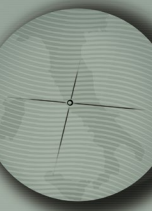


“DIMENSIONE BPCO”:
CONDIVISIONE DEI
PERCORSI GESTIONALI



QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

“Dimensione BPCO”: condivisione dei percorsi gestionali

Giosuè Angelo Catapano¹, Giovanni Brunelleschi², Serafino Ciaccio³, Mauro Cozzalupi⁴,
Annalisa Mannucci⁵, Roberta Pancani⁶, Elisabetta Parrini⁷, Mauro Taccola⁸

¹UOC di Pneumologia, Fondazione Regione Toscana Gabriele Monasterio, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

²U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale San Luca, Lucca

³Medicina Generale, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore (LU)

⁴U.O.C. di Medicina Interna Zona Lunigiana, USL1, Massa e Carrara

⁵U.O. di Medicina, P.O. Cecina, Cecina (LI)

⁶U.O. di Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Ospedale Felice Lotti, Pontedera (PI)

⁷Pronto Soccorso e Breve Osservazione, P.O. Cecina, Cecina (LI)

⁸U.O. di Medicina 1°, Ospedale Felice Lotti, Pontedera (PI)

INTRODUZIONE

Il progetto riunisce un gruppo di esperti a livello nazionale ed ha come obiettivo quello di proporre dei modelli gestionali di riferimento per la condivisione di un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) per la BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) condiviso tra medicina generale e medicina specialistica sulla scorta delle proprie esperienze in *real life*, che rappresentino una contestualizzazione locale delle evidenze scientifiche e delle linee guida di riferimento.

In particolare, risulta rilevante:

- identificare il percorso gestionale più idoneo a livello della realtà operativa
- uniformare le procedure gestionali nell'ambito della medicina territoriale, anche in funzione della realizzazione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali
- fornire uno strumento di riferimento condiviso tra la medicina territoriale e ospedaliera
- sensibilizzare alla diagnosi precoce e all'adeguatezza terapeutica per ridurre l'evoluzione verso le forme più gravi di BPCO.

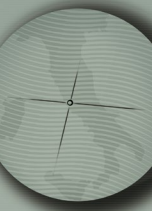
In questo contesto hanno un ruolo chiave gli specialisti coinvolti nella gestione del paziente che dovrebbero essere sensibilizzati, nelle diverse realtà locali, alla dimensione

del problema, all'individuazione del paziente complesso, all'appropriatezza terapeutica e quindi all'adeguato controllo della patologia di base e al follow-up.

LA BPCO OGGI: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) delineano una situazione di sottovalutazione e sottostima della BPCO che oltretutto è in costante e continuo aumento: nel 1990 figurava al 12° posto tra le malattie più frequenti, nel 2020 sarà verosimilmente al 5° posto. Attualmente rappresenta la quarta causa di morte negli USA [1,2].

Anche in Italia, per quanto si evince dai dati di dimissione ospedaliera (che possono risentire di una sovrastima), si assiste a una crescita della frequenza di malattia, riconducibile solo in parte all'affinamento degli strumenti diagnostici. Gli ultimi dati nazionali sono stati registrati dal Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), sono relativi all'anno 2014 [3] e descrivono una frequenza che in genere supera i 6 casi per 100 abitanti (6% della popolazione adulta) con una discreta variabilità su base regionale. Il maggior numero di casi si concentra nel Centro Italia, mentre considerando le singole Regioni, Basilicata,



Calabria e Umbria detengono le quote maggiori di casi, con una prevalenza di circa l'8-9% [4]. La BPCO è attualmente la terza causa di mortalità in Italia e rappresenta il 50-55% delle morti per malattie respiratorie.

I tempi di degenza media ospedaliera per le malattie respiratorie croniche sono tra i più elevati in assoluto (9,4 giorni) anche in virtù della sovrapposizione alla patologia di base di episodi di scompenso e di stati di comorbidità [3]. Di conseguenza è ingente l'impatto economico della malattia; utilizzando una stima conservativa viene attribuito alla patologia almeno il 6% dell'intera spesa sanitaria italiana che si attesta intorno ai 9 miliardi di euro annui. Asma bronchiale e BPCO assieme valgono più di 1 punto di PIL ed è quindi giustificato lo sforzo organizzativo e programmatico per tentare di governarne al meglio il problema [5]. In altri termini, un paziente con BPCO costa in media il 68% in più della quota di spesa sanitaria assegnata *pro capite* per ciascun assistito. Tra le voci di costo, prevalgono i costi diretti per lo più correlati alle ospedalizzazioni per riacutizzazione. L'incidenza del costo dei farmaci è del 13% circa. Un ulteriore aggravio di costi è imputabile ai casi gravi, ben il 60% dei casi di BPCO, che giungono all'osservazione dello specialista [6-8].

D'altra parte, è noto che una diagnosi negli stadi iniziali di malattia e la tempestiva attuazione di adeguate strategie terapeutiche sono in grado di determinare ripercussioni positive a lungo termine non solo grazie al controllo della malattia, ma soprattutto per via della prevenzione delle riacutizzazioni, responsabili del progressivo declino della funzionalità respiratoria [9-11]. Questi benefici di salute avrebbero anche una ricaduta favorevole sul contenimento della spesa sanitaria nazionale. Infatti, in una valutazione complessiva e integrata di tutte le voci di spesa, i costi per la gestione della BPCO risulterebbero notevolmente ridotti, dal momento che il possibile aumento della spesa farmaceutica riconducibile a trattamenti più tempestivi e precoci verrebbe ampiamente compensato dalla contemporanea riduzione dei costi sostenuti per i ricoveri [12].

Tuttavia, nella realtà clinica la BPCO viene diagnosticata quando è già ad uno stadio avanzato, spesso in occasione di ospedalizzazioni per riacutizzazione. Inoltre, il follow-up del paziente, successivamente alla

dimissione ospedaliera, viene sistematizzato in una minoranza di casi.

È purtroppo doveroso sottolineare una certa latenza da parte del Ministero della Sanità e delle autorità sanitarie regionali competenti nel pianificare programmi e strategie condivise per implementare la diagnostica e il trattamento precoce di tale patologia al fine di ridurre le ospedalizzazioni.

Quanto detto configura un problema di dimensioni tutt'altro che trascurabili e nello stesso tempo lascia intravedere la possibilità di ottimizzare la gestione della BPCO se si mettono in atto misure adeguate. Da qui la proposta del gruppo di lavoro di un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale ideale, particolarmente attento a risolvere alcuni aspetti cruciali.

IL PAZIENTE COMPLESSO

La BPCO è una patologia dell'apparato respiratorio contraddistinta da uno stato di infiammazione cronica con ostruzione irreversibile delle vie aeree, di gravità variabile, ad andamento progressivo [13]. Una sua peculiare caratteristica è l'eterogeneità quanto a manifestazioni clinico-funzionali, meccanismi patogenetici-morfologici ed evolutività.

Nella realtà attuale, come già accennato, la diagnosi è in genere tardiva quando la malattia è già ad uno stadio avanzato di gravità e coincide spesso con un ricovero per riacutizzazioni. Pertanto, il processo diagnostico si applica a quello che viene definito "paziente complesso", una categoria in cui sono stati individuati e sono in corso di ulteriore profilazione alcuni fenotipi, utili per inquadrare e gestire al meglio il singolo caso:

- frequente esacerbatore [11]
- paziente con persistente infiammazione sistemica [14]
- paziente con peggioramento accelerato della funzione polmonare [15]
- paziente con significativa risposta al broncodilatatore [16]
- paziente con importanti comorbidità [17].

Il paziente con BPCO spesso presenta comorbidità [18,19]. Circa il 50% della popolazione anziana (>60 anni di età) è affetta da 3 patologie croniche, circa il 25% ne ha 5 o più.

Le comorbidità cardiovascolari sono quelle con maggiore impatto e frequenza nel paziente con BPCO, complicano le riacutizzazioni e costituiscono un'importante causa di ricoveri

e mortalità. La prevalenza di BPCO in pazienti con scompenso cardiaco con riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è stata valutata attorno al 39%, mentre in circa il 20% dei soggetti anziani con BPCO stabile è possibile riscontrare uno scompenso cardiaco spesso associato ad aritmie clinicamente significative. È stato anche stimato che ogni riduzione del 10% del FEV₁ corrisponde ad un aumento del 20% della mortalità cardiovascolare e degli eventi coronarici non fatali. D'altra parte, migliorare con interventi adeguati anche di poco il FEV₁ si traduce in un impatto positivo sulla sopravvivenza [20-22].

Le riacutizzazioni sono sostenute dal peggioramento dell'ostruzione bronchiale (e quindi dall'aumento dell'iperinsufflazione, cioè dell'intrappolamento dell'aria nei polmoni che permane al termine dell'espiazione a causa dell'ostruzione bronchiale) e dei processi flogistici con edema e ipersecrezione della mucosa bronchiale. Tali meccanismi sono responsabili della comparsa di dispnea, tosse e della produzione di espettorato. L'eziologia delle riacutizzazioni è molteplice, ma le infezioni ricoprono il ruolo maggiore (intorno al 70% dei casi) [11,13,23], come confermato dal riscontro di incremento di indicatori bioumorali di infezione durante gli episodi acuti [23-26].

La comparsa di dispnea per sforzi sempre meno intensi impatta pesantemente sulla qualità di vita. Il paziente con BPCO tende a ridurre progressivamente le attività per inconsapevole adattamento e ad aumentare la sedentarietà/inattività. Questo comporta il decondizionamento muscolare e peggiora la capacità di esercizio fino alla difficoltà a svolgere le normali attività di vita quotidiana, innescando un circolo vizioso negativo che, se non viene contrastato, accelera l'evoluzione sfavorevole della malattia. A questo proposito, va sottolineato come il livello di attività fisica/sedentarietà rappresenti il più importante predittore di morte (per tutte le cause) nei pazienti con BPCO [27-29].

Maggiore è il numero di riacutizzazioni, minore è la facilità di recupero del paziente e la possibilità di riportare la funzionalità respiratoria al livello antecedente l'evento acuto. In altre parole, il numero di riacutizzazioni è strettamente correlato al declino della funzione polmonare e quindi alla gravità della malattia. In particolare la prognosi è peggiore se il paziente presenta più di due riacutizzazioni all'anno [9,11,30-32].

Inoltre, secondo lo studio ECLIPSE, tra i fattori predittivi più rilevanti per il rischio di riacutizzazioni sono da annoverare il numero di riacutizzazioni dell'anno precedente (il fattore di maggiore peso), l'entità dell'ostruzione bronchiale (FEV₁), la qualità di vita (misurata secondo il SGQR, St. George's Respiratory Questionnaire) e probabilmente la coesistenza/gravità del reflusso gastroesofageo [11].

Le riacutizzazioni e le comorbilità contribuiscono alla gravità complessiva dei singoli pazienti, impattando sui sintomi, sulla funzionalità respiratoria e sulla qualità di vita, provocando un accelerato declino della funzionalità respiratoria e un aumento della mortalità [10,11,33].

La prevenzione delle riacutizzazioni e la loro rapida risoluzione deve quindi porsi come obiettivo terapeutico fondamentale. L'impostazione di un'adeguata terapia di base consente al paziente non solo di migliorare la sintomatologia, ma anche di rallentare il declino della funzionalità respiratoria e di recuperare una migliore qualità di vita necessaria allo svolgimento delle normali attività quotidiane.

ASPETTI DIAGNOSTICI

L'ostruzione bronchiale, elemento fisiopatologico fondamentale nella BPCO, viene diagnosticata con la spirometria. Tale diagnosi è di natura funzionale e, per quanto imprescindibile, non ha una relazione diretta con il meccanismo che sostiene la sintomatologia clinica (dispnea) e sul quale è necessario intervenire dal punto di vista terapeutico, vale a dire l'iperinsufflazione polmonare.

Una diagnosi tempestiva (paziente con FEV₁ >60%) associata ad una terapia appropriata aumenta significativamente l'aspettativa di vita; se la diagnosi è effettuata più avanti nel corso della malattia (FEV₁ <50% e/o storia di riacutizzazioni frequenti) sussiste la possibilità di ridurre le riacutizzazioni migliorando la qualità di vita, ma si riduce la probabilità di modificare la prognosi [34-36].

Alcuni dati indicano che è determinante effettuare la spirometria nella fascia di età tra i 40 e i 60 anni, tenendo anche conto che dal primo sospetto clinico alla definizione diagnostica possono trascorrere da 5 a 15 anni [37,38]. Uno studio effettuato nel Regno Unito indica che la spirometria può identificare danni polmonari ostruttivi in soggetti

predisposti, con esposizione tabagica di 20 pack/years, già intorno ai 35 anni. Tuttavia, l'età media della diagnosi di BPCO è di 55 anni, nonostante la notevole disponibilità di strumentazione diagnostica [39]. Purtroppo la sottostima diagnostica riguarda anche i pazienti ricoverati per broncopneumopatia cronica. Uno studio retrospettivo statunitense ha dimostrato una significativa discrepanza nell'utilizzo di test diagnostici durante il ricovero tra pazienti ospedalizzati per broncopneumopatia e scompenso cardiaco assumendo come termini di confronto l'utilizzo, rispettivamente, della spirometria (31% dei casi) dell'ecocardiogramma (78% dei casi) [40].

La diagnosi di BPCO e l'inquadramento del paziente possono essere ottenute in diversi momenti e contesti operativi, che possono fare la differenza. Il paziente può giungere all'osservazione dello specialista in situazione acuta (di riacutizzazione) o cronica (di stabilità), ovvero con diagnosi già nota (terapia già impostata o meno) o in assenza di diagnosi.

Particolare importanza riveste l'*iter* gestionale in caso di ricovero in condizioni di urgenza. Superato l'evento acuto, anche se il paziente ha già una diagnosi accertata di BPCO, è comunque necessaria una rivalutazione di base delle condizioni respiratorie, tramite l'esecuzione programmata della spirometria e di tutti gli ulteriori accertamenti funzionali richiesti alla rivalutazione terapeutica. Si raccomanda, come regola di buona pratica clinica, di inserire nella lettera di dimissione dopo un evento acuto l'indicazione alla visita ambulatoriale di follow-up per effettuare una spirometria di controllo.

Qualora invece la diagnosi di BPCO non fosse già nota, è ovviamente necessario porre il sospetto diagnostico sulla base dei sintomi e segni di ostruzione e perseguirlo tramite la valutazione anamnestica e quindi spirometrica del paziente. Particolare importanza riveste, ad esempio, la raccolta anamnestica che deve essere finalizzata non solo ad indagare la presenza di eventuali fattori di rischio (fumo, esposizione professionale, *noxae* patogene), ma anche a valutare il potenziale impatto della BPCO sulla qualità di vita del paziente (cambiamento delle abitudini, riduzione dell'attività fisica, ecc).

I ricoveri programmati per pazienti già diagnosticati funzionalmente vanno integrati

con i dati clinici (valutazione della dispnea e numero di riacutizzazioni) e di follow-up e finalizzati all'*iter* terapeutico appropriato.

Nella realtà clinica, si rilevano parecchi punti di debolezza, suscettibili di miglioramento nella fase diagnostica.

Innanzitutto non è adeguato il ricorso alla spirometria come indagine di primo livello da parte degli operatori sanitari, il che comporta il rischio di un ritardo diagnostico [41].

Si segnala inoltre una scarsa consuetudine, specie nei reparti non specialistici pneumologici, a effettuare la spirometria, affidandosi ad una diagnosi di tipo clinico [40].

Questa lacuna nel processo diagnostico è basata su un limite culturale, ma è facilitata dall'assenza in molte strutture (reparti ambulatori di medicina generale o di specialistiche diverse dalla pneumologia) di laboratori di fisiopatologia respiratoria e dai ritardi delle liste d'attesa che ostacolano l'effettuazione di una spirometria sia durante il ricovero, sia nel follow-up a breve e medio termine.

Lo scarso ricorso all'ambulatorio specialistico e quindi alla spirometria potrebbe in parte essere ricondotto anche a queste difficoltà oggettive di natura organizzativa.

Si riscontra talora un'insufficiente cura nella raccolta anamnestica (abitudine al fumo, esposizione professionale, livello di attività fisica, presenza di astenia cronica) e un'incostante esplicitazione della diagnosi nelle relazioni cliniche alla dimissione.

Vi è poi tutta la problematica, non oggetto di questa trattazione, della collaborazione nel paziente complesso con comorbilità nel corso dell'indagine spirometrica.

In pratica, indipendentemente dallo scenario in cui si opera e dalle possibili e oggettive problematiche pratiche, solo la completa valutazione di tutti i parametri clinici e funzionali del paziente consente un approccio strutturato alla BPCO, finalizzato al corretto inquadramento diagnostico e alla definizione della gravità della condizione e quindi all'adeguata impostazione terapeutica. L'atteggiamento culturale nei confronti della BPCO dovrebbe essere analogo a quello normalmente adottato per le patologie cardiovascolari, in cui sistematicamente si opera sempre una rivalutazione ragionata e approfondita delle condizioni del paziente e della terapia assunta.

In alcuni contesti locali, sia a livello intraospedaliero sia sul territorio, sono stati

messi in atto o sono in fase di avviamento lodevoli sforzi per migliorare l'accesso alla diagnostica spirometrica e creare una rete tra gli operatori coinvolti nella gestione del paziente.

Uno dei modelli vincenti potrebbe essere l'integrazione a livello territoriale tra strutture specialistiche, strutture ambulatoriali e medici di medicina generale (MMG). L'ambulatorio specialistico dovrebbe rappresentare in particolare il punto di contatto tra i MMG e l'ospedale per i pazienti con BPCO in fase acuta da ricoverare e un punto di riferimento per i MMG per i propri pazienti che presentano sintomi significativi di non controllo della patologia, quali dispnea ingravescente, tosse ed espettorato persistente.

Non è da escludere la possibilità che sia il MMG a eseguire la spirometria come esame di screening di primo livello.

La collaborazione tra MMG e medico del reparto specialistico potrebbe realizzarsi tramite la creazione di Servizi di Pneumologia territoriale a disposizione sia del territorio sia dell'ospedale.

A riguardo, c'è esperienza locale nell'Area Vasta Fiorentina del fatto che la sola disponibilità di eseguire la spirometria sul territorio migliori la capacità diagnostica e terapeutica del sistema sanitario nel suo insieme con un abbattimento dei ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni [42].

Tutto ciò implica una revisione e un aggiornamento dei ruoli del MMG e dello specialista nella gestione del paziente (Tabella 1).

IL RAZIONALE TERAPEUTICO

Il trattamento della BPCO mira al controllo della malattia migliorando i sintomi e quindi la qualità di vita, modificandone la prognosi non solo per una riduzione delle riacutizzazioni, ma anche per una riduzione della mortalità legata alle comorbilità cardiovascolari [9,31,43,44]. Di questo bisogna tenere conto quando si deve instaurare una terapia in un paziente complesso policomorbide, dal momento che trattare la BPCO comporta anche il miglioramento della prognosi per le malattie cardiovascolari associate.

La terapia farmacologica della BPCO dipende dal livello di gravità e complessità della patologia, valutata in base a indici spirometrici, sintomi, frequenza di riacutizzazioni/ospedalizzazioni e presenza di comorbilità [45]. Per quanto riguarda la sintomatologia clinica è utile fare riferimento a strumenti standardizzati come il CAT (COPD Assessment Test) e il mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) [45-47].

I broncodilatatori a lunga durata d'azione beta 2 agonisti (LABA, Long Acting Beta Agonists) o anticolinergici (LAMA, Long Acting Muscarinic Antagonists) rappresentano il trattamento cardine in tutti gli stadi di malattia. La loro somministrazione combinata (LABA+LAMA) viene indicata come prima scelta nei casi di clinica e ostruzione bronchiale più gravi (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2 , FEV₁ <60%) con o senza frequenti riacutizzazioni.

TABELLA 1

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E DELLO SPECIALISTA IN UN MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA DELLA BPCO	
RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE	RUOLO DELLO SPECIALISTA
1. Individua, analizza e valuta i fattori di rischio (familiarità, fumo, esposizione lavorativa, inquinamento, ecc.)	1. Sceglie, suggerisce, esegue tutte le indagini strumentali di secondo livello
2. Verifica la presenza o assenza di sintomi e segni	2. Definisce la stadio e la gravità della BPCO
3. Richiede e/o valuta la funzione polmonare (spirometria), anche in assenza di sintomi e segni	3. Stabilisce il trattamento (farmaci, riabilitazione, ossigenoterapia a lungo termine, ventilazione non invasiva)
4. Prescindendo dal risultato dei punti 2. e 3., in presenza di rischio sorveglia attivamente il paziente	4. Tratta le riacutizzazioni gravi
5. Stabilisce il trattamento farmacologico e ne valuta le risposte	5. Effettua il <i>counselling</i> antifumo e incoraggia il paziente alla riabilitazione
6. Effettua il <i>counselling</i> antifumo e incoraggia il paziente alla riabilitazione	6. Comunica con il medico di medicina generale

FIGURA 1

VALUTAZIONE COMBINATA DI GRAVITÀ DELLA BPCO

RISCHIO (Classificazione GOLD di gravità della ostruzione bronchiale)	4	C ICS+LABA, o LAMA LAMA + LABA o LAMA + PDE-4i o LABA + PDE-4i	D ICS+LABA +/o LAMA ICS + LABA + LAMA o ICS + LABA + PDE-4i o LAMA + LABA o LAMA + PDE-4i	≥2 riacutizzazioni o ≥1 con ospedalizzazione	RISCHIO (Anamnesi di riacutizzazioni)	
	3					
	2	A SAMA o SABA p.r.n. LAMA o LABA o SABA + SAMA	B LAMA o LABA LAMA + LABA			1 riacutizzazione senza ospedalizzazione
	1					
		CAT <10	CAT ≥10			
		SINTOMI mMRC 0-1 mMRC >2				
		DISPNEA				

Non vi è univocità di vedute per ciò che concerne l'utilizzo dei broncodilatatori a breve durata di azione beta 2 agonisti (SABA, Short Acting Beta Agonists) o anticolinergici (SAMA, Short Acting Muscarinic Antagonists) nel trattamento degli stadi iniziali di malattia per un insoddisfacente rapporto tra efficacia clinica ed effetti collaterali (basso rapporto efficacia/sicurezza).

Il corticosteroide inalatorio (ICS, Inhaled Corticosteroid), sempre in duplice o anche in triplice associazione con il broncodilatatore (LABA+ICS, LABA+ICS+LAMA), si riserva solo agli stadi più gravi di malattia con fenotipo riattivatore ($FEV_1 < 60\%$ con ≥ 2 episodi di riattivazione l'anno, Figura 1) [45].

Nei pazienti che non presentano riattivazioni (stadio lieve o moderato di BPCO) e negli enfisematosi, la somministrazione dello steroide inalatorio configura un'inappropriatezza terapeutica [48,49] in quanto non solo non comporta alcun beneficio, ma può aumentare in maniera esponenziale il rischio di polmoniti [50,51]. Le valutazioni di efficacia/sicurezza più autorevoli sono da riferirsi alle terapie inalatorie combinate contenenti budesonide o fluticasone, con risultati più favorevoli per il primo farmaco, quanto al profilo di sicurezza per il rischio di polmoniti [52].

D'altra parte si possono considerare gravati da un errore di sovrastima i dati che suggeriscono l'indicazione all'impiego dello steroide inalatorio in circa un terzo dei pazienti con BPCO. Le uniche prove di efficacia in

letteratura si riferiscono ai casi di riattivazione con riscontro di eosinofilia nell'espettorato [53]. Va anche detto che dalle più recenti acquisizioni emerge sempre di più la presenza di sindromi miste asma-BPCO (ACOS, Asthma COPD Overlap Syndrome) [54] che possono trarre vantaggio dal trattamento steroideo inalatorio combinato o in triplice. Inoltre i pazienti che accedono al ricovero ospedaliero difficilmente rientrano negli stadi lieve e moderato in cui tale trattamento non è indicato.

Non vi sono raccomandazioni relative alla scelta di una specifica classe di broncodilatatori (LABA piuttosto che LAMA) negli stadi iniziali di malattia. Sebbene numerosi studi clinici ne dimostrino un profilo di efficacia pressoché equiparabile, gli anticolinergici svolgono un'azione antinfiammatoria molto più elevata, con maggior efficacia nel ridurre il rischio di riattivazioni e pertanto il loro utilizzo potrebbe trovare una giustificazione negli stadi iniziali di malattia per il sottogruppo dei pazienti fumatori con una maggiore suscettibilità alle riattivazioni [11].

Riguardo l'affidabilità delle classi di broncodilatatori a lunga durata di azione, è ormai ampia la letteratura scientifica che esclude il rischio di eventi avversi anche in concomitanza di comorbilità cardiovascolari [55]. D'altra parte è da considerare che gli stessi fattori di rischio cardiovascolari presenti nei pazienti con BPCO possono precipitare gli eventi avversi indipendentemente dall'utilizzo dei broncodilatatori [56]. In particolare, ci sono

state segnalazioni in passato di un aumentato rischio di mortalità ed eventi cardiovascolari con l'utilizzo di LAMA, successivamente smentite da un ampio studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto più di 17.000 pazienti con BPCO [57]. I LAMA di nuova generazione con affinità selettiva per i recettori M3 garantiscono comunque un profilo di rischio più favorevole. Nonostante la maggior parte degli studi di efficacia/sicurezza utilizzati come criterio di esclusione una storia di infarto nei 3-6 mesi precedenti l'arruolamento, per cui non ci sono elementi certi sul profilo di sicurezza nei pazienti con ischemia miocardica recente, in questo contesto ci sono ampie prove di sicurezza e tollerabilità degli anticolinergici [58].

L'utilizzo combinato di LABA e LAMA determina un effetto sinergico con massimizzazione della broncodilatazione unitamente all'azione antinfiammatoria che risulta particolarmente utile nella prevenzione delle riacutizzazioni [59]. Tale effetto è reso dal concetto di "stenting farmacologico" per i broncodilatatori *ultra long-acting* di ultima generazione che descrive come la massimizzazione della broncodilatazione e la sua persistenza nell'arco delle 24 ore evitano lo stress meccanico della parete bronchiale e di conseguenza l'alternanza di costrizione e dilatazione cui fa seguito la liberazione di citochine proinfiammatorie [60,61]. Questo effetto antinfiammatorio si traduce clinicamente nella riduzione delle riacutizzazioni. Si ricorda che anche in virtù di questo effetto l'associazione LAMA+LABA non deve mai essere interrotta, neppure in corso di una riacutizzazione.

Il sinergismo delle due classi di farmaci si traduce anche per una differente distribuzione dei recettori nell'apparato respiratorio: prevalenti sulle vie aeree distali per i broncodilatatori beta 2 agonisti e sulle vie aeree prossimali per gli antimuscarinici, permettendo di ottenere così un'azione broncodilatatrice più estesa e omogenea in tutti i distretti interessati dalla malattia.

I broncodilatatori a lunga durata di azione di ultima generazione, come l'indacaterolo, presentano una maggiore rapidità nell'indurre la broncodilatazione massimale, con persistenza dell'effetto nelle 24 ore e pertanto impiegati in monosomministrazione [62,63]. Inoltre garantiscono rispetto ai broncodilatatori tradizionali, un miglior controllo del declino della funzionalità respiratoria, della dispnea e un maggiore effetto protettivo rispetto all'insorgenza di riacutizzazioni. Questi benefici

si traducono in un miglioramento della qualità di vita [64-68].

Attualmente sono in via di sviluppo nuove associazioni precostituite di farmaci inalatori LAMA+LABA a dosi fisse che presentano il vantaggio di due broncodilatatori in un singolo inalatore [55] e rappresentano un'opzione di trattamento potenzialmente in grado di migliorare la *compliance* farmacologica e quindi l'aderenza terapeutica nei pazienti complessi più gravi. D'altra parte la riduzione della dose dei singoli componenti, con la conseguente riduzione del rischio di effetti collaterali, può migliorare il profilo di sicurezza e la tollerabilità, a parità di efficacia [55].

Il profilo di sicurezza di queste associazioni è favorevole e sostanzialmente simile [69-72].

Al momento l'associazione precostituita LAMA+LABA in monosomministrazione presente sul mercato è quella indacaterolo+glicopirronio. I dati di efficacia disponibili provengono da studi randomizzati e controllati di confronto con placebo, con un singolo broncodilatatore o con altre associazioni di due broncodilatatori di largo e consolidato impiego (studio SHINE, studio ILLUMINATE, studio SPARK) e confermano la superiorità della nuova associazione in termini di miglioramento della funzionalità respiratoria, controllo della sintomatologia clinica, prevenzione delle riacutizzazioni anche a lungo termine. [71,73,74].

È dirimente ricordare come in caso di riacutizzazione è buona regola non sospendere mai la terapia inalatoria eseguita in cronico, ma sia anzi necessario considerare l'aggiunta al trattamento broncodilatatore in atto di antibiotici, steroidi sistemici, e farmaci per aerosol (mucolitici, SABA, SAMA), teofillinici, in base alle necessità.

Si segnalano pareri discordanti sull'impiego del mucolitico per aerosol che in alcune situazioni può aumentare le secrezioni e aggravare l'ostruzione; sarebbe preferibile la via orale per un effetto meno marcato sull'ipersecrezione bronchiale.

L'ossigenoterapia deve essere impostata tenendo conto dei parametri dell'emogasanalisi (EGA) e, in casi selezionati, deve essere valutata l'indicazione al supporto ventilatorio semiassistito.

Nel gestire una riacutizzazione, vale la regola generale di utilizzare il massimo delle potenzialità farmacologiche e di supporto a disposizione per risolverla nel minor tempo possibile; infatti ogni episodio di riacutizzazione

non trattato tempestivamente rappresenta un fattore prognostico negativo in grado di peggiorare la prognosi *quoad vitam* [31,32].

Vanno ovviamente considerate e opportunamente gestite dal punto di vista del trattamento le comorbidità cardiovascolari.

FATTORI DI MANCATO CONTROLLO

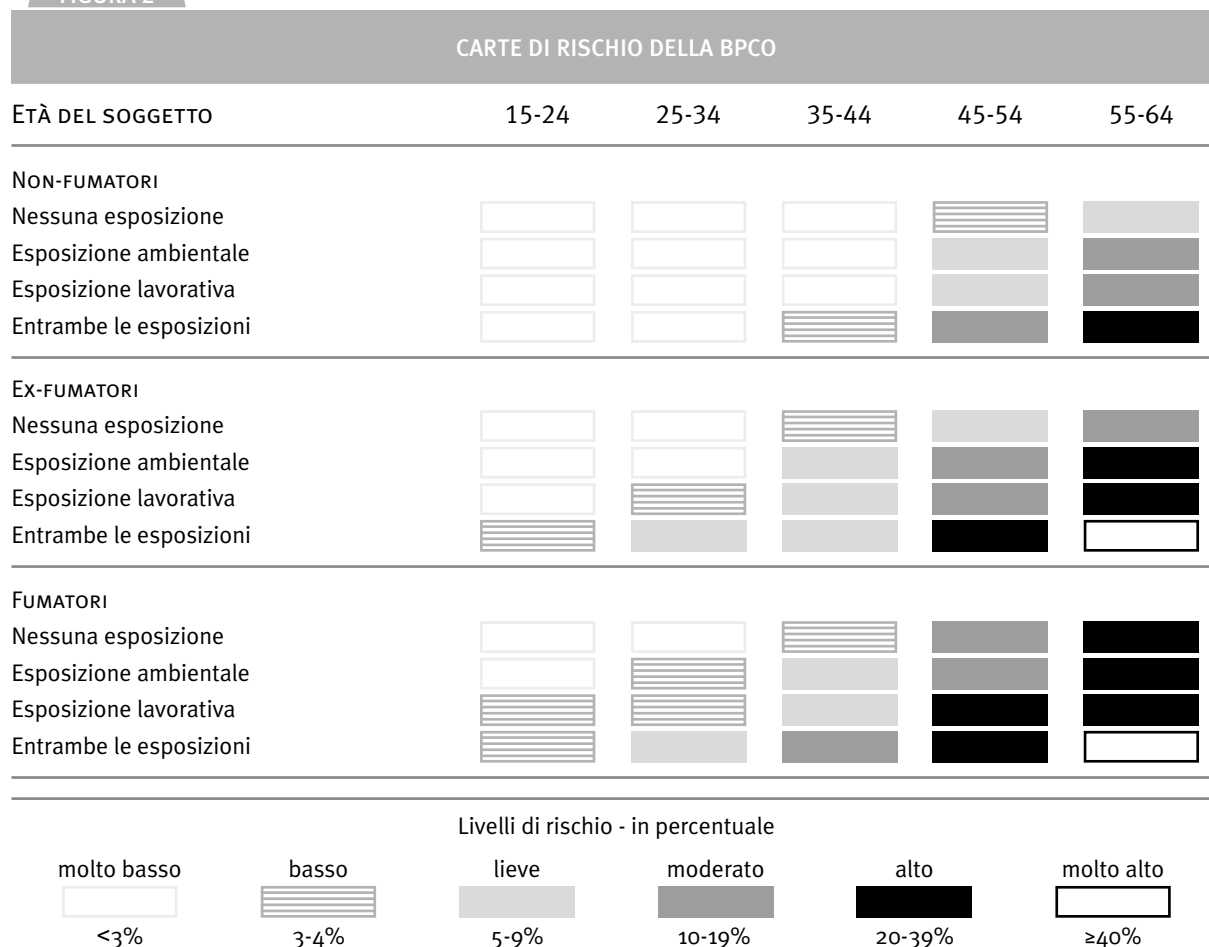
Nell'ambito delle broncopneumopatie croniche ostruttive molteplici sono i fattori che ostacolano un adeguato controllo della malattia [37,38,75,76]:

- inadeguata conoscenza della malattia da parte del paziente
- abitudine ai sintomi e mancata percezione per gli stessi
- insufficiente comunicazione con il paziente e scarsa attitudine del medico alla diagnosi eziologica
- sottostima dei sintomi
- insufficiente aderenza alla terapia.

È noto come circa la metà dei pazienti con malattie ostruttive croniche si sentano affetti da una condizione morbosa solo nei casi di sintomatologia grave con relativo impatto sulla qualità di vita. Ciò è dovuto ad una sottostima dei sintomi e a una scarsa conoscenza dei relativi aspetti della malattia e dei relativi fattori di rischio espositivi. In questo non ha certo aiutato l'utilizzo di un acronimo come BPCO (BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva) e l'insufficiente comunicazione da parte dello specialista nello spiegare al paziente i riflessi di questa malattia sugli aspetti prognostici e clinici.

A tal proposito è importante sensibilizzare l'individuo sopra i 40 anni di età con storia di tabagismo o esposizione a inquinanti a riconoscere i propri sintomi (tosse produttiva, persistente e periodica, dispnea sproporzionata all'intensità dello sforzo fisico, esperienza di episodi infettivi con scarsa tendenza alla guarigione). Questo aspetto è di particolare importanza se si tiene conto che le persone

FIGURA 2



con sintomi respiratori tendono ad avere una progressione del declino funzionale più accelerata rispetto ai soggetti asintomatici [77,78]. Inoltre, il MMG potrebbe avvalersi di carte di rischio respiratorio e di questionari clinici per migliorare la ricerca attiva di nuovi casi (Figure 2 e 3) [79].

Per quanto riguarda la scarsa attitudine alla diagnosi e quindi la sottostima della malattia, i diversi argomenti sono stati già affrontati in precedenza e pertanto si rimanda a quanto già discusso sugli aspetti diagnostici.

La sottodiagnosi rappresenta un problema globale; in un grosso studio effettuato in diverse città ispanico-latine si sono potute verificare percentuali di diagnosi misconosciute molto elevate, superiori al 60% [41]. Nel nostro contesto nazionale c'è consenso sul far emergere l'importanza dell'integrazione tra specialisti e MMG per favorire e quindi implementare l'utilizzo della spirometria soprattutto a livello territoriale, fornendo così un valido aiuto per la diagnosi precoce.

A tutt'oggi uno dei principali fattori di mancato controllo della malattia è da riferire alla scarsa aderenza al piano terapeutico; si stima infatti che i pazienti aderenti, e non sempre in maniera ottimale, siano circa la metà della popolazione dei pazienti affetti da BPCO e rappresentino dunque la categoria di malati cronici con l'aderenza più bassa [80]. Uno studio che ha considerato congiuntamente le due principali malattie respiratorie croniche (asma e BPCO) ha stimato un'aderenza dell'ordine del 33%.

Nel Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia si stima come la percentuale dei pazienti con ricovero per BPCO che utilizza LABA/LAMA sia intorno al 54%, mentre quella dei pazienti aderenti al trattamento arrivi appena

al 13,9% con percentuali di pazienti occasionali al trattamento del 61,5% [81]. Infatti dalla valutazione della spesa farmaceutica emerge che, pur essendo la BPCO una patologia cronica, ogni paziente assume in media la terapia per 3 mesi l'anno.

Una buona aderenza alla terapia dipende in larga misura dalla scelta e da un uso appropriato del device. Non esiste un device in assoluto migliore, piuttosto è necessario identificare quello più idoneo per ogni paziente. I criteri che guidano nella scelta sono l'autonomia della respirazione, l'entità della compromissione della funzionalità polmonare e la capacità di coordinazione mano-respiro [82,83].

Allo scopo esistono diverse tipologie di device dai pressurizzati (pMDI), agli inalatori a polvere secca (DPI) che si diversificano per maneggevolezza/semplificata, tecnica di coordinazione e resistenza opposta al flusso inspiratorio del paziente. In particolare nella BPCO risulta cruciale il rapporto tra capacità del paziente di generare un flusso inspiratorio adeguato, condizionato dalla gravità dell'ostruzione bronchiale, e le resistenze opposte dai diversi dispositivi inalatori in commercio [84,85].

Infatti, tra le caratteristiche del paziente sfavorevoli all'uso corretto del device si segnalano soprattutto l'età avanzata che impedisce una buona coordinazione e la presenza di un'ostruzione respiratoria grave che non consente un flusso inspiratorio efficace per l'inalazione stessa [86]. Da qui è stata proposta una sorta di *flow-chart* come linee guida per la scelta del device migliore che tenesse conto delle diverse problematiche citate [82].

Grazie all'evoluzione tecnica, con l'acquisizione di modalità *extrafine* e *soft mist*

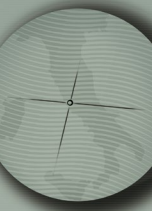
FIGURA 3

QUESTIONARIO GOLD DELLA BPCO

TRE O PIÙ DOMANDE AFFERMATIVE POSSIBILE BPCO

1. Hai tosse e catarro frequentemente?	SI	NO
2. Fai fatica a respirare rispetto ai tuoi coetanei?	SI	NO
3. Hai limitato l'attività fisica per questo?	SI	NO
4. Hai più di 40 anni?	SI	NO
5. Sei un fumatore o lo sei stato?	SI	NO

Linee guida GOLD 2014



inbaler, i nuovi device possono migliorare ulteriormente l'aderenza alla terapia attraverso una migliore deposizione distrettuale periferica del farmaco a livello polmonare [87-90]. Si ricorda a questo proposito che ottenendo un miglioramento rapido della sintomatologia e quindi un impatto positivo sulla qualità di vita del paziente si può notevolmente migliorare l'aderenza al trattamento. Di pari una buona aderenza migliora tutti gli esiti clinici e prognostici, riducendo le ospedalizzazioni e i relativi costi sanitari e migliorando la sopravvivenza [91-93].

Una volta individuato il device è importante che gli specialisti forniscano sia al paziente sia al personale degli ambulatori e dei reparti anche non specialistici (caposala, staff infermieristico, etc) le istruzioni per il suo uso corretto. A tal proposito uno studio ha dimostrato come vi sia una stretta correlazione tra il tempo dedicato per informare il paziente sull'uso corretto del device, la riduzione del numero degli errori commessi e il miglioramento significativo dell'aderenza al trattamento stesso [86,94]. L'inadeguata tecnica inalatoria può associarsi a una riduzione fino al 50% della disponibilità del farmaco nel polmone e quindi dell'effetto terapeutico [95]. Tali informazioni vanno erogate al paziente in occasione dell'impostazione terapeutica, in fase di follow-up, riverificando in occasione di ogni visita l'adeguato utilizzo del device (informazione e formazione) e ogni qualvolta si renda eventualmente necessaria la sostituzione. Il MMG, per ruolo e continuità assistenziale, deve essere coinvolto responsabilmente in questo compito educativo nei confronti del paziente. La consapevolezza del paziente nei confronti della propria malattia e soprattutto dell'importanza della aderenza terapeutica nel ridurre la progressione del declino funzionale è un elemento fondamentale nel promuovere la *compliance*.

In questi ultimi anni sono stati fatti degli sforzi tesi a migliorare la comprensione del problema dell'aderenza mediante documenti redatti da *opinion leader* e dalle Società Scientifiche Europee (ERS ed ISAM) proponendo questionari specifici di valutazione e implementando le informazioni sulle nuove terapie inalatorie [83,96].

Tutti questi obiettivi possono essere raggiunti grazie a una maggiore integrazione culturale tra medici specialisti e MMG, con i quali è in ogni caso necessario creare dei flussi di lavoro strutturati.

GESTIONE INTEGRATA MMG-SPECIALISTA

Da quanto detto in precedenza, la gestione del paziente con BPCO raggiunge elevati livelli di complessità negli stadi avanzati di malattia allorché, alla marcata compromissione funzionale, si associa l'insufficienza respiratoria, il crescente livello di dispnea con progressione nella ridotta tolleranza all'esercizio fisico e la presenza di comorbidità cardiovascolari, dismetaboliche, neoplastiche e psichiche [10,11,33].

Questo gruppo di pazienti rappresenta una frazione non trascurabile ma, concentrando gran parte della progressiva utilizzazione di risorse economiche, ha un impatto molto pesante sul SSN e richiede una gestione complessa e articolata fra territorio e ospedale [6-8].

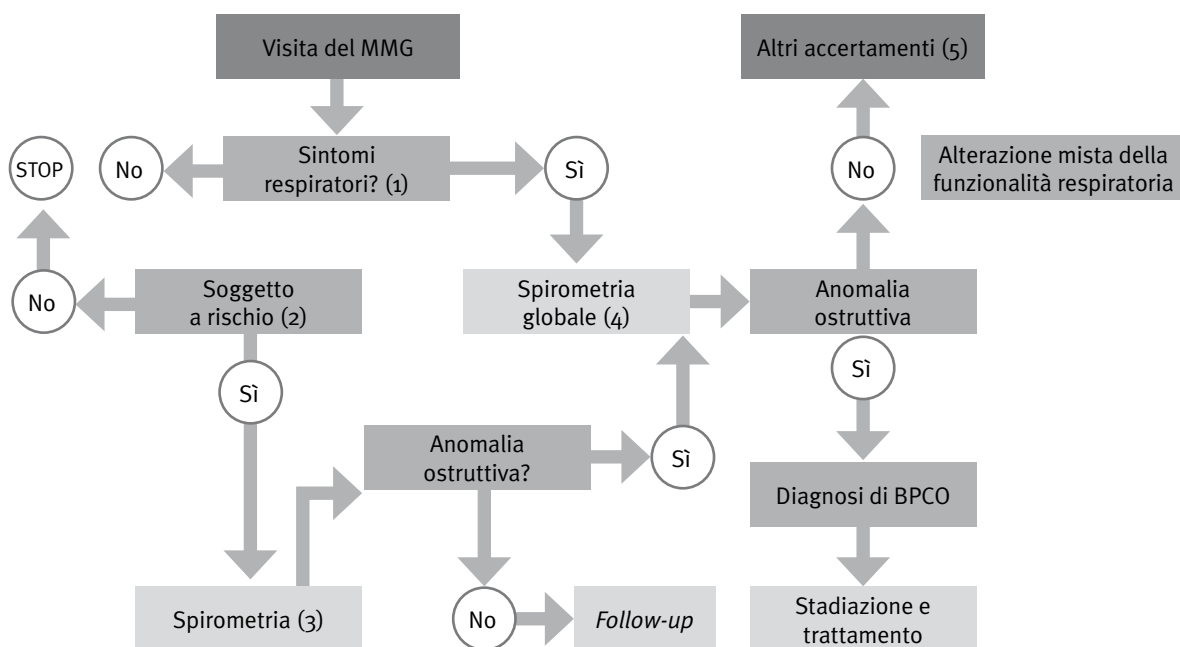
Da qui nasce l'esigenza da parte del gruppo di esperti di proporre e consolidare dei percorsi di integrazione fra specialista pneumologo, medico di medicina generale e altre figure specialistiche, di volta in volta competenti, al fine di migliorare la gestione clinico-diagnostica e terapeutica della malattia. Per ciascuna figura devono essere ben definiti i compiti da svolgere, nell'ambito di un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e appropriato per i diversi livelli di gravità della condizione patologica.

In considerazione dei flussi di pazienti sul territorio, nel sospetto di BPCO, il MMG deve accertare la presenza di sintomi respiratori mediante questionari specifici e dei fattori di rischio mediante carte di rischio assoluto e relativo per esposizioni tabagica e lavorative [79]. Quei soggetti che rispondono almeno ad un requisito clinico con fattori di rischio associati devono essere sottoposti ad esame spirometrico per conferma diagnostica (Figura 4). È auspicabile che lo screening nel sospetto clinico sia attuabile già a partire dall'età di 40 anni, per implementare la ricerca attiva di nuovi casi e che, come anche solo nei casi a rischio si attui una sorveglianza attiva con follow-up annuale. Per questo scopo, il fatto di dotare gli ambulatori dei MMG sul territorio di spirometri accrescerebbe la sensibilità di una diagnostica precoce, come già dimostrato in esperienze territoriali locali dell'area fiorentina ed aretina [42].

Pertanto l'individuazione dei pazienti può avvenire tramite il MMG, che individua tra i propri assistiti quelli con le caratteristiche per la gestione del *team* nei diversi livelli

FIGURA 4

LA SPIROMETRIA NELLA DIAGNOSI DI BPCO



- 1) Ricerca attiva dei sintomi, anche con dei questionari *ad hoc*, ogni anno o ogni due anni in presenza di rischio.
- 2) Uso delle carte di rischio CNR-ISS.
- 3) Spirometria.
- 4) Spirometria globale (con valutazione del volume residuo).
- 5) Per altre malattie respiratorie o altri sistemi.

erogabili o tramite altre figure specialistiche che, rilevando la presenza di soggetti ad alto rischio o già affetti da BPCO, li segnalano direttamente al MMG, il quale a sua volta li invierà allo specialista pneumologo per gli studi necessari alla fenotipizzazione diagnostica e alla stadiazione.

In questo modello integrato al MMG compete la valutazione clinico-anamnestica con misure di spirometria e pulsiossimetria nell'individuazione del paziente BPCO e della sua gravità/complessità, trasferendo allo specialista pneumologo i casi di dubbia diagnosi o complicati per una specifica caratterizzazione fenotipica di secondo livello e per la scelta di un razionale terapeutico appropriato.

Inoltre il MMG si fa garante del monitoraggio clinico e della terapia in cronico ogni 6 mesi, ravvicinando i tempi di follow-up a 2-3 mesi nei casi più gravi con ostruzione bronchiale inferiore al 60%, frequenti riacutizzatori e policomorbidi dove il rischio di instabilità

è più alto e demandando allo specialista pneumologo tutti i casi di riacutizzazioni. In questo contesto sarebbe utile incoraggiare il *counselling* antifumo e la riabilitazione quando necessario a tutti i livelli (Tabella 2).

Tutti i casi di riacutizzazione di BPCO "gravi" e "molto gravi" devono essere ospedalizzati e trattati secondo un modello *standard* ottimale basato su prove di efficacia e, in relazione alla gravità dell'insufficienza respiratoria acuta sviluppata, in strutture pneumologiche dedicate con differenti livelli di cure (Unità di Monitoraggio, Unità di Terapia Intensiva Intermedia Respiratoria, Unità di Terapia Intensiva Respiratoria) oppure in ambito rianimatorio se si configura una condizione di grave e simultanea insufficienza multiorgano (MOF, *Multiple Organ Failure*).

Superata la fase acuta e ottenuta la stabilizzazione delle condizioni cliniche viene programmata la dimissione. Questo rappresenta un punto critico per la continuità assistenziale.

TABELLA 2

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG) E DELLO SPECIALISTA IN UN MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA DELLA BPCO				
PRESTAZIONI	BRONCHITE CRONICA (SENZA OSTRUZIONE) BPCO LIEVE ASINTOMATICA (FEV ₁ /VC <95° E FEV ₁ >80%)	BPCO (FEV ₁ <80%, DISPNEA DA SFORZO, EVENTUALI COMORBILITÀ)	BPCO (FEV ₁ <60%, DISPNEA DA SFORZO, FREQUENTI RIACUTIZZAZIONI E COMORBILITÀ)	BPCO (FEV ₁ <50%, INSUFFICIENZA RESPIRATORIA E COMORBILITÀ)
Follow-up	Annuale	6 mesi	3 mesi	2 mesi
Disassuefazione tabagica	Tutti e/o centro antifumo			
Valutazione clinica (BMI) Questionari	MMG, specialista			
Pulsiossimetria	MMG, specialista			
Spirometria semplice	MMG, specialista			
Visita specialistica	Pneumologo in caso di dubbio diagnostico	Pneumologo		
Spirometria globale	Fisiopatologia respiratoria			
Misura della DLCO		Fisiopatologia respiratoria		
Rx torace	Radiologia			
ECG	MMG, specialista			
ECG-Ecocardigramma		Specialista		
Emogasanalisi arteriosa			Laboratorio specialistico	
6 minute walking test		Laboratorio specialistico		
Saturazione notturna		Laboratorio specialistico		

BMI = indice di massa corporea; DLCO = capacità di diffusione; MMG = Medico di Medicina Generale

È auspicabile che la collaborazione tra specialista ospedaliero e medico curante consenta un'efficace continuità assistenziale con l'implementazione di modelli organizzativi a ciò finalizzati.

In questo contesto ha un ruolo di rilievo la riabilitazione respiratoria che deve costituire parte integrante del trattamento prescritto/piano terapeutico alla dimissione. È di particolare importanza nella fase tardiva di malattia, allorché l'ipotrofia-atrofia muscolare e la difficoltà in un'efficace espettorazione a cui il paziente deve essere adeguatamente istruito, rendono ragione di quel ciclo vizioso che porta inesorabilmente all'inabilità progressiva e all'incremento della mortalità.

Si deve realizzare sul territorio un

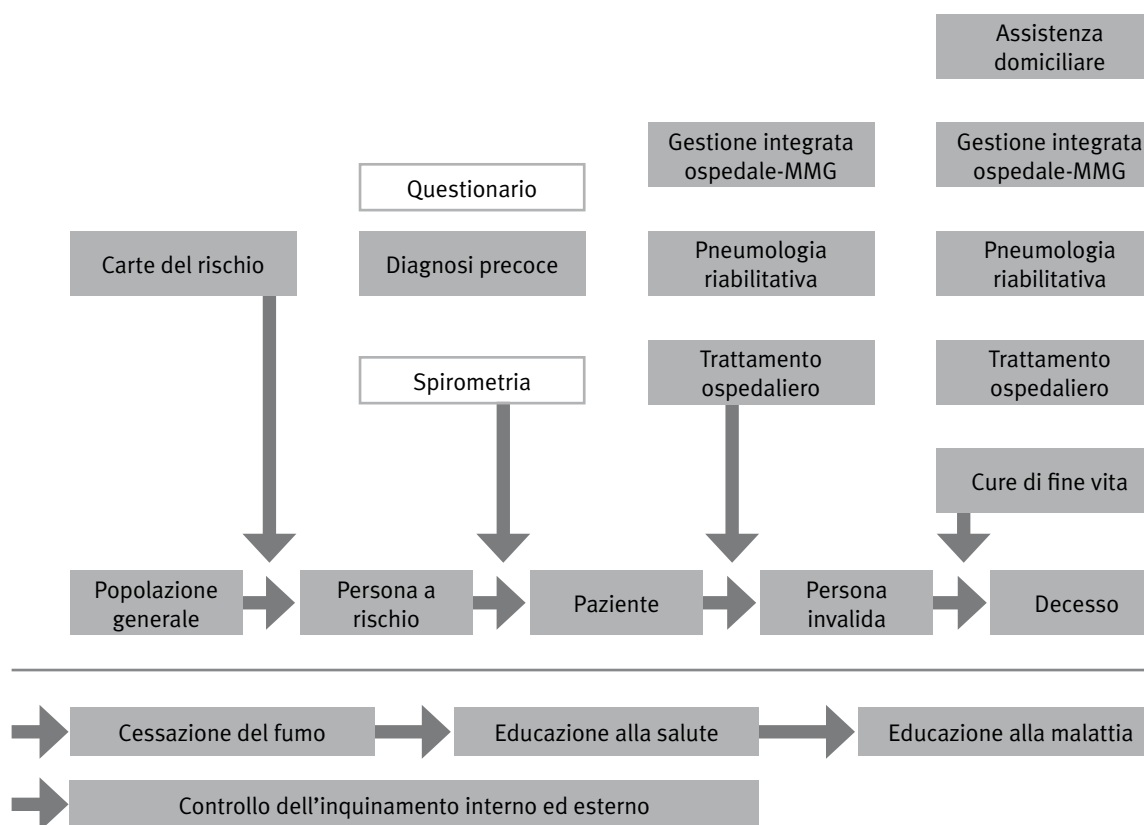
sistema di cure integrate, con possibilità di erogare un'assistenza adeguata anche al di fuori dell'ospedale per acuti e dei reparti di riabilitazione post-acuta.

La continuità delle cure passa obbligatoriamente attraverso la condivisione di sistemi informativi e di dati clinici e amministrativi, l'adozione di sistemi di valutazione tecnologica e di gestione dell'impatto delle nuove tecnologie, nonché l'utilizzo sistematico di *record* e *link* informatici nella gestione dei pazienti.

Nel modello di integrazione proposto per assicurare un'assistenza efficace e appropriata è auspicabile che si costituisca un *team* composto da MMG, medici dedicati alla funzionalità del progetto, pneumologi territoriali, infermieri,

FIGURA 5

MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA DELLA BPCO



fisioterapisti e dietisti (ove possibile anche da psicologi), specificamente qualificati, sulla base di una formazione professionale continua, alla gestione del paziente con malattia cronica, in particolare nel campo della BPCO (Figura 5).

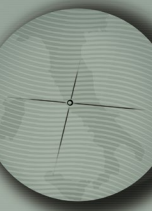
CONCLUSIONI

Attualmente l'attenzione verso la BPCO è in continua crescita, non solo per i riflessi prognostici, ma soprattutto per gli elevati costi socio-sanitari legati alla patologia. L'aspettativa di vita è tuttora significativamente inferiore a quella della popolazione generale, dal momento che questa condizione rappresenta la terza causa di morte in Italia. È una malattia eterogenea per manifestazioni clinico-funzionali, meccanismi patogenetico-morfologici ed evolutività. È sottodiagnosticata perché non si può prescindere dall'esecuzione di una spirometria per una diagnosi precoce, che spesso non viene effettuata se non negli

stadi più avanzati della malattia. Severità del quadro ostruttivo bronchiale, numero e gravità degli episodi di riacutizzazione e comorbilità devono essere sempre attentamente vagliate per una migliore gestione della malattia. È necessaria una valutazione multidimensionale integrata tra medico di medicina generale, pneumologo e altri specialisti per l'inquadramento del paziente al fine di personalizzare e ottimizzare il piano terapeutico per un migliore *management* della malattia.

Le persone con BPCO "grave" e "molto grave", in occasione di riacutizzazioni, devono essere trattate secondo un modello *standard* ottimale basato sulle evidenze e, in relazione alla gravità dell'insufficienza respiratoria acuta, in strutture specialistiche dedicate con differenti livelli di cure (Unità di Monitoraggio, Unità di Terapia Intensiva Respiratoria, Rianimazione).

Superata la fase acuta e ottenuta la stabilizzazione, è auspicabile che la dimissione del paziente venga concordata preliminarmente



con il medico curante per una continuità assistenziale con l'implementazione di modelli organizzativi a ciò finalizzati.

Il cardine della terapia nella BPCO è rappresentato dall'utilizzo dei broncodilatatori (beta 2 agonisti e antimuscarinici), riservando l'uso dei corticosteroidi inalatori in combinazione solo nei casi di patologia grave con frequenti riacutizzazioni. Purtroppo dai dati nazionali emerge un abuso delle terapia inalatoria steroidea combinata per ogni stadio di malattia con i possibili riflessi negativi sulla sicurezza per il rischio di polmoniti. Molta enfasi oggi va rivolta ai nuovi broncodilatatori *long-acting* con durata nelle 24 ore, per la loro maggiore efficacia broncodilatatrice e per la loro monosomministrazione giornaliera con i conseguenti riflessi positivi sia sugli esiti clinici sia sulla *compliance* al trattamento.

A tal proposito, i dati italiani sono sconcertanti riguardo la scarsa aderenza al piano terapeutico dei pazienti sia per la mancata consapevolezza nei confronti della propria malattia sia per la inadeguata informazione circa le tecniche di utilizzo dei device da parte del personale sanitario con possibili riflessi clinici, terapeutici e prognostici. Il MMG, per ruolo e continuità assistenziale, deve essere coinvolto responsabilmente in questo compito educativo nei confronti del paziente perché rappresenta un elemento fondamentale nel promuovere la compliance. Tali informazioni vanno erogate al paziente in occasione dell'impostazione terapeutica, in fase di follow-up, verificando in occasione di ogni visita l'adeguato utilizzo (informazione e formazione) e ogni qualvolta si renda eventualmente necessaria la sostituzione.



Bibliografia

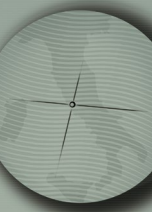
- [1] European Respiratory Society (ERS). The European Lung White Book. www.erswhitebook.org
- [2] Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1034-42.
- [3] Banca dati del SSN. Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del SSN, dicembre 2014. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?lingua=italiano&id=6
- [4] Elaborazione NEBO Ricerche PA su dati ISTAT indagini Multiscopo 2000, 2005, 2010.
- [5] Elaborazione NEBO Ricerche PA su dati Ministero della Salute 2010.
- [6] Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, et al. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir Med* 2007;101:2511-9.
- [7] Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008;102:92-101.
- [8] Dal Negro RW, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S43-S50.
- [9] Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
- [10] Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:435-44.
- [11] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- [12] Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118:1278-85.
- [13] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
- [14] Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
- [15] Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
- [16] Albert P, Agustí A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701-8.
- [17] Gietema HA, Müller NL, Fauerbach PV, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Quantifying the extent of emphysema: factors associated with radiologists' estimations and quantitative indices of emphysema severity using the ECLIPSE cohort. *Acad Radiol* 2011;18:661-71.
- [18] Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:101-30.
- [19] Carlin BW. COPD and associated comorbidities: a review of current diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 2012;124:225-40.
- [20] Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-22.
- [21] Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- [22] Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al; TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003;146:E12.
- [23] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
- [24] Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-74.
- [25] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
- [26] Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29:527-34.
- [27] Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.

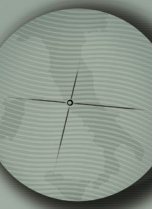
- [28] Ferro TJ, Schwartz DB. Exercise and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: effects of treatment. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005;12:S13-S15.
- [29] Decramer M. Tiotropium as essential maintenance therapy in COPD. *Eur Respir Rev* 2006;15: 51-7.
- [30] Seemungal TA, Donaldson 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;157:1418-22.
- [31] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- [32] Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58:589-93.
- [33] National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2009 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.
- [34] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- [35] Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax* 2010;65:837-41.
- [36] Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
- [37] Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011;20:315-23.
- [38] Dal Negro RW. Terapie farmacologiche per asma e BPCO in Italia: farmacoutilizzazione e stima delle necessità terapeutiche appropriate. in: *La salute del respiro. Fattori di rischio, epidemiologia, costi e impatto sociale delle malattie respiratorie nella realtà sanitaria italiana*. Testi R, Rizzini P, Dal Negro RW, Mangiacavallo A, Viegi G (eds). Franco Angeli, 2009.
- [39] Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.
- [40] Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care* 2006;51:1120-4.
- [41] Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:721-32.
- [42] Dati di confronto 2009-2013 dell'Azienda Sanitaria di Firenze. Consensus conference sull'applicazione del Chronic Care Model nella ASL 10; 2014.
- [43] Miravittles M, Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:185-201.
- [44] Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax* 2010;65:298-302.
- [45] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.com/>
- [46] CAT, COPD Assessment Test. <http://www.catestonline.org/>
- [47] mMRC, Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale. <http://copd.about.com/od/copdbasics/a/MMRCdyspneascale.htm>
- [48] White P, Thornton H, Pinnock H, et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids -Implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013;8:e75221.
- [49] Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012;106:989-97.
- [50] Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007;131:682-89.
- [51] Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92-100.
- [52] Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36.
- [53] Pierre Ernst, Nathalie Saad, Samy Suissa. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Resp J* 2015;45:525-37.
- [54] GINA (Global Initiative for Asthma) and GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD, and asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). A joint project of GINA and GOLD: update 2015. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>
- [55] Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:49.
- [56] Worth H, Chung KF, Felser JM, et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011;105:571-9.
- [57] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
- [58] Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD.

- Drug Healthc Patient Saf 2013;5:49-55.
- [59] Jones PW, Donohue JF, Nedelman J, et al. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res* 2011;12:161.
- [60] Beeh KM, Beier J. The short, the long and the “ultra-long”: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2010; 27:150-9.
- [61] Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:495-506.
- [62] Balint B, Watz H, Amos C, et al, on behalf of the INSURE Study Investigators. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
- [63] Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:329-44.
- [64] Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
- [65] Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) study investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
- [66] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
- [67] Korenblat PE, Hebert J, Gallagher N, et al. NVA237 once daily improves dyspnea and health-related quality of life in patients with COPD: The GLOW2 trial. *ATS* 2012; abstract A2254.
- [68] O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
- [69] Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
- [70] Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD* 2010;7:418-27.
- [71] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- [72] Wang J, Jin D, Zuo P, et al. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.
- [73] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
- [74] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
- [75] Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. *BMC Pulm Med* 2006;6(Suppl 1):S2.
- [76] Hassett R, Meade K, Partridge MR. Enhancing the accuracy of respiratory diagnoses in primary care: a report on the establishment of a Community Respiratory Assessment Unit. *Prim Care Respir J* 2006;15:354-61.
- [77] de Marco R, Accordini S, Antò JM, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:956-63.
- [78] Raghavan N, Guenette JA, O'Donnell DE. The role of pharmacotherapy in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:245-54.
- [79] Agena.n.a.s. Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia nella BPCO; 2013. <http://www.agenas.it/images/agenas/pnlg/BPCO.pdf>
- [80] Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, et al. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013;11:54-65.
- [81] Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-gennaio-settembre-2014>
- [82] Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013;107:1817-21.
- [83] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al; European

- Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-31.
- [84] Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 2008 Jan;31:78-83.
- [85] Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J* 2012;21:208-13.
- [86] Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al; Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri Educational Group. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
- [87] Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 2005;18:264-72.
- [88] Ciciliani A, Wachtel H, Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations. *Respiratory Drug Delivery* 2014;2: 453-6.
- [89] Newman SP, Brown J, Steed KP, et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998;113:957-63.
- [90] Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices (Auckl)* 2011;4:145-55.
- [91] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-43.
- [92] Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2013;107:1481-90.
- [93] Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105:435-41.
- [94] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
- [95] Haughney J, Partridge MR, Vogelmeier C, et al. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling. *Eur Respir J* 2005;26:623-9.
- [96] Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:60.







QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH