella 2 mostra i livelli dei parametri infiammatori nel gruppo totale, stratificati a seconda dell'evenienza di una severa esacerbazione durante il periodo di trattamento di 1 anno. La Tabella 2 mostra un valore medio di fibrinogeno significativamente più elevato nei pazienti che avevano una riacutizzazione severa. Le curve di Kaplan-Meier con i pazienti raggruppati secondo i livelli medi di fibrinogeno mostravano un incremento delle percentuali di riacutizzazioni con un livello più elevato di fibrinogeno (Figura 1). La regressione univariata di Cox non dimostrava alcuna relazione tra le riacutizzazioni severe e gli altri parametri infiammatori.

Le analisi univariate dei parametri di funzionalità respiratoria mostravano che FEV₁, DLCO e FRC erano tutti significativamente correlati al verificarsi di una esacerbazione severa. La Figura 2 mostra le curve di Kaplan-Meier relative al FEV₁, DLCO e FRC. L'analisi univariata non dimostra alcuna correlazione con BMI, sesso, età o storia di fumo.

È stato riscontrato che l'evenienza di una documentata riacutizzazione severa durante l'anno prima di entrare nello studio era correlata con l'evenienza durante il periodo di follow-up di una riacutizzazione severa. Nel gruppo di 271 pazienti che non avevano avuto precedentemente severe riacutizzazioni, l'8% hanno avuto riacutizzazioni severe durante il follow-up. Questa percentuale era del 27% nel gruppo di 43 pazienti che avevano avuto almeno una riacutizzazione severa precedentemente ($p < 0,001$).

Analisi multivariate: Nella regressione multivariata di Cox dei tre parametri di funzionalità respiratoria FEV₁, DLCO e FRC, è stato riscontrato che FEV₁ e DLCO erano i due principali fattori predittivi indipen-

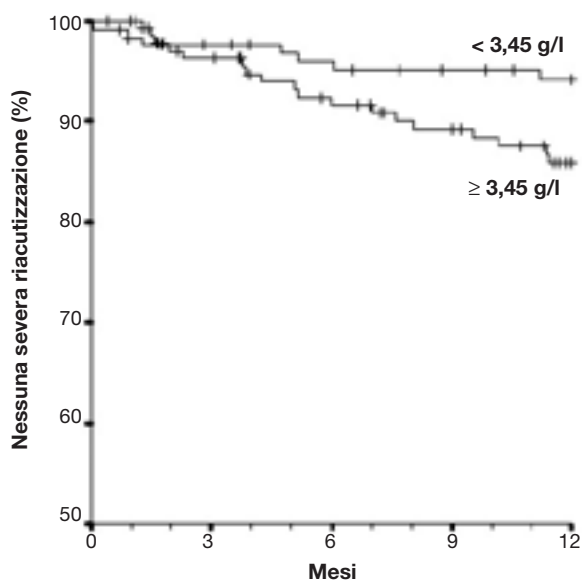


FIGURA 1. Le curve di Kaplan-Meier per il tempo sino alla prima severa riacutizzazione a seconda che i livelli di fibrinogeno fossero al di sotto o al di sopra dei valori mediani. I segni denotano i pazienti che hanno sospeso o completato lo studio; $p = 0,002$.

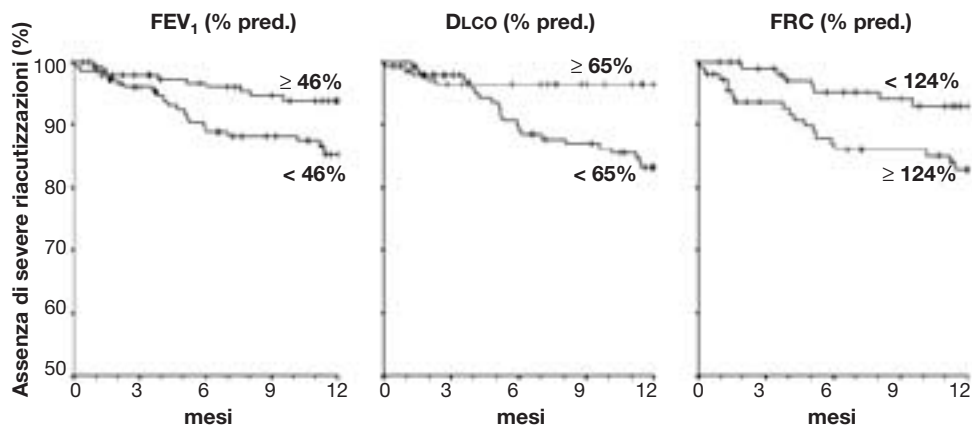


FIGURA 2. Le curve di Kaplan-Meier per il tempo sino alla prima severa riacutizzazione secondo il FEV₁ percentuale del predetto (% pred.) (sotto la mediana del 46% vs sopra, immagine a sinistra), DLCO percentuale del predetto (sotto la mediana del 65% vs sopra, immagine centrale) e FRC percentuale del predetto (sotto la mediana del 124% vs sopra, immagine a destra); $p < 0,001$ e $p = 0,02$ rispettivamente.

denti correlati all'evenienza di una riacutizzazione severa. La contemporanea valutazione del livello di fibrinogeno, FEV₁, e DLCO mostrava che questi tre fattori erano tutti significativamente predittivi. Questa analisi inoltre dimostrava che era predittivo anche il numero delle riacutizzazioni severe precedentemente documentato (Tabella 3). Il numero delle precedenti riacutizzazioni moderate non era predittivo ($p = 0,13$). Nessuno degli altri fattori studiati, incluso il gruppo di trattamento, era di importanza significativa quando queste quattro variabili erano prese in considerazione.

Riacutizzazioni moderate

Analisi univariata: Nell'analisi univariata, nessuno dei parametri infiammatori era significativamente associato con il tempo sino alla prima moderata riacutizzazione; il FEV₁ era l'unico parametro di funzionalità respiratoria associato. La percentuale di pazienti con una riacutizzazione moderata entro i 12 mesi era del 67% nei pazienti con un FEV₁ medio al di sotto del 46% del teorico e del 52% in coloro con

un FEV₁ medio al di sopra del 46% del teorico ($p = 0,010$). Nessuno dei dati demografici, eccetto il numero di documentate riacutizzazioni moderate durante l'anno prima di entrare nello studio, mostrava un'associazione con il tempo sino alla prima riacutizzazione moderata. Con un incremento nel numero delle precedenti riacutizzazioni moderate, la percentuale dei pazienti che avevano una riacutizzazione moderata aumentava nel periodo di follow-up. La percentuale dei pazienti che avevano una riacutizzazione moderata entro il primo anno era del 56% quando il numero di riacutizzazioni moderate nell'anno precedente era di due o meno ($n = 231$), del 68% quando il numero di moderate riacutizzazioni nell'anno precedente era di tre ($n = 56$) e del 76% se il numero delle riacutizzazioni moderate nell'anno precedente era di quattro o più ($n = 27$) con valore p per trend = 0,005.

Tra i parametri infiammatori misurati, solo il fibrinogeno mostrava un'associazione con il numero di riacutizzazioni moderate nel periodo di follow-up. La regressione univariata di Poisson mostrava che il tasso annuale di riacutizzazioni moderate aumentava

Tabella 3—Analisi di regressione di Cox multivariata per la predizione di una severa riacutizzazione durante il periodo di trattamento di 1 anno

Variabili	Rapporto di rischio	IC del 95%	Valore di p
FEV ₁ , % del teorico	0,57*	0,37–0,87	0,009
DLCO, % del teorico	0,73*	0,57–0,92	0,009
Fibrinogeno	1,77†	1,13–2,78	0,012
Precedenti severe riacutizzazioni	2,36‡	1,33–4,19	0,003

*Per un incremento percentuale di 10 punti.

†Per unità di incremento (grammi per litro).

‡Per evento addizionale nell'anno prima di entrare nello studio.

Tabella 4—Regressione multivariata di Poisson per la predizione del tasso annuale di riacutizzazioni moderate

Variabili	Rapporto di rischio	IC del 95%	Valore di p
FEV ₁ , % del teorico	0,82*	0,72–0,93	0,002
Fibrinogeno	1,19†	1,01–1,39	0,039
Precedenti riacutizzazioni moderate	1,17‡	1,05–1,33	0,007

*Per un incremento percentuale di 10 punti.

†Per unità di incremento (grammi per litro).

‡Per evento addizionale nell'anno prima di entrare nello studio.

con un fattore di 1,2 ($p = 0,042$) per ogni incremento di 1 U (1 g/L) di fibrinogeno. Dei parametri di funzionalità polmonare, solo il FEV₁ basale (percentuale del teorico) era correlato con il numero delle riacutizzazioni moderate. Per ogni incremento del 10%, il tasso annuale si è ridotto del 15% ($p = 0,01$). C'è stata anche una significativa relazione tra il numero delle riacutizzazioni moderate e il numero delle riacutizzazioni moderate durante l'anno di pre-studio ($p < 0,001$) ma non con il numero delle precedenti riacutizzazioni severe ($p = 0,13$).

Analisi multivariate: La simultanea valutazione del FEV₁, del fibrinogeno e del numero di riacutizzazioni pre-studio mostrava che questi tre fattori erano tutti indipendentemente correlati al tasso di insorgenza delle riacutizzazioni moderate (Tabella 4). Il numero delle riacutizzazioni severe pre-studio non era predittivo ($p = 0,45$). I livelli di fibrinogeno non correlavano con il FEV₁ ($r = 0,01$, $p = 0,91$) o con il numero delle riacutizzazioni moderate pre-studio ($r = 0,03$, $p = 0,63$). Per tutte le analisi, i valori di FEV₁ pre-broncodilatatore e post-broncodilatatore correlavano fortemente ($r = 0,95$, $p < 0,001$). Risultati simili nelle analisi per le riacutizzazioni severe e moderate sono stati ottenuti quando era valutato il FEV₁ post-broncodilatatore invece del FEV₁ pre-broncodilatatore.

DISCUSSIONE

Noi abbiamo valutato quali fattori possano predire la riacutizzazione di BPCO ed in particolare il ruolo dell'infiammazione sistemica nell'evenienza di questi eventi acuti. Abbiamo riscontrato che più alti livelli di fibrinogeno sono predittivi in modo significativo per l'evenienza di riacutizzazioni severe così come moderate. Ulteriori fattori predittivi indipendenti per riacutizzazioni severe sono stati FEV₁, DLCO ed il numero delle riacutizzazioni severe pre-studio, mentre il FEV₁ ed il numero di riacutizzazioni moderate pre-studio erano elementi predittivi indipendenti per le riacutizzazioni moderate.

Essendo una misura di funzionalità respiratoria, il FEV₁ è il parametro usato nella pratica clinica per definire la severità della BPCO, indipendentemente dalla sottostante fisiopatologia. Poiché il FEV₁ riflette sia la patologia della parete delle vie aeree sia la perdita degli attacchi alveolari causati dall'enfisema, non sorprende che il FEV₁ sia un importante predittore per le riacutizzazioni. L'evenienza delle riacutizzazioni era significativamente più elevata nei nostri pazienti con un FEV₁ più basso, confermando i dati precedenti.¹⁴ Un recente studio di Pinto-Plata e coll.²³ ha dimostrato che il FEV₁ era significativamente correlato con le variazioni delle citochine

infiammatorie nei pazienti ospedalizzati per una riacutizzazione.

Il fatto che il numero di riacutizzazioni pre-studio sia significativamente predittivo per una riacutizzazione è anche in linea con gli studi precedenti.^{3,14,24} È interessante che il numero di riacutizzazioni severe nell'anno prima di entrare nello studio predice l'evenienza di una severa riacutizzazione ma non di una moderata, mentre il numero di riacutizzazioni moderate nell'anno prima dello studio predice l'evenienza di una riacutizzazione moderata ma non di una severa.

Il fibrinogeno è un reagente in fase acuta ed un fattore di coagulazione ematico, sintetizzato dagli epatociti e rilasciato nella circolazione in risposta all'interleuchina-6. Precedenti studi^{25,26} hanno riportato che i pazienti con BPCO hanno più elevati valori sistemici di fibrinogeno rispetto ai soggetti sani di controllo, indipendentemente dal fumo. Questi livelli aumentano ulteriormente durante le riacutizzazioni di BPCO.⁷ I livelli di fibrinogeno elevati sono stati associati con un ridotto FEV₁ ed un aumentato rischio di BPCO.²⁶ Ancora, in un ampio campione della popolazione generale negli Stati Uniti, sia il fumo che un ridotto FEV₁ erano correlati con una aumentata infiammazione sistemica, misurata con la CRP ed il fibrinogeno.²⁷

Questi riscontri spiegano uno spostamento della bilancia emostatica a favore dell'attivazione della coagulazione nella BPCO. Differenti studi²⁸⁻³² hanno suggerito che la condizione pro-trombotica esiste nella BPCO; altri studi^{25,28,29} hanno dimostrato un incremento dell'attivazione piastrinica nei pazienti con BPCO. È stato dimostrato che i marcatori dell'ipercoagulazione del complesso trombina-antitrombina III, fibrinopeptide A e gli attivatori del plasminogeno inibitore-1 sono significativamente più alti nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti sani di controllo.³⁰ Questo spostamento nella bilancia emostatica può ulteriormente essere alterato durante una riacutizzazione per l'incremento dell'aggregabilità piastrinica come conseguenza delle alterazioni acute negli scambi gassosi.^{31,32} In questo studio, abbiamo esteso le conoscenze riguardanti il fibrinogeno dimostrando che questo fattore coagulativo è un predittore indipendente di una riacutizzazione.

Ulteriori studi prospettici dovrebbero esplorare la relazione tra questi livelli aumentati di fibrinogeno e la possibile correlazione legata alle riacutizzazioni della morbilità tromboembolica e cardiovascolare. Questo è interessante perché il fibrinogeno è stato identificato come un fattore prognostico indipendente per la morbilità cardiovascolare.³³ A questo punto, l'implicazione clinica di questi risultati è limitata perché non è stato riportato alcun intervento che influenzi i livelli di fibrinogeno.

Di rilievo, abbiamo trovato che la DLCO era indi-

pendentemente correlata con l'insorgenza di riacutizzazioni di BPCO severe ma non di quelle moderate. Come possiamo conciliare questa associazione?

La DLCO è un parametro che somma diversi elementi fisiologici, che riflette anomalità del parenchima, variazioni nel letto vascolare o nella sottostante funzione cardiaca. Può essere ipotizzato che i pazienti con una più alterata DLCO sono predisposti ad un più severo peggioramento della condizione fisica^{34,35} e così anche all'ospedalizzazione per una riacutizzazione.³⁶ Le alterazioni della DLCO possono essere considerate come un segno indiretto della distruzione parenchimale come nei pazienti che si sottopongono ad un intervento chirurgico di riduzione volumetrica ed al trapianto.³⁷ Soprattutto in questi pazienti, i progressivi cambiamenti infiammatori sono stati associati con una più severa alterazione della funzione polmonare.³⁸ Futuri studi prospettici dovrebbero esplorare le differenze nel tipo di riacutizzazione in pazienti con BPCO con differenti alterazioni della funzionalità respiratoria per delineare meglio i fenotipi specifici di BPCO.

Una potenziale carenza di questo studio è che i dati erano originariamente raccolti per un altro proposito. In questo studio non era stato fatto un calcolo di potenza per studiare il confronto tra trattamenti con o senza corticosteroidi inalatori a riguardo del tasso di riacutizzazioni. Gli effetti favorevoli dei corticosteroidi non possono essere esclusi per l'ampio IC del 95% del tasso di esacerbazioni. La misura dei marcatori di infiammazione è stata eseguita quando tutti i pazienti erano in una condizione stabile e tutti i pazienti avevano usato steroidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per 3 mesi. Pertanto, può essere dedotto che i nostri pazienti erano stabili al massimo quando i parametri dell'infiammazione sistemica sono stati misurati.

Ultimo, ma non meno importante, è importante realizzare che questi risultati possono non essere applicabili a tutta la popolazione dei pazienti con BPCO. I pazienti in questo studio sono stati selezionati per due o più riacutizzazioni nell'anno precedente. I risultati di questo studio possono pertanto essere limitati ad un sottogruppo di pazienti con frequenti riacutizzazioni.

Questo studio prospettico nei pazienti con BPCO, inizialmente selezionati sulla base dell'insorgenza di almeno due riacutizzazioni nell'anno precedente l'entrata nello studio, indica che la limitazione delle vie aeree, così come il fibrinogeno come marcatore dell'infiammazione sistemica, sono correlati con un più elevato numero di riacutizzazioni sia moderate che severe. I pazienti con una alterata DLCO avevano un più elevato rischio di ospedalizzazione per una riacutizzazione. Questo studio dimostra che dietro un'alterazione della funzione polmonare, l'infiamma-

zione sistemica manifestata da elevati livelli di fibrinogeno è identificata come un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni di BPCO. L'attenuazione dell'infiammazione sistemica può offrire nuove prospettive nella gestione dei pazienti con BPCO per ridurre l'entità delle riacutizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rutten van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-787
- 2 Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1218-1224
- 3 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 4 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 5 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-1652
- 6 Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:664-667
- 7 Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84:210-215
- 8 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-824
- 9 Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56:721-726
- 10 Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:446-452
- 11 Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57:759-764
- 12 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364
- 13 Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1995-2004
- 14 Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: eFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007

- 15 Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164
- 16 Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498–1505
- 17 Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* 2004; 98:883–891
- 18 Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60:480–487
- 19 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal: official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5–40
- 20 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity): Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:41–52
- 21 Rothkrantz-Kos S, Bekers O, Gubbels A, et al. Evaluation of two new high-sensitivity methods for C-reactive protein. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:398–405
- 22 Kuijpers TW, Hakkert BC, Hoogerwerf M, et al. Role of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and platelet-activating factor in neutrophil adherence to IL-1-prestimulated endothelial cells: endothelial leukocyte adhesion molecule-1-mediated CD18 activation. *J Immunol* 1991; 147:1369–1376
- 23 Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:37–43
- 24 Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:1058–1067
- 25 Davi G, Basili S, Vieri M, et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1794–1799
- 26 Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1008–1011
- 27 Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127:558–564
- 28 Ferroni P, Basili S, Martini F, et al. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med* 2000; 48:21–27
- 29 Nenci GG, Berrettini M, Todisco T, et al. Enhanced plasma β -thromboglobulin in hypoxemia: effect of dipyridamole. *N Engl J Med* 1981; 304:1044
- 30 Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002; 41:181–185
- 31 Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 1991; 46:504–507
- 32 Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax* 1988; 43:61–64
- 33 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799–1809
- 34 Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); executive summary. *Respir Care* 2001; 46:798–825
- 35 Rodriguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398s–401s
- 36 Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10:2264–2269
- 37 Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541–547
- 38 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645–2653